

活血化瘀药物防治实验性肝病的研究

山西医学院肝病研究组 王祯苓* 赵元昌 尹 镭 李春梅

指导老师: 韩德五 马学惠

当前国内外对治疗肝硬化尚缺乏有效药物。据报道青霉素、秋水仙碱等可以抑制肝纤维化,但在临床上尚无确切之疗效,且副作用较大⁽¹⁾。葫芦素B具有明显抑制肝纤维增生的作用,但也有一定的毒性⁽²⁾。活血化瘀是祖国医学的一个重要治疗法则,在各种肝病的治疗上取得了较为肯定的效果^(3~7)。因此,有必要进一步观察活血化瘀药对肝损伤的防治作用,为临床治疗提供实验依据。

方法与结果

丹参、当归、红花、桃仁均分别水煎酒沉制成100%提取液(1毫升药液含生药1克)。急性和慢性实验所用之剂量均为1毫升/只/日,皮下注射。

一、活血化瘀药物对急性肝损伤作用

取大白鼠48只,体重200~260克,雌雄兼用。实验分6个组进行。即正常组、肝损伤组以及丹参、红花、桃仁和当归4个给药组,各组8只大鼠。实验第1、5天除正常组外,其余5个组均皮下注射四氯化碳0.5毫升/100克体重。自实验第2天起各治疗组动物开始给药,肝损伤组给以等量生理盐水。实验第7天下午6时全部动物禁食,次晨6时以50%葡萄糖灌胃,每只动物2毫升。2小时后处死动物,迅速切取部分肝脏作糖原和甘油三酯测定;其余肝脏部分分别用10%福尔马林液固定,进行苏木精-伊红染色(HE)和用Carnoy液固定,PAS法显示糖原。取血清进行谷丙转氨酶(SGPT)和 β 脂蛋白测定。

1. 活血化瘀药物对急性肝损伤作用的病理组织学观察:从表1可以看出,四种药物在不同程度上可使肝损伤减轻。经等级顺序检验表明:丹参可明显减轻肝坏死和炎症反应($P<0.05$ 和 $P<0.01$),镜下可见丹参组动物肝细胞肿胀减轻,肝窦显露;红花可明显减轻肝脂肪变性和炎症反应(P 均 <0.05);桃仁可明显减轻肝脂肪变性($P<0.05$);当归可使炎症反应明显减轻($P<0.01$)。

2. 活血化瘀药物对急性肝损伤动物血清SGPT以及肝组织内甘油三酯、肝糖原含量的影响:测定结

表1 药物对急性肝损伤病理组织学的影响

分 组	动物数	坏死				疏松及气球样变				脂肪变性				炎症反应			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
肝损伤组	8	0	1	6	1	0	2	6	0	0	2	2	4	0	0	2	6
丹参组	8	1	5	2	0	2	3	3	0	1	2	2	3	2	4	2	0
红花组	8	0	5	3	0	0	6	2	0	2	3	3	0	0	4	3	1
桃仁组	8	0	3	5	0	1	1	6	0	1	4	3	0	0	1	3	4
当归组	7	0	3	4	0	0	2	2	3	0	1	4	2	2	2	3	0

果见表2。

从表2看出,经统计学处理,丹参组较肝损伤组SGPT活力明显降低($P<0.01$);桃仁、红花、当归组SGPT活力与肝损伤组相比虽有降低,但无显著性差异($P>0.05$);肝内甘油三酯含量与肝损伤组相比较,仅丹参组有明显降低($P<0.05$);血清 β 脂蛋白测定结果表明,各给药组与肝损伤组相比均无明显差异(资料从略);四个给药组肝匀浆糖原含量与肝损伤组相似($P>0.05$)。组织化学染色所显示的肝糖原含量与上述测定结果大体一致,仅显示当归组较肝损伤组略多。

表2 药物对急性肝损伤动物SGPT以及肝组织内甘油三酯、肝糖原含量的影响

分 组	动物数	SGPT(单位) 均值±标准误	甘油三酯 [△] 均值±标准误	肝糖原 ^{△△} 均值±标准误
正常组	8	97.9±20.2	7.42±0.95	18.69±4.09
肝损伤组	8	233.5±35.4	45.72±5.26	7.00±1.84
丹参组	8	35.5±12.5**	28.04±5.47*	8.58±2.54
红花组	8	213.5±57.9	39.91±6.22	6.43±1.13
桃仁组	8	181.5±32.3	37.11±5.76	5.75±0.89
当归组	8	178.5±31.2	44.95±7.90	12.79±2.81

[△] 单位为毫克/克肝重; ^{△△} 单位为微克/毫克肝重* 与肝损伤组比 $P<0.05$; ** 与肝损伤组比 $P<0.01$

二、活血化瘀药物对实验性肝硬化防治作用

取大白鼠44只,体重200~320克,雌雄兼用。

* 本组研究生

按前述实验分组。除正常组外, 各组均饲单纯玉米面, 混以 0.5% 的胆固醇 (前 2 周加猪油 20%), 以 30% 乙醇为饮料。于实验第 1 天, 除正常组外, 其余各组每只动物皮下注射四氯化碳 0.5 毫升/100 克体重, 以后每隔 3 天皮下注射油剂四氯化碳 (40% 植物油溶液) 0.3 毫升/100 克体重。从实验第 5 周开始, 给药组分别给予中药, 对照组给等量生理盐水, 至第 9 周末处死动物。取血清作蛋白电泳分析、SGPT 及胎儿甲种球蛋白 (α FP) 检测 (反向血凝法)。取肝脏左叶固定于 10% 福尔马林液中, 作苏木精-伊红染色 (HE) 及胶原纤维染色 (VG); 其余肝脏部分留作羟脯氨酸测定, 以求胶原蛋白含量。

1. 活血化瘀药物对实验性肝硬变程度的影响: 正常组 6 只大鼠胶原蛋白的含量为 19.8 ± 2.9 毫克/克肝重 (均值 $\pm$ 标准误, 下同), 肝硬变组为 51.4 ± 4.5 毫克/克肝重 (9 只), 丹参、红花、桃仁、当归四个给药组分别为 26.1 ± 4.0 (5 只)、 38.9 ± 6.6 (6 只)、 43.1 ± 4.0 (9 只) 和 34.0 ± 4.4 (9 只) 毫克/克肝重。从表 3 看出, 肝硬变组有 8 只大鼠形成肝硬变, 而丹参组无一只大鼠形成肝硬变, 与肝硬变组相比较, 经等级顺序检验有明显差异 ($P=0.01$), 其胶原蛋白含量与肝硬变组相比也明显降低 ($P<0.01$); 当归组肝内胶原蛋白含量虽较肝硬变组为低 ($P<0.05$), 但组织学观察未见纤维增生明显减少; 红花与桃仁组无论组织学观察还是胶原蛋白含量与肝硬变组相比, 均无明显差异 ($P>0.05$)。

表 3 各组动物肝硬变程度的比较

分 组	动物数	纤维增生严重度			
		-	+	++	+++
正 常 组	6	6	0	0	0
肝 硬 变 组	9	0	1	0	8
丹 参 组	5	1	2	2	0
红 花 组	6	1	0	1	4
桃 仁 组	9	0	0	2	7
当 归 组	9	0	0	3	6

* 观察标准参见文献 (8)

2. 活血化瘀药物对肝硬变动物血清 γ 球蛋白含量的影响: 血清 γ 球蛋白正常组为 14.21 ± 0.97 克 % (6 只), 肝硬变组为 23.04 ± 2.15 克 % (9 只), 丹参、红花、桃仁、当归各治疗组分别为 15.92 ± 2.13 克 % (5 只)、 18.58 ± 1.28 克 % (6 只)、 20.80 ± 1.85 克 % (9 只)、 23.32 ± 2.92 克 % (9 只), 经统计学处理, 仅丹参组血清 γ 球蛋白含量较肝硬变组明显降低 ($P \approx$

0.05)。

3. 对血清胎儿甲种球蛋白 (α FP) 的影响: 如表 4 所示, 丹参组与红花组的 α FP 检出率较肝硬变组为高 (由于动物数较少, 未做统计学处理)。此 α FP 检出情况与再生试验 (再生度的测定和核分裂相计数) 所得之结果相一致, 检出率高者, 表示再生活跃⁽⁹⁾。

表 4 各组动物血清 AFP 的检出情况

分 组	鼠数	1:10			1:100	
		-	+	++	-	+
正 常 组	6	6	0	0	6	0
肝 硬 变 组	9	7	2	0	9	0
丹 参 组	5	0	2	3	2	3
红 花 组	6	0	4	2	4	2
桃 仁 组	9	5	4	0	9	0
当 归 组	9	6	3	1	8	1

讨 论

本次实验结果表明, 丹参、当归、红花、桃仁四种活血化瘀药物中, 仅丹参对急、慢性肝损伤有明显的防治作用。丹参具有的明显抑制或减轻肝细胞变性、坏死以及炎症反应的作用, 可能与丹参改善肝内微循环障碍有关。四氯化碳急性中毒的大鼠肝细胞因明显变性而肿胀, 致使肝窦变窄, 甚至闭塞, 使肝内循环发生障碍, 以致肝细胞缺血、缺氧与功能障碍。从组织学观察可见, 丹参组动物肝细胞肿胀明显消退, 肝窦显露, 提示微循环障碍得到改善。又据文献报道, 丹参有使血管扩张、血流加速、血量增加和提高机体耐缺氧能力的作用^(10,11), 故可加速肝损伤的修复与再生。

经丹参治疗的动物肝内病理性增生的纤维明显减少, 这说明丹参有抑制肝内纤维增生的作用。在肝纤维发生上成纤维细胞的增生具有重要作用。在肝细胞坏死、缺氧、炎症和小胆管淤胆的情况下均可刺激成纤维细胞增殖, 而产生胶原纤维⁽¹⁾。此外, 肝细胞严重坏死使得网状支架塌陷、集聚, 进而胶原化形成纤维束。由此可见, 纤维增生是继肝实质细胞的严重变性与坏死而发生的。丹参之所以能抑制肝内纤维增生, 很可能是通过减轻肝细胞变性、坏死, 抑制炎症反应和促进肝细胞再生而实现的。

肝内严重的纤维增生可使门脉高压形成和肝外侧支循环开放, 从而使血流绕过肝脏, 肝内血流量减少; 可使肝窦内压增高, 肝窦膜孔闭合, 肝窦基底膜毛细血管化, 以及肝动脉与门静脉血经纤维隔直接注入中

央静脉,从而使肝内微循环发生障碍^[12]。上述纤维增生而导致的肝内循环障碍,加剧肝细胞的缺血、缺氧,以致肝细胞发生变性或坏死,继而又发生纤维增生反应,形成“恶性循环”,使肝硬变不断加剧。经丹参治疗的动物肝内纤维增生明显减少,故阻断了此“恶性循环”。因此,丹参抑制肝纤维增生是防止肝硬变发生、发展之关键所在。

本文部分统计学处理经本院统计教研组何大卫讲师指导协助,特此致谢。

参 考 文 献

(1) Popper H, et al: Clin Gastroent 4:315, 1975.

- (2) 韩德五等:中华医学杂志59:206, 1979。
- (3) 北京第一传染病医院肝炎研究小组:中华内科杂志(2):76, 1977。
- (4) 汤柏英等:复方丹参注射液治疗慢性肝炎的疗效观察。内部资料, 1977。
- (5) 北京部队总医院:新医药学杂志(10):463, 1977。
- (6) 上海第一医学院中山医院:中医活血化瘀法治疗慢性肝病36例临床观察。内部资料, 1975。
- (7) 浙江寄生虫病研究所晚血治疗组:浙江丹参注射液治疗晚期血吸虫病肝硬化19例的临床观察。内部资料, 1975。
- (8) 韩德五等:山西医药杂志(10):58, 1974。
- (9) 山西医学院肝病研究组:中医杂志(3):57, 1981。
- (10) 徐理纳:活血化瘀药药理研究的进展。内部资料, 1980。
- (11) 金惠铭:中华医学杂志(3):180, 1978。
- (12) Wagner CI: Cirrhosis of the Liver. in Broons FP: Gastrointestinal Pathophysiology. 2nd Ed, p203, Oxford University Press, New York, 1978.

新 书 出 版 消 息

注解伤寒论(影印本) (汉)张仲景著

56页, 估价0.75元, 1982年3月出版, 人民卫生出版社。

《伤寒论》一书倍受历代医家推崇, 多所注释。金代成无己《注解伤寒论》是现存最好的全注本, 成氏参阅《内经》《难经》等书, 逐条阐述原文, 对于六经的辨析及方论的注释, 颇为详尽, 且有发挥, 是注解《伤寒论》中的范本。今据明代赵开美刻《仲景全书》本断句缩影出版, 并作了必要的勘误, 使原书更臻完善。

金匱要略方论 (汉)张机著

36页, 估价0.34元, 1982年5月出版, 人民卫生出版社。

该书各分三卷, 列证二十五类, 每一类下又有分论、脉证及附方, 层次分明, 眉目清晰。该书提供了辨证论治及方药配伍的一些原则, 介绍不少实用有效的方剂, 为临床医学奠定了基础。书中论述除脏腑经络、病因、诊断、预防外, 以内科杂病为主, 还有外科、妇科病症及杂疗方、禽兽鱼虫、果实杂谷禁忌。今据明代赵开美刻《仲景全书》本缩印出版, 并附勘误表于后, 供读者核校之用。

难经集注(影印本) 秦越人著

53页, 估价0.48元, 1982年3月出版, 人民卫生出版社。

书中将《内经》主要内容分设八十一个问题, 以解释疑难的方式编撰而成。论述以中医理论为主, 也分析一部分病症, 其中论脉尤为精要, 有切脉部位、时间、脉数以及各种不整脉的辨认, 是学习研究中医的主要医籍。该书共分十三篇, 每篇分若干“难”, 每难之下列出各家注说。每卷之后, 各为音释以附之。本书是研究《难经》的重要文献。

本草纲目第四册(缩印本) (明)李时珍著

408页, 估价2元, 1982年4月出版, 人民卫生出版社。

由于该代历书版本甚多, 此次重印系采用刊印较早的1603年夏良心刻的“江西本”为蓝本, 旁采各本进行校勘排印。全书分四个分册(缩印本), 前三册已出版。该第四册包括原书39~52卷, 内容为虫、鳞、介、禽、兽、人等部。

针灸甲乙经 (晋)皇甫谧著

144页, 估价0.80元, 1982年3月出版, 人民卫生出版社。

该书是我国最早的针灸专著。全书分十二卷、一百二十八篇。内容包括论述生理功能以及脏腑与肢体、五官的关系, 阐述十二经脉、奇经八脉、标本、根结、经筋等; 俞穴348个, 并按不同部位划分俞穴线路, 详论各穴部位、针刺深度、艾灸壮数, 又介绍诊法、针道; 具体讨论某些生理与病理问题, 最后探讨临床各种治疗。今据明刻《医统正脉》本加句缩影出版, 并附勘误表, 以资校正。

重订严氏济生方 浙江中医研究所等编

120页, 定价1.20元, 1982年4月出版, 人民卫生出版社。

《济生方》原为宋·严用和所著, 书中内容丰富, 既有论又有方, 分别为外感和内伤, 杂病, 以及内、外、妇、五官等疾患, 全书以杂病为重点。

中医名词术语选释 中医研究院等编著

296页, 定价1.15元, 1982年4月出版, 人民卫生出版社。

该书选释中医名词术语约3200多条, 其中主要的为中医较常用的一般术语, 并包括一部分现代常用的新词汇。

中医外科学(在职医生学习中医丛书)北京中医医院等编

132页, 估价1.10元, 1982年5月出版, 人民卫生出版社。

该套丛书共十二种, 本书为其中之一。本书编写体例采用西医病名, 中医辨证和分型方式, 以中医为主体, 突出理法方药和辨证施治。

医宗金鑑外科心法要诀白话解 浙江中医学院编

250页, 估价1.20元, 1982年5月出版, 人民卫生出版社。

医学三字经白话解 北京中医学院编

37页, 估价0.18元, 1982年5月出版, 人民卫生出版社。