

• 实验研究 •

茵陈蒿汤及其提取物对急性黄疸大白鼠
防治效应的初步研究

香港中文大学中药研究中心 郑若玄 陈逸诗 庄国汾 张雄谋

内容提要 本文采用大白鼠一次口服大剂量异硫氰酸 α -萘酯 (ANiT, 100mg/kg) 作为急性黄疸模型, 研究茵陈蒿汤复方中的有效成份对肝损伤的防治效应。实验结果证明茵陈蒿汤能非常显著地降低血清谷丙转氨酶 (SGPT) 和谷草转氨酶 (SGOT) ($P < 0.001$), 对血清胆红素 (SB) 的作用则较轻微。此外, 山栀子的乙醇、正丁醇和三氯甲烷—甲醇三种溶剂的提取物, 具有良好的降低血清胆红素、SGPT 和 SGOT 的作用。肝组织病理学观察亦发现有一定的疗效。山栀子的有效成份鉴定为去羟栀子甙 (Geniposide)。单味茵陈蒿或大黄的作用则不明显。

茵陈蒿汤是治疗急性黄疸性肝炎的经典处方, 临床实践证明, 茵陈蒿汤对黄疸指数的降低有很好的疗效, 对肝炎急性期有缩短病程减轻症状的效果⁽¹⁾。

本研究的目的是从茵陈蒿汤的组成药物中, 寻找起主要疗效作用的成分, 尤其着重于茵陈蒿和山栀子这两种素称治肝病的主药。

在实验性肝炎的研究中, 一般较常使用 CCl_4 肝中毒动物模型, 但是 CCl_4 主要导致肝细胞脂肪变性, 只能引起胆红素的轻度提高, 因此, 作为黄疸性肝炎实验模型是不够理想的。异硫氰酸 α -萘酯 (α -naphthyl-isothiocyanate, 以下简称 ANiT) 的毒理学研究证明, 一次大剂量急性中毒, 能引起血液中胆红素和转氨酶急剧升高、胆汁流量减少、炎症细胞增加以及肝细胞灶性坏死^(2,3)。本研究采用 ANiT 肝中毒作为黄疸性肝炎实验模型, 研究茵陈蒿汤及其提取物对肝损伤的防治效应。这个实验模型对我们的研究结果是比较满意的。

实验材料

一、动物模型

雄性大白鼠 (Sprague-Dawley), 体重 $297 \pm 37\text{g}$ 。饲料为 Lab. chow (Purina Co., U.S.A.)。ANiT (Aldrich Chemical Co., U.S.A.) 溶于橄榄油中 (2.5%, W/V), 一次灌胃中毒, 剂量为 100mg/kg。

二、治疗药物

1. 茵陈蒿汤: A. 茵陈蒿 (*Artemisia capillaris* Thunb.), B. 山栀子 (*Gardenia jasminoides* Ellis),

C. 大黄 (*Rheum officinale* Baill.)。茵陈蒿汤所含三种药材的比例, 各家所用不一, 而且由于在我们早期的实验中, 发现大黄引起较严重的腹泻, 使动物过于疲弱, 为此在本研究中适当地降低大黄的含量, 即采用上述三种药材的 50% 乙醇提取物, 按 200:150:50 (mg) 比例混合后溶于 2.5ml 蒸馏水, 为一次口服剂量。按生药计算分别为 1.76g、1.20g 和 0.12g。

2. 三种药材的乙醇提取物

A + C 茵陈蒿乙醇提取物加大黄乙醇提取物 200:50mg。

B + C 山栀子乙醇提取物加大黄乙醇提取物 150:50mg。

A' 茵陈蒿乙醇提取物 400mg。

B 山栀子乙醇提取物 150mg。

C 大黄乙醇提取物 50mg。

3. 山栀子的不同溶剂提取物 (提取方法见表 I)

提取部分 I 山栀子正丁醇提取部分, 10mg (相当于生药 2g)。

提取部分 II 山栀子乙酸乙酯提取部分, 10mg (相当于生药 1.3g)。

提取部分 III 山栀子三氯甲烷—甲醇 (7:1) 提取部分, 50mg (相当于生药 2g)。

提取部分 IV 山栀子三氯甲烷—甲醇 (7:1) 不溶解部分, 50mg (相当于生药 1.7g)。

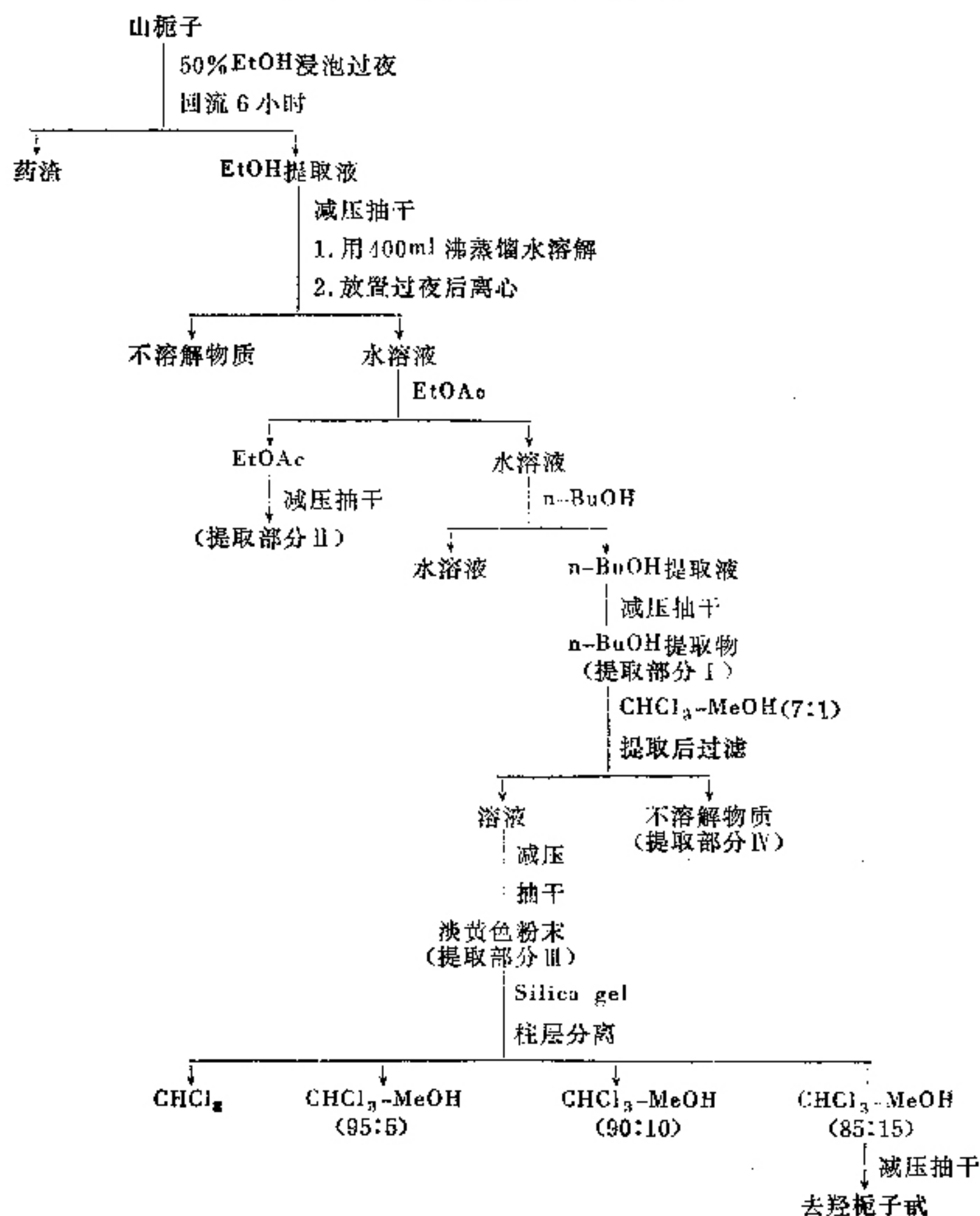
方法和结果

ANiT 中毒以及服食各提取物, 均用灌胃导管直接

经口腔灌服。实验组每只大白鼠服提取物 5 次, 即在中毒前一天服 2 次, 中毒后 6 小时服 1 次, 第 2 天服 2 次。大白鼠中毒后 48 小时用乙醚麻醉, 心脏抽血。对照组动物同时灌服 2.5ml 蒸馏水。所有动物在 ANiT 中毒前以及杀死前分别禁食 18 小时, 自由饮水

山栀子的提取流程是根据 Inouye 和 Saito⁽⁴⁾ 以及 Endo 和 Taguchi⁽⁵⁾ 方法略作改进 (表 1)。血清胆红素按 Malloy 和 Evelyn 方法⁽⁶⁾ 测定; SGPT 和 SGOT 按 Reitman 和 Frankel 方法⁽⁷⁾ 测定。测量仪器为 Varian Series 634 型分光光度计。

表 1 山栀子各成分的提取流程



肝组织病理标本的制备是取肝组织以 Bouin 液固定, 按常规方法制片, H. E. 染色。

实验组的血清指标显著性是采用 t 检验方法, 数据以 $\bar{X} \pm SD$ 表示。病理变化的显著性是根据等级的秩和检验方法来判断。

一、中毒大白鼠取样时间的选择

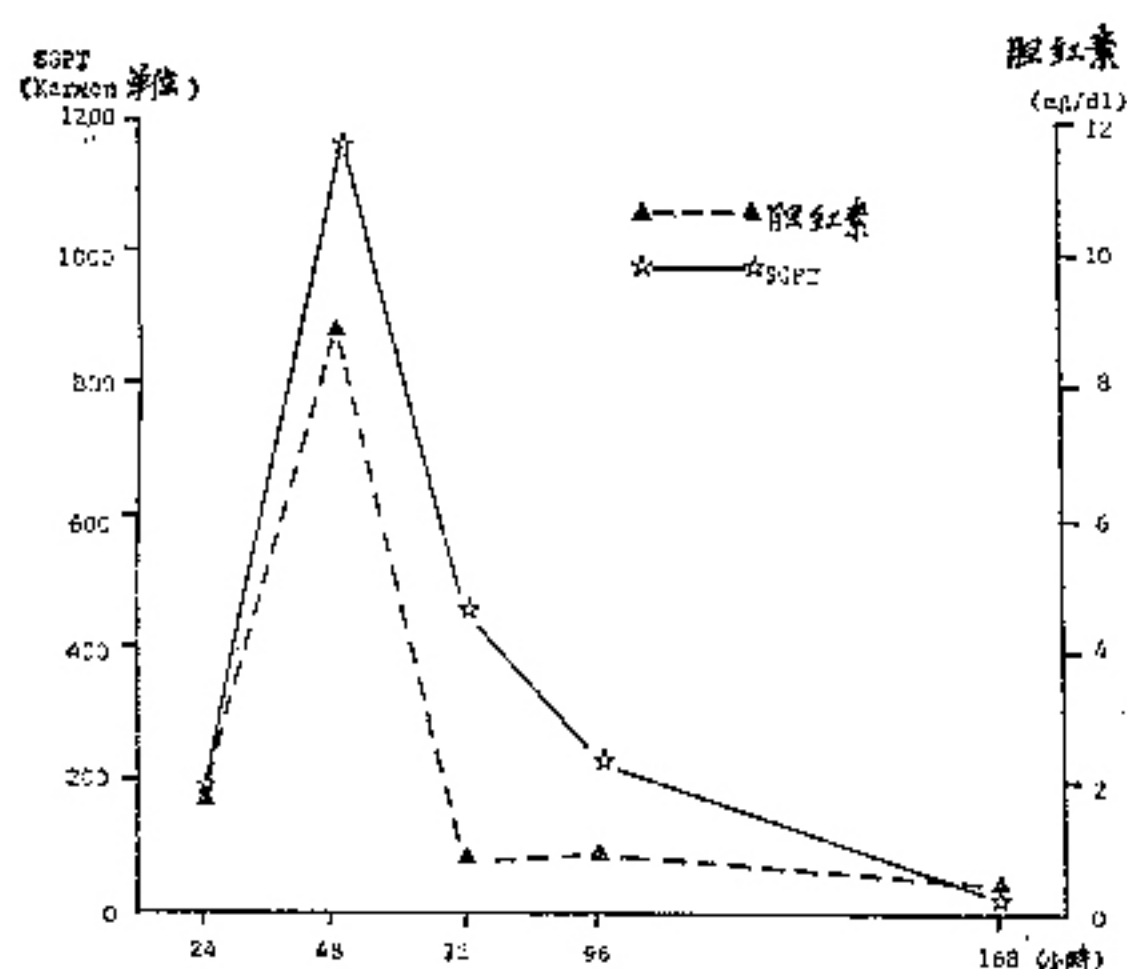
本研究使用的 ANiT 剂量为 1 次口服 100mg/kg。附图所见, 中毒后 48 小时血清胆红素和 SGPT 都升至最高值, 随后逐步下降, 至 168 小时达到正常值。本研究采用 ANiT 中毒后 48 小时作为检验各项指标的时间。

二、茵陈蒿汤乙醇提取物的作用

从表 2 可以看到, 茵陈蒿汤对降低 SGPT 和 SGOT 都有非常显著作用 ($P < 0.001$), 对血清胆红素略有降低, 但无显著性意义。SGOT/SGPT 比值与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。

三、茵陈蒿、山栀子和大黄乙醇提取物的作用

为了探讨茵陈蒿汤中起主要作用的成分, 将三种组成药材分别进行实验, 结果如表 3, 茵陈蒿加大黄 (A+C)、单味茵陈蒿 (A) 以及单味大黄 (C) 对血清指标与对照组比较都没有明显作用, 而山栀子加大黄 (B+C) 及单味山栀子 (B) 对 SGPT 和 SGOT 都有非常



附图 大白鼠(n=6)一次灌服ANIT(100mg/kg体重)后不同时间血清胆红素和SGPT的变化情况

表2 茵陈蒿汤对降低血清胆红素和转氨酶的作用

组别	n	SB (mg/dl)	SGPT (KU)	SGOT (KU)	SGOT/ SGPT
实验组	12	6.98±2.98	341±259**	598±347**	2.00±0.69*
对照组	6	7.97±1.55	1355±285	1398±159	1.07±0.21

n=动物数,下同; *P<0.01; **P<0.001

表3 茵陈蒿、山梔子和大黄乙醇提取物的试验结果

组别	n	SB (mg/dl)	SGPT (KU)	SGOT (KU)	SGOT/SGPT
A+C	6	9.80±1.76	1253±243	—	—
对照组	5	8.66±1.91	1000±263	—	—
B+C	12	8.70±1.70	361±148**	308±176**	0.86±0.27
对照组	6	10.30±3.80	814±196	1125±343	1.38±0.23
A'	6	9.36±1.69	1411±352	—	—
对照组	6	8.88±1.60	1034±448	—	—
B	12	6.30±2.60*	265±154**	358±282**	1.30±0.52
对照组	6	9.50±1.40	1171±285	1216±66	1.09±0.26
C	6	7.70±0.67	1231±384	1387±96	1.26±0.56
对照组	6	6.83±0.93	1069±216	1375±136	1.32±0.26

*P<0.05; **P<0.001

显著的效果(P<0.001);对血清胆红素也有所降低,而B组和对照组比较有显著性差异(P<0.05)。由此可见,在本实验条件下,茵陈蒿汤的良好疗效,山梔子起着重要的作用。大黄的实验结果与对照组基本相同,三项血清指标不但没有降低,甚至比对照组稍高。

四、山梔子不同溶剂提取物的作用

根据山梔子乙醇提取物的上述显著效应,进一步地对其不同溶剂提取物分别进行系统的实验,以探讨它的有效成分。

实验结果(表4)表明,提取部分Ⅰ和提取部分

表4 山梔子不同溶剂提取物的实验结果

组别	n	SB (mg/dl)	SGPT (KU)	SGOT (KU)	SGOT/ SGPT	肝重/ 体重 (mg/g)
提取部分Ⅰ	17	3.91 ±3.43*	349 ±216**	589 ±327**	1.79 ±0.56	41±6
对照组	11	8.93 ±4.35	1345 ±532	1450 ±270	1.12 ±0.45	37±4
提取部分Ⅱ	6	8.50 ±3.30	1320 ±349	1485 ±56	1.22 ±0.45	33±2
对照组	6	9.97 ±5.80	1179 ±617	1423 ±336	1.25 ±0.63	35±2
提取部分Ⅲ	11	5.98 ±4.15*	236 ±181**	597 ±439*	2.91 ±1.26	47±5*
对照组	10	10.32 ±4.29	984 ±324	1237 ±309	1.35 ±0.45	41±5
提取部分Ⅳ	6	7.50 ±3.02*	1417 ±386	1395 ±205	1.02 ±0.15	41±5*
对照组	6	12.30 ±2.80	1971 ±605	1765 ±373	0.97 ±0.37	36±1

*P<0.05; **P<0.001

Ⅱ两组,对降低血清的三项指标都有显著(P<0.05)或非常显著(P<0.001)效果;提取部分Ⅳ对胆红素有显著性降低(P<0.05),但对SGPT和SGOT则没有明显影响。提取部分Ⅰ组的血清指标与对照组比较无明显差异。

根据山梔子不同溶剂的实验结果,我们曾经研究了山梔子的主要成分去羟梔子甙(Geniposide)对肝功能的作用,发现它具有非常良好的降低血清胆红素和转氨酶的功效。关于去羟梔子甙的研究结果,将于另文发表⁽⁸⁾。

五、肝组织病理学观察

经各种提取物治疗后肝组织的主要病理变化如表5,和对照组(图1)比较A+B+C组(茵陈蒿汤)虽然没有显著性差异,但损伤有所减轻(图2);A+C、A'和C三个实验组的病理没有显著好转,相反,C组的灶性坏死数比对照组却有显著性增加(表5)。病理变化有显著性好转的实验组有B组、提取部分Ⅰ和提取部分Ⅱ三组,其中B组和提取部分Ⅱ组的坏死灶数有明显的减少,胆管周围炎和片状坏死也有所减轻;提取部分Ⅰ的主要病理指标都有显著性好转(表

表5 肝组织的主要病理变化

组 别		动物数	灶 性 坏 死 [△]						胆 管 周 围 炎 ^{△△}					片 状 坏 死 ^{△△}				
			-	+	++	+++	++++	P	-	+	++	+++	P	-	+	++	+++	P
A + B + C	E	12	3	4	1	2	2		1	5	5	1		2	4	4	2	
	C	6	0	1	2	3	0		0	1	2	3		0	2	2	2	
A + C	E	6	0	2	2	2	0		0	0	4	2		0	0	2	4	
	C	5	0	3	1	1	0		0	0	3	2		0	0	2	3	
B + C	E	12	4	6	1	1	0		0	1	11	0		0	2	8	2	
	C	6	2	3	0	0	1		0	0	5	1		0	0	3	3	
A'	E	6	0	2	3	1	0		0	4	2	0		0	1	5	0	
	C	6	1	3	1	0	1		0	1	5	0		0	0	2	4	
B	E	12	3	9	0	0	0		0	0	7	5		0	0	6	6	
	C	6	0	2	3	1	0	*	0	0	5	1		0	0	4	2	
C	E	6	0	0	3	0	3		0	0	5	1		0	2	2	2	
	C	6	0	5	1	0	0	* ▲	0	0	5	1		0	0	2	4	
提取部分 I	E	17	6	8	1	1	1	*	1	7	9	0	*	1	8	8	0	*
	C	11	0	2	2	5	2		0	0	7	4		0	0	4	7	
提取部分 II	E	6	0	2	3	1	0		0	0	4	2		0	0	3	3	
	C	6	0	2	2	2	0		0	0	3	3		0	0	1	5	
提取部分 III	E	11	3	6	2	0	0	*	0	6	3	2		0	2	6	3	
	C	10	0	2	4	3	1		0	0	8	2		0	0	2	7	
提取部分 IV	E	6	0	1	4	0	1		0	0	4	2		0	0	6	0	
	C	6	0	2	3	1	0		0	0	5	1		0	0	5	1	

E 实验组

△ 在64mm²肝组织内的病灶数:

△△按如下表示:

▲ 实验组比对照

C 对照组

- 无

- 基本正常

组损伤严重

* P < 0.05

+ 1~4

+ 轻 度

++ 5~8

++ 中 度

+++ 9~12

+++ 重 度

++++ 12以上

5, 图3)。提取部分Ⅱ和提取部分Ⅳ的病理状况(表5, 图4)与对照组基本相同, 由上看出, 各实验组的肝组织病理与血清指标似乎有相应的变化。

讨 论

人们在探讨治疗肝炎药物的过程中, 选用过多种作用机理不同的肝炎实验模型, 但是这些模型都与病毒性肝炎有较大的差别。而且, 由于每种药物有其独特的药理作用, 因此对一些模型有效, 而对另一些模型却不一定有效, 例如临床实践已经肯定有明显疗效的茵陈蒿汤, 使用 CCl₄ 中毒模型便不能反映出它的药

理效应^③, 所以, 实验模型的选择是相当重要的。本研究使用 ANiT 中毒模型, 在中毒后 48 小时, SGPT 和 SGOT 急升至正常水平的 20 多倍, 血清胆红素上升至 100 倍左右, 在这种肝功能损伤严重的情况下, 经过短期的茵陈蒿汤或山梔子提取物的防治, 血清指标便有非常显著的降低, 与临床结果相似。由此可见, ANiT 中毒模型用于研究治疗急性黄疸型或胆汁郁滞型肝炎的药物, 是有一定价值的。

在传统的认识中, 茵陈蒿是治疗黄疸的主药, 《本草正》指出茵陈蒿“专治黄疸, 宜佐梔子”。本研究结果证明山梔子在茵陈蒿汤中起着重要作用, 山梔子的

各种不同溶剂提取物, 包括山栀子的乙醇提取物、正丁醇提取物(提取部分Ⅰ)、三氯甲烷—甲醇提取物(提取部分Ⅱ)及其主要成分去羟栀子甙, 都有显著的降黄疸和转氨酶作用。茵陈蒿乙醇提取物(200mg)加大黄没有明显效应, 单味茵陈蒿加倍剂量(400mg)亦未见明显作用。

在实验结果中, 我们还观察到 SGOT/SGPT 比值的变化。除个别组之外, 疗效较好的实验组, SGOT/SGPT 比值都比对照组的大, 而疗效较差的实验组, 该比值则比对照组的小或近似对照组, 这种现象我们在去羟栀子甙疗效的研究中亦观察到⁽⁸⁾, 并且呈现疗效愈好 SGOT/SGPT 比值愈大的趋向。从 SGOT/SGPT 比值的变化, 似乎反映出提取物的疗效程度。关于 SGOT/SGPT 比值变化的可能原因, 我们已在另一文中作了初步讨论⁽⁸⁾。

(本文图 1~4 见封三)

参 考 文 献

1. Toyohiko K. Clinical research on acute hepatitis, Bulletin of the Oriental Healing Arts Institute of

U.S.A. 1984; 9:51.

2. Ninfa Indacochea-Redmond, et al. Functional effects of α -naphthylisothiocyanate in various species. Tox Appl Pharm 1971; 19:71.
3. Schaffner F, et al. Mechanism of cholestasis. VII. α -naphthylisothiocyanate-induced jaundice. Lab Invest 1973; 28:321.
4. Inouye H, et al. Zwei Neue Iridoidglucoside Aus *Gardenia jasminoides*, Gardenosid und Geniposid. Tetrahedron Letters 1969; 28:2347.
5. Endo T, et al. The constituents of *Gardenia jasminoides* geniposide and genipin-gentiobioside. Chem Pharm Bull 1973; 21:2684.
6. Malloy HT, et al. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J Biol Chem 1937; 119:481.
7. Reitman S, et al. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. Am J Clin Path 1957; 28:56.
8. 郑若玄, 等. 去羟栀子甙对急性黄疸肝损伤的实验研究. (已送有关杂志发表)
9. 李景德. 茵陈蒿汤的药理作用研究. 私立中国药学院研究年报(台湾) 1979; 10:151.

中西医结合治疗巨大神经纤维瘤 1 例

中医研究院广安门医院 陈惠清

神经纤维瘤病是全身性显性遗传疾病, 常有阳性家族史。其特点是有多数神经鞘膜肿瘤形成, 少数从雪旺氏细胞发生雪旺氏瘤。目前尚无治愈本病的方法。我院曾于 1982 年用手术加中药的方法治疗 1 例, 疗效尚满意。

患者王××, 男, 17 岁, 病历号 013581。自出生时患者右背及右乳即发现有褐色斑, 随着年龄的增长色素斑逐渐扩大并出现软组织的过度增生, 悬垂如肉屏, 除自觉右背沉重及仰卧不适外无其他特殊感觉。经多方治疗无效于 1982 年 3 月收入我院外科病房。

入院体检: 一般情况及智力良好, 心肺无异常。右背部皮损上起肩胛骨上缘, 下至第十二肋, 内自脊柱中线, 外达腋中线。并可见大片色素沉着, 中心形成 24×15cm 的黑斑, 皮肤极为粗糙, 周围是富有弹性的赘瘤状红色结节, 病变皮肤垂成一肉屏。同时合并有右乳皮下红色赘瘤状结节及脊柱侧弯, 右胸廓内陷畸形。诊断: 神经纤维瘤病。

治疗: 入院后行常规准备, 于 1982 年 4 月 2 日在高位硬膜外麻醉下行右背部及右乳房神经纤维瘤切除术。因皮损面积太大, 不能完全切除病变组织, 故保留

部份病变皮肤, 潜行切除赘瘤。术后 10 天拆线, 伤口一期愈合。由于病变组织未完全切净, 故术后配合中药治疗。方用半枝莲 30g 野菊花 30g 当归尾 12g 象皮(先下) 9g 穿山甲 9g 蜈蚣 2 条 全蝎 6g, 每日一剂水煎服, 一月为一个疗程。共用 4 个疗程。用中药后原未切净之病变皮损明显变薄, 色素减退, 至今已近二年, 未见复发。术后病理: 神经纤维瘤。

讨论: 神经纤维瘤病常有数目不少的神经纤维瘤及咖啡斑, 还常有骨骼和神经系统的损害或其他先天性异常, 是一种遗传性发育不良的疾病。本病一般通过临床检查已可确诊, 必要时可作病理证实。神经纤维瘤不易恶变, 一般不须治疗。如果肿瘤太大或影响容貌可以手术切除, 但术后有的可以复发。如何制止新的神经纤维瘤的继续出现和复发, 目前尚无经验。本文报告 1 例手术后配合中药治疗此病, 是探求预防复发的一种尝试。方中所用半枝莲清热解毒、活血消肿, 野菊花清热解毒, 当归尾活血祛瘀, 象皮生肌敛疮, 穿山甲攻坚散结、消肿通经, 蜈蚣、全蝎攻(解)毒散结, 此方共达清热解毒、活血软坚、消肿散结的功效。本例用后效果良好。