

舒肝解郁药对麻醉大鼠泌胆功能的观察

天津市中西医结合急腹症研究所药理研究室

田在善 郝凌云 李东华 张连浩 刘英云

(吴咸中教授指导)

舒肝解郁药(以下简称舒肝药)是用来解除肝郁病象的药物。祖国医学认为,肝有升发(疏)和透泄(泄)的功能,一旦肝失条达,疏泄失常,则引起肝气郁结,临床表现为胁肋胀痛、食欲不振、消化不良、胸闷不舒……等症。本文以肝脏泌胆功能为观察指标,对临床常用的9种舒肝药进行观察,借此探讨中医解郁治疗的部分作用机理。

材料与方法

共观察九种中药。除陈皮、木香未做品种鉴定外,其余七种中药品种经天津市药物研究所夏光成同志鉴定分别为:柴胡 *Bupleurum chinense* DC.(北柴胡); *Bupleurum scorzoneraefolium* Willd.(狭叶柴胡)。青皮 *Citrus tangerina* Tanaka(福橙); *Citrus sinensis* Osbeck(甜橙)。香附 *Cyperus rotundus* L.。郁金 *Curcuma aromatica* Salisb.。沉香 *Aquilaria sinensis* (Lour) Gilg.(白木香)。川楝子 *Melia toosendan* sieb. et Zucc.。枳壳 *Citrus aurantium* L.(酸橙); *Citrus aurantium* L. var. *amara* Engl.(代代花); *Citrus poncirus trifoliata* Raf.(枳)。

以上各单味药均按常法制成水煎剂,去除沉淀后,使成1:1浓度供用。去氢胆酸钠(1%溶液)作已知泌胆药对照用。

选取成年、健康、雄性、体重为250~300克大白鼠,实验前禁食12小时,不禁水。乌拉坦(1克/公斤)腹腔麻醉。将大鼠背位固定,开腹,向总胆管近端插入一外径为1毫米的塑料小管,收集流出的胆汁,待胆流稳定后,连续收集5小时的胆汁,计药前1次,药后4次,均间隔1小时。药液由十二指肠注入(1毫升/100克体重),对照组注入等容量的生理盐水。除去氢胆酸钠组为5只动物外,其余各组均为20只动物。收集的胆汁除做流量测定外,还对胆汁中胆

酸、胆固醇、卵磷脂、胆红素及固体量(W/V%)做含量测定。胆酸测定用糠醛法⁽¹⁾;胆红素测定用范登伯反应^(1,2);卵磷脂测定应用测磷法⁽³⁾;胆固醇测定应用硫酸法^(1,4);固体量测定是在80℃干燥至恒定重量后称定。由于胆流受动物体温的影响⁽⁵⁾,故本实验根据室温变化分别在两段时间内进行。测定结果做自身给药前后增减百分数计算,并进行t测验。

实验结果

以去氢胆酸钠做已知泌胆剂实验,所获结果与以往报告相符。即泌胆效应仅在用药后1小时内存在,同时胆汁中各成分含量下降,表现为水泌胆剂特性。且因其泌胆作用伴以能量消耗,致用药1小时后泌胆能力反较用药前下降。表1是各实验组动物用药前的平均测定值。

一、肝胆汁流量:表2是各种动物给药后不同时间内的肝胆汁流量改变。被试的9种舒肝药中,沉香、香附、陈皮、青皮能明显增加肝胆汁分泌量,作用可持续3~4小时以上;柴胡、枳壳、郁金组亦较对照组的泌胆量为多,但未有统计学意义($P>0.05$)。

二、胆酸含量:枳壳、青皮能明显提高胆汁中胆酸含量(见表3);陈皮、郁金组动物在注药后2小时内,胆酸排出量也较对照组为高。

三、胆固醇含量:以沉香组动物胆汁的胆固醇含量下降最明显,与对照组比较差别显著(见表4)。

四、卵磷脂含量:仅川楝子组动物胆汁中卵磷脂含量较对照组动物有较小的降低,但不具有统计学上的显著性($P>0.05$)(见表5)。

五、固体量:青皮、陈皮组胆汁中的固体量较对照组都有较明显的提高(见表6)。

六、胆红素含量:木香、陈皮、香附都有使胆红素排出增加之趋势,但在统计学上无显著性意义。

表 1 各组给药前胆汁成分测定值
(均值±标准误)

分 组	肝胆汁流量 毫升/1小时	胆 酸 毫克%	胆 红 素 毫克%	胆 固 醇 毫克%	固体成分 克%	卵 磷 脂 毫克%
对 照	0.84±0.06	277±29	6.2±1.5	183±13	3.40±0.14	
沉 香	0.73±0.04	232±13	7.6±1.6	141±13	3.38±0.15	
青 皮	0.88±0.04	292±19	7.6±1.1	143±8	3.34±0.10	
枳 壳	0.86±0.05	274±47	8.1±1.1	129±13	3.45±0.21	
柴 胡	0.88±0.04	237±16	6.5±1.6	138±10	3.33±0.10	
木 香	0.89±0.05	208±20	6.6±1.2	154±17	4.10±0.18	
对 照	0.64±0.02	490±56	8.6±2.7	149±8	2.50±0.13	441±30
郁 金	0.64±0.02	418±36	13.5±1.6	143±15	3.60±0.08	535±32
陈 皮	0.70±0.04	399±26	7.8±1.1	158±12	3.80±0.14	502±53
香 附	0.59±0.03	443±31	10.3±0.3	173±10	3.60±0.12	505±34
川 楝 子	0.59±0.02	449±28	13.4±1.3	156±14	3.80±0.15	414±30
去氢胆酸钠	0.71±0.06	242±10	19.0±3.5	136±9		479±79

注：除去氢胆酸钠组为5只动物外，其余各组均为20只动物。表2~6均同。

表 2 各组肝胆汁流量给药后较给药前
增减百分率
(均差±标准误%)

分 组	给药后 1小时内	给药后 1~2小时	给药后 2~3小时	给药后 3~4小时
对照	-12.8±4.4	-14.3±4.4	-16.5±4.7	-13.5±4.4
沉香	16.5±7.3 [△]	9.3±5.8 [△]	1.9±4.4 [△]	-3.4±4.6
青皮	8.7±5.7 [△]	10.2±8.2 [*]	6.5±6.1 [△]	2.2±4.8 [*]
枳壳	-1.1±3.8	-7.5±4.8	-5.1±5.3	-5.5±5.2
柴胡	-0.7±4.7	-10.0±4.6	-8.0±2.8	-10.2±3.6
木香	-11.5±5.3	-15.5±8.2	-23.6±5.5	-21.9±6.6
对照	-8.8±3.0	-7.7±4.2	-3.0±5.0	-5.0±4.5
郁金	-2.6±6.0	-3.0±8.1	5.6±7.7	0.7±4.4
陈皮	21.1±6.9 [*]	7.3±4.5 [*]	5.1±6.2	-2.5±5.0
香附	15.6±5.7 [*]	1.7±5.0	22.9±10.4 [*]	-2.6±4.4
川楝子	-6.7±2.5	-19.3±2.4 [*]	-6.6±4.6	-0.6±4.6
去氢胆酸钠	69.4±11.3 [*]	-4.4±8.1	-16.0±7.7	-24.2±5.7

* 与对照组比较, $P < 0.05$;

△ 与对照组比较, $P < 0.01$;

* 与对照组比较, $P < 0.001$ 。

讨 论

中医认为肝都是肝胆脏象发病的主要表现。肝胆脏象是一个内容复杂的概念。其中肝胆实质性脏腑内容与现代解剖学所指颇相一致。如《难经》四十一难说“肝独有二叶”，四十二难中说“肝重二斤四两”，与现代解剖学所说肝的表面借肝镰状韧带分为左右两

表 3 各组胆酸含量给药后较给药前
增减百分率
(均差±标准误%)

分 组	给药后 1小时内	给药后 1~2小时	给药后 2~3小时	给药后 3~4小时
对照	-19.0±3.0	-27.0±4.0	-32.0±5.0	-38.0±6.0
沉香	-18.0±3.0	-26.0±4.0	-30.0±5.0	-34.0±5.0
青皮	-15.0±4.0	-8.0±5.0 [△]	-11.0±10.0	-35.0±7.0
枳壳	-0.1±13.0	11.0±13.0 [△]	-5.0±10.0 [*]	-20.0±10.0
柴胡	-20.0±5.0	-30.0±5.0	-32.0±5.0	-30.0±7.0
木香	-20.0±4.0	-29.0±6.0	-40.0±6.0	-50.0±5.0

* 与对照组比较, $P < 0.05$;

△ 与对照组比较, $P < 0.01$ 。

表 4 各组胆固醇含量给药后较给药前
增减百分率
(均差±标准误%)

分 组	治疗 1小时内	治疗 1~2小时	治疗 2~3小时	治疗 3~4小时
对照	-32.6±4.0	-26.5±7.2	-39.2±3.4	-42.7±3.9
沉香	-48.9±2.7 [△]	-48.2±4.3 [*]	-51.7±3.3 [*]	-47.8±5.4
青皮	-34.5±3.5	-28.2±4.9	-35.1±5.9	-47.9±4.3
枳壳	-19.1±12.4	-11.9±9.0	-25.2±7.2	-32.7±7.0
柴胡	-28.9±5.3	-34.6±5.4	-40.1±31.3	-42.2±5.9
木香	-33.1±3.1	-38.9±4.7	-44.9±5.2	-48.0±5.0

* 与对照组比较, $P < 0.05$;

△ 与对照组比较, $P < 0.01$ 。

叶，肝重男性1230~1450克，女性为1100~1300克者颇相吻合。因此我们以肝脏为对象，观察舒肝药在

表 5 各组卵磷脂含量给药后较给药前

增减百分率
(均差±标准误%)

分组	给药后 1小时内	给药后 1~2小时	给药后 2~3小时	给药后 3~4小时
对照	-13.2±4.2	-15.6±4.4	-26.2±5.1	-31.6±5.3
郁金	-22.0±4.1	-20.2±6.9	-33.6±4.9	-44.8±5.0
陈皮	-14.7±6.4	-10.7±7.3	-25.3±7.1	-40.9±6.2
香附	-29.9±8.1	-24.4±5.1	-28.6±6.0	-27.1±7.7
川楝子	-4.9±6.1	-10.4±7.3	-28.6±7.6	-35.2±7.2
去氢胆酸钠	-39.0±7.4 [△]	-16.4±10.8	-24.6±10.3	-21.0±14.8

[△] 与对照组比较, P<0.01。

表 6 各组固体量给药后较给药前

增减百分率
(均差±标准误%)

分组	给药后 1分钟内	给药后 1~2小时	给药后 2~3小时	给药后 3~4小时
对照	-7.0±3.0	-15.0±3.0	-17.0±3.0	-23.0±3.0
沉香	-12.0±3.0	-18.0±2.0	-20.0±3.0	-22.0±2.0
青皮	3.0±4.0	1.0±4.0 [△]	-5.0±3.0 [△]	-16.0±3.0
枳壳	-4.0±3.0	-8.0±3.0	-14.0±3.0	-21.0±3.0
柴胡	-2.0±5.0	-17.0±5.0	-21.0±3.0	-24.0±4.0
木香	-8.7±3.0	-13.0±4.0	-23.0±4.0	-29.0±4.0
对照	-10.6±2.8	-13.1±2.2	-22.0±2.7	-19.5±3.9
郁金	0.5±5.8	-5.4±3.9	-9.4±6.9	-22.9±3.6
陈皮	8.3±5.3 [△]	0.3±4.2 [△]	-14.1±4.6	-26.6±3.9
香附	-8.9±2.3	-8.4±3.9	-19.0±4.0	-16.9±4.5
川楝子	-4.4±3.9	-13.7±14.0	-20.6±4.3	-27.6±1.1

[△] 与对照组比较, P<0.01。

药理学上的部分“解郁”方式是可行的。

祖国医学认为,肝为刚脏,性喜条达,主疏泄。故“解郁”作用除指对精神情志有发挥调节影响外⁽⁶⁾,还应该有助于肝细胞的泌胆功能,借此以维持“肝主疏泄”的生理特性。

本实验结果表明,大多数舒肝中药确有不同程度地提高大白鼠的泌胆能力;有的中药尚可影响到胆汁中某些成分含量上的改变,如增加胆酸、增加卵磷脂含量、降低胆固醇水平、增加胆红素排出、提高胆汁中固体成分的重量等。上述这些作用对于维持机体的正常消化功能,增强脂溶性营养成分的吸收,防止肝内瘀滞所致的黄疸以及由于过饱和胆固醇胆汁的形成而造成胆固醇结石的发生,都可望产生有利的影响。

实验研究已经证实,当降低肠道中胆汁酸数量时,会使脂肪吸收受到明显损害。如 Harkins 等报告⁽⁷⁾,当以消胆胺(阴离子交换树脂,能以其氯离子换取胆汁酸,促进肠道中胆汁酸排出体外)喂饲断奶大鼠时,可使大鼠对脂肪的吸收受到明显妨碍,并导致动物生长障碍,体重下降,发生脂肪痢。Hashim 等也报告⁽⁸⁾,当人每天服用 30 克消胆胺时,可发生脂肪痢。

肝内瘀滞所致黄疸的基本病因是肝胆汁排出受阻,胆盐、胆红素排出障碍。电镜观察证实,首先是引起肝细胞对胆盐排泄的障碍,继而影响水分及结合胆红素等胆汁的排出,造成胆汁在肝内的瘀积,形成肝内瘀滞性黄疸。而苯巴比妥对肝内瘀滞性黄疸,甚至对原发性胆汁性肝硬化都有效⁽⁹⁾。已知苯巴比妥能增加肝胆汁分泌,增加胆汁中胆酸含量,并能影响到胆固醇、胆汁酸合成的限速酶——HMGCOA 还原酶及 7 α -羟化酶的活性⁽¹⁰⁾,能诱导肝微粒体酶的产生。

胆囊胆固醇结石的发生来自胆汁成分的改变,尤以胆汁中胆汁酶及卵磷脂相对含量的降低,过饱和胆固醇胆汁的形成是其初始原因。Admirand 等研究证明⁽¹¹⁾,胆汁中必须有相对足量的胆汁酸与卵磷脂,才能使胆固醇分子借两者的存在共同构成混合胶粒而均匀地分散于水性胆汁中。Vlabecevic⁽¹²⁾也观察到胆石症病人的胆汁酸池的显减小,仅为正常人的二分之一。Schoenfield 等⁽¹³⁾报告,当以含 1% 消胆胺食物喂饲豚鼠 1 个月后,出现含胆固醇 50% 的结石的动物高达 86%。Bonorris 等的工作表明⁽¹⁴⁾,当以添加胆固醇的食物喂饲金黄地鼠,并同时注射乙炔雌二醇,1 个月后便产生过饱和胆固醇胆汁;时间再延长便可诱发产生胆固醇结石⁽¹⁵⁾。Redinger 等⁽¹⁶⁾观察到恒河猴给服苯巴比妥后,胆酸池加大,胆固醇的饱和度降低。Coyne 等⁽¹⁶⁾也证实,阴性结石患者服苯巴比妥后,胆汁中胆固醇的饱和度明显下降。

临床实践表明,舒肝药是临床上治疗肝胆疾患时的重要药味⁽¹⁷⁾。本实验提示的舒肝药的泌胆作用,有希望在治疗肝胆疾患时发生有利的影响;推测这些影响也是舒肝药能解除胁肋胀痛、食欲不振、消化不良等肝郁病象的部分药理学基础。

大白鼠没有胆囊,胰腺位于总胆管两侧,多枝胰管直接开口于总胆管的下 1/3,故在较高位置插管获取的胆汁是纯净的肝胆汁。大白鼠胆汁中的胆汁酸是牛磺酸与甘氨酸的结合物,与人的胆汁较接近;胆汁中胆酸含量约占总胆汁酸的 45%⁽¹⁸⁾,故由此可计算出胆汁酸的含量。由于体内雌激素水平会影响肝胆汁

流量及胆汁中成分的比例⁽¹⁴⁾,故本实验应用雄性动物,大鼠胆汁中的磷脂主要是卵磷脂⁽¹⁵⁾,故本实验按卵磷脂推算磷脂含量。

小 结

本文报告了舒肝药对麻醉大鼠的泌胆作用及对胆汁成分影响的实验结果。证实所试九种舒肝药中(10克/公斤,十二指肠注药)沉香、青皮、香附与陈皮能明显增加肝胆汁的分泌量,其作用可持续3~4小时以上;柴胡、枳壳、郁金也呈泌胆趋向,但统计上不显著。枳壳、青皮能使胆汁中的胆酸含量较对照组明显增加,同时胆汁固体成分比例也相应增加。投木香后1小时内可使胆红素的排出量增加。投川楝子2小时内,胆汁中卵磷脂含量较对照组胆汁的下降幅度为小,但不具有统计学意义。由此证实,对肝郁的“解郁”作用,包含了药物通过泌胆效应而达到治疗目的,同时也可以反过来推测,中医所说的“肝郁”病象,包含了肝胆汁排泄功能障碍的病理过程。

本文结合舒肝泌胆作用的特点,进一步讨论了其在增强肝脏功能、预防胆固醇结石发生、减轻肝内瘀滞性黄疸的程度、增强肠道内脂溶性物质的吸收、预防脂肪痢等方面可有产生治疗作用的药理学意义。

参 考 文 献

(1) 苏天寿:内部资料,1976。

- (2) Bray WE: Clinical Laboratory Methods, fifth edition, London, 1957.
- (3) LaRusso NF, et al: Gastroent 69:1301, 1975.
- (4) Crawford N: Clinica Chimica Acta, Vol III, p 357, 1958.
- (5) Archdeacon JW, et al: Amer J physiol 178: 499~501, 1954.
- (6) 天津市南开医院实验室: 中西医结合治疗急腹症通讯(3):51, 1973.
- (7) Harkins RW, et al: J Nutrition 87:85~92, 1965.
- (8) Hashim SA, et al: Proc Soc Exp Biol Med 106: 173, 1961.
- (9) 上海第一医学院: 医用生物化学, 246页, 人民卫生出版社, 1979.
- (10) Redinger RN, et al: J Clinical Invest 52:161~172, 1973.
- (11) Admirand WH, et al: J Clinical Invest 47:1043, 1968.
- (12) Vlahcevic ZR: Gastroent 59:165, 1970.
- (13) Schoenfield ZR, et al: Amer J physiol 211:1069~1074, 1966.
- (14) Bonorris GG, et al: J Lab clin Med 90:963~970, 1977.
- (15) Pearlman BJ, et al: Gastroent 77:634, 1979.
- (16) Coyne MJ, et al: New Eng J Med 292:604~607, 1975.
- (17) 天津南开医院、遵义医学院: 新急腹症学, 297页, 人民卫生出版社, 1978.
- (18) Danielsson H, et al: Gastroent 67:126~134, 1974.
- (19) Spitzer HL, et al: Nature 204:288, 1964.

中药治疗前房出血及眼底出血60例

安徽省蚌埠市第二人民医院中医科 吴 隽

1977年12月~1979年12月,笔者自拟“清肝滋肾凉化汤”在门诊治疗经眼科确诊之前房出血8例、眼底出血(系因高血压、动脉硬化、视网膜静脉周围炎、外伤等所致)52例,现介绍如下:

临床资料:本组60例中,男32例,女28例。年龄9~25岁15例,26~40岁7例,40岁以上者38例。单眼出血者53例,双眼出血者7例,共67只眼。其中视力<0.03者33眼,0.03~0.3者23眼,0.4~0.9者7眼,1.0~1.5者4眼。病程1月以内者30例,1~3月者17例,3~12月者7例,1~3年者6例。本组病例在服用中药后即停服西药。

治疗方法:用“清肝滋肾凉化汤”治疗。红花4.5克,龙胆草、黄芩各6克,丹参、菊花各9克,枸杞子、石斛、青箱子、决明子各10克,生地、旱莲草、

仙鹤草各12克。兼见心烦舌尖赤者加山栀6克,木贼草12克;眼底检查见血管栓塞者加地龙(酒炒)10克,桃仁9克;视神经乳头或黄斑水肿者加茯苓、白芷各10克,泽泻9克,车前子(包)12克。眼底出血多者口服三七粉1.5克,1日2次。

治疗结果:本组病例经治疗后,前房、眼底出血全部吸收,视力恢复至1.0以上者18例19只眼;出血基本吸收,视力恢复至0.4~0.9者16例16只眼;出血仅部分吸收,视力恢复至0.03~0.3者21例27只眼;治前后无明显变化者5例5只眼;总有效率为91.7%。治疗后检查视力<0.03者5眼,0.03~0.3者27眼,0.4~0.9者16眼,1.0~1.5者19眼,较治前视力情况有明显改善。本组病例一般在服药3~30剂即可获效,病程较长者服药时间应适当延长。