

精制大黄片治疗急性病毒性肝炎的研究

焦东海¹ 张启元² 章启尧³ 魏开元² 华宝芬¹
陈敏先¹ 高雅萍¹ 沈学敏¹ 葛国政¹ 王秀莲¹

1988年元月上海市发生甲型肝炎暴发流行,我们采用自制的精制大黄片治疗急性病毒性肝炎208例,其中100例与用复方西药治疗的100例进行了随机对照观察,证明精制大黄片对改善症状、体征及消退黄疸速度等方面均较复方西药快。同时我们又进一步做了药理学研究,现一并报告如下:

临 床 观 察

一、临床资料

被观察治疗的308例急性病毒性肝炎患者,均为上海甲型肝炎暴发流行期间,1988年1月31日至4月16日收治的病人,292例住院治疗,16例门诊治疗。本组病例依据流行病学、症状体征及实验室检查而明确诊断。

作随机对照观察的两组病例情况如下:精制大黄片组(以下简称大黄片组)100例,平均年龄29.5岁,入院时平均发病时间6.2天。复方西药组(以下简称西药组)100例,平均年龄30.7岁,入院时平均发病时间6.0天。表1示,两随机对照组的主要临床症状、体征出现率基本一致,大黄片组有2例并发急性十二指肠出血,1例合并阑尾炎。两组病情基本一致,具有可比性。用大黄片治疗非对照的108例,其年龄、病程、临床症状及体征与上述两组基本一致。

二、治疗方法

服大黄片者每次口服精制大黄片(即大黄醇提片)5片,每日3~4次。如服上述剂量后仍无大便,则再逐渐加大剂量,直至每天保持有2~3次大便为宜。有2例服较大剂量(每次10片,每日3次)后仍无大便,加服甘露醇使

表1 随机对照两组的症状体征情况比较

组 别	例数	食 减	乏 力	腹 胀	恶 心	呕 吐	发 热	黄 疸	肝 大
大黄片组	100	96	93	89	75	55	19	80	51
西药组	100	92	75	84	79	61	45	84	61

之排便。如出现下述三种情况之一者则加用其他药物或补液:(1)厌食或纳食显著减退;(2)黄疸指数在50单位以上或发热在38.5℃以上;(3)患者坚决要求静脉滴注葡萄糖溶液。其中有8例加用ATP、辅酶A;7例加用肌酐、复合维生素B及维生素C等口服药;黄疸重的2例加用门冬氨酸钾镁、丹参及低分子右旋糖酐静脉滴注;2例加用庆大霉素。

西药组常规静脉滴注葡萄糖溶液,常规服用复合维生素B、维生素C、肝泰乐、齐墩果酸片、肌酐口服液、护肝宝(或肝宝),部分病人肌注聚肌胞(或ATP、辅酶A肌注或静脉滴注),少数病人还加用云芝肝泰及庆大霉素等。

三、治疗结果

本组292例住院患者的隔离时间、疗效与出院标准均按沪卫医政(1988)第9号市卫生局《甲型病毒性肝炎的诊疗防治常规》的规定标准进行评价。在服精制大黄片非对照的108例中,有61例系经外院住院治疗无效后转入本院治疗者,病情均较重,除4例加用大黄治疗无效,转肝炎专科病房治疗外,其余57例在原法治疗基础上加用大剂量大黄后,临床症状与黄疸很快消失而获效出院。所有出院患者的

1 上海市香山中医医院; 2 北京师范大学生物系;

3 上海市卢湾区中心医院

肝功能基本恢复正常, 黄疸基本消退。

随机对照的 200 例患者均获效出院。表 2 示, 大黄片组各项症状消失时间均明显短于西药组, 大黄片组平均退热时间为 1.8 天, 而西药组为 5.1 天。大黄片组有 2 例并发急性十二指肠出血, 经单纯大黄片治疗而止血; 另 1 例合并阑尾炎, 经加注庆大霉素后获愈。

表 2 两组症状消失时间(天)比较

项 目	大黄片组(100例)	西药组(100例)
乏力消失	4.96±3.40*	9.88±5.77
食欲增加	3.39±2.18*	8.99±5.86
呕吐消失	2.29±1.9 *	7.00±4.39
恶心消失	4.25±3.26*	7.76±5.87
腹胀消失	4.25±3.26*	8.63±6.33

注: 表中数据为均值±标准差, * 与西药组比较 $P < 0.001$

表 3 示, 大黄片组在降低黄疸指数、转氨酶方面明显优于西药组, 出院时大黄片组黄疸指数、转氨酶已降至正常范围, 而西药组两项指标出院时仍稍高于正常标准。

表 3 两组各 100 例治疗前后肝功能情况比较

项目与分组	入院时 均 值	出院时 均 值	入院时-出院时 均差值±标准误
黄疸指数(U)			
大黄片组	23.10	5.65	17.45±0.90**
西药组	19.67	10.75	8.92±1.93*
转 氨 酶(U)			
大黄片组	850	22	828±48.2**
西药组	651	223	428±9.2*

* 治疗前后比较 $P < 0.001$; ** 与西药组比较 $P < 0.001$

服大黄片后有 90% 患者出现脐下疼痛, 但随排便而消失, 毋需处理。观察期间未见其他不良反应。

实 验 研 究

为了探讨大黄治疗肝炎的作用机理及其对肝脏的影响, 我们对实验性肝病动物应用大黄进行防治, 并观察了大黄对肝细胞的形态学变化。

一、大黄对酒精所致小鼠肝中毒的治疗作

用

实验选用昆明种雄性小鼠, 日龄 25 天左右, 体重 18~20 克, 共 50 只。40 只小鼠为酒精中毒组, 每天胃饲 30% 酒精 0.3 毫升/20 克体重, 连续 7 天; 另 10 只为正常对照组, 仅胃饲等量水。实验第 8 天随机取部分喂饲酒精小鼠, 颈椎脱臼处死, 观察肝中毒情况。将其余喂饲酒精小鼠分为三组: 大黄治疗组, 停饲酒精, 每天胃饲 50% 西宁产大黄水煎剂 0.2 毫升/20 克体重, 连续 6 天; 自然恢复组, 停饲酒精后给水; 酒精组, 继续按原剂量胃饲酒精。正常对照组仍胃饲等量水。继续观察 6 天后, 于第 7 天将动物处死, 称重脾、肝、胸腺、肾脏, 作常规病理切片, 以 CO_2 固定作组织化学观察。

实验结果表明, 每天以 30% 酒精 0.3 毫升/20 克体重给予小鼠, 可造成酒精性肝病, 病理切片见肝实质细胞稀疏, 并有大量气球样变细胞, 具炎症浸润病灶。肝脏中亦有脂滴, 但未成脂肪肝, 本动物模型属酒精性肝炎。中毒动物的脾脏肿大(正常对照组为 143 ± 5.02 毫克, 酒精中毒组为 168.5 ± 6.40 毫克), 大黄治疗组脾脏为 132 ± 5.93 毫克, 而未经治疗的自然恢复组为 165 ± 6.90 毫克。实验还观察到大黄治疗组动物肝组织内炎症细胞基本消失, 细胞结构较充盈。酒精中毒后炎症细胞浸润及脾肿大与中毒后库氏细胞功能降低有关。大黄具有抑菌与消炎作用, 大黄作用于体内, 尤其在肝组织中起着类似库氏细胞的吞噬功能, 因而使肝组织炎症消失, 并使脾恢复正常。

二、大黄对乙基硫氨酸所致大鼠肝病影响

实验用 Wistar 品系雄性大鼠共 90 只, 体重 80~110 克。中毒组用 1% D-乙基硫氨酸, 按每天 0.5 毫升/100 克体重剂量胃饲动物, 于第 11、17、33 天作中毒观察。治疗组于动物中毒后每天用 100% 西宁产大黄水浸煎剂 0.5 毫升/100 克体重剂量治疗 8 天或 14 天。自然恢复组在停止中毒后不予大黄而给水。

给乙基硫氨酸的第 11 天, 即可观察到肝组

织出现炎症细胞浸润,胆小管萎缩,血窦变狭窄,部分细胞炎症浸润并有纤维化,胞质呈现空泡,细胞内核糖核酸不充盈,酶反应如琥珀酸脱氢酶、单胺氧化酶等皆减弱。超微结构观察可见肝细胞内线粒体肿胀,粗面内质网破坏,核蛋白体减少,细胞紧密连接处常见纤维状。经大黄治疗后组织病变得明显好转,肝组织病灶消失,胆小管与血窦扩张,细胞内核糖核酸充盈,琥珀酸脱氢酶反应增强,肝细胞超微结构观察示线粒体从外膜、内膜、嵴逐步恢复正常,这与单胺氧化酶和琥珀酸脱氢酶的组化观察相一致,即能量供应上得到好转。与此同时,粗面内质网上核蛋白体恢复。以上所见表明,大黄对肝损伤的治疗作用从细胞水平到超微结构上都得到了证实。

三、大黄对半乳糖胺致小鼠肝中毒的治疗作用

实验用昆明种雄性小鼠,共48只,体重18~20克,25~30日龄。动物分为两组,对照组和大黄组。大黄组每天给予100%酒制大黄煎剂,胃饲0.6毫升/只;对照组给水。第12天杀死两组中的部分动物,观察其肝组织变化;余下动物每只腹腔注射半乳糖胺500毫克/公斤体重,于注射后24小时将动物处死,观察肝脏的病理与组织化学变化。

结果表明,给大黄12天的小鼠肝脏,细胞质核糖核酸充盈,反应强于对照组。腹腔注射半乳糖胺后,对照组小鼠可见肝细胞损伤,肝索多处破坏;大黄组小鼠肝细胞未受破坏,肝

细胞内库氏细胞较多,酶反应亦较强,显示出大黄对肝细胞的保护作用。

讨 论

在宋代《太平圣惠方》中曾三次提到有用单味大黄治疗黄疸的记载,明代杰出的传染病学家吴有性曾强调“设去大黄而服山栀、茵陈,是忘本治标,鲜有效者。”我们又在祖国医学“泻实排邪”等理论指导下,采用现代科学方法保留了大黄中有关通便、利尿、排毒、抑菌等成分,去除了一些杂质,创制了精制大黄片。经本文大样本的前瞻性随机对比研究后证明,该片在消退黄疸及改善纳差、乏力、腹胀、恶心、呕吐等症状的速度方面均较复方西药为优。据此我们又进一步制定了单味精制大黄片治疗黄疸型肝炎的适应证,并在实践中发现提高临床疗效的重要途径,即要因人因证采用大剂量精制大黄片使之达到大黄化,即所服剂量要使患者每天解出2~3次大便为度,待病情好转后再逐渐减量。

通过大黄对酒精(或半乳糖胺)所致小鼠肝中毒治疗作用的实验研究及大黄对乙基硫氨酸所致大鼠肝病影响的实验研究后,从组织化学、细胞水平到超微结构上都证实了经大黄治疗后肝组织病变得明显好转,病灶消失。大黄作用于体内,尤其在肝组织中起着类似库氏细胞的吞噬功能,因而使肝组织炎症迅速消失。上述实验结果与临床观察基本一致,证明大黄对急性肝炎治疗是有科学依据的。

• 中医药信息 •

• 北京中医学院卫生管理系,最近组成“全国中药人力发展研究课题组”,准备对我国中药人力现状进行全面调查,预测1995年和2000年中药人力需求和供给量,为制定中药人才发展规划提供科学依据。

• 祝总骥教授采用定位取穴扎针和吸氧的方法,治疗冠心病、肺气肿等顽症取得显著疗效。最近,祝总骥在天津铁路十八局中心医院开设了实验经络针灸门诊。

• 全国政协委员王绵之教授在一次谈话中指出,中药产销中存在四个问题。一是药品质量下降,伪劣药品屡禁不绝,据16个省药检所抽验结果,58种中成药的不合格率为12.2%,25种中药材的不合格率为34.5%,个别品种甚至全不合格。二是由于“百业营药”,导致药材市场混乱,一些地区流行着“要发财,贩药材;要致富,开药铺”的说法,某个仅100万人口的县,药材经营单位就有70多家。三是国营机构资金短缺,收购滑坡,库存下降。四是许多经营中药材的单位和个人法制观念不强。