

· 经验交流 ·

桃仁提取物合虫草菌丝对肝炎后肝硬化 肝窦毛细血管化的逆转作用观察

上海市中医药研究院肝病研究中心(上海 200032)

徐列明 朱剑亮 刘 成 刘 平 吕 刚 薛惠明 胡义杨 洪嘉禾

我们在动物实验取得活血化瘀抗肝纤维化可靠结果的基础上⁽¹⁾, 进一步用桃仁提取物合人工虫草菌丝(以下简称虫草菌丝)治疗肝炎后肝硬化 54 例, 并对其中 6 例患者作了治疗前后的腹腔镜检查和肝活检, 从病理学和免疫组化角度对药物抗肝纤维化时逆转肝窦毛细血管化的作用进行了探讨。

临 床 资 料

根据病史、症状、体征、乙肝病毒血清标志物阳性及肝功能和 B 超检查等诊断为“肝炎后肝硬化”的住院患者 6 例, 其中男 5 例, 女 1 例, 年龄 36~46 岁, 平均 42.67 ± 3.56 岁; 从发现乙肝起病程为 5~11 年, 平均 8.31 ± 2.72 年。其中脾肿大 4 例, 脾切除 1 例, 腹水 2 例。

治 疗 方 法

一、用药 桃仁提取物(由我中心与上海市药材公司中药研究所共同研制, 为苦扁桃仁甙单体)1.5 g 加入 5% 葡萄糖注射液 500 ml, 隔日静脉滴注; 虫草菌丝胶囊(由江苏省南通市生化制药厂提供)4.5 g/d, 分 3 次口服, 疗程 3 个月。

二、观察项目与方法 患者治疗前后接受腹腔镜检查, 肝活检标本作电镜观察和 I 型胶原、板层素(laminin, LM)免疫组化观察, 方法参见文献⁽²⁾。

结 果

一、腹腔镜观察 治疗前 6 例患者肝脏左、右两叶均有不同程度的肿大, 质地中等或硬, 色暗红或紫暗, 表面有弥漫性结节隆起; 5 例为小结节型, 1 例为大小结节混合型; 肝脏边缘稍钝或钝圆上翘; 3 例肝镰状韧带轻度水肿; 5 例见到肿大的脾脏, 色暗红, 表面有纤维蛋白渗出, 1 例脾脏已切除; 各例大网膜血管及肠系膜血管均有扩张或曲张; 2 例见有腹水。治疗后 3 例肝脏硬度减轻, 色泽转红或暗红, 肝镰状韧带水肿消失, 3 例网膜血管曲张度减轻, 2 例腹水消退。

二、电镜观察 治疗前部分肝细胞胞体肿胀, 外

形不规则, 胞质电子密度下降, 1 例胞质内见有大量脂质小体; 粗面内质网多脱颗粒, 池扩张; 部分线粒体肿胀, 形态不规则, 嵴减少或消失, 密度减低; 细胞核多不规则或有空泡; 肝细胞间隙多增宽, 约 $4 \sim 5 \mu\text{m}$, 内有较多的具有 64 nm 周期的胶原纤维和增生增粗的微绒毛; 在细胞坏死区和毛细胆管内也可见到成束的胶原纤维; 在狄氏间隙见到的贮脂细胞, 大多胞质内仅有少量脂滴, 细胞周围有胶原纤维; 肝窦狭窄或扩张, 枯否氏细胞较肥大, 吞噬活跃; 标本中有淋巴细胞或单核细胞浸润, 2 例胆汁淤积明显。治疗后 2 例肝细胞有脂肪变性等改变; 余 4 例肝细胞变性好转, 胞质密度基本正常, 粗面内质网和线粒体变性减轻, 细胞核规则或较规则; 肝细胞间隙大多接近正常, 间隙内未找到胶原纤维; 肝窦也多接近正常; 枯否氏细胞多肥大, 内有较多吞噬体; 在狄氏间隙见到的贮脂细胞, 多数胞质内含有较多脂滴, 其周围未见到胶原纤维; 炎症细胞浸润减少; 仍有 1 例淤胆。

三、免疫组化观察 6 例标本中有 3 例治后肝窦周围的 I 型胶原比治前减少, 表现在分布范围的缩小和显色强度的减弱, 或者是由粗线状变为细丝状。另外 3 例治疗前后 I 型胶原在肝窦周围无明显变化。LM 的表达显示: 治后肝窦周围有 3 例减少, 2 例不变, 1 例增加。

讨 论

一种较新的观点认为, 肝脏贮脂细胞活化后, 大量合成分泌 I 型胶原和 LM, 组成基底膜, 从而使狄氏间隙毛细血管化, 并进一步激活贮脂细胞⁽³⁾。本结果 6 例患者治前肝窦周围分布有大量 I 型胶原和 LM, 提示完整的基底膜已经形成, 同时发现多数贮脂细胞已经活化, 由此造成肝细胞的广泛变性以及门静脉内压增高等病理改变。临床 B 超和实验室检查也发现患者门静脉主干和脾静脉的直径增加, 脾脏体积增大, 血清白蛋白含量低下⁽⁴⁾。

中医学认为, 桃仁入心、肝、大肠三经, 有破血

祛瘀之功效。药理研究表明,桃仁有抗菌、抗过敏、抗炎、镇痛等作用⁽⁵⁾。苦扁桃仁甙又称苦杏仁甙,是桃仁的主要抗肝纤维化成分,其作用机理在于能提高肝脏血流量和提高肝组织胶原酶活性,从而促进肝内的胶原分解代谢,减少肝内的胶原含量⁽⁶⁾。冬虫夏草具有补虚损、益精气之功用,古人曾用于治“蛊胀”。人工培育的虫草菌丝在多方面与天然虫草有相似的药理作用⁽⁷⁾,具有明确的抗炎、提高巨噬细胞吞噬能力和增强免疫功能等作用。应用桃仁提取物合虫草菌丝治疗3个月后,半数患者肝窦周围的I型胶原和LM减少,另外半数患者I型胶原不见增多,LM增多也不明显,表明肝窦毛细血管化的进展受到抑制,部分已经逆转。由于肝内微循环阻力减小,门静脉压力下降,因而多数患者肝脏色泽转红,大网膜血管、肠系膜等处血管曲张度减轻,腹水消退;同时增加了肝细胞的血液供应,有利于受损细胞的修复,故多数病例的肝细胞变性好转。这些改变与临床血清白蛋白含量增加、门静脉主干和脾静脉直径减小以及脾脏体积缩小等检查结果相一致⁽⁴⁾。治疗后多数贮脂细胞的胞质内含有大量脂滴,细胞周围未发现有胶原纤维,提示活化的贮脂细胞通过治疗后恢复到静止状态。然而究竟是药物直接或间接地抑制了贮脂细胞致

使I型胶原和LM在肝窦周围沉积减少,还是药物通过促进I型胶原和LM的降解而抑制了贮脂细胞的进一步活化,则有待于体内外的进一步研究。

(在研究过程中得到上海医科大学病理解剖教研室张秀荣副主任技师的帮助,谨谢)

参 考 文 献

1. 中国中西医结合学会活血化瘀研究学会. 血瘀证与活血化瘀研究. 第1版. 北京: 学苑出版社, 1990: 243.
2. 徐列明, 等. 桃仁提取物合虫草菌丝治疗肝炎后肝硬化的研究——病理及免疫组化的研究. 中国中西医结合肝病杂志 1994; 4(1): 11.
3. Friedman SL. Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver. Semin Liver Dis 1990; 10(1): 20.
4. 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(7): 20.
5. 庄司顺三. 桃仁的化学、药理和生物化学. 国外医学·中医中药分册 1987; 9(4): 31.
6. 刘 平, 等. 桃仁提取物合人工虫草菌丝抗肝纤维化研究 V. 对实验性大鼠肝纤维化的防治作用. 上海市中医药研究院学报 1990; 4(2): 41.
7. 林培英, 等. 冬虫夏草及人工虫草菌对免疫功能的影响. 中药药理与临床 1985; 创刊号: 160.

征 文 通 知

▲中国中医药学会定于1994年8月下旬在郑州市召开全国中医药新技术、新成果、新经验学术交流会。征文内容: (1)中医药防治常见病、多发病的新进展、新经验; (2)中医药诊疗急重症、疑难病的新技术、新思路; (3)民间医药新发现、新经验及单验方介绍; (4)名老中医、民间医药的经验总结及医案医话、经验方药介绍; (5)中医药、针灸、中西医结合领域的新成果介绍; (6)新兴的中医药学说或学科的学术发展; (7)运用现代科技研究中医药理论的新成就及经验; (8)中药炮制、制剂、鉴定新技术; (9)中药药理、药化、质量标准研究新进展; (10)中药新药研究。会议将聘国家新药评审委员会有关专家举办专题讲座; 进行保健品、药品及医疗器械展评。

全文以3000字为宜, 并需附500字的内容摘要1份。另寄评审费20元, 版面费60元, 如论文不被录用, 负责退稿退费。截稿日期: 1994年7月20日。论文请寄: 郑州市金水路东段《河南中医药学刊》编辑部张红瑞收。邮编450003, 联系电话: (0371) 5956348 转 3169。

▲中国中西医结合保健营养学术交流会定于1994年12月在北京召开。征文范围: (1)各种保健方法及产品的理论整理、临床观察及实验研究。(2)中国中西医结合保健营养的现状与发展。(3)21世纪国际保健营养的发展趋势及中国中西医结合保健营养优势的发挥。(4)中国中西医结合保健营养产品开拓国际市场并与之接轨的对策研究。(5)现代生活习惯与健康状况的关系及其保健营养对策。(6)我国各地区保健营养的流行病学调查。(7)专病饮食对疾病康复的辅助疗效分析。(8)利用各种自然资源开发保健营养产品的可行性研究。(9)新发明、新产品、新专利的独特设计与方法学研究。(10)开辟保健新领域、新途径、新疗法的各种探讨。(11)按摩、电疗、磁疗等保健方法的疗效总结及口服液、药酒、方便食品等功能性食品的保健效果分析。

论文要5000字以内, 附500字中英文摘要一式2份。注明地址、邮编、姓名单位及职称。截稿时间: 1994年8月15日。收稿地点: 北京市美术馆后街23号(邮编: 100010)北京市中医研究所张占海收。