

• 实验研究 •

大黄蛰虫丸对实验性肝损伤的保护作用

西安医科大学药理教研室

邱培伦 袁素芬* 舒昌杰** 王美纳 刘俊田 王本兰 邓秀玲 王竹筠

内容提要 用四氯化碳、乙醇综合法造成大白鼠慢性肝损伤, 分组观察大黄蛰虫丸的影响, 结果给药组LDH₅和SGPT降低, 血清蛋白回升, γ -球蛋白下降, 肝胶原明显减少, 病理改变减轻, 提示大黄蛰虫丸对慢性肝损伤有保护作用。用四氯化碳造成急性肝损伤, 分组观察, 结果表明大黄蛰虫丸对急性肝损伤无明显保护作用。

大黄蛰虫丸为《金匮要略》古方, 历代作为补虚活血化瘀剂, 主治“干血劳”, 近年来用于治疗乙型慢性活动性肝炎, 获得满意效果(1, 2)。本文报告大黄蛰虫丸对实验性肝损伤的保护作用。

材料和方法

一、实验材料

动物: Wistar种大白鼠, 雌雄兼有, 由我校动物饲养中心培育, 断乳后, 以普通饲料饲养4周, 选活泼健壮, 体重125g以上者备用。

药品: 大黄蛰虫丸, 西安自力中药厂出品, 批号: 870606。其他药品及试剂, 购自国内有关药品和试剂公司, 试剂均为分析纯。

仪器: 荧光分光光度计, HITACHI 850型; 72型分光光度计, 上海分光光度计厂出品; 电泳仪, 广州南方无线电厂出品。

二、实验方法

1. 动物模型的制备(3)

慢性肝损伤(简称慢肝): 大白鼠, 以纯玉米糁为饲料, 30%乙醇为饮料, 前二周按饲料的20%加猪油, 按饲料的0.5%加胆固醇, 于实验第1天, 按0.5ml/100g皮下注射四氯化碳, 以后每隔3天, 按0.25ml/100g皮下注射40%的四氯化碳花生油溶液, 第8周末停止注射四氯化碳, 第9周末活杀, 取材检查。

急性肝损伤(简称急肝): 大白鼠, 以纯玉米糁为饲料, 自来水为饮料, 于实验的第1、5天, 按0.5ml/100g皮下注射四氯化碳, 第7天活杀, 取材检查。

2. 检查方法

生化测定: 活杀取血制备血清, 用改良赖氏法测定谷丙转氨酶(SGPT)(4), 用醋酸纤维薄膜电泳法测定乳酸脱氢酶同工酶(LDH₅)(5)和血清蛋白(4)。取肝右

叶, 分别制备匀浆, 用改良Bergman and Loxley法测定羧脯氨酸(6), 用荧光探针非啉溴红法测定RNA和DNA(7)。

病理检查: 取肝左叶, 以10%福尔马林固定、切片, HE染色, 观察一般病理改变, 以Masson法染色, 观察胶原纤维的分布情况。

实验结果

一、大黄蛰虫丸对慢性肝损伤的影响

大白鼠27只, 随机分为三组, 第1组为慢肝给药组, 依上述方法制备慢肝模型, 于实验的第5~9周, 按每天1ml/100g, 用12%的大黄蛰虫丸混悬剂灌胃。第2组为慢肝对照组, 用同法制备慢肝模型, 于实验的第5~9周, 用等量自来水灌胃。第3组为正常对照组, 以纯玉米糁为饲料, 自来水为饮料, 仅以同法等量皮下注射生理盐水和灌注自来水。各组动物均于第9周末活杀, 取材检查。

1. 对体重及肝重的影响: 空腹称量实验开始时和实验结束时活杀前的动物体重, 并于活杀后取肝称量其湿重, 结果如表1。说明慢性肝损伤动物体重明显减低, 肝重增加; 大黄蛰虫丸可使慢肝动物体重回升, 肝重亦有下降趋势。

表1 大黄蛰虫丸对慢性肝损伤大白鼠体重及肝重的影响 (M $\pm$ SD, 下同)

组别	动物数	体 重(g)			肝 重 g/100gBW
		开始	结束	增加%	
正常对照	9	162.00 ± 24.22	212.44 ± 33.45	32.61 $\pm 12.00^{**}$	2.91 $\pm 0.51^{*}$
慢肝对照	9	183.11 ± 20.30	151.00 ± 24.50	-17.44 ± 10.32	3.69 ± 0.88
慢肝给药	9	168.33 ± 28.21	195.89 ± 34.28	16.84 $\pm 12.74^{**}$	3.35 ± 0.74

注: 与慢肝对照组比 *P<0.05, **P<0.01, 下同

*生化教研室 **第一附属医院传染病学教研室

2. 对乳酸脱氢酶和转氨酶的影响: 结果如表 2。

表 2 大黄蛰虫丸对慢性肝损伤大白鼠乳酸脱氢酶及谷丙转氨酶的影响

组别	动物数	LDH(%)					SGPT (u)
		L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
正常对照	9	22.23 ±3.95	17.41 ±4.00	15.46 ±1.98	15.08 ±1.44	29.71** ±8.62	29.00** ±8.09
慢肝对照	9	12.45 ±1.28	11.54 ±1.29	12.22 ±2.25	14.57 ±1.58	49.62 ±2.98	74.89 ±19.84
慢肝给药	9	15.06 ±1.89	12.53 ±3.05	12.51 ±1.41	13.99 ±2.06	45.89* ±3.42	45.00 ±7.75**

表 2 说明本法制备的慢肝动物 LDH₅ 和 SGPT 均明显升高, 大黄蛰虫丸有降低慢肝动物 LDH₅ 和 SGPT 活性的作用。

3. 对血清蛋白的影响: 结果如表 3。

表 3 说明本法制备的慢肝动物白蛋白明显减少, γ -球蛋白明显升高, 白/球蛋白比值明显下降; 大黄蛰虫丸可使慢肝动物白蛋白回升, γ -球蛋白下降, 白/球蛋白比值升高。

4. 对肝中羟脯氨酸和核酸含量的影响: 结果如表 4, 表中胶原数据系由羟脯氨酸计算得出。

表 3 大黄蛰虫丸对慢性肝损伤大白鼠血清蛋白的影响

组别	动物数	白蛋白(%)	球蛋白(%)				白/球比值
			α_1	α_2	β	γ	
正常对照	9	49.51±7.53**	12.25±7.07	7.98±1.53	16.35±3.68	14.20±5.04**	1.01±0.31**
慢肝对照	9	30.00±8.62	9.27±2.14	8.01±1.09	25.23±7.57	27.48±7.12	0.45±0.16
慢肝给药	9	40.03±8.08*	8.58±1.40	9.43±3.64	22.66±1.33	17.71±5.05*	0.71±0.21*

表 4 大黄蛰虫丸对慢性肝损伤大白鼠肝中羟脯氨酸及核酸含量(mg/g)的影响

组别	动物数	羟脯氨酸	胶原	DNA	RNA
正常对照	9	0.98±0.28**	7.15±2.07**	1.19±0.36	5.16±0.96
慢肝对照	9	2.58±0.79	18.84±5.78	1.04±0.43	5.32±1.11
慢肝给药	9	1.54±0.23**	11.31±3.86**	0.99±0.19	4.67±0.89

表 4 说明, 本法制备慢肝动物肝中胶原含量明显升高, 而核酸含量无明显变化; 大黄蛰虫丸可使慢肝动物肝中胶原含量明显减少, 对核酸含量亦无明显影响。

5. 病理变化: 以下列指标做半定量分级: (1) 肝细胞内空泡: +++ 表示肝细胞内出现大圆形空泡, 弥散分布。++ 表示多数肝细胞内出现大小不等的圆形空泡。+ 表示部分肝细胞内出现大小不等的圆形空泡, 散在分布, 0 表示未见肝细胞内空泡。(2) 肝细胞溶解坏死: +++ 表示肝细胞呈点状、灶状溶解坏死, 弥散分布。++ 表示多数肝细胞呈现灶状溶解坏死。+ 表示少数肝细胞溶解坏死。0 表示未出现细胞坏死。(3) 小胆管增生: +++ 表示弥散分布小胆管增生。++ 表示广泛分布小胆管增生。+ 表示散在分布小胆管增生。0 表示未见小胆管增生。(4) 纤维组织增生: +++ 表示胶原纤维明显增加, 呈较宽的条索状分隔肝小叶, 弥漫分布。++ 表示胶原纤维增加, 呈较细的条索分隔肝小叶, 散在分布。+ 表示胶原纤维增加不明显, 很少呈条索状分隔肝小叶。0 表示未见纤维增生。(5) 肝小叶结构破坏: +++ 表

示有较多的假小叶形成。++ 表示有较少的假小叶形成, + 表示有纤维束分隔肝小叶但尚无或极少形成假小叶。0 表示未见肝小叶破坏。结果如表 5。说明本法制备的慢肝病变与临床慢性肝炎的病变更相似; 大黄蛰虫丸可减缓慢肝病变的发生与发展。

表 5 大黄蛰虫丸对慢性肝损伤大白鼠肝脏病变的影响(半定量)

组别	肝细胞 内空泡	肝细胞溶 解坏死	小胆管 增生	纤维组织 增生	肝小叶结 构破坏
正常对照	0	0	0	0	0
慢肝对照	3+	2+	+	3+	3+
慢肝给药	0~3+	2+~3+	+	1+~2+	2+

二、大黄蛰虫丸对急性肝损伤的影响

大白鼠 30 只, 随机分为三组, 第 1 组为急肝给药组, 依前述方法制备急肝模型, 于实验的第 2~6 天, 按每天 1 ml/100g 用 12% 的大黄蛰虫丸混悬液灌胃。第 2 组为急肝对照组, 用同法制备急肝模型, 于实验的第 2~6 天, 灌注等量自来水。第 3 组为正常对照组, 既不给四氯化碳, 也不给大黄蛰虫丸, 仅以同法等量皮下注射生理盐水, 灌注自来水。各组动物均于

实验第7天活杀,取材检查。

结果,急肝对照组与正常对照组相比,动物体重下降,肝重增加,LDH₅和SGPT明显升高。病理检查,出现肝细胞肿胀,肝细胞索变宽,可见单个细胞坏死及小灶性肝细胞溶解坏死,但小叶结构基本完整,未见纤维增生,说明本法制备急肝模型与临床急性肝炎相似。急肝给药组与急肝对照组相比,动物体重、肝重、生化测定和病理检查,均无明显差别,说明大黄廑虫丸对急性肝损伤无明显保护作用。

讨 论

一、根据本组实验结果,用四氯化碳、乙醇和高脂饲料所形成的白鼠慢性肝损伤模型,与乙型慢性活动性肝炎的表现非常相似,大黄廑虫丸对慢肝模型所引起的主要生化和病理改变,均有缓解或改善作用,为临床用大黄廑虫丸治疗乙型慢性活动性肝炎提供了实验依据。

二、在慢肝实验中,大黄廑虫丸可使慢肝动物明显升高的 γ 球蛋白降低;在急肝实验中,大黄廑虫丸对急肝动物无明显变化的 γ 球蛋白也无明显作用,提示大黄廑虫丸可能具有免疫调节作用。在慢肝实验中,大黄廑虫丸可使升高的LDH₅和SGPT降低;在急肝实验中,大黄廑虫丸对已升高的LDH₅和SGPT却无明显影响,提示大黄廑虫丸对慢肝的降酶作用不是直接抑制酶活性,可能通过其活血化瘀,改善或修复肝损伤而起作用。

三、文献报道,用大黄廑虫丸防治肠粘连⁽⁸⁾、盆腔炎⁽⁹⁾、慢性胆囊炎⁽¹⁰⁾、慢性肝炎⁽²⁾和血栓闭塞性脉管炎⁽¹¹⁾,均获较满意的效果。上述疾病的共同病理

特点是具有不同程度的纤维化。本组实验证明,大黄廑虫丸可使慢肝动物肝脏胶原含量明显减少,提示抑制纤维增生,防止组织纤维化,可能是大黄廑虫丸异病同治的关键,也可能是活血化瘀药治疗癥瘕的重要因素,值得进一步深入研究。如此说被证实,大黄廑虫丸的应用将进一步发展。

参 考 文 献

1. 舒昌杰. 大黄廑虫丸与五仁醇联合治疗乙型慢性活动性肝炎30例临床观察. 中西医结合杂志 1983; 3(5): 277.
2. 刘光汉. 大黄廑虫丸治疗慢性活动性肝炎40例. 陕西中医 1986; 7(7): 301.
3. 韩德五,等. 葫芦素B对实验性肝炎与肝硬变的防治作用. 中华医学杂志 1979; 59(4): 206.
4. 上海市医学化验所. 临床生化检验. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 51, 333.
5. 重庆医学院生化教研室. 血清乳酸脱氢酶同工酶的分离及测定. 生物化学与生物物理进展 1975; 3: 30.
6. 藤岛妙子,等. 尿中ハイドロキシプロリン定量法に関する検討. 临床病理 1975; 23(10): 815.
7. 陈逸诗,等. 荧光探针菲啉溴红(Ethidium Bromide)测定微量核酸的方法. 生物化学与生物物理进展 1979; 5: 55.
8. 邱培伦,等. 大黄廑虫丸防治肠粘连的实验研究和临床观察. 实用外科杂志 1981; 1(3): 117.
9. 侯丽辉,等. 大黄廑虫丸的临床应用. 中医药信息 1987; 2: 8.
10. 王乃山. 大黄廑虫丸治慢性胆囊炎. 中成药研究 1985; 2: 19.
11. 盖世昌. 大黄廑虫丸治疗周围血管疾病临床报告. 中医药学报 1984; 3: 43.

云南白药敷脐治疗秋冬季腹泻40例

福建省诏安县医院儿科 沈云生

我们采用云南白药敷脐治疗婴幼儿秋冬季腹泻40例,报告如下。

临床资料 本组男25例,女15例,年龄2个月~2.3岁。大便呈水样或蛋花汤样,镜检有脂肪球或少许白细胞。每日泻下10次以上者11例,6~10次14例,3~5次15例。其中轻度脱水22例,中度脱水3例,重度脱水1例。病程最短1天,最长6天,平均1.88天。

治疗方法 脐疗: 云南白药1g加60~70%酒精调成糊状,敷于脐窝并用风湿膏固定,每6~8小时须将脐部药物取出加调适量酒精,一剂可连用3天,

疗程为3~4天。若有脱水、酸中毒、电解质紊乱,给予液体疗法,体温超过39°C者予退热药。

结 果 疗效评定标准: 每日大便1~3次,性状正常,镜检正常,或超过24小时未排大便,其它症状消失为痊愈。结果: 1天治愈者21例,占52.5%; 2天治愈者12例,占30%; 3天治愈者5例,占12.5%; 4天治愈者2例,占5%。痊愈日数平均1.7天,95%(38例)患儿在3天内治愈。

体 会 本法治疗婴幼儿秋冬季腹泻疗效明显,简便易行,未见不良反应,其止泻机理有待进一步探讨。

Clinical Observation on 107 Thromboangiitis Obliterans Patients Treated by TCM-WM Therapy

Pan Jingyou(潘金友), et al

Ruijing Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai

107 cases of thromboangiitis obliterans (TAO) were treated by TCM-WM therapy. The therapeutic principles of TCM are to benefit Qi(气), vitalize blood, permeate wetness and dredge channels, for which the fundamental prescription is Radix Astragali, Radix Salvia Miltiorrhizae, Radix Angelicae Sinensis, *Ligusticum wallichii*, Flos Carthami, Radix Paeoniae Rubra, Semen Persicae, Radix Achyranthis Bidentatae, Poria, *Polyporus umbellatus* and *Glycyrrhiza*. The herbs are to be modified according to the different patterns of blood-stasis complicated with cold accumulation, wet-heat, heat-toxic and Qi-deficiency. The TCM anesthesia, anidous, fibrinolysis drugs and anti-TAO No. 1~III should be applied at option in accordance with the patient's condition. The external drug of clearing heat, drawing toxics, eliminating spoiled tissues and growing muscles are to be applied simultaneously. Of 107 cases, male 106, female 1; in-patients 56 and out-patients 51; the age ranged from 22~58 (average 38) were all treated in Ruijin Hospital. The course of treatment was the shortest 4 months and longest 27 years, with an average of 7 years and 5 months. Stage I, 21 cases; II, 37; and III, 49 cases. States of disease were stabilized 19, remittent 53 and progressing 35 cases. The changes of symptoms and signs were observed before and after treatment. The plethysmogram and hemorrheology were also examined in a part of patients. The latest effects on 107 cases indicated that the marked effective rate was 71.03%, effective 19.63% with a total effective rate 90.66%. The objective parameters were obviously improved ($P < 0.05 \sim 0.01$).

(Original article on page 665)

Protective Effect of Dahuang Zhechong Pill(大黄廔虫丸) on Experimental Hepatic Injury

Qiu Peilun(邱培伦), Yuan Sufen(袁素芬), Shu Changjie(舒昌杰), et al

Xi'an Medical University, Xi'an

27 rats were divided into three groups at random. Group 1, chronic hepatic injury model were given Dahuang Zhechong Pill (DZP) per os. Group 2, chronic hepatic injury model were given tap water. Group 3, normal rats, were only given tap water per os. By ninth week, all rats were sacrificed. The decrease of LDH_s, SGPT and γ -globulin, the increase of albumin and remarkable reduction of hepatic collagen were found in Group 1. The results indicated that DZP has protective effect on chronic hepatic injury. The other 30 rats were made acute hepatic injury models and studied with the above-mentioned way. The results indicated that DZP has no significant protective effect on acute hepatic injury.

(Original article on page 668)

Double Phasic Modulatory Effects of Auricular Point Electroacupuncture on Gastrointestinal Electric Activity in Rabbits

Xu Guansun(许冠荪), Liu Weizhou(刘维洲), et al

Institute of Acupuncture and Meridian, Anhui College of TCM, Hefei

The present investigation was undertaken with electrophysiological methods to evaluate the effects of ear-acupuncture on gastrointestinal tract. 24 rabbits weight 1.7~2.2kg were used. By applying dipolar leads of platinum, gastrointestinal electric activity on corpus, antrum, duodenum and colon were simultaneously recorded in animals. Ear-acupuncture effects were observed respectively with electric or manual acupuncture. Results: (1) Most of the rabbits' gastrointestinal electric activities (64.71~94.12%) display excitatory or inhibitory effects. The inhibitory effect was dominative, for example, the motility index (frequency $\times$ amplitude/3 min) on corpus, antrum, duodenum and colon was excitatory for 29.41~41.18%, and inhibitory 41.18~60.25%. The other subjects, after needling ear-point, were a few change or unchange on gastrointestinal activity. Their differences were significant ($P < 0.05 \sim 0.01$). (2) The acupuncture effects were different in each individual and each segments of digestive tract. It was suggested that the modulatory effects of ear-acupuncture on functional activity of digestive tract were selected according to different functional conditions and physiologic segments. Furthermore, effects of electric and manual needles, acupoint and nonacupoint were some different, too. It seems that acupunctral effects possess quantitative and qualitative differences in excitation and specificity of acupoint.

(Original article on page 671)