

临床报道

止血4号方治疗上消化道出血及其
药理作用的初步观察

北京市中医研究所 赵荣莱 赵子厚 陈丽华 张镇雅
北京中医医院 王立 王家骥 张占梅

我们在治疗溃疡病上消化道出血的临床实践中,学习前人治疗经验,选用生大黄、柿树叶粉组成止血4号方,口服治疗各类上消化道出血41例,同时与单纯采用西药治疗组比较,获得较为满意的效果。实验研究发现,止血4号对大鼠实验性胃溃疡有预防出血及保护胃粘膜的作用。现将结果报告如下:

临床观察

一、一般资料

止血4号组(简称中药组)41例,单纯西药组45例,均为住院患者,经X线钡餐和/或纤维胃镜或手术证实为上消化道出血。中药组年龄18~78岁,其中18~29岁11例,30~59岁25例,60~78岁5例;男27例,女14例。西药组年龄22~82岁,其中22~29岁19例,30~59岁18例,60~82岁8例;其中男34例,女11例。两组原发病均以胃炎、十二指肠溃疡居多,其次为胃溃疡、胃粘膜脱垂、复合溃疡等。两组患者病程多在1年以上,也有长达30年者。中药组半数以上患者为首次出血,西药组13例为首次出血,其余为第二或第三次出血。

两组患者始发病情基本相似,均有黑便、大便潜血强阳性,呕血、低血压($<100/60$ 毫米汞柱)、血红蛋白减少(<10 克%)例数两组基本一致。

二、治疗方法

上消化道出血(食道静脉破裂出血除外)患

者,均卧床休息,如无明显呕血,亦无恶心、呕吐等症状,原则上可以进流食、半流食;呕血、呕血或恶心明显者,禁食1~3天。按病情适当输液,血压过低,血红蛋白低于6克%时,适当输血。中药组口服止血4号(大黄、柿树叶均研粉末,按1:4比例配制),每日3~4次,每次1~1.5克。西药组每日静脉点滴止血敏2~8克,对羧基苄胺0.4~0.8克。

三、治疗效果

1. 中药组疗效:41例中34例单纯服止血4号方,平均大便潜血转阴时间为 3.47 ± 1.89 天。有7例并用西药或中转手术,其中有4例同时使用上述西药,3例大便潜血转阴天数分别为2、3、4天;1例为瀑布胃、浅表胃炎,出血量多,血红蛋白为5.2克%,先用止血4号血不止,加用西药后10天血止。有2例先用西药静点1周左右血不止,加用止血4号后,分别于第5、6天止血。另一例出血不止,转外科紧急手术,术中见十二指肠前壁一溃疡,呈深洞样,直径约1厘米,有活动出血。

2. 西药组45例中,43例单用西药,平均止血天数 7.03 ± 5.45 天。一例女性82岁,用西药止血不成功,又不愿接受检查,自动出院。另一例男性,69岁,用西药后血未止,又因胃穿孔,转外科紧急手术。

3. 从中西药两组年龄、所患疾病、病程长短、病情轻重等方面来看,大体相仿,两组中各有一例紧急手术,各有一例止血后做择期

手术,手术情况相似。经统计学处理,两组大便潜血阴转天数有显著差异($P < 0.001$)。在3天内止血者,中药组24例(70.5%),西药组12例(27.9%),两组比较亦有显著差异($P < 0.001$)。

药 理 研 究

为探讨止血4号治疗溃疡病出血的作用机理,我们选用了四种大白鼠胃溃疡模型,进行了如下的药理学研究。

一、急性阿司匹林溃疡⁽¹⁾

取体重200~240克雄性大鼠,禁食48小时,自由饮水。在动物接受阿司匹林以前45分钟,以止血4号按1~2克/公斤的剂量灌胃(止血4号粉过80目筛,以0.5%羧甲基纤维素悬浮);对照组仅以10毫升/公斤灌服0.5%羧甲基纤维素悬液。按200毫克/公斤剂量灌服阿司匹林,5小时以后,动物断头处死,开腹,结扎食道,自幽门向胃内注入生理盐水10毫升,将全胃游离,置于5%福马林溶液内固定10分钟,随后沿胃大弯将胃剪开,在实体显微镜下测量腺胃部每条出血损伤的长度,将每只动物所有损伤长度相加之总合,做为评价溃疡程度的指标。将所获得的标本,切除前胃,分别测定胃体及胃窦部氨基己糖的含量⁽²⁾。以每毫克组织湿重含氨基己糖的微克数表示。

实验结果表明,灌服1~2克/公斤止血4号,可以明显地抑制阿司匹林诱发的大鼠急性胃粘膜损伤,同时可以不同程度地改善动物因阿司匹林所致的胃窦部氨基己糖含量的降低(表1)。

二、亚急性阿司匹林溃疡⁽¹⁾

大鼠禁食24小时,自由饮水,翌日上午9时,按100毫克/公斤的剂量灌胃阿司匹林悬液,1小时以后,动物被允许进食1个小时,随后动物继续禁食,依同样方法连续给予阿司匹林共5次,于第6天按上述方法取胃。记录胃粘膜发生溃疡的动物数,计算溃疡发生率,分别测定胃体及胃窦部氨基己糖含量。止血4号悬液是在每次给予阿司匹林以后立即灌胃给

表 1 止血4号对大鼠急性阿司匹林溃疡及胃组织内氨基己糖含量的影响

组别	剂量克/公斤	鼠数	条 状出血率	溃疡长度(毫米)	胃体氨基己糖含量	胃窦氨基己糖含量
对照		10	10/10	11.4±0.69	1.47±0.05	2.08±0.09
中药	2.0	9	4/9	1.67±0.65*	1.55±0.05	2.86±0.13*
对照		10	10/10	11.6±0.65	1.38±0.09	2.27±0.10
中药	1.0	10	5/10	1.04±0.58*	1.53±0.01	3.12±0.15*

注:表中数据为均值±标准误,以下表同。

* 两组比较 $P < 0.001$

药,对照组灌胃等容积的0.5%羧甲基纤维素溶液。

结果显示,止血4号对大鼠亚急性阿司匹林胃溃疡模型,不仅可以明显地抑制溃疡的发生率,同时对胃体和胃窦氨基己糖含量的降低也有一定的改善作用(表2)。

表 2 止血4号对大鼠亚急性阿司匹林溃疡及胃组织内氨基己糖含量的影响

组 别	剂量克/公斤	鼠数	溃 疡发生率	胃体氨基己糖含量	胃窦氨基己糖含量
对 照		10	9/10	1.89±0.05	1.77±0.15
中 药	1.0	10	2/10	2.34±0.16*	2.37±0.16*

* 两组比较 $P < 0.05$

三、结扎幽门溃疡

动物禁食48小时,在乙醚麻醉下切开腹壁,暴露全胃,结扎幽门,同时按含生药1克/5毫升/公斤给予止血4号,对照组按5毫升/公斤灌服0.5%羧甲基纤维素悬液,缝合腹壁,4小时以后,动物以过量乙醚处死,开腹,结扎食道,游离全胃,以生理盐水冲洗胃浆膜层,收集胃液,记录胃液量,并测定胃酸(用0.1N NaOH滴定,以酚酞为指示剂),胃蛋白酶活性⁽³⁾,胃液中氨基己糖含量,依Prino等的方法⁽³⁾,稍加修改,计算发生溃疡的得分情况,做为胃粘膜损伤积分(胃粘膜有出血及小的出血灶,直径<3毫米,记0.5分;明显的溃疡出血灶,直径>3毫米,记1分;明显的溃疡出血灶,直径>6毫米,记3分;穿孔记5分)。

结扎大鼠幽门产生的溃疡,主要出现在前胃部的胃壁上,呈点状出血性浅表溃疡,表3示,止血4号对此种溃疡的发生具有一定的预

防作用,除可对胃粘膜损伤程度有一定的保护作用外,尚可减少胃液分泌量,降低胃液酸度及胃蛋白酶活性,但对胃液内氨基己糖含量则

表3 止血4号对大鼠幽门结扎模型及胃液某些生化物质的影响

组别	剂量 克/公斤	鼠数	胃粘膜损伤 积分	胃液容积 (毫升)	胃液 pH 值	排酸量	胃蛋白酶 活性	胃液氨基己 糖量
对照		10	8.60±1.39	7.30±0.44	1.67±0.04	567±80.0	11.6±0.70	1.15±0.07
中药	1.0	10	4.60±0.89*	5.92±0.42*	1.89±0.15	286±37.0**	8.91±0.31**	1.00±0.10

注:排酸量单位为微克分子/4小时,胃蛋白酶活性以每小时每毫升胃液水解出色氨酸毫克数表示

* 两组比较 $P < 0.05$, ** 两组比较 $P < 0.01$

无影响。

四、慢性醋酸性胃溃疡⁽⁴⁾

动物禁食24小时,自由饮水,在乙醚麻醉下开腹,将胃拉出并适当展开,将特制之井形金属夹(小井直径7毫米)置于胃小弯角切迹下约5毫米偏于胃体部,将40%醋酸溶液0.07毫升注入胃夹小井内,放置1.5分钟,立即用棉花将酸液吸干,轻轻牵引大网膜用以包覆酸面,固定于胃底部,缝合腹壁。术后翌日按1克/公斤口服止血4号粉,连续15天。于末次给药后禁食24小时,按上述方法取胃,置于1%福马林液内固定浆膜层1分钟,随即沿胃大弯切开胃壁,冲洗胃残留物,将胃展开并借实体显微镜,用双脚规测量溃疡的最大径及最小径,计算溃疡指数。

多数作者认为,慢性醋酸性溃疡的形成与胃局部血液循环障碍有关,形态上与人类之胃溃疡甚为相似。表4示,止血4号在1克/公斤的剂量下,每日二次给药,可促进溃疡的愈

合,其溃疡指数与对照组比较,具有明显的统计学差异($P < 0.05$),止血4号与甲氰咪胍的疗效相近。

讨论与小结

祖国医学认为,上消化道出血为络伤血溢,瘀血不去,络脉不固,血不归经。故有人主张应用活血化瘀方药以止血。大黄止血在中医文献中屡有记载,《金匱要略》中治疗呕血、衄血之泻心汤,其组方即有大黄,近年报道以单味生大黄治疗上消化道出血,可获得较为满意的效果⁽⁵⁾,并已为动物实验所证明⁽⁶⁾。据文献报道,单味生大黄治疗上消化道出血的剂量为每日9克,止血4号中大黄剂量仅为每日0.6~1.2克。柿为常见的栽培植物,其叶味苦、性寒,治各种内出血,有改善血液流变学的作用⁽⁷⁾。止血4号以柿叶为主,与小剂量大黄相配伍,可起到活血止血、祛瘀生新之功效。

我们的工作发现,止血4号对四种胃溃疡动物模型,均有不同程度的抑制作用,而四种不同胃溃疡模型的发生机理不尽相同,有人指出阿斯匹林的致溃疡性质确与血小板聚集及胃前列腺素合成降低有关⁽⁸⁾。氨基己糖(Hexosamine)是胃粘液成分之一,是蛋白质结合的粘液物质如酸性粘多糖(AMPS)和糖蛋白的主要组成成分,其在维持胃粘膜的完整中具有重要的作用。Suzuki等发现,在溃疡的早期愈合中,溃疡组织内的氨基己糖有明显的增加,这一现象不仅表示再生粘膜的粘液分泌增加,同

表4 止血4号对大鼠慢性醋酸性胃溃疡模型的影响

组别	剂量 克/公斤	鼠数	给药 次数	溃疡指数 (平方毫米)
对照		11		27.88±1.50
甲氰咪胍	0.05	11	15	18.45±1.76*
中药	1.0	9	(日二次)	18.10±2.31*
对照		10	15	26.31±3.03
中药	1.0	9	(日一次)	19.22±3.22

* 方差分析处理,与对照组比较 $P < 0.01$

时也表明溃疡底部有肉芽形成⁽⁹⁾。而阿斯匹林可以引起胃粘膜内氨基己糖的显著降低⁽¹⁾。本实验表明,止血4号除对于大鼠慢性醋酸性胃溃疡有比较明显的保护作用外,尚可抑制急性或亚急性阿斯匹林大鼠溃疡的发生率,同时可以增加胃粘膜氨基己糖含量。根据阿斯匹林诱发溃疡原因的推测,止血4号可能具有预防出血或保护胃粘膜细胞的作用。对幽门结扎引起的大鼠溃疡模型,止血4号不但对胃粘膜损伤具有较明显的保护作用,而且能不同程度地抑制胃液及胃酸的分泌及胃蛋白酶活性。

根据以上结果,我们推想,止血4号可能存在有如下作用机理:(1)预防出血或可能有对抗阿斯匹林引起的前列腺素合成减少的作

用;(2)由于增加了胃粘膜氨基己糖的含量,促进了粘液生成,有保护细胞的作用;(3)抑制了胃液分泌,降低胃液酸度及胃蛋白酶活性。

承李荫芝同志供给止血4号,谨此致谢。

参 考 文 献

- (1) Manabu Murakami, et al: Jap J Pharmacol 32: 299, 1982.
- (2) Neuhaus, OW et al: Analyt Chem 29:1230, 1957.
- (3) Prino G, et al: Europ J Pharmacol 15:119, 1971.
- (4) 王德民等:北京医学院学报 82(2):63, 1982.
- (5) 焦东海等:中草药 11(12):547, 1980.
- (6) 江文君等:中药通报 10(2):17, 1985.
- (7) 黄树莲等:药学通报 18(6):52, 1983.
- (8) Porro GB, et al: Brit J Pharmacol 72:141, 1981.
- (9) Yoshio Suzuki, et al: Jap J Pharmacol 29:821, 1979.

加味地黄汤治疗周期性麻痹

安徽省蚌埠市中医门诊部内科 姚庆云

中国人民解放军123医院内科 彭伟生

例一:汪××,男,31岁,军人,1978年4月9日初诊。患间歇性四肢乏力伴不能活动9年,近一年发作频繁。患者于1970年9月不慎跌倒,当时即感两下肢无力,不能站立,但未经诊治,次日症状缓解。从1971至1977年,每年均有类似症状复发,发作时查血清钾为1.9~2.8毫当量/升,静脉补钾或口服氯化钾后症状缓解,但停药后又发。最近1年曾发作3次。刻诊:全身乏力,伴肌肉疼痛,咽干口渴,心烦急躁,腰痠头痛,舌绛苔薄黄,脉细弦数。检查:四肢肌肉软瘫,肌张力低下,活动严重受限,腱反射消失,意识和感觉无障碍,血清钾为2.4毫当量/升,心电图示QT间期延长,Ⅴ₃、Ⅴ₄呈现明显U波。无家族史。西医诊断为周期性麻痹(低血钾型)。中医辨证,肝肾阴虚,阴虚火旺。治以滋补肝肾,滋阴泻火。方用加味地黄汤:熟地18克,山萸肉、丹皮、杞子、陈皮、知母各9克,山药、茯苓、泽泻、菊花各12克。服药3剂,上述症状锐减,四肢肌肉软瘫缓解,浅深反射已能引出,能扶床下地活动,但仍感乏力,身痛腿软。守原方继服5剂,诸证平息,肢体活动如常,稍感肌肉疼痛,查血清钾为4.2毫当量/升,心电图恢复正常。投杞菊地黄丸善后,叠服3个月,并嘱患者避免

受凉、饱餐,勿食用大量含糖食物,适当加强体育活动。随访5年未复发。

例二:刘××,男,25岁,工人,1978年11月5日初诊。患间歇性四肢肌肉软瘫4年,曾在××医院诊断为周期性麻痹(低血钾型),3天前因情绪波动再次发作,在某医院查血清钾为2.7毫当量/升,经静脉补钾后症状缓解,但仍感全身乏力、四肢肌肉酸痛、腿软(可拄杖慢步)。刻诊:心烦易怒,咽干口苦,头痛腰痠,舌红苔少,脉细弦。证属肝肾阴虚,阴虚火旺。投予加味地黄汤叠服12剂,诸症悉除,肢体活动如常,复查血清钾为4.5毫当量/升。嘱继续服用杞菊地黄丸3个月善后。随访5年未复发。

按:周期性麻痹有阴虚火旺的见证,可以从滋补肝肾入手进行治疗。地黄汤为补阴的主要方剂,《医方论》中说:“此方非但治肝肾不足,实三阴并治之剂”。方中熟地滋补肾水,泽泻泻肾浊,萸肉温肝经,丹皮清泻肝火,山药益肾气、健脾胃,茯苓渗脾湿。全方有补有泻,有开有合,为通补开合之剂,加杞子、菊花、知母则滋阴泻火之力更强。笔者用上述加味地黄汤治疗周期性麻痹10剂,均获良效(全部患者经随访5年未复发)。