

综 述

日本对小柴胡汤的研究

张志军* 审校:李钟英*

主题词 小柴胡汤/药理学 日本

小柴胡汤为《伤寒论》少阳病的代表方剂,具有和解少阳、疏利肝胆、通达表里的作用。近年来,日本对小柴胡汤的研究较为活跃,临床应用亦相当广泛。

1 基础研究

1.1 免疫调节:汉方医学重视机体内环境的稳定,认为小柴胡汤具有的和解少阳、通达表里、扶正祛邪作用,相当于现代医学的免疫调整作用。

以小柴胡汤处理巨噬细胞,用胸腺细胞测定证明,可增强产生白细胞介素 1(IL-1)和白细胞介素 2(IL-2)。提示小柴胡汤通过 IL-1 和 IL-2 与细胞免疫有关。以小鼠脾脏单核细胞的实验研究证明,小柴胡汤虽抑制白细胞介素 3(IL-3)的产生,但可增强 IL-3 的感受性,并呈浓度依赖性。小柴胡汤还增强通过 B 细胞增殖与抗体产生系统有关的白细胞介素 4(IL-4)以及最终诱导 B 细胞抗体产生的白细胞介素 6(IL-6)的产生,说明小柴胡汤具有增强抗体产生的作用^[1]。研究证明小柴胡汤既可诱导抑制性 T 细胞活性,又可激活辅助性 T 细胞活性^[2]。

由于小柴胡汤能促进生成 IL-1、IL-2,所以有诱导 γ -干扰素(γ -IFN)的作用。 γ -IFN 不仅有抗病毒作用,而且增强天然杀伤细胞(NK)和杀伤性 T 细胞的活性。因而使用 IFN 及其诱导剂可以破坏感染的肝细胞,排除乙型肝炎病毒。小柴胡汤诱导 γ -IFN 的作用,是对乙型慢性肝炎有效的机制之一。

在日本,肝细胞癌占恶性肿瘤死亡率的第三位,肝硬化患者中每年约有 7~8%发生癌变。对于恶性肿瘤的发生和发展,淋巴细胞激活的杀伤细胞(LAK)活性,作为免疫监视机制的重要因素之一已引起重视。由于小柴胡汤可以增强 NK 和 LAK 活性,所以已被试用于预防肝硬化患者的癌变。

近年来对肿瘤坏死因子(TNF)的研究表明,它是

一种非常重要的淋巴因子,具有极为广泛的生物活性。口服小柴胡汤,可明显抑制和延缓艾氏腹水癌的生长和发育。小柴胡汤的肿瘤完全消退率为 58.3%,可产生低效价的 TNF,产生率为 12.5%。小柴胡汤诱导产生 TNF 的作用,是激活网状内皮系统的结果^[3]。

形态学上发现,小柴胡汤对 48/80 复合物引起的小鼠肥大细胞脱颗粒及组胺释放有明显的抑制作用。碳清除试验显示,小柴胡汤可增强吞噬作用。连续 5 天腹腔注入小柴胡汤(300mg/kg/d),吞噬指数及校正吞噬指数明显增加,说明网状内皮系统活性上升^[4]。

一般认为小柴胡汤抑制前列腺素 E_2 的生成,但以小鼠的 Kupffer 细胞进行研究时发现,小柴胡汤可增强具有调节肝局部反应的 Kupffer 细胞产生前列腺素 E_2 的作用。说明被小柴胡汤激活的 Kupffer 细胞可能是负反馈的机制之一。^[5]

1.2 抗炎:小柴胡汤可通过对垂体-肾上腺皮质轴的促进起到内源性激素样作用,又有非激素样抗炎作用;与激素合用可增强抗炎能力,能拮抗激素对肾上腺皮质功能的抑制。

激素样抗炎作用:用角叉菜胶浮肿法测定小柴胡汤的抗炎作用,1g/kg 的小柴胡汤提取剂抑制浮肿的作用与 1mg/kg 的强的松龙相当。而且小柴胡汤的激素样作用能被类固醇阻断剂所拮抗,说明小柴胡汤有类似类固醇剂的作用机制^[6]。小柴胡汤通过促进肾上腺皮质激素因子的分泌,刺激垂体,或抑制糖皮质激素的负反馈抑制作用而促进了促肾上腺皮质激素的分泌^[7]。

非激素样抗炎作用:小柴胡汤在促进抗体产生,激活细胞性免疫的同时,从巨噬细胞诱导脂类皮质激素,抑制磷脂酶 A_2 活性,通过抑制白细胞三烯和前列腺素的产生,达到抗炎的效果。体外实验证明,小柴胡汤可使中性粒细胞的化学发光率降低 50%以上,浓度越高对中性粒细胞的功能抑制越明显。小柴胡汤通过抑制使组织发生障碍的过氧化物与过氧化氢的产生而发挥抗炎作用^[7]。

1.3 保护肝细胞:小柴胡汤对四氯化碳和半乳糖胺造成的急性肝损伤具有保护作用,不仅抑制肝细胞的坏

* 中国中医研究院图书情报研究所,北京东直门内北新仓 18 号(100700)

收稿日期:1992-01-13;修回日期:1993-04-17

死,而且能直接抑制肝纤维化。对肝再生的实验研究表明,由于预先投与小柴胡汤,可使肝脏切除 70% 的大鼠的各种酶活性明显降低,即明显抑制肝切除后的肝损伤。由切除第 3 天起肝脏的再生较对照组明显加快, RNA 等显著上升,肝组织的有丝分裂指数为对照组的 2 倍,显示了小柴胡汤促进肝再生的作用。小柴胡汤通过加速细胞周期,作用于细胞 G_1 (细胞准备复制 DNA 的时期) 后期而促进了肝脏的再生。该作用与肝再生调节因子胰岛素、胰高糖素有协同效果^[8]。

1.4 其他药理作用:

改善动脉硬化:近年来血凝纤溶系统紊乱造成的血液性状恶化,在动脉硬化成因中的作用已引起了注意。小柴胡汤对不同机制引起的高脂血症模型都有改善作用,说明其降血脂的机理不是单一的^[9]。实验证明小柴胡汤可抑制中性粒细胞产生活性氧,阻止内皮细胞损伤。以小柴胡汤处理血小板后添加中性粒细胞,可明显抑制过氧化物产生,其抑制不受中性粒细胞存在的影响。所以认为小柴胡汤不仅抑制血小板活化因子刺激血小板产生过氧化物,而且抑制中性粒细胞的增强产生过氧化物,起到保护内皮细胞的作用,从而缓解动脉硬化和血栓形成而防止老化^[10,11]。

中枢作用与维持机体稳定的作用:小柴胡汤对免疫和内分泌功能的影响,皆与它的中枢作用密切相关。小柴胡汤通过中枢,对肾上腺的体液性调节起促进作用,而对神经性调节起抑制作用。小柴胡汤对老龄大鼠的体重增加及肾脏、肾上腺重量减轻有明显的抑制作用,并对老龄大鼠的学习获得时间延长有改善作用。小柴胡汤可减少脑内去甲肾上腺素和香草杏仁酸含量,而使多巴胺增加。其对脑内单胺类递质的影响,虽在6周龄大鼠也能重复,但对老龄鼠的作用更明显。小柴胡汤的抗应激、抗衰老、抗痴呆作用,不仅对治疗医学,对预防医学也有重要影响^[12]。

2 临床应用

2.1 慢性肝炎:小柴胡汤适用于虚实中间(日本辨证治疗的类型之一——作者注)的慢性肝炎,是汉方方剂中利用率最高的方剂之一。

以小柴胡汤治疗 80 例 HBeAg 阳性的慢性肝炎患者,每日 7.5g,服药 6 个月,结果肝功能改善者达 50%。病毒学方面的改善率,HBeAg 转阴、抗-HBe 阳性 8 例(10%),HBeAg 转阴者 15 例(18.8%),HBeAg 滴度下降一半以下者 11 例(13.8%)。投药 2 个月时,小柴胡汤可明显改善 HBeAg 阳性慢性肝炎患者的 GPT 及 GOT,其后随投药时间的继续而持续降低^[13]

抗体系统进行探讨时发现,其免疫反应与单核细胞质中雌二醇受体量有密切关系,性激素对肝病患者的抗体产生有一定的影响。而小柴胡汤在肝局部的另一个重要作用,是使 Kupffer 细胞雌二醇受体增加,发挥免疫激活作用,提高了排除病毒的能力^[14]。

胸胁苦满为应用小柴胡汤的主要症状,其主要原因是胆汁流出障碍。小柴胡汤有激活奥狄氏括约肌调节机构的作用,可改善奥狄氏括约肌的机能,认为这是小柴胡汤治疗胸胁苦满的主要机制之一^[15]。

2.2 肿瘤的预防及治疗:小柴胡汤可引起巨噬细胞等免疫细胞的连锁反应,表明小柴胡汤对荷瘤机体和瘤细胞有生物反应调节物(BRM)作用。BRM 可以激活降低的荷瘤机体的免疫功能。对肝硬变患者授予小柴胡汤,长期观察 LAK 活性的变化。服药后全部病例 LAK 活性均较服用前升高。使用 1 年以上者维持高值,说明小柴胡汤有长期效果^[16]。对 260 名肝硬变患者进行 5 年的观察,定期进行 AFP 和超声波检查,结果小柴胡汤组的肝癌发生率有降低倾向,并且 AFP 值较服药开始时变动轻微,而对照组 AFP 值呈明显上升。认为小柴胡汤通过免疫机制抑制了微小肝癌的发展^[17]。

2.3 对艾滋病的预防和治疗:艾滋病(AIDS)是以感染逆转录病毒之一的人免疫缺陷病毒(HIV)为主的细胞性免疫缺陷综合征。用汉方医学诊断方法的舌诊、脉诊、腹诊对16名同性恋HIV感染者进行证的研究,其中6名为小柴胡汤证。小柴胡汤对美洲商陆有丝分裂原引起增殖反应有增强效果以及对HIV复制有抑制效果,证实了小柴胡汤的疗效^[18]。对11例HIV抗体阳性者进行观察,其中8例服用小柴胡汤,3例服用人参汤,口服1年至4年9个月。虽然感染已经7~8年,但临床AIDS发病者只有1例^[19]。认为小柴胡汤可以改善HIV感染者低下的免疫功能。

2.4 其他疾病:以小柴胡汤治疗支气管哮喘患者,观察1年的疗效。28例中显效4例,有效14例,有效率64.3%;其中21例为类固醇依赖型重症难治性哮喘,获显效2例,有效11例,有效率61.2%。其作用机制认为是抑制了游离组织胺,增强了全身和局部的免疫功能^[20]。

小柴胡汤治疗 30 例过敏性皮肤病(包括湿疹、皮炎、荨麻疹)患者,结果显效 4 例,有效 22 例,无效 4 例。另有 22 例用双盲法观察,给药组显效 2 例,有效 8 例,无效 1 例;安慰剂组显效 1 例,有效 3 例,无效 7 例。表明小柴胡汤对皮肤科疾病的治疗也有效果^[21]。

以小柴胡汤作为 BRM 施行免疫疗法治疗继发性

对无症状的乙型肝炎病毒携带者的 HBe 抗原, 习惯性流产, 并且最迟在妊娠第 6 周时给药(此时与胎

盘形成的临界期一致),结果 6 例中 4 例妊娠成功^[22]。

另外,小柴胡汤还被用于治疗中枢性味觉障碍、癫痫、IgA 肾病等。并将小柴胡汤与五苓散合方组成柴苓汤,与半夏厚朴汤合方组成柴朴汤。柴苓汤用于治疗类风湿性关节炎、肾炎、肾病综合征、溃疡性结肠炎、渗出性中耳炎、妊娠中毒症等。柴朴汤被作为治疗哮喘等变态反应性疾病的有效方剂。

3 小柴胡汤的副作用

1989 年 12 月,《日本胸部疾患学会杂志》首次报告了小柴胡汤引起药物诱发性肺炎 1 例^[23]。之后其他报刊也陆续刊登了小柴胡汤引起肝功能损伤之类的报道。日本厚生省药务局安全科 1990 年 4 月和 1991 年 3 月两次发出通知,要求对汉方制剂小柴胡汤的使用注意事项加以修订。

关于小柴胡汤的副作用,已引起日本社会各界的关注,反应不一。有的认为尚缺乏足够的证据;有的认为只按病名而无选择地使用小柴胡汤,可能会出现不良反应;有的认为制作提取物制剂的赋形剂是否有问题;有的认为只要对“证”用药就不会有副作用。伊藤清夫指出,不能将对小柴胡汤提取剂的评价与小柴胡汤煎剂的评价混同,而且使用小柴胡汤提取剂占全部汉方药提取剂的四分之一,其本身就是异常现象。小柴胡汤提取剂每味生药的选择、炮制、药量以及制作工艺等,都会影响疗效,应采用双盲法予以科学的探讨^[24]。日本厚生省已决定对 147 种汉方提取物制剂进行重新评价,并首先评价小柴胡汤等八个方剂的提取物制剂有效性和安全性。

4 结语

十多年来,汉方方剂的研究在日本受到高度重视,并取得了许多进展。日本学者运用现代科学技术,对一

些汉方方剂进行了深入研究,其中最突出的是小柴胡汤以及柴胡剂的研究。回顾对小柴胡汤研究的发展过程,以及探讨存在的问题,将对汉方药的研究及临床应用起到推动作用。尤其日本学者看到了根据病名简单应用汉方药带来的问题,这将促使日本学者进一步重视辨证论治,并开展深入的研究。

5 参考文献

- 1 长谷川格,等.和汉医药学会志 1990;7(3):280.
- 2 各务伸一.汉方医学 1985;9(3):21.
- 3 原田胜征,等.汉方医学 1984;8(10):11.
- 4 伊藤均,等.汉方医学 1984;8(5):14.
- 5 河田则文,等.和汉医药学会志 1990;7(2):69.
- 6 雨谷荣,等.和汉医药学会志 1990;7(3):203.
- 7 松田重三,等.汉方医学 1987;11(4):14.
- 8 雨谷荣,等.现代东洋医学 1990;11(1):81.
- 9 雨谷荣,等.现代东洋医学 1989;10(4):80.
- 10 斋藤纪子,等.和汉医药学会志 1990;7(3):374.
- 11 斋藤纪子,等.和汉医学志 1991;8(3):314.
- 12 雨谷荣,等.现代东洋医学 1990;11(2):75.
- 13 沟口靖彦,等.第六次国际东洋医学会论文摘要 1990;452.
- 14 沟口靖彦,等.和汉医药学会志 1990;7(3):179.
- 15 关正威,等.第六次国际东洋医学会论文摘要 1990;538.
- 16 福村基典,等.和汉医药学会志 1989;6(3):320.
- 17 冈博子,等.和汉医药学会志 1990;7(3):264.
- 18 稻田赖太郎,等.第六次国际东洋医学会论文摘要 1990;467.
- 19 三间屋纯一.第六次国际东洋医学会论文摘要 1990;474.
- 20 谷崎胜朗,等.临床与研究 1983;60(8):151.
- 21 中岛一,等.临床与研究 1983;60(8):151.
- 22 井出哲正.和汉医药学会志 1989;6(3):532.
- 23 筑山邦规,等.日本胸部疾患学会杂志 1989;27(12):1556.
- 24 伊藤清夫.汉方的临床 1990;37(8):14.

本刊征稿启事

本刊专题笔谈栏从 1991 年第 10 期开始刊登临床经验以来,受到广大读者的欢迎与好评。为继续办好本栏目,拟分批分期征求稿件。欢迎广大作者、读者踊跃投稿。请在以下药物中(蝉衣、三七、蒲黄、白及、乌药、皂荚、吴萸、苍术、桂枝、紫草、苦参)任选几味介绍运用体会。稿件要求:有别于教科书,为家传师授,或本人在实践中摸索出来的经验,以及老药新用,发前人所未发,将个人独到的心得和体会整理成文,篇幅限千字以内。撰写时每一味药成为独立的一篇,以便于分检归类。

来稿择优选用,恕不退稿。收稿截止日期为 1993 年 12 月 31 日。信封上请注明“中药征稿”字样。

• 书 讯 •

双针速效疗法 压膜装,10 万余字,每册 4.50,由胡兴立编著。双针速疗法是作者从师周相堂针灸名医后,经过 30 余年的临床实践;吸取肌肉注射“两快一慢”的进针要领创用了“速刺无痛进针法”等手法撰著而成。内容有单手双针;双手单针;双手双针及几种特殊运针方法。以,内、外、神经精神、妇、儿、五官为序,介绍双针对 50 余种难治病的临床经验,并介绍病例 50 余种。简明**中成药手册**压膜装,18 万余字,每册 6.70,由胡兴立编著。按内、外、骨、妇、儿、五官、口腔科用药为序,共编八种疗效确切及新近研制的中成药共 800 余种。

以上两本书价均含 15% 邮费。欲购者请将款汇北京东直门内北新仓 18 号中医杂志社收。邮码 100700。