

综 述

中医药防治实验性肝损伤 及肝纤维组织增生的研究概况

张孟仁* 张育轩*

主题词 肝/损伤 肝疾病/预防和控制

由乙型及丙型肝炎病毒引起的慢性肝炎,由于目前尚缺乏有效的抗病毒药物,其治疗重点仍以减轻肝脏病变,促进肝细胞再生,恢复肝功能,预防或治疗肝脏纤维组织增生为主。在这方面中医中药有较好或一定的疗效,其中某些方药对实验性肝损伤或肝纤维组织增生有较明显的防治效果,对临床治疗慢性肝炎及早期肝硬化选药,有较大的参考价值。本文就近10年来有关这方面的研究概况综述如下:

1 减轻肝细胞变性坏死方药的研究

肝细胞变性、坏死的程度,是衡量肝损伤轻重的重要标志之一。实验研究结果表明,某些方药在防治肝细胞变性和坏死方面有较好的效果。肝炎Ⅲ号(栀子、大黄、赤芍)灌胃实验性肝损伤大白鼠7天,与肝损伤对照组比较,肝小叶损伤区域缩小,肝细胞中脂滴减少,细胞核增大,RNA核仁增多,粗面内质网恢复平行排列,线粒体形态结构恢复、数量增加^[1]。茵陈平胃汤(茵陈、栀子、黄柏、苍术、茯苓、陈皮、厚朴、炒神曲、炒麦芽、生甘草)亦有明显减轻CCl₄中毒小白鼠肝细胞肿胀、变性、胞浆疏松及坏死等病理变化的作用^[2]。舒肝消积丸(柴胡、当归、白芍、香附、枳实、丹参、三棱、莪术、党参、白术等)对小鼠实验性肝损伤,在减轻变性、坏死及促进肝细胞修复方面,有明显的保护作用^[3]。联苯双酯对CCl₄中毒大鼠的肝损伤也有较好的防治效果,用药后肝小叶损伤区域缩小,肝细胞脂肪滴减少,胞质嗜碱质、碱性蛋白含量增多^[4],并可促使细胞中的内质网、线粒体、溶酶体等恢复接近正常水平^[5]。单味木瓜冲剂治疗大白鼠CCl₄中毒性肝损伤的实验研究发现,该药有减轻肝细胞坏死及脂变,防止肝细胞肿胀、气球样变,促进肝细胞修复的作用^[6]。以当归补血汤加

味组成的气血注射液(黄芪、当归、人参),通过组织学及肝细胞超微结构的观察,发现其对氢化可的松所致大鼠肝损伤,在减轻线粒体、肝细胞核及粗面内质网等损伤方面,具有不同程度的保护作用^[7]。对肝细胞变性、坏死具有较好或不同程度保护作用的方药尚有:益气健脾方(党参、白术、茯苓、甘草、山药、砂仁、五味子、柴胡、郁金、香附、肉豆蔻、补骨脂、丹参、鸡骨草、垂盆草)^[8],肝炎冲剂(丹参、赤芍、乳香、白术、茵陈、黄芩、牛蒡子)^[9],陆英的主要成分乌苏酸^[10],由青叶胆、女贞子等提取的齐墩果酸^[11],丹参^[12],甘草甜素与甘草次酸^[13,14],温郁金I号注射液^[15]等。

2 改善肝脏组织化学作用的方药研究

人参茎叶皂甙能使免疫性肝损伤小鼠血中乳酸脱氢酶5 LDH₅含量降低,可诱导正常或中毒小鼠肝脏细胞色素P₄₅₀含量,缩短小鼠戊巴比妥钠睡眠时间,促进肝脏排泄BSP功能^[16]。猪苓多糖可防止CCl₄中毒小鼠酸性磷酸酶(ACP)和葡萄糖—6—磷酸酶(G—6—P)活力的下降^[17]。生脉口服液能提高老年大鼠肝脏内琥珀酸脱氢酶(SDH)的活性,增加RNA和糖原的含量,提示本品有增强肝细胞机能的作用^[18]。联苯双酯可提高CCl₄损伤大鼠SDH活性,使G—6—P和三磷酸腺苷(ATPase)活性增强^[4]。五味子乙素对原代培养大鼠肝细胞脂质过氧化具有较好的抗氧化作用,使肝细胞丙二醛的生成及LDH和GPT酶的释放减少,细胞膜形态保持完整,明显提高肝细胞的存活率^[19]。联苯双酯及五味子中的某些成分,并可使大鼠肝脏滑面内质网中细胞色素P₄₅₀增加,使其中的NADPH—细胞色素C还原酶、氨基比林甲基酶及蛋白含量明显增加,提高G—6—P活性^[20]。垂盆草制剂煎垂片对小鼠CCl₄肝损伤,也有较明显提高肝细胞内的G—6—P、SDH和ATPase活性的效果,肝细胞内糖原含量较对照组明显增多^[21]。清开灵I号(牛黄、水牛角、珍珠母、黄芩、栀子、金银花、板蓝根等)对实验性肝损伤大鼠的组织化

* 北京协和医院,北京市东单(100730)

收稿日期:1992-03-09

学改变,能起到较明显的治疗作用,用药组 RNA 及蛋白质含量明显增加,线粒体及其氧化还原酶(SDH、细胞色素氧化酶、单胺氧化酶)、水解酶(G—6—P、ATPase、ACP 等),均有较好的恢复^[22]。

3 促进肝细胞再生方药的研究

肝细胞坏死后的再生,是肝脏修复过程的反应。许多对实验性肝损伤有较好防治效果的方药,往往同时都具有促进肝细胞再生的作用。丹参可以较好地促进肝细胞的再生,肝损伤组及丹参组的肝再生度分别为 61.85 ± 1.50 及 75.55 ± 5.00 ($P < 0.05$),核分裂指数分别为 5.02 ± 0.36 及 13.25 ± 1.35 ($P < 0.001$),而且丹参组甲胎蛋白(AFP)检出率亦明显增多^[23]。小柴胡汤可刺激大鼠肝部分切除术后肝细胞的再生,表现在肝重及肝蛋白、RNA 和 DNA 含量均较对照组显著上升,有丝分裂指数峰值增加 2 倍^[24]。猪苓多糖对乳鼠肝脏生长和对肝脏部分切除小鼠肝脏的再生,有较好的促进作用,其机理可能与本品能促进 3^H -亮氨酸掺入肝脏蛋白质有关^[17]。齐墩果酸对部分肝切除的大白鼠,可促使残留肝脏的核分裂数目明显增多,再生度较高,并可在血清中检出 AFP,提示本品具有促进肝细胞再生的作用^[25]。

4 抗肝纤维组织增生方药的研究

肝脏纤维组织增生是慢性活动性肝炎,尤其是肝硬化的主要病理之一,其后果除引起肝内微循环受阻,直接影响到肝脏营养的供给,从而加剧肝脏的损伤,并可发展成门脉高压、脾功能亢进、腹水及食道静脉曲张破裂出血等严重后果。因此,寻找抗肝纤维组织增生的方药,对保护肝细胞,减轻或预防肝硬化的发生和发展,具有重要的意义。

研究表明,活血化瘀类方药具有较明显的抗肝纤维组织增生作用。丹参不但可以预防实验性肝硬化的发生^[12],而且还可促进已形成的胶原纤维降解和肝纤维的重吸收。对复合病因作用形成肝硬化的大白鼠,停止病因刺激,经丹参注射液治疗 3 周后,发现肝内无或仅有轻度纤维增生,而对照组动物则仍呈明显肝硬化或重度纤维增生^[26]。以活血化瘀类药为主组成的复方(丹参、鸡血藤、黄芪等)提取液,对白蛋白皮下注射致实验性肝纤维化动物有较好的防治作用,对照组肝硬化发生率为 100%,而治疗组仅为 22% ($P < 0.01$)^[27]。活血化瘀片(桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、丹参、香附、海藻、败酱草、车前子等),对减轻实验性肝损伤引起肝硬化病变,有一定的作用,并可使正常大白鼠肝脏蛋白结合羟脯氨酸减少^[28]。羟脯氨酸是胶原降解产物,其含量可间接反映肝纤维化的程度。以 CCl_4 及乙

醇综合法造成的肝损伤大白鼠,用大黄廑虫丸治疗后,肝胶原明显减少,肝羟脯氨酸含量明显较对照组为低^[29]。活血化瘀方药的抗肝纤维组织增生作用机理尚不清楚,可能与其增加肝内循环的血量,使肝内胶原纤维的降解加强,或与其抑制肝内胶原的合成有关。

某些补益方药也具有较好的抗肝纤维组织增生作用。慢肝 3 号方(生地、熟地、沙参、麦冬、枸杞子、当归、川楝子、首乌、丹参、党参、郁金、垂盆草、鸡骨草)治疗 CCl_4 慢性肝损伤动物,发现其病理变化明显减轻、肝细胞再生现象较显著,胶原纤维明显减少,纤维组织增生较轻^[30]。以补肾方(熟地、巴戟天、仙灵脾)、养阴方(沙参、麦冬、黄精)分别治疗二甲亚硝胺造成的大鼠肝硬化模型,用免疫荧光检测其胶原,发现两组肝组织中 I、III 型胶原均明显少于对照组^[31]。人参茎叶皂甙口服可明显降低 CCl_4 或硫代乙酰胺中毒小鼠肝中羟脯氨酸的含量,病理所见结缔组织增生较对照组明显减轻^[16]。肝复康(党参、黄芪、大枣),能明显抑制复合因素造成的肝硬化大鼠的肝纤维组织增生及假小叶形成^[32]。此外,齐墩果酸也具有较明显抑制实验性肝损伤所致纤维组织增生的作用,肝损伤对照组中全部均有不同程度的胶原纤维增生,其中中、重度增生者占 66.7%,而齐墩果酸组除 1/6 动物有轻度增生外,余均无胶原纤维增生^[26]。甘草甜素与甘草次酸可抑制大白鼠肝纤维的增生,从而降低肝硬化的发生率^[13],但无促进胶原蛋白降解与胶原重吸收的作用^[14]。

5 结 语

许多中医方药或其有效成分,可以减轻肝脏损伤程度,促进肝细胞的修复与再生,或者具有抗肝纤维组织增生或促进肝纤维重吸收的作用,为中药治疗慢性肝炎及早期肝硬化提供了实验依据,也为寻求全面、合理、有效的保肝方药开辟了广阔的前景。但是,实验性肝损伤模型毕竟不同于病毒性肝炎,特别是乙型或丙型肝炎病毒持续作用下的慢性肝炎,疗效可能会有较明显的差别。因此,上述方药仅是作为临床用药时参考,要重视在中医辨证论治指导下选用,效果更好。

6 参考文献

- 1 舒志俊,等. 中西医结合杂志 1988;8(7):416.
- 2 陈治水,等. 中医杂志 1988;29(9):33.
- 3 孙慧莉,等. 中成药 1990;12(8):26.
- 4 高俊玲,等. 解剖学杂志 1986;9(1):6.
- 5 王更新,等. 中西医结合杂志 1988;8(3):158.
- 7 郑智每,等. 福建中医药 1985;16(6):35.
- 7 牛建昭. 中医杂志 1984;25(5):72.
- 8 韩康玲,等. 中医杂志 1982;23(7):77.

- 9 刘国林,等.天津医药 1985;13(12):745.
- 10 马学惠,等.药学报 1986;21(5):332.
- 11 马学惠,等.药学报 1982;17(2):93.
- 12 王楨苓,等.中医杂志 1982;23(1):67.
- 13 赵敏崎,等.药学报 1983;18(5):325.
- 14 苏先狮,等.中医杂志 1982;23(11):33.
- 15 刘仁义,等.中医药学报 1990;(1):44.
- 16 王本祥,等.药学报 1983;18(10):726.
- 17 严述常,等.中西医结合杂志 1988;8(3):141.
- 18 张国玺,等.中西医结合杂志 1987;7(8):481.
- 19 张铁梅,等.中国药理学报 1989;10(4):353.
- 20 李燕,等.中国药理学报 1987;8(6):560.
- 21 汪丽亚,等.中西医结合杂志 1983;3(4):237.
- 22 叶百宽,等.中华内科杂志 1981;20(1):38.
- 23 马学惠,等.中西医结合杂志 1983;3(3):180.
- 24 藤原研司,等.国外医学中医中药分册 1988;10(5):53.
- 25 韩德五,等.中医杂志 1981;22(3):57.
- 26 马学惠,等.中西医结合杂志 1988;8(3):161.
- 27 王宝恩,等.中草药 1990;21(4):23.
- 28 查良镒.中西医结合杂志 1986;6(1):36.
- 29 邱培伦,等.中西医结合杂志 1988;8(11):668.
- 30 韩康玲,等.中草药 1983;14(11):22.
- 31 范宗滂,等.江苏医药 1989;15(5):234.
- 32 郭湘云,等.河南中医 1987;7(2):28.

治疗蛛网膜下腔出血 2 例的体会

吴玉春*

1 病例介绍

例 1: 张某某, 女, 45 岁, 1990 年 5 月 2 日入院, 住院号 00421。患者于 5 月 2 日晨 6 时许, 做饭时突然头痛, 逐渐加重, 不能支持, 旋即面色苍白, 失去知觉, 几分钟后苏醒。醒后头痛甚剧, 以前额及头顶为甚, 伴恶心呕吐 3 次, 吐物为胃内容物, 四肢不能活动, 当即急诊入院。查体: 体温 36.8℃, 脉搏 96 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 24/13.3kPa, 急性病容, 面色苍白, 项强, 心肺腹无异常, 克氏征(+), 戈登氏征(+). 脑脊液检查: 外观血样红色混浊, 蛋白定性(++), 红细胞满视野, 白细胞、糖及氯化物均正常。

入院后经西医治疗 2 天, 病情不见好转, 出现昏迷, 5 月 4 日加用中药治疗。诊视患者, 颈项强直, 辗转不安, 头痛甚, 神识似清似寐, 恶心呕吐, 胸闷纳呆, 口苦, 尿赤, 舌质红、苔黄腻, 脉濡数。脉证合参, 证属湿热内阻, 太阳、阳明二经受病, 治以清热化湿为主, 方用温胆汤加味。处方: 羌活 15g, 黄连 15g, 竹茹(炒) 15g, 炒枳实 15g, 制半夏 15g, 陈皮 15g, 赤茯苓 15g, 炙甘草 15g, 炒黄芩 5g。水煎服。服上方 2 剂后神志转清, 但仍有阵发性头痛, 治疗至第 15 天, 克氏征、戈登氏征消失, 腻苔渐化, 舌红转淡, 仍轻微头痛、项强, 余症基本消失。再以原方加减, 并加入全蝎 5g, 治疗至第 25 天, 头痛、项强消失, 神经系统检查恢复正常, 后以健脾益

气之剂, 以巩固疗效。住院 30 天痊愈出院。1991 年 7 月随访, 患者已上班工作。

例 2: 胡某, 男, 50 岁, 1990 年 6 月 5 日入院, 住院号 00535。患者于入院前 8 小时, 突然头胀痛, 约 1 小时后出现抽搐, 约 4 小时后呕吐 1 次, 吐物为胃内容物, 旋即昏迷, 出冷汗, 10 分钟后清醒。急诊入院。4 年前曾患蛛网膜下腔出血 1 次。查体: 体温 36.8℃, 脉搏 96 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 14.7/9.33kPa, 神清, 颈项强直, 心肺腹无异常, 神经系统检查: 右膝反射亢进, 克氏征(+), 布氏征(+), 戈登氏征(+). 脑脊液检查: 外观血样红色、混浊, 蛋白定性(++++)+, 红细胞满视野, 白细胞、糖及氯化物基本正常。诊断: 蛛网膜下腔出血。

入院后经西医治疗 4 天, 病情无变化故加用中药治疗。症见头痛项强, 胸闷纳呆, 舌质红、苔白腻, 口苦而粘, 脉濡数。证系湿热内阻, 太阳、阳明经气失司。拟清热化湿, 太阳、阳明双解, 方用温胆汤加味。处方: 羌活 15g, 葛根 15g, 黄连 15g, 竹茹 15g, 枳壳 15g, 苍术 2g, 陈皮 15g, 制半夏 15g, 茯苓 20g, 川芎 10g, 炙甘草 15g。服 2 剂后头痛减轻, 腻苔渐化。第 10 天头痛消失, 颈项变软, 克氏征、布氏征及戈登氏征消失, 右膝反射正常。第 20 天项强消失, 又观察治疗 5 天, 痊愈出院。1991 年 7 月随访已正常。

2 体 会

中医治疗本病一般多采用平肝熄风降火为主, 本文 2 例以清热化湿, 太阳、阳明双解为主, 用温胆汤加味治愈。本方可治湿热各证, 尤以中焦湿热为宜。

* 辽宁省锦县中医院, 辽宁省锦县(121200)

收稿日期: 1991-11-15; 修回日期: 1992-02-21