

以脏补脏法治疗重症肝炎的研究

赤峰市传染病医院 林 弘 韩朝林 杜 彬 杨万新 凡洪青 赵国庆

自1987年以来,我们根据祖国医学以脏补脏理论,采用中西医结合方法,应用人胎肝细胞悬液直肠灌注治疗重症病毒性肝炎获得较好效果,现将动物试验及临床应用情况报告如下。

一、动物试验

1. 模型制作:取体重20~40克4~6月龄昆明小白鼠,共60只,随机分为三组,每组20只。全部小鼠均按1.9 mg/g给药量,腹腔注射D-氨基半乳糖,制成暴发性肝衰竭模型⁽¹⁾。

2. 人胎肝细胞悬液的制备:选母体健康胎龄3~6月经水囊引产的胎儿,于无菌室中剖腹取出肝脏,分离去除胆囊、肝包膜及大血管,将肝脏剪成小碎块。用生理盐水冲洗后,置上海产X-BI型胎肝细胞悬液制备器中,缓慢输入生理盐水,用接收瓶接收,开机约五分钟胎肝细胞悬液即可制备完毕。每个胎肝可制成100 ml胎肝细胞悬液。

3. 实验方法与结果:造模小白鼠在一次注射D-氨基半乳糖的同时,对照组小鼠腹腔注入2 ml生理盐水,腹腔给药组和肛门给药组分别由腹腔和肛门注入新制备的人胎肝细胞悬液2 ml,肛门给药组动物均能保留药液4~12小时。各组小白鼠均隔离饲养,观察给药后4天内死亡率。结果示:对照组20只小鼠存活3只,肛门给药组20只存活13只,腹腔给药组20只存活14只。经统计学处理,注入人胎肝细胞悬液的后两组其存活率均显著高于对照组(P值均<0.01)。

二、临床观察

1. 临床资料:用人胎肝细胞悬液加综合疗法共治疗重症肝炎35例,其中男24例,女11例。年龄10~68岁,平均 38.5 ± 10.4 岁。全部病例入院时均有严重的消化道症状,深度黄疸,血清总胆红素定量平均为 179 ± 118 单位。

15例有明显的出血倾向,包括注射部位淤血、全身出血点、鼻衄、齿龈出血及大便潜血阳性(6例有黑便),8例合并腹水,7例合并Ⅱ度以上脑病。肝浊音界明显缩小者4例。临床诊断符合1984年全国病毒性肝炎会议诊断标准,其中急性重症肝炎8例,亚急性重症肝炎11例,慢性重症肝炎16例。其中16例由肝穿刺活检证实,5例死后尸检证实。

2. 治疗方法:全部病例均采用综合疗法为基础(如抗病毒、免疫调控、抗肝细胞坏死、治疗肝性脑病、预防出血、抗感染等),辅以人胎肝细胞的治疗方案。部分病例应用了人白细胞干扰素3万单位/日或聚肌胞4 mg/日肌注;部分病例应用胸腺肽20 mg/日静脉输注;全部病例应用强力宁(甘草酸单胺)60 ml/日静滴;全部病例间断应用鲜血、冻干血浆、人血白蛋白;6例应用了胰岛素-胰高血糖素疗法。对肝性脑病的治疗,常规应用以支链氨基酸为主的复合氨基酸注射液,每日或隔日一次,并酸化肠道及脱氨治疗。预防出血常规应用甲氰咪呱400 mg/日,并给予K族维生素、云南白药等中西医止血药物治疗。对有感染倾向者给予对肝、肾损害轻的抗生素如氨基苄青霉素、先锋霉素与灭滴灵配合应用。

在以上治疗基础上给予人胎肝细胞悬液直肠灌注。给药前清醒患者先用生理盐水500 ml清洁肠道,昏迷者可不进行。将新制备好的人胎肝细胞悬液吸入干净的注射器(以台肯氏注射器为宜)内,剂量成人100 ml,儿童50 ml。于注射器上套以橡皮导尿管,其头部稍涂润滑剂。嘱患者取左侧卧位,左下肢伸直,右下肢屈曲,其下垫以油布。操作者用左手将患者臀部拉开,使肛门显露,并使肛门皱壁松弛,向肛门内插入导尿管深约15~20厘米。在插入

过程中若感觉有阻力时不宜强行插入, 可将橡皮管略向后退或旋转后插入。将人胎肝细胞悬液注入, 拔出导管, 稍稍按压肛门。嘱患者尽量坚持 12~24 小时不排便, 以利于人胎肝细胞悬液有效成分被充分吸收。一般每周用 1~2 次, 每个病人用 3~5 次。35 例患者共应用 102 次。

3. 治疗结果:

(1) 临床症状改善情况: 大部分患者于灌注入胎肝细胞悬液第三天即见症状有不同程度减轻。食欲增加者 12 例 (34.3%); 自觉欣快, 精神状态好转者 15 例 (42.9%); 乏力改善者 9 例 (25.7%); 腹胀、恶心、厌油等消化道症状部分病例减轻或缓解; 7 例中度以上昏迷者有 4 例用人胎肝细胞悬液后清醒。一般于用药后第五天可见黄疸有不同程度下降。本组无因用人胎肝细胞悬液而发生昏迷者。

(2) 对存活率的观察: 目前重症肝炎病死率高达 50% 以上。我院以往用综合疗法治疗各型重症肝炎 151 例, 存活 63 例, 存活率 41.7%。本组用人胎肝细胞悬液加综合疗法治疗 35 例, 存活 25 例, 存活率 71.4%, 较单纯综合疗法存活率显著提高 ($P < 0.01$), 而与全国几家医院用人胎肝细胞悬液静脉输注治疗 92 例, 存活率为 75% 的结果相近⁽²⁾。

(3) 肝功指标的变化情况: 每例患者在应用人胎肝细胞悬液前及用后一周, 化验谷丙转氨酶 (SGPT)、血小板凝集率 (PTA)、总胆红素 (SB)、胆碱酯酶 (ChE) 及血浆白蛋白球蛋白比值 (A/G)。附表示, 应用人胎肝细胞悬液治疗后肝功能各项指标较治疗前均有明显改善, 对凝血酶原活动度的升高及胆红素的降低最为有效。

(4) 不良反应观察: 35 例共用人胎肝细胞悬液 102 例次, 平均每例用 3 次, 无一例发生不良反应, 我们认为临床应用是安全的。临床观察证实, 直肠吸收此药能力极强, 有轻度腹水者一般不影响疗效, 如重度腹水者可先给予利尿、排放腹水等治疗, 以加强肠道的吸收功能。

附表 治疗前后肝功能指标变化比较

项 目	例 次	用药前 均值	用药后 均值	用药前—用药后 均差值 ± 标准误差
SGPT(U)	62	334.20	125.80	208.4 ± 20.6**
PTA(%)	60	47.14	65.72	-18.58 ± 4.01**
SB(μmol/L)	58	179.55	118.16	61.39 ± 2.13**
ChE(U)	64	21.71	35.03	-13.32 ± 1.03**
A/G	49	1.14	1.28	-0.14 ± 0.06*

用药前后比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

三、讨论

中医古籍中很早就有用各类脏器治疗疾病的记载,《本草纲目》记有“大抵肉能补肉”, 清·汪昂的《本草备要》已收录动物脏器治疗人体相应脏器病变的方药不下数十种。“以脏补脏”“以形补形”是祖国医学几千年的经验总结。同种或异种动物的脏器从形态、组织结构、生化成分到生理功能都十分相似, 当人体内脏功能发生疾病时, 可试用动物或人的相应脏器来治疗, 这即是同气相求。

现代医学证明, 胎儿的各种组织细胞具有极强的再生能力, 临床移植后能修补或治疗受损伤或有疾病的部位。Staril 发现肝细胞本身能产生刺激再生的物质, 并证实了这种物质的存在⁽³⁾。La-Brecque 通过实验证明肝细胞质液中含有这种物质, 认为此物质是一种不含细胞器的多肽⁽⁴⁾。现代医学还证实胎肝内含有丰富的支链氨基酸、DNA、RNA 及多种酶类和微量元素, 可补充肝脏疾病时的不足。

我们在动物试验的基础上应用人胎肝细胞悬液直肠灌注治疗各型重症肝炎, 其效果良好。表明直肠吸收人胎肝细胞悬液的有效成分是有有效的、安全的, 这也是对祖国医学“以脏补脏”理论的继承和发展。

参 考 文 献

- (1) 林徽, 等. 大鼠暴发型肝衰竭模型的制造及其用异种肝细胞移植治疗的效果观察. 中华消化杂志 1983; 3(4): 252.
- (2) 苏先狮. 胎肝细胞治疗肝病的临床和实验研究进展. 临床肝胆病杂志 1989; 5(1): 15.
- (3) Staril TE, et al. Growth-stimulating factor in regenerating canine liver. Lancet 1979; (1): 27.
- (4) La-Brecque DR, et al. Hepatic regeneration substance: physiochemical characteristics and specificity. Amer J physiol 1982; 242: 281.