

京尼平苷对地鼠胆固醇结石形成的影响

朱振家, 钱之玉, 包晨颖*

(中国药科大学 药理学教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 目的 观察京尼平苷预防给药对地鼠胆固醇结石形成的影响。方法 用高脂肪高蛋白致石饲料造成地鼠胆固醇结石模型, 阳性对照药物熊去氧胆酸 80 mg/kg 和京尼平苷 50, 100 mg/kg ig, 每天预防给药, 给药 30 d 后作胆囊内容物涂片检查观察地鼠的成石率, 检测胆汁脂类成分计算胆汁成石指数。结果 模型组的成石率为 100%, 成石指数 (LI) 大于 1; 京尼平苷 50 和 100 mg/kg 组的成石率分别为 40% ($P < 0.05$) 和 25% ($P < 0.01$), LI 均小于 1, 熊去氧胆酸组的成石率与 LI 与京尼平苷 100 mg/kg 组相近。结论 京尼平苷对地鼠胆固醇结石的形成可能具有抑制作用。

关键词: 京尼平苷; 胆固醇结石; 胆汁脂类成分; 成石率; 成石指数; 栀子

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)06-0530-03

Effect of geniposide on lithogenesis of cholesterol calculus in gall ducts of syria golden hamsters

ZHU Zhen-jia, QIAN Zhi-yu, BAO Chen-ying

(Department of Pharmacology, Chinese Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210009, China)

Abstract **Object** To study the effect of geniposide in the prophylaxis of cholesterol calculus formation in gall ducts of Syria Golden hamster. **Methods** Experimental hamster models with cholesterol calculus was prepared by feeding lithogenous diet with high content of fat and protein for 30 d with simultaneous administration of geniposide at doses of 50 and 100 mg/kg/d ig or ursodeoxycholic acid as positive control at the dose of 80 mg/kg/d. After the last dosage, the hamsters were sacrificed and their gallstone formation rate were determined by examining the smear of gallbladder content and their lithogenous index (LI) were calculated from the assay of lipid substances in bile such as cholesterol (Ch), bile acids (Bs) and phospholipid (Pl). **Results** The gallstone formation rate in the blank model group, geniposide 50 and 100 mg/kg were 100%, 40% ($P < 0.05$), 25% ($P < 0.01$) respectively, while LI in the blank model group was more than 1, the LI of all other groups were less than 1. **Conclusion** Geniposide may prevent the formation of cholesterol calculus in gall ducts.

Key words geniposide; cholesterol calculus; lipid substances in bile; gallstone formation rate; lithogenous index (LI); *Gardenia jasminoides* Ellis

京尼平苷 (geniposide) 是栀子的主要活性成分之一, 有利胆^[1]、镇痛、保肝^[2]、抗癌^[3,4]和抗染色体畸变^[5]以及改善学习和增强性行为的作用^[6]。本课题组在京尼平苷和西红花苷 (crocin) 的利胆研究中发现京尼平苷能显著降低胆汁中胆固醇的含量^[7]。众所周知, 胆汁中胆固醇含量过饱和是胆固醇结石形成的一个重要原因。本研究以高脂肪高蛋白饲料喂饲地鼠造成胆固醇结石模型, 同时给予受试药物京尼平苷, 观察京尼平苷对地鼠实验性胆固醇结石形成的影响。

1 材料和方法

1.1 动物: 叙利亚金黄地鼠 50 只 (购于中国科学院

兰州生物制品研究所), 体重 (70±20) g, 雌雄各半, 随机均分成 5 组: 正常组, 模型组, 阳性药熊去氧胆酸 (UDCA) 80 mg/kg 组, 京尼平苷 50 和 100 mg/kg 组, 每组 10 只。

1.2 药品和试剂: 京尼平苷 (栀子提取物, 本室自制, 含量 85.7%), UDCA 片 (上海九福药业公司, 批号: 991001), 乳酪 (购于上海光明乳业有限公司), 胆固醇 (南京生化制药厂提供), VitB₁₂ (南京北星牧业有限公司提供), 浓缩鱼肝油 (上海东海制药厂提供), 精制糖和平衡盐 (市售), 胆固醇、胆汁酸和胆红素测试试剂盒 (南京聚力生物医学工程研究所提供)。

1.3 饲料配制:致石饲料的配制参考文献^[8],蔗糖-乳酪(1:2)为基本成分,另加胆固醇 0.2%,食盐 3%,Vit B₁₂0.1%,浓缩鱼肝油 0.4%。先将蔗糖和食盐加适量水温火煮至完全溶解,加入粉状的乳酪,在高速分散器上成糊(80 000 r/min, 30 s),再加入胆固醇 Vit B₁₂和浓缩鱼肝油,拌匀,4℃保存,备用。普通饲料由兰州生物制品研究所提供,两种饲料的营养成分见表 1。

表 2 两种饲料的营养成分 (%)

成分	普通饲料	致石饲料
碳水化合物	64	33
蛋白质	12	18
脂肪	7	44
维生素	0.3	0.6
无机盐	1.7	4.2
胆固醇	-	0.2
纤维素 15	15	-

1.4 模型制备:各组地鼠每只均按 7 g/d 进食。正常对照组饲料喂普通饲料,其余各组均 ig 2 g 致石饲料糊,每日 3 次。给药组还每天分别 ig 相应剂量的药物,各组地鼠雌雄分笼,(20±5)℃,每周日光浴 1 次,连续喂养 30 d。最后一次给药后,地鼠禁食 12 h 摘眼球取血 2 mL,立即剖取胆囊,毛细管吸取胆汁,并作胆囊内容物涂片。

1.5 观察项目:①肉眼观察地鼠的一般情况及成石率。②光镜检查结石涂片,用显微量尺计数结石的数量和大小。③测定胆汁中总胆固醇(Ch)、总胆汁酸(Bs)和卵磷脂(PL)的含量。胆汁中 Ch 由南京聚力生物医学工程研究所测定,Bs 由南京钟阜医院运用生化自动分析仪测定,PL 由作者按药理实验方法学记载的方法测定。

2 结果

2.1 一般情况:饲养后期,模型组地鼠懒动、皮毛稀疏无光泽。UDCA 和京尼平苷组也有类似表现,但出现时间晚,程度较轻。正常组则无上述改变。

2.2 成石情况:地鼠胆囊壁透明,有结石的胆汁浑浊,肉眼可见褐色结石,无结石的胆汁澄清。京尼平苷 50 和 100 mg/kg 组的成石率均明显的低于模型组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$) (京尼平苷 100 mg/kg 组在实验中期死亡 2 只,作胆囊内容物检查未发现结石)。各组地鼠结石成石率见表 2。

2.3 结石形状:光镜下结石多呈卵圆形,墨绿色。每只地鼠结石不等,最多的有 388 颗,最少的仅 87 颗。结石大小不一,最大直径 0.3 mm,大多数结石直径小于 0.05 mm,治疗组结石一般较少,其中直径大于 0.1 mm 的巨大结石明显少于模型组(表 3)。在

治疗组较大结石周围,可见许多小结石和胆固醇结晶,排列不规则。

表 2 各组地鼠成石率的比较

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	成石动物数	成石率 (%)
正常	-	10	1	10*
模型	-	10	10	100
京尼平苷	50	10	4	40
	100	8	2	25*
UDCA	80	10	2	20*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表 3 各组地鼠巨大结石比例比较

组别	剂量 (mg/kg)	巨大结石比例 (%)
正常	-	0.6±1.6*
模型	-	10.5±5.0
京尼平苷	50	8.2±9.2
	100	3.1±4.2*
UDCA	80	2.6±3.7

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2.4 胆汁脂类成分和成石指数:地鼠胆囊容积仅 50 μL,胆汁量很少。因此将每组地鼠胆汁合并到一起测定。各组胆汁脂类含量测定结果见表 4,并根据 A-S 公式^[9],计算成石指数(LI)。

$$LI = \frac{\text{胆汁中胆固醇实测值 (mmol/L)}}{\text{理论上可溶解的胆固醇值 (mmol/L)}}$$

式中分母以 $Y = 0.48 + 37.3X - 74.4X^2 + 0.88X^3$ 算出, X 为 PL/(PL+BS)值(PL, BS 均为实测值)。

表 4 京尼平苷对地鼠胆汁 Ch、Bs、PL 含量和胆汁 LI 的影响

组别	剂量 (mg/kg)	Ch (mmol/L)	PL (mmol/L)	Bs (mmol/L)	LI
正常	-	0.75	4.31	61.87	0.29
模型	-	7.80	23.41	56.24	1.55
UDCA	80	2.75	44.35	80.21	0.63
京尼平苷	50	4.34	24.02	63.89	0.85
	100	2.17	55.43	83.47	0.61

与正常组比较,模型胆汁 Ch 升高, Bs 降低, PL 也升高, LI > 1, 正常组 LI 为 0.29。与模型组比较, UDCA 组胆汁中 Ch 降低, PL 和 Bs 升高, LI 为 0.63, 京尼平苷 50 和 100 mg/kg 组的脂类成分变化与 UDCA 组类似, LI 均小于 1。

3 讨论

致石饲料热卡量高,其中含糖 33%,蛋白质 18% 和脂肪 44%,胆固醇含量并不高(约 0.2%)。由于致石饲料热卡量多于机体所需,肝脏和肠道等组织即可从葡萄糖合成大量胆固醇。地鼠进食致石饲料 2~15 d,肝脏 HM GC Co A 还原酶(3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶——肝脏合成胆固醇的限速酶)的活性增高^[10]。脂蛋白携带肝外、肠道等组织合成

的胆固醇入肝,使胆固醇分泌增多,超过胆汁负荷能力,以结晶态析出的胆固醇受成核因素的作用而形成胆固醇结石。因此致石饲料通过内源性胆固醇合成增加诱使胆固醇结石形成。

胆固醇结石的形成与胆汁中胆固醇的含量以及溶解胆固醇的胆酸和卵磷脂浓度有关。Small总结了三者关系,提出了以成石指数(LI)判定胆汁的成石趋向,LI大于或等于1,表明胆汁中胆固醇呈过饱和状态或恰饱和状态,有成石趋向,LI小于1,则反之。京尼平苷组胆汁中胆固醇含量低于模型组,LI也小于1,表明京尼平苷能降低胆汁胆固醇含量,减少成石趋向。胆结石的形成过程首先是由过饱和的胆固醇形成结晶,结晶聚集成微小结石,后者再逐渐聚集成较大的结石。在成石之前,胆固醇结晶是可逆的,即使有微小结石形成也易于从胆道中自然排出。胆石涂片镜检发现UDCA组和京尼平苷100 mg/kg组中巨大结石明显减少,在其周围有许多微小胆固醇结晶,表明京尼平苷抑制胆固醇结晶聚集,降低胆囊结石的成石率。京尼平苷能降低胆汁中因高热量饮食而升高的胆固醇,抑制地鼠胆固醇结石的形成。有文献报道京尼平苷能显著降低化学毒物D-GalN(D-氨基半乳糖)致肝损伤大鼠的血清总胆固醇水平^[11]。这些研究揭示京尼平苷的作用靶点可能是胆固醇,但京尼平苷如何影响胆固醇的代谢还有待深入研究。

参考文献:

- [1] Masatoshi H. Pharmacological studies of *Gardeniae fructs* I. Effects of geniposide and genipin on the biliary excretion, the gastric juice contraction, and other pharmacological actions [J]. Yakugaku Zasshi, 1974, 94 (2): 157-162.
- [2] Wang C J. Suppressive effect of geniposide on the hepatotoxicity and hepatic DNA binding of aflatoxin B1 in rats [J]. Cancer Lett, 1991, 60(2): 95-102.
- [3] Lee M J. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-caused tumor promotion in benzo [a] pyrene-initiated CD-1 mouse skin by geniposide [J]. Anticancer Res, 1995, 15 (2): 411-416.
- [4] Hsu H. Comparison of geniposide and geniposidic acid on antitumor and radioprotection after sublethal irradiation [J]. Cancer Lett, 1977, 113 (1-2): 31-37.
- [5] Nakamura T. Antimutagenicity of Tochu tea (an aqueous extract of *Eucommia ulmoides* leaves): The clastogen suppressing effects of Tochu tea in CHO cells and mice [J]. Mutat Res, 1997, 388 (1): 7-20.
- [6] Imai T. Effects of Iridoids on sex-and learning-behaviors in chronic stressed mice [J]. Yakuga Zasshi, 1988, 108 (6): 572-585.
- [7] 朱振家,钱之玉,陆莉华,等. 梔子提取物京尼平苷和西红花苷利胆作用研究 [J]. 中草药, 1999, 30 (11): 841-843.
- [8] 赵俊宏,马 骋. 茵陈蒿汤加味对地鼠胆石症并发胃炎的防治作用 [J]. 南京中医学院学报, 1992, 8 (4): 221-222.
- [9] Admirand W, Donald M S. Physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man [J]. J Clin Invest, 1968, 47 (5): 1043-1052.
- [10] Ginsberg R, Duane W C. Hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity in hamsters on lithogenic diet [J]. J Lab Clin Med, 1977, 89(5): 928-936.
- [11] Kim G. Protective effects of geniposide and extract of korean *Gardeniae fructs* on hepatic injury induced by toxic drugs in rats [J]. Saengyak Hakhoehi, 1994, 25 (4): 368-380.

炎痛平颗粒的抗炎镇痛作用实验研究

杨宇杰¹,王春民^{2*}

(1. 承德医学院 机能教研室,河北 承德 067000; 2. 承德中药集团有限责任公司,河北 承德 067000)

摘 要:目的 观察炎痛平颗粒的抗炎镇痛作用。方法 采用角叉菜胶致大鼠足趾肿胀法和二甲苯致小鼠耳肿胀法研究炎痛平颗粒的抗炎作用,热板法和扭体法研究炎痛平颗粒的镇痛作用。结果 炎痛平颗粒能显著抑制大鼠足趾肿胀和小鼠耳肿胀,延长小鼠的痛反应时间,减少扭体鼠数和扭体次数。结论 炎痛平颗粒具有较强的抗炎镇痛作用,且呈明显的量效关系。

关键词: 炎痛平颗粒;抗炎;镇痛

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)06-0532-03

Studies on analgesic and anti-inflammatory effects of YANTONGPING INSTANT GRANULE

YANG Yu-jie¹, WANG Chun-min²

(1. Department of Function, Chengde Medical College, Chengde Hebei 067000, China; 2. Chengde Chinese Materia

* 收稿日期: 2000-12-25

作者简介: 杨宇杰,女,31岁,河北承德人,讲师。1991年毕业于承德医学院医学专业,学士学位,主要从事新药药效学研究。