

五仁醇对慢性肝炎的远期疗效观察

哈尔滨医科大学医学二系传染病教研室 姚 楨

1977年,我们发表了《五仁醇对慢性肝炎的临床疗效观察》一文(以下简称“前报”),报告了应用五仁醇治疗慢性肝炎的经验。从近期(疗程期间及疗程后3个月内)效果看,本药对患者的症状、体征和血清谷丙转氨酶(SGPT)都可显示一定程度的影响,综合评价有效率为74%,其中显效率40.2%,与对照组(不服用五仁醇及含五味子成分之一切药物,仅给以多种维生素及肝精等保肝药)12.2%相比为显著($P<0.05$)^[1]。本文报告对“前报”有效病例于停药2.5~3年期间的随访结果,以评价五仁醇对慢性肝炎的远期临床疗效。

观察方法

一、观察病例:复查“前报”五仁醇组和对照组病例近期疗效判为有效且在随访期间内不曾接受任何治疗者,计包括五仁醇组36例中之27例和对照组18例中之14例。

二、效果判定方法:参考“前报”所列标准。

远期疗效复查结果

由附表可见,五仁醇组近期有效病例的远期复发率为59.3%,与对照组(64.3%)相比,差异不显著($\chi^2=0.1$, $P>0.7$)。单以保持“痊愈”状态病例的数率来看,五仁醇组更低于对照组。

讨论与总结

五仁醇是北五味子(*Schisandra chinensis* [Turcz.] Baill)核仁的乙醇提取物。制剂中,五味子乙素含量占总成分之50%以上。在本药的应用效果中,值得特别提出的是降SGPT作用。其特点是,对迁延性肝炎的降酶效果最

附表 五仁醇组与对照组近期有效病例的远期疗效随访结果

组别	总例数	远 期 疗 效*		
		痊 愈	稳 定	恶 化
五仁醇组	27	3 (11.1%)	8 (29.6%)	16 (59.3%)
对 照 组	14	2 (14.3%)	3 (21.4%)	9 (64.3%)

* 远期疗效标准:①痊愈:症状及体征阴性,SGPT正常,肝功能无异常改变;②稳定:症状轻微,体征稳定(无进展),SGPT正常,肝功能无异常改变;③恶化:具有较明显的症状和体征,SGPT升高,肝功能异常

为显著,降酶率可达98%;降酶率与降酶速度同病程、高SGPT史以及同用药前检值水平之间并无明显相关;迁延性肝炎病例的降酶速度远较慢性活动性肝炎者为快($P<0.05$)。此外,还观察到服药期间休息对于保证降酶是一个必要的条件;对于失眠的疗效同降酶效果之间呈有明显相关,在失眠疗效良好的病例中,降酶效果佳者占90%以上,而无效例之近半数其降酶效果亦劣。由这些特点来看,五仁醇的降酶作用机制可能包括它有助于受损肝细胞的恢复(促进肝细胞再生、药酶诱导,从而增强肝脏的解毒能力,促进肝糖原之生成)和它有利于调节整体(对中枢神经系统的抑制作用)以发挥保肝(主要是功能的)作用这两个方面。

对五味子进行一系列的药理学研究发现,五味子乙素和其它六种单一成分(甲素、丙素、醇甲、醇乙、酯甲、酯乙)均能在不同程度上使四氯化碳引起的高SGPT降低。病理学观察也见到,这些成分能或多或少地减轻肝细胞损伤,但与降酶能力不呈平行。进一步研究表明,五味子的这些成分又能降低肝组织SGPT的活性,其原因可能是对此酶暂时性的可逆性抑制。抑制SGPT活性能力约与可的松相当,但由于在去肾上腺小鼠仍有此效能,故其作用

不是通过影响体内垂体-肾上腺系统。看来,五味子有效成分的降 SGPT 作用部分地可能是由于对肝内此酶的抑制⁽²⁾。

有报告称,经五味子治疗后的肝细胞内质网病变轻或可保持完整⁽³⁾。又有谓,五味子治疗可使核酸、一般蛋白质、碱性蛋白质和结合硫氢基化合物的组化反应明显增强,证实保护作用是通过促进肝细胞内蛋白质合成代谢而有助于线粒体恢复和再生⁽⁴⁾。

我们在“前报”中曾经指出,于五仁醇治疗过程中,观察到2例肝脏增大,症状却呈缓解,肝功恢复或保持正常,SGPT下降复常,综合疗效显著;于完成4~6个疗程后4个月复查,肝脏仍稍大,但肝功无异常,一般状态良好,参加正常劳动。近有实验报告,认为五味子乙素对药酶诱导作用引起的肝脏增大,主要系肝实质细胞体积增大,同时伴有细胞增生。此似非病理性损害的表现,而是由于诱导药酶同时出现的肝细胞肥大的表现。五味子乙素能增强肝脏蛋白质和糖原的生物合成,加强代谢以及解毒功能,能使肝细胞微粒体细胞色素P-450含量显著增加,证明它是一种药酶诱导剂,因而它能促进生物转化⁽⁵⁾。P-450是药酶系统中的重要组成之一,在对诸如类固醇和脂质分解产物以及进入体内的外源性异物如药物和毒物的终末转化过程起着关键作用。由于药酶诱导常伴有肝脏增大,两者是偶联发生的现象⁽⁶⁾,故可认为,五味子乙素抗肝损伤和解毒作用的机理及引起肝脏增大的问题,可能主要由于其诱导药酶所致。

应予指出,五仁醇的降酶效果并不与症状、体征的缓解效果相平行,其临床应用效果,本应根据症状、体征及各种肝功化验综合评价,而不宜单从降酶效果判断。我们注意到,五仁醇对于胁痛、厌食、恶心、便溏和腹胀等症的疗效不比对照组为明显。因此,我们曾予强调,在五仁醇疗程中配合以疏肝理气、活血化瘀以及降逆和胃等方药当是可取的⁽¹⁾。

近有报道,从恢复肝功能指标角度来看,

五味子复方比单方优越,宜首选丹参等活血药物以利发挥协同作用⁽⁷⁾。另外,已证实黄芪、当归、地黄等对实验动物具有保护肝脏、防止肝糖原分解作用⁽⁸⁾;枸杞子对中毒性肝损害动物有轻微抑制脂肪在肝细胞内沉积和促进肝细胞再生的作用⁽⁹⁾;柴胡有效成分柴胡皂甙对D-半乳糖胺肝毒性有直接保护肝细胞膜免于受损之作用,可使肝细胞滑面内质网和线粒体的容积密度增加,使6-磷酸葡萄糖酶和NADPH-细胞色素C还原酶活性增加^(10,11),故均宜酌加选用。

总之,我们认为辨证辨病配合用药,或者根据迁延性、慢性肝炎的一般共性特点制成复方五味子剂,可以有助于增强和巩固疗效;反之,如单用五味子治疗,已有研究证明它“虽然能降SGPT,但不是治疗肝炎的理想药物。”⁽¹²⁾这一研究结论当是非常值得重视的。本文结果表明,五仁醇的远期疗效并非令人满意。从症状、体征改变或血液生化学指标来看,3年内的复发率均甚高,绝不低于目前常用的一般“保肝”药物。

参 考 文 献

- (1) 哈尔滨医科大学附属第二医院内科(姚植执笔):中华内科杂志新12卷(2):91,1977;黑龙江医学参考(2):1,1977。
- (2) 包天桐等:五味子仁七种成分的一些药理作用比较。药学报XIV:1,1979。
- (3) 上海第二医学院附属第三人民医院职业病防治组:五味子脂甲对四氯化碳中毒性肝炎实验治疗的电镜观察。中华内科杂志15:188,1976。
- (4) 北京中医学院组胚教研组:五味子对大鼠实验性肝损伤保护作用的形态学研究(二)。新医药学杂志(3):44,1978。
- (5) 刘耕陶等:五味子乙素对小鼠肝细胞微粒体细胞色素P-450的诱导作用。药学报XV:206,1980。
- (6) Manen C, et al.: Further evidence of cyclic-AMP mediated hypertrophy as a prerequisite of drug specific enzyme induction. Biochem Pharmacol 27:219, 1978。
- (7) 张育轩:五味子复方治疗迁延性肝炎的探讨。医学研究通讯(11):17,1979。
- (8) 颜行伍等:中药防治肝病的筛选实验,药学会论文集,P332,1962。
- (9) 吕振忠等:枸杞子对四氯化碳中毒性肝炎损害的影响,生理学会文集,P137,1964。
- (10) 有地滋:Saikosaponin の作用机作の解析(1),肝脏19:430,1978。
- (11) 阿部博子ほか:同上(Ⅱ)及(Ⅲ),ibid 19:1053,1978。
- (12) 北京医学院附属第三医院内科消化组:五味子制剂对迁延性肝炎转氨酶作用的临床与动物实验观察初步报告。中华医学杂志58:427,1978。