

# The Influence of Ginkgo Leaf on Hepatic Function of Patients Endemic Arsenism

# 银杏叶片对地方性砷中毒患者七项肝功能指标的影响

YANG Guang-hong<sup>1</sup>, ZHANG Ai-hua<sup>1\*</sup>, HE Jiang<sup>1</sup>, HUANG Xiao-xin<sup>2</sup>, REN Yu-jiang<sup>2</sup>, DONG Xue-xin<sup>2</sup>, HE Yun<sup>2</sup>, ZHAO Zhuan-di<sup>1</sup>  
(1. School of Public Health, Guiyang Medical College, Guiyang, 550004, China; 2. The 44th Hospital of PLA, Guiyang, 550009, Guizhou, China)

杨光红<sup>1</sup>/张爱华<sup>1\*</sup>/何江<sup>1</sup>/黄晓欣<sup>2</sup>/  
任渝江<sup>2</sup>/董学新<sup>2</sup>/何云<sup>2</sup>/赵转地<sup>1</sup>  
(1. 贵阳医学院公共卫生学院, 贵州 贵阳 550004;  
2. 解放军第44医院, 贵州 贵阳 550009)

**【摘要】**背景与目的: 探讨银杏叶片对地方性砷中毒(地砷病)患者七项肝功能指标的影响并初步分析其作用机制。材料与方法: 用生化法测定银杏叶片治疗前后地砷病患者血清中七项肝功能指标。结果: 银杏治疗前患者血清总蛋白(Total protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)含量及胆碱酯酶(Choline esterase, CHE)活性均显著低于正常对照组( $P < 0.01$ ),  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT)活性则明显高于正常对照组( $P < 0.01$ ); 丙氨酸氨基转移酶(Glutamic pyruvic transaminase, ALT)、总胆红素(Total bilirubin, TBil)及直接胆红素(conjugated bilirubin, DBil)差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。银杏治疗后患者血清中的TP、ALB含量及CHE活性较治疗前显著升高,  $\gamma$ -GT活性则明显降低( $P < 0.01$ ); ALT、TBil及DBil 3项指标在治疗前后未见明显变化( $P > 0.05$ )。结论: 银杏叶片对地砷病患者肝功能的损害有一定的改善作用; TP、ALB、CHE和 $\gamma$ -GT 4项指标在砷致肝损害的诊断及疗效观察中有一定的参考价值; 银杏叶片改善地砷病患者肝功能的作用机制可能与其促进肝细胞修复、抑制脂质过氧化过程和保护肝合成功能等有关。

**【关键词】**银杏叶片; 地砷病; 肝功能; 影响

中图分类号: R599.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-616X(2006)03-0227-03

**【ABSTRACT】** BACKGROUND & AIM: To explore the influence and the mechanism of Ginkgo leaf tablet on hepatic function of patients with endemic arsenism. MATERIAL AND METHODS: Biochemical methods were used to measure the levels of seven hepatic biochemical markers of patients with arsenism before and after treatment. RESULTS: Compared with the normal control group, serum total protein (TP) and albumin(ALB), choline esterase(CHE) levels were significantly lower,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase( $\gamma$ -GT) was obviously higher( $P < 0.01$ ) in the patients before treatment. Glutamic pyruvic transaminase(ALT), total bilirubin(TBil) and conjugated bilirubin(DBil) didn't show evident changes ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of TP, ALB and CHE significantly increased, whilst  $\gamma$ -GT obviously decreased ( $P < 0.01$ ). ALT, TBil and DBil didn't show obvious changes( $P > 0.05$ ). CONCLUSION: Ginkgo leaf had certain effects in improving arsenism patients' hepatic function. TP, ALB, CHE and  $\gamma$ -GT were useful markers value in the diagnosis and monitoring treatment. The mechanisms of Ginkgo leaf may be related to promoting liver cell repair, anti-oxidative damage and protecting hepatic synthetic function.

**【KEY WORDS】** Ginkgo leaf; arsenism; hepatic function; influence

地方性砷中毒病(简称地砷病)是一种严重危害人体健康的全身性疾病, 临床表现为皮肤和肝脏损害为主的多系统多脏器损害, 肝硬化腹水是其主要的死因之

一<sup>[1]</sup>。因此地砷病肝损害的防治已成为人们关注的焦点, 但目前尚无理想的治疗药物及措施。银杏叶片内含银杏内酯、黄酮类化合物、多种微量元素及氨基酸等活性成

收稿日期: 2005-10-20; 修订日期: 2005-12-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 30460123)

作者简介: 杨光红(1975-), 女, 贵州省贵阳人, 讲师, 硕士, 研究方向: 遗传毒理学

\* Correspondence to: ZHANG Ai-hua Tel: 86-851-6908908, E-mail: aihuag@yaho.com.cn

分,具有抗氧化、扩张血管、抑制血小板活化因子(PAF)等作用<sup>[2]</sup>。根据银杏的药理作用并结合砷中毒慢性肝损伤的病理生理改变,本研究将银杏叶片应用于地砷病肝损伤患者,选择临床肝病诊断中较常用的及本室既往研究筛选出的肝功能指标<sup>[3-5]</sup>进行检测,以观察及评价银杏叶片对砷中毒慢性肝损伤的作用并初步分析其作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 调查点的选择** 贵州省某燃煤型砷中毒重病区。

### 1.2 调查对象及分组

追踪调查本室 1998 年至今的砷中毒观察对象,并参照职业性中毒性肝病诊断标准(GBZ59-2002)筛选出以肝损伤为主的病人 35 例作为观察对象(排除有嗜酒史、肝损伤药物接触史、病毒性肝炎史等所致慢性肝损伤的病人),按临床常用方法给予银杏叶片(简称银杏)口服治疗 3 个月,期间未予其它药物治疗。

另选 12 km 以外非燃用高砷煤、临床检测无异常并经过其它条件均衡性检验后的 22 例居民作正常对照组。

### 1.3 药品及用药方法

药品 银杏叶片:扬子江制药有限公司生产,每片

40 mg,含银杏内酯 2.4 mg,银杏总黄酮 9.6 mg。

服药方法 银杏叶片 120 mg(3 片),口服,3 次/d,共 3 月;由专职医护人员在当地进行集中治疗。

### 1.4 样品采集

分别收集银杏治疗前、后患者及正常对照组的清晨空腹静脉血 5 ml,室温静置 1~2 h 后离心(3 000 r/min)15 min,取上清于 EP 管,-85 °C 冷冻保藏备用。

### 1.5 试剂来源

所用试剂盒均来源于南京建成生物工程研究所,测定均按试剂盒说明书进行。

### 1.6 统计学方法

用 SPSS 11.0 统计软件进行方差分析、*t* 检验及配对 *t* 检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 银杏治疗前后地砷病患者血清 TP、ALB、TBil 及 DBil 的测定结果

银杏治疗前患者血清中 TP 及 ALB 含量均显著低于正常组( $P < 0.01$ ),TBil 及 DBil 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前比较,银杏治疗后患者血清中的 TP、ALB 均明显升高( $P < 0.01$ );TBil 及 DBil 亦无显著性变化( $P > 0.05$ )。(表 1)

表 1 银杏治疗前后地砷病患者血清中 TP、ALB、TBil 及 DBil 的测定结果

Table 1 The levels of TP、ALB、TBil and DBil in the serum of endemic arsenism patients before and after therapy with Ginkgo

Group	n	TP( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ALB( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	A/G	TBil( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	DBil( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
Control	22	70.40 ± 7.40	49.78 ± 8.97	2.4	12.95 ± 2.52	5.38 ± 0.97
Before treatment	35	38.77 ± 8.52**	28.71 ± 10.12**	2.9	12.32 ± 7.42	4.69 ± 4.32
After treatment	35	53.76 ± 18.78▲▲	44.33 ± 11.40▲▲	4.7	11.39 ± 5.11	3.48 ± 2.67

Note: Compared with the normal control group: \*\*  $P < 0.01$ ; Comparing between treatment and before treatment ▲▲  $P < 0.01$ .

### 2.2 银杏治疗前后地砷病患者血清中 $\gamma$ -GT、ALT 及 CHE 的测定结果

银杏治疗前患者血清中  $\gamma$ -GT 活性显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ),CHE 活性则明显低于正常对照组( $P < 0.01$ ),ALT 与对照组无明显差异( $P > 0.05$ );与治疗前比较,银杏治疗后患者血清中的  $\gamma$ -GT 活性显著降低( $P < 0.01$ ),CHE 活力明显升高( $P < 0.01$ );ALT 治疗前后差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(表 2)。

表 2 银杏治疗前后地砷病患者血清中  $\gamma$ -GT、ALT 及 CHE 测定结果

Table 2 The levels of  $\gamma$ -GT、ALT and CHE in the serum of endemic arsenism patients before and after therapy with Ginkgo

Group	n	$\gamma$ -GT(U/L)	ALT(karmen)	CHE(U/mL)
Control	22	32.34 ± 15.85	15.01 ± 8.51	54.99 ± 2.02
Before treatment	35	74.89 ± 65.10**	16.00 ± 10.44	37.23 ± 10.21
After treatment	35	43.25 ± 27.85▲▲	15.33 ± 14.99	49.02 ± 8.15▲▲

Note: Compared with the normal control group: \*\*  $P < 0.01$ ; Comparing between treatment and before treatment: ▲▲  $P < 0.01$ .

## 3 讨论

所调查的贵州省某燃煤型砷中毒病区为世界罕见的燃煤型砷中毒重病区,病区患者长期吸入砷污染之空气和食用砷污染之食物引起蓄积中毒,从而造成多系统、多器官损害。肝脏是砷的主要靶器官之一,当砷进入体内以后,主要分布在肝脏<sup>[6]</sup>,并在肝细胞内线粒体中蓄积,引起线粒体功能紊乱,进而引起肝细胞变性坏死、肝组织纤维化<sup>[7]</sup>,最终可导致肝硬化或肝癌。燃煤型砷中毒肝损害较之饮水型更加严重,肝硬化腹水、肝癌已成为该病区主要的死因。因此,保护肝功能、寻找经济、高效的药物成为地砷病防治的重要目标。

本研究对银杏治疗前后地砷病患者的肝细胞损伤(ALT、CHE、 $\gamma$ -GT)、肝脏合成(TP、ALB)及排泄功能(TBil、DBil)等方面的指标进行了检测。结果发现:治疗前患者的血清中 TP、ALB 含量较正常对照组明显降低

( $P < 0.01$ ), 提示长期砷接触可使肝脏的合成功能障碍。作为反应肝损伤的血清酶类, CHE 是慢性肝损伤时的敏感指标, 当肝细胞受损(变性坏死, 纤维和结缔组织增生)时, 可影响 CHE 的合成, 导致血清 CHE 活性的降低;  $\gamma$ -GT 主要来自肝脏, 对于反应肝细胞损害具有较强的特异性。实验中治疗前 CHE 活性较正常对照组明显降低( $P < 0.01$ ),  $\gamma$ -GT 活性则显著升高( $P < 0.01$ ), 表明患者存在明显的肝细胞受损, 导致较为严重的肝功能损害。在给予银杏治疗 3 个月后, 患者血清中的 TP、ALB 含量及 CHE 活性较治疗前明显升高 ( $P < 0.01$ ),  $\gamma$ -GT 活性则显著下降 ( $P < 0.01$ ), 提示银杏可促进燃煤型砷中毒患者受损的肝细胞修复, 恢复其肝脏合成功能, 对砷致肝损害具有较好的保护作用。血清中 TP、ALB、CHE 和  $\gamma$ -GT 4 次指标在砷致肝损害的诊断及疗效观察中有一定的参考价值。

此外, 本实验结果发现: 治疗前组及治疗组的白蛋白/球蛋白比值 (A/G) 均超出正常范围 (1.5~2.5), 分别达 2.9 及 4.7。考虑原因可能为: 病区经济落后, 患者营养状况很差, 长期营养不良导致血清球蛋白含量明显下降<sup>[8]</sup>(球蛋白含量分别为 10.06 及 9.43); 由于治疗前砷中毒患者的肝脏合成功能障碍, 白蛋白合成明显减少, 故 A/G 比值波动不大 (2.9); 而在给予银杏治疗后, 其肝脏合成能力恢复使白蛋白含量升高, 球蛋白仍维持在较低水平, 故 A/G 比值升高 (4.7)。

血液中胆红素是衰老红细胞分解破坏的产物, 通过胆红素的测定可以反映肝胆系统胆红素代谢的功能状态, 本研究未观察到 TBil、DBil 含量在正常对照组、银杏治疗前、后 3 组间有统计学意义的改变。鉴于地砷病患者 TBil、DBil 的检测相关报道较少, 故其变化情况还有待于继续观察。ALT 虽作为临床常用肝损伤诊断的酶学指标, 在本研究中未观察到银杏治疗前后地砷病肝损伤

患者的显著变化, 结合本室既往研究结果<sup>[5]</sup>提示 ALT 在砷致肝损伤的疗效评价中实际意义不大。

根据银杏叶片富含银杏黄酮及银杏内酯等活性成分及药理作用, 结合 TP、ALB、CHE 和  $\gamma$ -GT 4 项指标的临床意义, 推测银杏叶片改善地砷病患者肝功能的作用机理可能与其促进肝细胞修复、抑制脂质过氧化过程和保护肝脏合成功能等有关。

(致谢: 本研究得到解放军 44 医院、调查区的县卫生局、县雨樟镇医院及我院 2000 级本科毕业实习生张敏、唐柳霞、张然、罗佩香同学等多方支持和帮助, 在此表示衷心的感谢!)

## 参考文献

- [1] 黄晓欣, 张爱华, 杨大平, 等. 燃煤型砷中毒患者临床特征、多系统损害及其意义 [J]. 中国地方病学杂志, 2002, 21(6): 490-492.
- [2] 邓永强, 赫慧, 王免. 银杏叶及其提取物药理作用研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2004, 13(1): 10-12.
- [3] 徐克成. 肝功能试验的评价 [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(1): 1-3.
- [4] Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Laboratory evaluation of the patients with liver disease [M]. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology. 4th ed.* Philadelphia: Saunder, 2003. 661-708.
- [5] 杨大平, 张碧霞, 张爱华, 等. 燃煤型砷中毒患者某些生化指标的检测及临床意义 [J]. 中国地方病学杂志, 1999, 18(1): 432-435.
- [6] 朱建华, 王祥朴. 砷在砷中毒性肝脏内的亚细胞水平的分布 [J]. 中国现代医学杂志, 1997, 7(2): 40-41.
- [7] 蒙山, 曲德英, 张树球, 等. 海福口服液保护砷中毒小鼠肝脏的病理学观察 [J]. 中国地方病学杂志, 2005, 20(1): 12-13.
- [8] 杨玉林, 贺志安. 肝脏疾病实验诊断: 蛋白质检验 [M]. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社出版, 1996. 72-75.

## 小鼠(Mouse)遗传命名规则(5)

引自《ILG 遗传命名指南》

### 等位基因

等位基因的命名通常是在基因座的名称后加上斜体上标, 如: *Gpil*<sup>a</sup>; 对于尚未克隆到的突变, 其突变等位基因的符号与基因符号相同。

对于那些通过突变表型发现并克隆到的基因, 或以前命名过的候选基因中出现的一些基因的命名方法是在结构基因的名称和符号后加上表示突变表型的斜体上标来表示, 如  $\textcircled{a}$  *Tyr* 基因的 *chinchilla* 突变体命名为 *Tyr*<sup>ch</sup>;  $\textcircled{b}$  *Mgf* 基因的 *steel* 突变体命名为 *Mgf*<sup>st</sup>。

仅通过表型认识的野生型等位基因(还未被克隆)用带有上标为“+”表示(基因符号作为上标), 如: *whirler* 基因的野生型基因命名为 +<sup>wh</sup>。

野生型回复突变等位基因(revertant alleles to wild type)的命名是在等位基因名称后的上标中加上“+”表示, 如: *Tyr* 基因的白化(albino)突变的回复突变命名为 *Tyr*<sup>c+</sup>; *Mya5a* 基因的稀释(dilute)突变的回复突变命名为 *Mgfd*<sup>+2j</sup>。

