

茵陈等六种中药对肝葡萄糖醛酸转移酶的体外诱导作用*

Effects of *Artemisia capillaris* and Other Five Chinese Medicinal Herbs on the Activity of Rat Liver UDP-glucuronyltransferase

刘义 龙盛京 谢云峰
Liu Yi Long Shengjin Xie Yunfeng

(广西医科大学 南宁市滨湖路6号 530021)
(Guangxi Medical University, 6 Binhu Road, Nanning, Guangxi, 530021)

摘要 为了解中药治疗新生儿黄疸是否通过酶的诱导作用,用洋地黄皂甙作为体外肝葡萄糖醛酸转移酶(UGT)诱导的阳性对照物。用Black法测定茵陈(*Artemisia capillaris*)、黄连(*Coptis chinensis*)、大黄(*Rheum officinale*)、黄芩(*Scutellaria baicalensis*)、栀子(*Fructus gardeniae*)及甘草(*Glycyrrhiza glabra*)的水提取物对Wistar大鼠肝匀浆在体外UGT酶诱导作用。结果表明,在体外实验,这6种中药水提取物不能增加大鼠肝细胞中UGT的活性。

关键词 葡萄糖醛酸转移酶 中药水提取物 动物实验 新生儿黄疸

Abstract For making sure that the treatment of neonatal jaundice with Chinese medicinal herbs is whether by induction of enzyme, the induction of Wistar rat liver uridinediphosphate glucuronyltransferase (UDP-GT) in vitro with the water extractives of six Chinese medicinal herbs, *Artemisia capillaris*, *Coptis chinensis*, *Fructus gardeniae*, *Rheum officinale*, *Scutellaria baicalensis* and *Glycyrrhiza glabra* were measured by Black's method. Digitonin was used as a positive enzyme-induced agent. The results showed that there were no difference between these herbs and blank control.

Key words glucuronyltransferase, Chinese medicinal herb water extractive, animal experiment, neonatal jaundice

新生儿黄疸是新生儿期常见病。引起新生儿黄疸的病因很多,但新生儿肝细胞中葡萄糖醛酸转移酶(UGT)活性低下是造成新生儿黄疸,特别是生理性黄疸的重要原因之一^[1]。苯巴比妥,尼可刹米等药物能诱导肝细胞中UGT活性^[2]在临床上已广泛用以治疗生理性黄疸。祖国医学则应用茵陈、栀子、黄连、黄芩、大黄、甘草等中药治疗新生儿黄疸,并取得一定疗效^[3]。中药治疗黄疸是否是通过酶诱导作用,目前尚未见报道,我们通过以洋地黄皂甙在体外能提高UGT活性作为阳性对照物,对6种中药水提取物进行UGT酶活性作用观察。

1 材料和方法

1.1 试剂:胆红素、尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA)为Sigma公司产品。洋地黄皂甙,白蛋白,甘氨酸为国产生化试剂,其余试剂均为国产分析纯试剂。

剂。

1.2 仪器:日本岛津分光光度计。

1.3 样品:茵陈(*Artemisia capillaris*)、栀子(*Fructus gardeniae*)、黄连(*Coptis chinensis*)、黄芩(*Scutellaria baicalensis*)、大黄(*Rheum officinale*)、与甘草(*Glycyrrhiza glabra*)购自南宁医药站,产地不明。分别取样品50g,加250mL双蒸水煮沸15min,过滤。滤渣再用400mL蒸馏水分2次同法处理。合并3次滤液,在水浴锅(85℃)中蒸发至干。收集水提取物固体,置真空干燥器中进一步干燥。用时,用250mmol/L,内含1mmol/L EDTA, pH=7.4的溶液配成6%的供试液。分别取6%的黄连、黄芩和大黄供试液各1mL,混合均匀,构成三黄汤。

1.4 方法:参照Black^[4]氏法略加改动。取Wistar大鼠(150~170g)断头取肝。肝用冰藏的250mmol/L蔗糖,内含1mmol/L EDTA (pH=7.4)溶液洗3次。然后用上述溶液制成10%肝匀浆液,低温放置备用。8支试管分别加10%肝匀浆1mL,然后于第1支试

1994-08-09收稿。

*国家自然科学基金资助项目。

组名 Group	空白对照 Control (blank) A	测试 Test B	ΔE B - A	P A · B
对照物 Control	0.0445 ± 0.00212	0.06875 ± 0.000957***	0.02425	<0.001
2%洋地黄皂苷 2% digitonin	0.0545 ± 0.00495	0.125 ± 0.00283	0.0705*	<0.01
茵陈 <i>Atremisia capillaris</i>	0.0695 ± 0.00212	0.0825 ± 0.00495	0.013	>0.05
甘草 <i>Glycyrrhiza glabra</i>	0.0505 ± 0.000707	0.0515 ± 0.000707	0.001	>0.05
黄连 <i>Coptis chinensis</i>	0.0855 ± 0.00354	0.0895 ± 0.00354	0.004	>0.05
大黄 <i>Rheum officinale</i>	0.0775 ± 0.00212	0.079 ± 0.000	0.0015	>0.05
黄芩 <i>Scutellaria baicalensis</i>	0.076 ± 0.000	0.1015 ± 0.00354	0.0255**	<0.01
栀子 <i>Fructus gardeniae</i>	0.038 ± 0.00283	0.0545 ± 0.00354	0.0165**	<0.05
三黄汤 Mistura three yellow	0.1035 ± 0.00212	0.116 ± 0.00566	0.0125	>0.05

E_{530}^{530} ($\bar{x} \pm s, n = 2$); 三黄汤混合物: 大黄: 黄连: 黄芩 = 1: 1: 1 Compounds of mistura three yellow: *R. officinale*: *C. chinensis*: *S. baicalensis* = 1: 1: 1; * ΔE 洋地黄皂苷: 对照物 $P < 0.02$; * ΔE digitonin: control $P < 0.02$; ** ΔE 对照物: 大黄、黄芩 $P > 0.05$; ** ΔE control: *Coptis chinensis*, *Rheum officinale* $P > 0.05$ *** $n = 4$

管加 1 mL 250 mmol/L 蔗糖溶液 (内含 1 mmol/L EDTA, pH=7.4), 此管作为本底对照管。第 2 支试管加 1 mL 2.0% 洋地黄皂甙作为体外酶诱导的阳性对照管。其余试管加入 6% 的中药供试液 1 mL。混匀, 置于 37 °C 水浴箱孵育 90 min。然后取试管试液 200 μ L (平行做 2 管) 按 Black 氏法加入胆红素、UDPGA 等试剂。其余操作法与 Black 法相同。最后在 530 nm、1 cm 比色皿中测定光密度 (E)。统计方法用 t 试验。

2 结果

6 种中药对肝细胞葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 体外酶诱导作用见表。结果表明, 洋地黄皂甙在实验条件下能使肝匀浆葡萄糖醛酸转移酶活力增强; 与对照物 ΔE 相比 $P < 0.02$, 与文献 [4] 报告相一致。在相同条件下, 茵陈、甘草、黄连、栀子及三黄汤的 ΔE 值都小于对照管的 ΔE 值。黄芩水提物的 ΔE 值虽比对照管略高但无统计学意义 ($P > 0.05$)。栀子与自身对照管值相比, 光密度值有增加, 但 ΔE 与对照管值无统计学上差别。实验结果说明, 在体外急性实验条件下, 以洋地黄皂甙为阳性对照, 这几种中药并无提高肝葡萄糖醛酸转移酶活性的作用。

3 讨论

祖国传统医学称新生儿黄疸为胎黄。早在隋唐时, 孙思邈在《千金方》中就已推荐用茵陈蒿治疗胎黄。近年来, 国内使用以茵陈为主药配合黄芩、栀子、黄连及大黄等治疗新生儿黄疸, 均取得一定疗效^[3]。

1994-07-18 收稿。

其治疗机制为利胆, 但未能进一步验证。

Black 法基本原理是游离胆红素与尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶作用下生成结合胆红素。生成结合胆红素量与葡萄糖醛酸转移酶活性成正比。这样就可以通过测定结合胆红素量来反映葡萄糖醛酸转移酶活性。在一定 pH 条件下, 结合胆红素与重氮试剂生成红色产物, 经萃取后可在 530 nm 处测定光密度 E , 最后以光密度 E 值反映酶的活性。基于这原理在本研究条件下, 这 6 种中药水提取物与三黄汤均未显示有增加酶活性的作用。虽然在 90 min 孵育条件下, 中药并未增加酶活性, 但尚未能排除中药退黄不是通过影响酶活性, 因为临床观察中药退黄疸需要经 2~3 天, 另外临床应用口服苯巴比妥作为酶诱导剂治疗新生儿黄疸, 药起作用亦需 2~3 天诱导期。因此中药是否在体内转化后激活或有酶诱导作用尚需做体内实验证明。

参考文献

- 1 孙庆懿. 生理性黄疸. 见: 金汉珍主编. 实用新生儿学. 北京: 人民卫生出版社, 1990, 147.
- 2 Roy Chowdhury N, Arias IM, Lederstein M et al. Substrates and products of purified rat liver bilirubin UDP-Glucuronyl transferase. *Hepatology*, 1986, 6: 123.
- 3 张宝林, 凌锡森主编. 中医儿科集成. 长沙: 湖南科技出版社, 1991, 153.
- 4 Black M, Billing H, Heirwegh kpM. Determination of bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity in needle-biopsy specimens of human live. *Clinica Chimica Acta* 1970, 29: 27.

(责任编辑: 蒋汉明)