

临床报道

扶正祛瘀方抗肝纤维化的研究

刘 成* 刘 平* 胡义杨* 朱剑亮* 徐列明* 薛惠明*

摘要 扶正祛瘀方对大鼠 CCl_4 纤维肝模型的预防实验与治疗实验观察结果表明,能降低模型鼠肝羟脯氨酸 HyP 含量,减轻纤维增生程度。治疗肝炎后肝硬化,能降低患者血清透明质酸(HA)与血清板层素(LM)的含量,对照组则无变化。

主题词 肝/病理学 @ 扶正祛瘀方

肝纤维化是肝硬化的主要病理变化,也是影响预后的重要因素。已故著名肝病权威 popper 强调:谁能阻止或减缓肝纤维化的发生,谁就将治愈大多数慢性肝病。我们应用自拟扶正祛瘀方观察抗肝纤维化的作用,发现有较满意的效果,兹报告如下:

1 临床观察

1.1 对象与方法

对象:均为临床确诊的肝炎后肝硬化男性患者,共 43 例,年龄 36~77 岁,平均 52 岁。其中有腹水或腹水史者 41 例,食道静脉曲张者 25 例。

分组:随机分成治疗组(23 例)和对照组(20 例),平均年龄、病情两组基本一致。治疗组服 319 肝平胶囊,每日 3 次,每次 5 粒(扶正祛瘀方制成,每粒含生药 1.6g)。对症治疗两组基本一致。疗程 3 个月。

观察项目:(1)血清白蛋白(Alb)。(2)血清透明质酸(HA)含量,采用放免法测定。(3)血清板层素(LM)含量,采用 ELISA 法测定。(4)24 小时尿 HyP 排出量,采用 Stegemann 法测定。

治疗前后血、尿标本均低温储存,集中测

定。

1.2 结果

两组患者治疗前 Alb(g/L)均明显低于正常值,治疗后治疗组明显升高,对照组无变化,两组比较有显著差异($P<0.05$)。21 例患者 HA 测定结果为 $723\pm349\mu\text{g/L}$,30 例正常人为 $30\pm48\mu\text{g/L}$,患者显著升高($P<0.001$),其均值为正常人 24 倍。治疗后治疗组下降,但仍明显高于正常人,对照组无变化。18 例患者 LM 测定结果为 $513.4\pm156.0\text{ng/ml}$,较 37 例正常人 $354.4\pm192.6\text{ng/ml}$ 明显升高($P<0.001$)。治疗组治后 LM 含量明显下降,对照组无变化。24 小时 HyP 排出量,29 例患者为 $28.2\pm12.9\text{mg/24h}$,18 例正常人为 $33.7\pm21.9\text{mg/24h}$,两者无显著差异,治疗两组均无明显变化。详见表 1

表 1 治疗前后各观察指标改变

指标	例数	治疗前 均 值	治疗后 均 值	治疗后-治疗前 均差值±标准误
治疗组				
Alb	23	31.1	36.2	4.9 ± 0.9
HA	18	570	490	-80.0 ± 35
LM	13	504	429	-75.0 ± 26
HyP	16	25.3	27.1	1.8 ± 5.1
对照组				
Alb	20	31.9	32.3	0.8 ± 1.1
HA	8	648	712	64 ± 91
LM	5	538	547	8.7 ± 67
HyP	13	31.1	31.9	0.8 ± 4.0

2 实验研究

2.1 材料和方法

Wistar 成年雄性大鼠,体重 170~230g。
319 肝平流浸膏(扶正祛瘀方制成,含桃仁、虫

* 上海市中医药研究院肝病研究中心,上海市零陵路 530 号(200032)

收稿日期:1993-10-04

草茵丝等中药),每克含生药 3.53g。采用 CCl₄ 加高脂低蛋白饮食复合因素,按本中心常规方法造模^[1]。

大鼠分预防实验和治疗实验两部分。

预防实验:28 只大鼠分为正常组 10 只,模型对照组(简称对照组)8 只和药物预防组(简称预防组)10 只。在造模开始后预防组即给药,临用时用蒸馏水将流浸膏稀释成 3.4% 的药液,按 10ml/100g/天剂量灌药(60kg 成人剂量的 30 倍),至实验结束共 6 周,断头处死,取材。

治疗实验:31 只大鼠分为正常组 10 只,模型对照组(简称对照组)12 只和药物治疗组(简称治疗组)9 只。模型对照组和药物治疗组造模后停用 CCl₄,更以正常饲料。治疗组给药,剂量同上,30 天后处死取材。

观察血清白蛋白含量(Alb)、肝组织羟脯氨酸(HyP)含量(采用 Kivirikko 方法),并做肝组织光镜观察,并参照 Ruwart 纤维化分级标准作统计处理比较^[2]。

2.2 结果

预防实验:表 2 示,预防组白蛋白(Alb)高于模型对照组;肝 HyP 低于模型对照组,预防组与正常组无差异。光镜观察胶原纤维增生程度,模型对照组 8 只中++级 4 只,+++级 4 只;预防组 10 只中 0 级 1 只,+级 2 只,++级 5 只,+++级 2 只,两组比较似以预防组纤维化程度为轻。

表 2 预防实验大鼠检测结果($\bar{X} \pm SD$)

组别	鼠数	肝 HyP(mg/g 湿肝)	Alb (g/dl)
正常组	10	0.365±0.125*	3.67±0.060*
对照组	8	0.578±0.230	2.97±0.44
预防组	11	0.384±0.114*	3.49±0.49*

* 与对照组比较 P<0.05

治疗实验:表 3 示,治疗组与模型对照组比较,白蛋白有上升趋势,但无统计学差异(P>0.05),肝 HyP 下降明显,治疗组与正常组无明显差异。胶原纤维增生程度,对照组 12 只中+级 8 只,++级 3 只,+++级 1 只;治疗组 9 只中 0 级 1 只,+级 8 只,两组比较有显著差异

(P<0.05)。

表 3 治疗实验大鼠检测结果($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

组别	鼠数	肝 HYP(mg/g 湿肝)	Alb (g/dl)
正常组	10	0.368±0.066**	3.78±0.048*
模型治疗组	12	0.515±0.119	3.07±0.68
治疗组	9	0.393±0.138*	3.54±0.41

* 与对照组比较, * P<0.05 ** P<0.01

3 讨论

HyP 是胶原蛋白中独特的氨基酸成分,其在肝脏中含量可反映胶原代谢变化的情况^[3],可作为衡量纤维化消长的重要指标^[2]。本文中模型鼠肝 HyP 含量明显增高,与肝病理改变基本一致。预防实验结果表明,预防组肝 HyP 含量低于模型对照组,病理观察胶原纤维增生程度也轻于模型对照组。治疗实验中得到相似的结果。与此同时两组用药组白蛋白含量均高于同一实验中模型对照组。提示 319 肝平流浸膏对大鼠肝纤维化模型,在改善肝脏功能的同时,具有抑制肝内胶原纤维增生和促进其重吸收的作用,因而对肝纤维化的发生发展不仅有预防作用,也有治疗作用。

HA 是结缔组织中基质的主要成分,由肝内贮脂细胞合成,并由肝脏清除,在发育和调控过程中起着重要的作用。肝硬化时 HA 含量明显升高^[4~6]。本文患者高出正常人 24 倍,与 Frebourg 的报道相似^[6]。一般认为肝病 HA 升高主要是肝内合成增加,内皮细胞分解代谢降低,以及肝脏对 HA 清除率下降所致。研究证明,HA 水平与反映肝功能损害程度指标有显著相关性,并与 P-III-P 呈平行关系,HA 含量变化可反映活动性肝纤维化及肝功能不良^[5~7]。LM 是由三条肽链组成的非胶原糖蛋白,为基底膜的重要成分。正常情况下由内皮细胞、贮脂细胞合成,在肝内围绕于胆管、胆小管和毛细血管周围,也分布于除肝窦内皮细胞表面外的有 IV 型胶原存在的部位。肝纤维化时 LM 明显增加,其沉积在窦周隙预示血窦“毛细血管化”^[8],后者是肝纤维化中的一个特征性病理变化。文献报道肝硬化者不仅 LM 升高,而且与肝纤维

化程度及门静脉压力呈正相关^[9,10]。目前 LM 检测作为反映肝纤维病理过程的一项很有价值的指标。本文患者检测结果与文献基本一致。经 319 肝肝胶囊治疗后,患者 HA、LM 含量均明显下降,同时血清白蛋白升高,结合动物实验观察,推测 HA 与 LM 变化除了反映药物使患者肝损程度减轻外,可能与纤维化的抑制有关。尿 HyP 排泄量已作为反映胶原分解代谢的一项指标,在肝硬化中尿 HyP 排泄量常减少,但本文中患者与正常人以及治疗前后比较均无显著差异。

319 肝肝胶囊是在以往桃仁提取物合虫草菌丝抗肝纤维化研究的基础上^[1,11,12],根据肝硬化血瘀气滞、正虚气弱的病机特点,以扶正祛瘀为治则研制的新一代口服药。初步观察表明,对 CCl₄ 大鼠肝纤维化模型与肝炎后肝硬化均有较满意的抗肝纤维化作用。

4 参考文献

- 1 刘平,等. 桃仁提取物合人工虫草菌丝抗肝纤维化研究: V. 对实验性四氯化碳大鼠肝纤维化的防治作用. 上海中医药大学上海市中医药研究院学报 1990;4(2): 41.

- 2 Ruwart MJ. et al. 16, 16 - Dimethyl prostaglandin E₂ delays collagen formation in nutritional injury in rat liver. Hepatology 1988; 8: 61.
- 3 唐民圭. 肝硬化纤维增生的病理生理. 中国病理生理杂志 1987;(3): 252.
- 4 张鲁榕. 血清透明质酸在诊断肝硬化中的价值. 中华消化杂志 1991;(11): 67. Hepatology 1985; 5: 638.
- 6 Frebourg T. Serum hyaluronate in liver disease; Study by enzymoimmunological assay. Hepatology 1986; 6: 392.
- 7 Bentsen KD, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide and the 7s domain of type IV collagen in patients with alcohol abuse. Liver 1987; 7: 339.
- 8 Sohuppan D, et al. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: Collagens and glycoproteins. Semin Liver Dis 1990; 10: 1.
- 9 Gressner AM, et al. The predictive value of serum laminin for portal hypertension in chronic liver disease. Hepato-Gastronenterol 1988; 35: 95.
- 10 王杰军,等. 血清层粘连蛋白检测在慢性肝病诊断中的价值. 中华消化杂志 1992;(12): 30.
- 11 刘平,等. 桃仁抽出物と人工冬虫夏草の抗肝纤维化作用について. 和汉医药会志 1991;8: 352.
- 12 刘成,等. 桃仁提取物合虫草菌丝治疗肝炎后肝硬化的观察. 中医杂志 1991;32: 404.

中医杂志社科技服务中心邮购以下图书:

△《中华民间秘方大全》 本书共收秘方、偏方、验方、食疗方万余种,分内科、外科、儿科、妇科、男科、耳鼻喉科、伤骨科、肿瘤科以及传染病、急救、健美长生等 26 个门类。是临床医生必备工具书。定价:44.90 元(含邮资)。

△《中华药海》 崔月犁、冉先德主编,16 开,1300 万字(上、下)精装。在前卫生部长崔月犁的直接领导下,在全国范围内挑选有真才实学的中医专家、中西医结合专家任编委,集体创作,分目编写,是中医中药史上划时代的里程碑。《中华药海》载药 8000 余种,参阅古代本草专著 150 种,旁及医籍方书、经史百家有关书籍 1000 余种,并广收 1820 年至 1991 年的国内外有关本草中药文献资料,既有古代的传统经验,又有现代的科研成果。内容丰富,博古通今;药味众多,图文并茂;体例严谨,科学性强;文词优美,正确使用中医术语,注重趣味性,语言通俗流利,切合实用,读者面广。本书经 150 余位有关专家论证,列为国家新闻出版总署“八五”期间 100 项重点出版项目之一,是继明代李时珍《本草纲目》之后,有划时代意义的中药学巨著。每套 260.00 元(免收邮资)。

△《常见病最新疗法》 由中华全国中医内科学会主任委员、北京中医药大学副校长王永炎教授、附属医院院长杜怀堂教授任名誉主编,北京多所卫生部直属医院临床一线的中青年骨干医师撰写。该书为体现当今中西医结合治疗学先进水平的大型参考工具书,全书涉及内、外、妇、儿、骨伤、皮肤、口腔、眼、耳鼻喉等临床 9 科,计 231 个病种,所选治疗方法均体现新、效、简的特点,适合于临床各级医师参考使用。全书约 60 万字,16 开,定价:26.50 元。

△《中药现代研究与临床应用》 本书反映了常用中药化学成分、分析方法、药理作用、药理学和炮制研究、组织培养、现代临床应用诸领域的研究成果,并逐项进行全面的论述,特别是对近十年的研究成果作了重点的论述。特别指出的是,本书与美国权威检索机构连网,获得了

大量国外的最新研究资料。本书对中药新药的开发、新剂型的研制、临床应用指导诸方面提供全面而系统的基础资料,具有科学性、系统性、权威性、实用性。定价:89.70 元。

△《毒药本草》 为我国中药史上首部毒药学专著。全面详尽介绍毒药,广集现代药理研究,采取古代名医经验。本书为上、中、下三卷。是中医药剂师、临床医师、科研、教学的参考书及工具书。书价:89.70 元。

△《中药现代临床应用手册》 胡国臣主编,精装定价 34.50 元。全书以病统药,以药领方,涉及 487 种疾病,介绍常用中药 550 余种。附有各地临床医家经验,证明确实有效的验方两千余首。本书内容详实,简明实用,集中反映了中药临床应用的最新进展,是提高临床疗效,改进用药方法,适合临床实用的工具书和参考书。

△《腧穴验证摘要》——国家标准经穴部位宣贯问世。该书为配合国家标准部位 GB12346—90《经穴部位》的实施而编写。书中介绍了标准经穴部位的由来、腧穴定位的依据和方法,以及古今应用腧穴的经验,并将历代医家对 365 个经穴、48 个经外穴的不同取穴方法与现行国家标准对照说明。该书的显著特点是临床与文献并重,古代治验与现代发展俱全,即可为临床工作者提供可借鉴之经验,又可为教学、科研提供参考资料。定价 28.75 元。

《中医临床实用方药》18.95 《双针速效疗法》5.50 《简明中成药手册》9.10 《现代针灸师手册》25.30 《实用中医脑病学》51.60 《杨氏经络疗法》8.70 《烧伤创面修复与全身治疗》54.60 《中医脾胃学说应用研究》40.30 《中国现代名中医医案精华》(1~3 册)64.20 《现代中医临证全书》30.50 《病毒性肝炎防治研究》42.60 《脊柱疾患的临床与研究》49.50 《美容整形外科彩色图谱》210.00(免收邮资) 《杨氏经络疗法》8.70。

以上书价已含邮资,请汇款至北京东直门内北新仓 18 号中医杂志社科技服务中心刘振海收,邮编:100700,在汇款单附言栏写清购书名称、册数、邮编。

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Experience on Treatment Based on Differentiation of Syndromes in Acute Rejection Reaction in Orthotopic Transplantation of Liver

Yu Shenshan, Chen Changwei, Xiao Guangsheng

The experience on a case of human allogeneic orthotopic transplantation of liver with acute rejection reaction treated with differentiation of syndrome was reported. The principles of clearing heat, eliminating dampness, detoxification and eliminating filth, soothing and dredging liver and bile, facilitating bile duct, immune depressing method was also used so that the primary rejection reaction was rapidly brought under control and reversed. Then phlegm and blood stasis were treated at the same time with facilitating the flowing of bile, so that the remained jaundice can be also cured and liver function recovered.

Authors' Address: No. 514 Hospital, PLA, Beijing 160101

Key Words: Liver/transplantation postoperative complications/ TCM therapy allotransplantation

(Original article on page 586)

Studies on Action of Anti-fibrosis of Liver by Recipes of Supporting Resistance and Eliminating Blood Stasis

Liu Cheng, Liu Ping, Hu Yiyang, et al.

Liver fibrosis induced by CCl₄ in rat models were prevented and treated by recipes of supporting resistance and eliminating blood stasis. Results showed that it decreased the HyP contents in rat's liver and the severity of fibrotic proliferation. For posthepatic cirrhosis, it decreased the HA and LM contents but no changes can be observed in control group.

Authors' Address: Research Center for Liver Diseases, Shanghai Academy of TCM, Shanghai, 200032

Key Words: Liver/pathology @ Recipe of Supporting Resistance and eliminating blood stasis

(Original article on page 602)

Irregular Menstruation After Intrauterine Ring Installation for Contraception

Xin Wenhua

Eighty such cases were reported. All the cases were treated by self-formulated recipes for nourishing the

spleen and kidney, replenishing Yin, clearing heat, supplemented by drugs for cooling blood and hemostasis.

Author's Address: Department of Gynecology, Shanghai Hospital of TCM, Shanghai, 200090

Key Words: Intrauterine contraceptive devices/side effect irregular menstruation/TCM therapy irregular menstruation/etiology

(Original article on page 612)

Infusion Granules of Meiheqi for Globus Hystericus.

Li Qingchun, Chang Guizhen, Li Min, et al.

The solution has an action of easing the chest, regulating Qi, dissipating phlegm, dispersing pathogenic nodules, harmonizing the stomach, depressing adverse rushing flow, facilitating the pharynx and stopping restlessness. 180 cases were treated with a total effective rate of 98.7%, while that of a control group treated with Xiaoyao Pills was 69.7%.

Authors' Address: Department of TCM Laryngology, 1st Affiliated Hospital, Shanxi Medical College, Taiyuan, Shanxi 030001

Key Words: Globus hystericus/ TCM therapy @ Infusion Granules of Meiheqi

(Original article on page 613)

Study on Law of Distribution of Chronic Stomach-ache Syndrome

Zhang Guanghua, Zhang Lei, Weng Shuqin, et al.

The domestic regular standard for diagnosing stomach-ache was applied in 2315 cases, and observed systematically for their syndrome grouping. Results revealed that this is rather complex with only 28.8% revealing typical syndrome. Among the cases, syndromes of Qi-stagnation, debility including deficient cold, stagnant fire, damp-heat are more frequently seen, with the most frequent one encountered in Qi-stagnation. Sole and compound syndromes were mostly focussed in these 4 groups, suggesting most of the stomach-ache were of excess in nature.

Authors' Address: Affiliated Hospital of Chengdu College of TCM, Chengdu, Sichuan 610072

Key Words: stomachache/diagnosis Chronic diseases

(Original article on page 617)