

• 实验研究 •

丹参、赤芍对实验性肝损伤肝细胞
保护作用的机理研究

中国医科大学传染病教研室(沈阳 110003) 戚心广

日本国金沢大学第一内科 稻垣登

内容提要 本文观察了丹参、赤芍对实验性肝损伤大鼠的肝组织细胞的保护作用。通过肝损伤大鼠肝的光镜及电镜的病理变化及其血浆纤维联结蛋白水平的消长, 显示出丹参可以刺激大鼠血浆纤维联结蛋白水平的升高, 从而提高其网状内皮系统的吞噬功能及调理素活性, 防止肝脏的免疫损伤, 达到保护肝细胞和促进肝细胞再生的作用。赤芍效果次之。

关键词 丹参 赤芍 纤维联结蛋白

丹参等活血化瘀药在临床上对急、慢性肝炎有较好疗效, 对重症肝炎抢救有一定作用。在动物实验中曾被证实丹参等对实验性肝损伤有防治作用^[1], 并证实丹参有促进肝再生作用^[2]。近年来在日本进行了多种激素或生长因子对肝细胞保护作用机理的研究^[3,4]。为证实丹参、赤芍可通过提高大鼠血浆纤维联结蛋白(PFN)的水平, 从而去刺激增强网状内皮系统的吞噬功能和加强调理素活性以保护肝细胞这一机理, 进行了以下实验研究。

材料与方 法

一、实验动物与试剂: Wistar纯种大白鼠, 均为雄性, 由日本金沢大学动物实验室提供。D-半乳糖胺(D-G)由日本和光纯药株式会社提供。丹参、赤芍注射液(5g/ml)由中国医科大学附属三院药厂提供。

二、用D-G造成急性肝损伤大鼠模型: D-G投给前自由饮水, 自由摄食, D-G投与前24h绝食。将D-G用5%葡萄糖液溶解后, 用5N NaOH滴调整其PH值为6.8, 观察生存率组作为高死亡率模型 1.6g/kg 腹腔注射, 生化与肝组织学检查组作为低死亡率模型 1.0g/kg D-G 腹腔注射。D-G 投给后大白鼠可饲以固体饲料加5%葡萄糖液, 自由摄食。

三、实验分组与方法: (1)观察存活率组, 共70只大鼠, 体重 $163.33 \pm 10.40\text{g} (\bar{x} \pm S)$, 随机分为4组: A组生理盐水对照组(n=10); B组D-G组(n=20); C组丹参保护组(n=20); D组赤芍保护组(n=20)。

A组尾静脉注入生理盐水 0.1ml/kg 作为阴性对照。B-D组自腹腔内注入D-G 1.6g/kg, C与D组在D-

G注射后6小时和24小时各自尾静脉注入 3.75g/kg 的丹参、赤芍注射液, B组由尾静脉注入生理盐水 0.7ml/kg, 各组均观察96h后判断大鼠存活率。

(2)观察生化指标: 病理组: 共64只大鼠, 体重 $160.25 \pm 12.3\text{g} (\bar{x} \pm S)$, 分组与前面相同, 只是B-D组每组为18只大鼠。A组仍为阴性对照, B-D组均由腹腔内注入D-G 1.0g/kg, D-G注后4h, C组由尾静脉注入丹参 6g/kg, D组由尾静脉注入赤芍 6g/kg, B组由尾静脉注入生理盐水 1.2ml/kg。于D-G注后24h、48h、72h, 分3批先测体重, 后在乙醚麻醉下, 心脏采血送检谷丙转氨酶(ALT)、胆红素、PFN。取全肝称重量后求肝系数($= \frac{\text{肝重(g)}}{\text{体重(g)}}$)。于肝右叶对应部位取小块肝组织固定于10%福尔马林液中, 石蜡包埋切片, HE染色, 作光镜观察。

每组取6只大鼠肝组织作电镜观察, 从肝右叶上、下部或病变明显处取肝组织4~5小块约1mm³, 固定于3%戊二醛溶液中, 再用1%锇酸固定, 脱水后常规包埋切片, 染色后JEM-1200电镜观察。电镜与光镜均采用两人双盲观片。

结 果

一、各组动物存活率观察(例数均为20): D-G组大鼠存活率(40%)明显低于丹参组(95%), 统计学处理差异显著($P < 0.01$), 同时该组存活率也低于赤芍组(80%), 但差异不显著($P > 0.05$)。

二、肝系数(各组例数均为18): 肝系数显示丹参组($4.75 \pm 0.86, \bar{x} \pm S$, 下同)与赤芍组(4.66 ± 0.69)的动物肝脏萎缩均明显轻于D-G组(3.55 ± 0.63), 有非常显著的差异($P < 0.01$)。

三、各组动物血清ALT及胆红质的变化: 结果见表1。与文献报道基本一致, 即血浆FN水平与ALT呈负相关⁽⁸⁾。

表1 各组血清ALT与胆红素比较 ($\bar{x} \pm S$, 下同)

分 组	例数	ALT (u/L)	胆红素 (mg/dl)
生理盐水对照	10	88 $\pm$ 12.30	0.36 $\pm$ 0.4
D-G	18	1533 $\pm$ 343.4	0.67 $\pm$ 0.5
丹 参	18	388 $\pm$ 52.6**	0.74 $\pm$ 0.4
赤 芍	18	563 $\pm$ 155.6*	0.72 $\pm$ 0.4

注: 与D-G组比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

四、各组动物血浆纤维联结蛋白(FN)的经时观察: 结果见表2。

表2 各组动物血浆FN变化比较 ($\mu\text{g/ml}$)

分 组	24h采血	48h采血	72h采血
生理盐水对照	413 $\pm$ 71.5	422 $\pm$ 18.6	383 $\pm$ 25.7
D-G	178 $\pm$ 19.1	221 $\pm$ 184.2	301 $\pm$ 15.4
丹 参	196 $\pm$ 33.7	423 $\pm$ 173.8	932 $\pm$ 174.2**
赤 芍	196 $\pm$ 18.6	608 $\pm$ 127.5*	687 $\pm$ 272.9

注: 与D-G组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

五、光镜观察所见: 见表3。光镜观察表现出D-G组肝细胞变性坏死与间质炎性细胞浸润均比较重, 而丹参组病变最轻, 赤芍组次之。

表3 各组肝脏病变比较

	D-G组				丹参组				赤芍组			
	±	+	++	+++	±	+	++	+++	±	+	++	+++
肝细胞气球样变	0	4	8	6	10	5	3	0	3	10	3	2
肝细胞嗜酸性变	0	6	7	5	8	8	2	0	3	9	4	2
肝细胞灶性坏死	0	6	6	6	10	6	2	0	4	10	3	1
肝细胞带状坏死	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汇管区炎性细胞浸润	0	6	5	7	6	6	6	0	3	9	4	2

注: ±表示病变极轻; +病变轻而少; ++病变介于轻重之间; +++病变重而弥漫

如将各病理改变按病变程度轻、中、重分别以1、2、3积分记录(各组例数均为18), 则D-G组(8.33 $\pm$ 0.46)明显大于丹参组(2.83 $\pm$ 0.15)及赤芍组(4.84 $\pm$ 0.33)组, 经统计学处理D-G组与丹参组比有非常显著性差异($P < 0.01$), D-G组与赤芍组比没有显著性差异($P > 0.05$)。

另外, 光镜中看到D-G组与丹参、赤芍组相比, 双核细胞与核分裂较少, 枯否氏细胞数量不多, 吞噬不活跃。见表4。

六、电镜所见: D-G组肝超微结构的主要表现为

表4 肝脏病理变化程度比较

	D-G组			丹参组			赤芍组		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
双核细胞	10	6	2	3	5	10	8	6	4
核分裂	3	2	0	3	4	9	8	5	5
枯否氏细胞	7	1	1	4	5	9	10	4	4

注: +表示数量少, 活跃性差; ++中等度; +++数量多, 活跃性强

肝细胞膜断裂, 某些细胞溶解变性, 细胞器模糊不清, 线粒体肿胀, 有的基质透明, 嗜萎缩, 有空泡变性, 肝窦内有致密的坏死残留物。丹参组则细胞膜完整, 有紧密连接与桥粒连接, 细胞质丰满, 线粒体与RES基本正常。赤芍组的改变基本同丹参组, 但线粒体密度增大, 细胞边缘有个别纤维变性, 线粒体与细胞核基本正常。另外丹参组内二倍核体较其他组多。

讨 论

过去认为丹参可以改善肝脏微循环, 增加肝脏血流量, 并带来某些促进肝再生的因子⁽⁴⁾。本实验表明丹参是通过促进血浆FN水平的上升来实现这一功能的。

近年来, 许多学者证实血浆FN是单核-巨噬细胞系统的主要调理素, 其主要功能之一是作为网状内皮系统吞噬作用的一种介质⁽⁵⁾, 对内毒素及许多损肝因子有调理作用。

FN在血液和组织中与被吞噬的颗粒和膜的碎片、组织凝块、免疫复合物和细菌相结合, 然后又与巨噬细胞相连接, 促进吞噬细胞对被吞噬物的粘附和包裹, 这是网状内皮系统吞噬的前提⁽⁶⁾。如网状内皮系统功能不全可导致白蛋白微聚合物(MAA)、胶原碎片及CIC的聚集, 加剧了微循环损伤⁽⁷⁾和对肝细胞的免疫损伤。

Saba氏认为网状内皮系统功能不全, 并不是吞噬细胞的饱和, 而是缺乏FN这种必要的调理素⁽⁸⁾。

重肝患者血中FN水平普遍下降, 枯否氏细胞功能受损, 而依赖于FN吞噬作用随之下降, 这与重肝患者的内毒素血症有关⁽⁹⁾。

本实验看到丹参组动物血浆FN水平经时上升较快, 72h时与D-G组比差异非常显著($P < 0.01$), 同时枯否氏细胞明显增多, 吞噬功能活跃。

日本学者中村指出: 血浆FN对肝细胞的连接伸展以及肝细胞生长均有促进作用, 当与骨胶原、昆布氨酸共存时, 对肝细胞再生有促进作用⁽¹⁰⁾。

本实验通过光镜和电镜看到了丹参对肝细胞膜和细胞器的保护和肝细胞内双核细胞增多,核分裂活跃的再生状态以及枯否氏细胞吞噬功能的加强。赤芍作用稍差。

本实验表明丹参不单纯是改善肝脏微循环,供给肝脏有益因子,更重要的是丹参可以提高PFN水平,增强网状内皮系统吞噬功能和调理素活性,避免肝脏免疫损伤,最终起到保护肝细胞和促进肝细胞的再生作用。

参 考 文 献

- 1.王祯苓,等.活血化瘀药物防治实验性肝病的研究.中医杂志 1982; 1:67
- 2.马学惠,等.丹参等活血化瘀药物对实验性肝再生的影响.中西医结合杂志 1983; 3(3):180.
- 3.Takashi M, et al. Protective effects of fibronectin in galactosamine-induced liver failure in rats Hepatology 1986; 6:1334.
- 4.秦万章.血瘀和活血化瘀的研究进展及其前景(续).中医杂志 1980; 10:795.
- 5.Pater S, et al. Effect of endotoxin on fibronectin and kupffer cell activity. Hepatology 1985; 5:32.
- 6.Bevilacqua MP, et al. Receptors for cold insoluble globulin (plasma fibronectin) on human monocytes. Journal of experimental medicine 1981 153:42.
- 7.Kenichi K, et al. Enzyme Immunoassay of human plasma fibronectin in malignant collagen and liver disease. Clin Chenu Acta 1983; 131: 101.
- 8.Saba TM, Jaffe, E: Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein). Its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. Am J Med 1980; 68: 577.
- 9.Michio I, et al. Fibronectin and Kupffer cell function in fulminant hepatic failure. Digestive Diseases and Sciences 1985; 30: 1028.
- 10.中村敏一.フィブロネクチンと肝細胞培養.最新医学 1984; 10:2006.

针刺球后穴治疗复视 2 例

中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

赖芳山 整理

针刺方法:于患者患侧眼下缘弧线的外 1/4 折点处按常规取球后穴,嘱患者闭眼上视,术者押手食指轻轻将眼球往上推,以不切挟手法进针,沿眼球与眶缘之间略向上刺 1.5 寸,小幅度捻转,以患者觉整个眼睛发胀为度,留针 30min。

例 1 徐某,男,42 岁。两月前因劳累、受风寒出现右侧口眼歪斜,伴右侧耳区疼痛,自发病 20 天后又出现视物成双,检查发现左眼不能外展,并作头颅 CT 检查未发现异常,于当地区院诊为“周围性面神经麻痹(右)”、“外展神经麻痹(左)”。给予针灸、静脉滴注低分子右旋糖酐、肌肉注射 VitB₁、B₁₂ 等治疗无效,于 1989 年 10 月 16 日由内蒙来我科请叶主任诊治。查:血压 130/80mmHg,右侧额纹浅,闭目露睛、睑裂约 3mm,流泪,耸鼻不能,鼓腮漏气,饮水外溢,右颊存食,左眼外展不能,正面及左侧面视物重影,舌淡苔薄白,脉弦,常规取穴治“面神经麻痹(右)”,单取左侧球后穴治“外展神经麻痹(左)”所致的复视,隔日 1 次,10 月 23 日 4 诊时复视明显减轻,视近物时偶有,已能阅读,10 月 25 日 5 诊复视完全消失,双眼各方向活动充分,对称而痊愈,面瘫亦明显改善。

例 2 卢某某,男,47 岁,视物重影 40 天,眼睛易疲劳,阅读不能持久,视字迹模糊,曾在外院眼科

查诊为“右上斜肌麻痹”,多方治疗无效,1989 年 12 月 12 日就医于叶主任。查各方位视物重影,头强迫倾斜试验(Bielschowsky test):将头向右倾斜时,右眼球上转,双眼视力 1.2,舌红苔白少津有齿痕,脉弦滑,同意上述诊断,即行球后穴(右侧)针刺治疗,隔日 1 次,治疗 3 次后眼正位时无复视,能短时间阅读,右眼上转亦有改善,治疗第 5 次后复视消失,右眼活动各方位不受限,但眼仍易疲劳,阅读不能持久,再针 2 次,症消病愈,工作如常。

《古代补肾壮阳名方 444 首》将出版

由全国著名方剂学专家,南京中医学院李飞教授主持编审的《古代补肾壮阳名方 444 首》,综汇我国古代汉至清未经久不衰、疗效卓著,有温补肾元、壮阳回春、填精益髓、健脑益智、延年益寿等作用的补肾壮阳名方 444 首,溯古发微、系统整理,每方按出处、组成、用法、功效、主治及现代应用、按语等项详加阐述,是首部系统总结与研究古代温补肾阳方剂组方结构、配伍机制及临床运用的专著。该书 20 余万字,32 开,平装压膜,1991 年 6 月由中国中医药出版社正式出版,委托光明中医杂志社发行。欲购者每册汇款 5.8 元(含邮挂费)至南京中医学院中药教研室(邮政编码:210029)张钢纲收,并在“汇款留言”栏内正楷写清书名、册数及购书人地址、姓名和邮政编码。

(刘 一)

Key Words chronoacupuncture, Na Ja Fa, gastric acid secretion, gastrin, prostaglandin E₁
(Original article on page 91)

**Clinical Research and Mechanical Inquiry into the Treatment of Chronic Superficial Gastritis
Using Ziwuiliuzhu(子午流注) Day-Prescription of Acupoint**

Zhou Zhang-ling(周章玲), et al

Dept. of Acupuncture, General Hospital of PLA, Beijing (100853)

According to the day-prescription of acupoint mentioned by Xu Feng(徐风) in Encyclopaedia of Acupuncture and Moxibustion, the authors used opening acupoints to treat 31 chronic superficial gastritis patients (young male) and closing points to treat 15 patients for comparison. Besides, the authors observed the changes of hydrochloric acid of gastric juice, volume of juice and serum gastrin of the patients before and after the acupuncture. Results of clinical treatment: In the opening acupoint group, 13 were cured, 12 effected, 4 improved and 2 ineffective. The total effective rate was 93.55%. There was no significant difference between the results of the two groups. Results of experiment: to the hyperacidity patients of the two groups, the content of hydrochloric acid tended to fall after acupuncture while to the hypoacidity patients the content tended to rise after acupuncture. The changes of the gastric juice volume were different in the two groups. In the opening group, we could also see that the low volume rose and high volume fell after acupuncture. However, the closing group showed that the low volume fell after acupuncture. There was not any significant difference. The changes of serum gastrin indicated that, after acupuncture, all the serum gastrin in the two groups went up. But the peak value in the opening group appeared at 30 minutes after acupuncture while in the closing group it appeared at one hour. In both groups, there were significant differences between those results before and after acupuncture.

Key Words Ziwuiliuzhu, chronic superficial gastritis, gastric juice, serum gastrin
(Original article on page 94)

**Study on Protective Mechanism of *Salvia miltiorrhiza* and *Paeonia lactiflora*
for Experimental Liver Damage**

Qi Xin-guan(戚心广), et al

Third Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang (110003)

Experimental model of acute liver damage with D-galactosamine was made. Thereafter, *Salvia miltiorrhiza* (SM) and *Paeonia lactiflora* (PL) were given to the rats. Survival rate of rats and liver coefficient (liver weight/body weight) were observed. Changes of ALT and bilirubin in serum were detected. Level of plasma fibronectin (PFN) was determined at various times. Changes of pathological histology under microscope and electron-microscope were observed. The results showed that SM and PL could increase plasma fibronectin levels in rats, and improve the reticuloendothelial system function and plasma opsonic activity. Aggregation of microaggregated albumin, collagen fragment and immune complexes were markedly reduced. Liver immune damage and microcirculation disorder were avoided. Meanwhile, PFN could cause increase of phagocytosis of Kupffer cell to endotoxin. It is concluded that SM and PL play an important role in protective hepatocyte.

Key Words *Salvia miltiorrhiza*, *Paeonia lactiflora*, fibronectin
(Original article on page 102)

Effects of Yin(阴)-Tonics and Yang(阳)-Tonics on Serum Thyroid Hormone Levels and Thyroid Hormone Receptors of Hepatic Cell Nucleus in Hyperthyroxinemic and Hypothyroxinemic Rats

Zhang Jia-qing(张家庆), Zhao Ming(赵明)

Changhai Hospital, The Second Military Medical College, Shanghai (200433)

Hyperthyroxinemia model was made by giving thyroid tablet suspension to Wistar rats and hypothyroxinemia model was made by thyroidectomy. We measured serum thyroid hormone levels