

综 述

中药防治肠粘膜损伤作用机理研究近况

陈艳芬* 指导:陈蔚文*

主题词 肠粘膜/药物作用 肠/损伤

肠粘膜是机体一道十分重要的防御屏障,其损伤后可引发多种病变,作为机体的高代谢组织之一,其损伤后的修复又是一个十分复杂的过程。因此如何防治肠粘膜损伤,维持肠屏障功能的完整成为研究的热点。近年来,随着细胞生物学和分子生物学的研究进展,为中药防治肠粘膜损伤的研究提供了新的思路及方法,中医药治疗逐渐显示出优势,作用机理也逐步阐明。现依其对肠粘膜作用途径和方式及产生疗效的特点综述如下。

1 调节免疫

在机体与胃肠道细菌、病毒、寄生虫、药物和其它化学物质的相互作用中,胃肠道免疫系统起着重要作用,尤其是粘膜免疫。肠粘膜免疫缺陷常导致肠道疾病和功能紊乱^[1]。大量的资料证实免疫因素在炎症性肠病的发病机制中占据重要地位。还有资料表明许多小肠粘膜炎症活动期病人的小肠分泌液中可检测到 IgM 和 IgA 抗麦胶蛋白抗体,而且在小肠粘膜固有层中可发现 IgM、IgA、IgG 产生细胞增高^[2]。中药对机体的免疫调节作用是防治肠粘膜损伤较为重要的机理之一。研究表明,清肠栓能降低溃疡性结肠炎模型大鼠异常增高的血清 IgG,提高淋巴细胞产生 IL-Ⅱ 的能力,促进溃疡愈合,还发现治疗前免疫功能正常的,用药后没有出现低下情况,说明清肠栓具有免疫调节作用,与单纯免疫抑制剂不同^[3]。观察安肠胶囊治疗 100 例溃疡性结肠炎,可使血 IgG、IgM 降低,免疫组化检测发现 T 淋巴细胞阳性反应减少, B 淋巴细胞全部转阴^[4]。有人用芪连液保留灌肠治疗婴幼儿秋季腹泻,发现芪连液不仅具有抗病毒止泻作用,还有提高机体免疫功能,保护肠粘膜作用^[5]。还有研究发现速效溃结散^[6]有显著的抗过敏介质组胺的作用。

国内学者一系列工作可以证明大黄多糖能明显促进机体免疫,其作用位点也是多方面的:它能使小鼠肠粘膜固有层中浆细胞增多,促进 sIgA 分泌,增强肠道局部免疫能力^[7];大黄及其有效成分大黄素和番泻甙对兔肠粘膜单个核细胞游离 Ca^{2+} 浓度产生不同影响,提示其对肠粘膜细胞有多种免疫调节作用^[8];还有研究提示它对肠粘膜屏障的保护作用可能与其延迟并下调肠道相关淋巴细胞(EC, LPL 及 PPL)凋亡有关^[9],这些研究从细胞、分子水平为大黄及其有效成分的作用提供了直

接证据。另外经针灸临床研究^[10]表明,采用隔药灸能有效纠正肠粘膜的异常免疫反应,其作用机制可能是通过抑制或消除肠上皮细胞 HLA-DR 抗原表达,增加 T_H 细胞数,调整淋巴细胞亚群间的比例,重建人体免疫系统内环境的平衡及稳定性。

2 改善微循环

微循环正常与否对维持粘膜屏障功能至关重要,即使非常短暂的肠血循环紊乱,也会导致肠粘膜损害。如肠粘膜低灌注使肠道产生缺血缺氧,可产生大量活性氧、各种炎症介质,最终导致肠粘膜损伤。中药药理研究表明,三七具有扩张血管、降低血液粘稠度、改善微循环等多种作用,实验证明清肠栓(含三七)确能降低血小板粘附性,从而改善溃疡性结肠炎模型血液高凝状态^[3]。健运冲剂对受损肠粘膜的修复可能是其健脾助运有利于改善肠道微循环,降低血管通透性,缓和组织的缺血缺氧状态,从而促进组织的修复再生^[11]。药理研究^[12]表明,桂枝汤类方能促进胃肠粘膜局部血液循环,改善胃肠粘膜缺血缺氧症状,从而能促进肠粘膜炎症、水肿、渗出物的吸收和溃疡的愈合。清胰汤促进损伤肠粘膜的修复的机理也与增加胃肠粘膜血流灌注有关^[13]。

单味药研究发现,丹参对肠粘膜缺血再灌注损伤具有保护作用,机理可能是减少血栓素 A_2 (TXA₂) 的生成,抗血小板凝集,降低血粘度,增加血流量,从而有利于缺血区的血流迅速恢复及毒性物质的清除^[14]。焦东海等的研究表明,大黄能显著提高组织内前列环素(PGI₂)/TXA₂ 比值,降低血液粘度,大量的实验还证明大黄不仅能改善胃肠粘膜的缺血缺氧状态,还能大幅度提高正常大鼠胃肠粘膜的血流量,这是其对胃肠粘膜病变治疗作用的药理基础之一^[15~17]。

3 组织修复作用

肠粘膜的完整性在肠屏障功能的维持方面占有极为重要的地位,在肠上皮微绒毛缺失的情况下,肠屏障功能丧失 62%~86%。因而从微观观察药物对肠粘膜损伤与修复的影响可深入药效的本质。用放射自显影法观察到化癍片对小鼠小肠粘膜腺隐窝上皮细胞的分化成熟过程起促进作用,能大大加快粘膜上皮细胞的更新速度^[18]。通过免疫组化法观察到四君子汤具有明显改善粘膜细胞增殖的能力^[19]。运用扫描电镜、透射电镜观察到健运冲剂能明显修复受损肠粘膜的超微结构,使腔面微绒毛紧密完整,线粒体结构清晰,粗面内质网保存好,糖原丰富^[11]。实验还表明六君子汤、补中益气汤及人参养荣汤能明显改善增龄脾胃虚弱而致小肠粘膜绒毛及微绒毛的形态学变化^[20]。药理实验^[21]证实人参皂甙能增加脾虚动物小肠上皮细胞微绒毛、线粒体、内质网的数量,保护胃肠细胞。活力宝胶

* 广州中医药大学脾胃研究所,广东省广州市机场路 12 号 (510405)

收稿日期:2001-11-06;修回日期:2002-01-26

囊^[22]可显著改善脾虚大鼠胃肠粘膜细胞内线粒体的肿胀、浊肿和变性,显著地改善线粒体嵴突的模糊、消失等退变率,使细胞内结构趋于完整,而且证实这种对线粒体结构的改善也是其提高机体免疫功能的物质基础。大承气汤能明显改善肠梗阻时小肠组织超微结构的损伤,促进线粒体和粗面内质网功能和形态的恢复^[23]。清胰汤^[13]能显著减轻肠粘膜损伤,使肠粘膜绒毛宽度、高度和面积显著增加,粘膜蛋白含量增加,可能是通过诱发处于 G1/G0 期上皮细胞增殖分化,激活肠粘膜氨基酸运输增加蛋白质合成,促进上皮修复。

单味药大黄能促进肠粘膜内杯状细胞大量增生,增加肠腔内粘液的分泌,保护肠粘膜^[15]。藿香水提物对缺锌和锌中毒引起的肠粘膜病理性损害有明显改善作用,可能是通过直接作用于肠粘膜来抑制不正常锌小鼠小肠上皮损害的形成^[24]。紫苏叶对四氯化碳吸入引起的大鼠小肠粘膜损伤有明显的改善作用,给药组小肠绒毛排列规则、直径均匀、小肠腺数量增加且变大,且这种改善作用有量效关系^[25]。

1 调整化学物质,减轻化学损伤

肠粘膜内富含黄嘌呤氧化酶(XOD),大量氧自由基氧化生物膜可引起严重上皮细胞损伤。肿瘤坏死因子(TNF)是肠粘膜致病因素的重要介质,它在组织中含量高低在一定程度上反映组织损伤程度,且胃肠道是 TNF 主要靶器官之一。一氧化氮(NO)不仅参与调节肠粘膜通透性,而且在肠粘膜损伤因素致病过程中也起着重要作用。因而有学者认为氧自由基、TNF 和 NO 在肠粘膜的损伤中起着重要作用^[26-27]。运用中药对这些化学物质的含量及活性进行调节作为一种潜在的治疗方法日益受到重视。

促动剂及其主要组分抗体克大鼠肠粘膜损伤,可使休克大鼠小肠二胺氧化酶(DAO)活性升高,血 DAO 活性降低,以促动剂为著,它还可使血中丙二醛(MDA)、NO 水平降低,SOD 升高。清胰汤也能降低 MDA 含量,增加粘膜 DAO 含量,保护肠粘膜。DAO 是一种位于哺乳动物小肠绒毛顶端的酶,肠粘膜 DAO 是反映肠粘膜完整性及肠粘膜损伤后修复程度的一项准确而敏感的指标。郭力等^[28]先后研究表明,中药四君子汤加味对减轻烫伤后肠粘膜损伤有积极作用,可明显减少大鼠血浆和肠粘膜 TNF、MDA 和 NO 含量。大承气汤^[29]能明显减少血液和肠组织中的 TNF、XOD 和 MDA,提高谷胱甘肽(GSH)、DAO 的含量,减轻肠粘膜组织的病理损害。黄连素对酒精诱发胃及结肠粘膜损伤的保护作用与降低粘膜组织内增高的脂质过氧化物 LPO,抗氧化作用有关^[31]。

单味药研究中,杨卫东应用电子顺磁共振和自旋捕捉技术证实丹参对再灌注过程中产生的超氧阴离子的清除率可达 100%,杨继恒等^[32]进一步证实丹参注射液对再灌注早期肠粘膜屏障损伤的保护机理之一就是直接清除组织、细胞中的活性氧。通过这一机制,丹参还对乙酸性溃疡性结肠炎肠粘膜有保护作用^[33]。多项实验结果提示大黄能清除氧自由基,保护肠粘膜屏障,还有人提出大黄保护肠粘膜的机理之一是刺激肠粘膜产生某些细胞因子,促进急性相蛋白——高密度脂蛋白的分泌增加,从而增强肠粘膜屏障的功能。

5 降低内毒素水平

内毒素是诱导肠粘膜损伤的重要因素,它能诱发机体产生大量细胞因子、氧自由基等,从而引起肠粘膜损害。中药抗内毒素可行并在实验中得到了证实。促动和剂能明显减轻 TNF 和内毒素所致休克模型大鼠肠粘膜损伤,使细菌易位发生率及器官易位细菌数明显减少($P < 0.05$),作用的主要来源可能与大黄有关^[28]。逐瘀通腑剂能明显减轻内毒素所致小肠粘膜损伤,并使细菌移位率显著低于内毒素组和安慰剂组($P < 0.01$)^[34]。清胰汤能使血中内毒素水平下降 1~2 倍,脏器细菌移位率减少 50%。多项研究表明,大黄不仅具有抗菌、止血、泻下等药理作用,还可提高脓毒血症患者胃肠粘膜内 pH 值,降低内毒素水平,抑制肠道内毒素吸收等。研究也显示丹参能有效抗菌,并减轻内毒素血症。

6 其他

大承气汤、清胰汤能调节肠粘膜和肠细胞膜通透性;促动和剂可明显降低其升高的乳果糖通透性,也可升高其降低的甘露醇通透性;大黄能降低肠粘膜及毛细血管通透性。速效溃结散、清肠栓能使肠粘膜充血水肿迅速消失,促进溃疡修复愈合;苦参多头风轮菜和水蓼可能都具有促进水钠从肠腔向肠粘膜上皮细胞转运的作用,还可能对肠炎时的炎性渗出有抑制作用。还有报道,丹参的作用机理可能涉及改善缺氧状态下组织、细胞的能量供给,减少乳酸形成,保护细胞膜完整性,减少阻止钙内流,跨肠粘膜电位差(ITPD)值可反映粘膜的完整性,ITPD 值下降表明粘膜完整性被破坏,其下降程度与粘膜损伤程度一致,且随着损伤的修复,ITPD 值也敏感地、平行地升高^[35]。杨建东等^[36]的实验结果表明,大黄能维持跨肠粘膜电位差,维护肠粘膜屏障的完整性。而张启元等研究表示大黄能保护细胞间紧密连结,维持细胞结构的完整。实验还观察到大黄可促进低血容量性休克大鼠小肠内肠肽(神经降压肽和生长抑素)的合成与分泌^[37]。

7 存在问题

综上所述,中药对肠粘膜损伤具有较好的防治作用,其作用机理较为复杂,显示了中医药在这方面研究的广阔前景。由于这类基础研究尚属初步,也存在着许多待改进之处。文献报道的大多是中药复方的研究,而且多集中在药效学方面,对其药理作用报道不多,单味药的研究范围局限且对同一药的研究未能系统化。故进一步拆方研究,扩大研究药物的范围,并对单味药的有效组分进行鉴定,寻找主要活性成分,引进新技术新方法,从整体水平、细胞水平逐步向分子水平、基因水平深入,是今后研究应加强之处。同时还应注意统一检测和评价标准。

参考文献

- 1 Martin F, Kagnoff. Immunology and Inflammation of the Gastrointestinal Tract. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (5th Edition). Ed: Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidt, Marvin H. Sleisenger. Pub: Harcourt Asia W. B. Saunders, 2001.
- 2 Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: Occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology.

- Gastroenterology, 1993, 104(5): 1263-1272.
- 3 张晓峰, 苏佩清, 任建素, 等. 中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠实验模型的影响. 河北医学, 1998, 4(5): 1-3.
 - 4 肖振球, 吕小平, 何泽生, 等. 安肠胶囊治疗慢性溃疡性结肠炎临床对照观察. 广西中医药, 1997, 20(5): 7.
 - 5 尤家平, 蒋道国, 李广元. 芪连液保留灌肠治疗婴幼儿秋季腹泻临床及实验研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(9): 664-666.
 - 6 周秦汉, 俞军, 谷淑玲. 速效溃结散保留灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎临床与实验研究. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(7): 395-398.
 - 7 黄兴兰, 陈晓理, 贾成瑶, 等. 大黄对 Balb/c 小鼠肠粘膜屏障保护作用的机理探讨. 四川医学, 1999, 20(5): 486-487.
 - 8 林秀珍, 崔荣芬, 马德禄. 大黄素、番泻甙和大黄煎剂对兔肠粘膜单个核细胞内游离钙浓度的影响. 中药药理与临床, 1995, 11(2): 27-30.
 - 9 宋路线, 徐迎新, 宋旭华, 等. 大黄煎剂延迟并下调肠道相关淋巴细胞凋亡. 实用医学杂志, 2000, 16(7): 530-531.
 - 10 吴焕途, 王景林, 陈汉平, 等. 隔药灸治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效与结肠粘膜免疫学研究. 针灸临床杂志, 1995, 11(8): 20-23.
 - 11 王孟清, 欧正武, 吴明贞, 等. 健运冲剂促脾虚泄泻模型大鼠受损肠粘膜修复的研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 1999, 7(4): 217-219.
 - 12 郭遂成. 桂枝汤类方在消化系统疾病中的药理作用和临床应用. 国医论坛, 1994, 9(1): 17-18.
 - 13 吴承堂, 黎洁良. 中药清胰汤对犬急性坏死性胰腺炎肠粘膜损伤修复的影响. 中国普外基础与临床杂志, 1998, 5(6): 326-328.
 - 14 孔庆林, 朱锦祥, 张锡庆. 丹参对兔小肠缺血再灌注损伤保护作用的研究. 苏州医学院学报, 1996, 16(5): 826-828.
 - 15 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对肠粘膜屏障保护作用的机制探讨. 中国危重病急救医学, 1996, 8(8): 449-450.
 - 16 陈德昌, 姜兴禄, 李红江, 等. 大黄对危重症患者胃肠粘膜血流灌注的影响. 中国急救医学, 1999, 19(10): 581-584.
 - 17 姜兴禄, 陈德昌, 景炳文, 等. 大黄对低血容量性休克大鼠肠粘膜影响的观察. 中国危重病急救医学, 1998, 10(11): 644-647.
 - 18 周文洛. 用放射自显影法观察化癍片对小鼠小肠粘膜上皮细胞更新的影响. 中草药, 1992, (2): 74-75.
 - 19 姚水莉, 宋于刚, 张万岱. 四君子汤治疗实验脾虚证对胃肠粘膜细胞增殖动力学的影响. 世界华人消化杂志, 1999, 7(6): 559.
 - 20 计惠民, 方文. 汉方药对增龄小鼠小肠粘膜变化的影响(第1、2报). 国外医学中医中药分册, 1997, 19(5): 47.
 - 21 彭成, 雷载权. 人参皂甙健脾益气作用的实验研究. 中药药理与临床, 1997, 13(5): 17-19.
 - 22 周宜轩, 韩明向, 刘健. 活力宝胶囊对脾虚大鼠胃肠粘膜超微结构及细胞免疫功能的影响. 安徽中医学院学报, 1996, 15(2): 56-58.
 - 23 马德禄, 林秀珍, 靳珠华, 等. 大承气汤对大鼠实验性肠梗阻治疗作用的超微结构研究. 中药药理与临床, 1997, 13(6): 4-6.
 - 24 王柯慧. 藿香水提物对锌异常小鼠肠粘膜的作用. 国外医学中医中药分册, 1996, 18(2): 40.
 - 25 张子义, 中西由香, 鹿岛三重子. 紫苏叶对大鼠小肠粘膜的影响. 中日友好医院学报, 1997, 11(2): 145.
 - 26 Konmrek SK, Konturek PC. Role of nitric oxide in the digestive system. Digestion, 1995, 56(1): 1-13.
 - 27 Liu XS, Luo ZH, Yang ZC, et al. The significance of changes in serum tumour necrosis factor (TNF) activity in severely burned patients. Burns, 1994, 20(1): 40-44.
 - 28 次秀丽, 王宝恩, 张淑文, 等. 肿瘤坏死因子和内毒素致大鼠肠粘膜屏障损伤的中药治疗研究. 中国危重病急救医学, 1999, 11(5): 262-265.
 - 29 郭力, 刘承荣, 刘正玉, 等. 四君子汤加味对烫伤大鼠肠粘膜屏障和血浆细胞因子的影响. 世界华人消化杂志, 2000, 8(4): 467-468.
 - 30 陈海龙, 吴咸中, 关凤林, 等. 中医通里攻下法对多器官功能不全综合征时肠道屏障功能保护作用的实验研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 120-122.
 - 31 冷雪芹, 董秀云, 孙汉杰, 等. 黄连素对大鼠胃肠粘膜保护作用的研究. 内蒙古医学院学报, 1994, 16(2): 126-127.
 - 32 杨继恒, 党正祥. 丹参注射液对肠道粘膜屏障保护作用的观察. 首都医学院学报, 1995, 16(2): 148-150.
 - 33 朱炳喜, 吕愈敏, 叶嗣懋. 丹参对大鼠乙酸性溃疡性结肠炎粘膜保护作用的研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(4): 214-215.
 - 34 杨宇, 赵诗云, 蔡秉仁, 等. 逐瘀通腑合剂抗内毒素所致肠源性感染的实验研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(8): 484-486.
 - 35 Geall MG, Phillips SF, Summerskill WH. Profile of gastric potential difference in man. Effects of aspirin, alcohol, bile, and endogenous acid. Gastroenterology, 1970, 58(4): 437-443.
 - 36 杨建东, 景炳文, 陈德昌. 大黄对肠粘膜屏障的影响. 中国中医急症, 1998, 7(3): 131-132.

(上接第 549 页)

上,重用阿胶、生地黄、火麻仁、五味子、麦冬、鸡子黄等配白芍滋阴补液、濡养筋脉以奏滋液熄风之效。虎潜丸用于肝肾阴亏,筋脉失养所致痿证。在应用知母、黄柏、熟地黄配合白芍滋阴泻火的基础上,应用虎骨、锁阳配合龟甲补肾填精、强筋壮骨,治疗肝肾阴虚所致痿证。

5 白芍与当归

白芍与当归均有补血、柔肝、止痛作用,二药相合,可谓相辅相成的相须关系,然而白芍与当归伍用,尚有相反相成、优势互补的配伍关系。白芍养阴、当归养血,二药合用阴血共补,另外,白芍性静而主守,当归性动

而主走,养血敛阴不致于血滞,行血活血而又不致于动血劫阴,二药相合,补偏救弊,相反而又相成。由于白芍其寒凉、酸敛的药性较为突出,以白芍和当归为配伍的方剂,如逍遥散、芍药汤和温经汤,当归对白芍补偏救弊,作用远大于其合力增效作用。逍遥散以柴胡、白芍舒肝解郁,而当归的补血可疗肝郁所致阴血暗耗,当归的活血又可疗肝郁气滞所致血瘀。芍药汤以白芍为君调和气血以治下痢,腹痛后重,当归和营行血,血行则瘀血便自除。温经汤温经散寒,养血祛瘀,白芍能养血育阴,但其寒凉酸敛之性对冲任虚寒显然不利,加当归的温通活血,补偏救弊,又合力增效。