

· 综述 ·

中药抗肝纤维化的研究概况

燕忠生* 沈吉云 赵淑媛 乔成林

近年来,随着对肝纤维化发病机制、病理生理学的研究,尤其是对其细胞生物学、分子生物学的研究,针对胶原及其他细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)代谢的不同环节,确立了多种抗肝纤维化的途径。皮质类固醇、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、前列腺素、 γ -干扰素(γ -INF)、马洛替酯、D-青霉胺、白细胞介素-2(IL-2)、秋水仙碱等抗肝纤维化西药的研究和应用,使抗肝纤维化研究得到了较大的发展^[1,2]。尽管上述药物从不同环节、具有不同程度的抗肝纤维化作用,但其效果并不理想,而且由于毒副作用,使其临床应用受到极大限制。目前仍缺乏理想的抗肝纤维化西药。应用单味中药、有效单体、复方、单味中药和西药联用、有效单体联用等多种治法方药进行抗肝纤维化的研究表明,中药在抗肝纤维化上有广阔的前景。本文就中药抗肝纤维化的研究概况作一综述。

1 单味中药及其有效单体抗肝纤维化的研究
单味中药及其有效单体抗肝纤维化的作用,是从其对肝损伤的保护作用中被发现的。如较早报道的有效单体齐墩果酸、胡芦素 B 抗肝纤维化的作用,就是通过其对肝细胞的保护作用的研究而被发现的^[3,4]。由于肝实质细胞受损、细胞变性坏死及本身抗原性的改变,可以激发肝内巨噬细胞(Kupffer cells),释放星状细胞(Fat-storing cells)刺激因子而启动肝纤维化。故保护肝实质细胞,减少其损伤,就可以间接地抑制肝纤维化的启动和发展。其后的资料表明^[5,6],五味子、柴胡、温郁金、黄根、三七、茯苓、甘草、山慈菇、苦扁桃仁甙、蕊木宁(云南蕊木中提取的吲哚类生物碱)、升麻甲醇提取物、苍术酮等均有类似机制的抗肝纤维化作用。目前最有前途的抗肝纤维化的单味中药及有效单体,当推汉防己甲素、虫草菌丝、丹参注射液。

1.1 汉防己甲素 汉防己甲素(Tetrandrine, Tet)是从防己科植物汉防己根中提取的一种生物碱。最早的研究表明它能阻止矽肺纤维化的发展。李定国等^[7]用 Tet 治疗肝硬化患者的结果表明, Tet 作为

Ca²⁺拮抗剂,能降低肝硬化患者食道静脉及静脉压力,能降低患者血清 III 型前胶原肽(P III P)的含量。由于门静脉压力和血清 P III P 均和肝纤维化程度呈正相关,故该结果提示 Tet 具有抗肝纤维化作用。从细胞水平及分子水平的实验研究表明, Tet 具有确切的抗肝纤维化作用,并初步证明其抗肝纤维化的下述机制:(1)通过降低单胺氧化酶(MAO)和 N-乙酰 β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性而抑制 ECM 的合成^[8]。(2)保护线粒体,增加线粒体对 Ca²⁺的摄取,减少 Ca²⁺的聚集和组织损伤而防治肝纤维化的启动和发展^[8]。(3)抑制成纤维细胞和肝细胞增殖及胶原合成。范列英等^[9]用小鼠胚胎₃T₃成纤维细胞株及人肝细胞株为细胞模型,以³H-脯氨酸掺入抑制率为指标,观察了 Tet 对两种细胞增殖及胶原合成的影响,结果表明 Tet 10~50 μ g/ml 浓度能显著抑制两种细胞增殖及胶原合成,抑制作用与浓度呈正相关。刘玉兰等^[10]采用流式细胞技术观察了不同浓度的 Tet、CaCl₂、ATP、Tet+CaCl₂及 Tet+CaCl₂+ATP 对培养 RBL 大鼠肝细胞及₃T₆成纤维细胞生长、增殖的影响。结果表明, Ca²⁺通道阻断剂 Tet 可能通过 Ca²⁺通道以外的作用而使 RBL 大鼠肝细胞呈现不平衡生长,也使₃T₆成纤维细胞呈现不平衡生长,使₃T₆成纤维细胞及肝细胞的 DNA 合成及胶原合成均受明显抑制,且抑制作用随药物浓度增加而增强。(4)抑制贮脂细胞(Ito 细胞)的增殖。不同浓度的 Tet 对离体大鼠肝细胞、Ito 细胞 DNA 及胶原合成具有不同的抑制作用, Tet 10~50 μ g/ml 浓度能明显抑制细胞内 DNA 及胶原合成,且抑制程度与浓度、作用时间呈正相关^[11]。有实验观察了 Tet 对肝纤维化大鼠 IV 型胶原及 Ito 细胞的影响,结果亦表明 Tet 能抑制 Ito 细胞的增殖及转化,减少 IV 型胶原在肝组织中沉积^[12]。Tet 是一很有前途的抗肝纤维化药物,现临床已有应用。

1.2 虫草菌丝 该药是人工培育的和冬虫夏草有类似作用的药物。刘成等^[13]用该药治疗肝炎后肝硬化的研究表明,该药能提高机体免疫功能,加强机体对病毒等的清除能力,保护肝细胞而间接抑制肝纤维化的发生和发展。朱家璇等^[14]用虫草菌丝对大鼠

西安医科大学第二附属医院;*现在兰州军区总医院中医科(兰州 730050)

免疫损伤导致的肝纤维化防治作用的研究表明, 该药不仅能减轻肝脏的炎症和细胞浸润, 减轻肝细胞变性坏死, 抑制总胶原, 特别是 I、III 型胶原在肝内沉积, 而且能使已形成的胶原重新水解和吸收, 此作用与虫草菌丝可能增加胶原酶活性有关。该实验对照研究的结果表明, 虫草菌丝和秋水仙碱有相仿的抗肝纤维化作用。因虫草菌丝有增强人体免疫功能, 加强机体对病毒的消除能力, 故该药很适合应用于病毒性肝炎导致的肝纤维化。

1.3 丹参注射液 有关丹参注射液抗肝纤维化的研究^(15,16)表明, 该药具有良好的抗肝纤维化作用。其机制可概括为: (1)改善肝内微循环, 保护肝细胞, 减轻肝细胞变性坏死。(2)增强网状内皮系统的吞噬作用, 促进免疫复合物在体内降解和清除, 减轻免疫损伤。(3)增强调理素活性, 提高血浆纤维蛋白连接水平, 减轻肝细胞损伤。(4)抑制脂质过氧化物, 减少氧自由基对肝细胞损伤。通过上述途径保护肝细胞, 减少肝细胞损伤、坏死等对 Ito 细胞的刺激, 间接抑制肝纤维化的启动和发展, 是其抗肝纤维化的主要机制之一。

丹参注射液抗肝纤维化的另一机制是其能促进已形成的肝纤维化重新被吸收。马学惠等⁽¹⁷⁾用该药治疗复合病因作用所致的大鼠肝硬化, 光镜及电镜下观察到给药组大鼠肝组织内纤维增生明显较对照组减轻; 肝内胶原蛋白含量、尿羟脯氨酸(HYP)含量测定结果, 前者给药组明显下降, 而后者明显升高。这提示该药可促进已形成的胶原降解, 增生的胶原被重新水解吸收。抗肝纤维化治疗, 一方面在于抑制其发生和发展, 另一方面应促进增生沉积的胶原等 ECM 成分的降解, 以期逆转肝纤维化。丹参注射液和虫草菌丝所具有促进肝纤维化重吸收的作用, 值得重视。

2 复方抗肝纤维化的研究 复方抗肝纤维化的研究, 最早是从活血化瘀类药物开始的。目前复方抗肝纤维化的研究, 已从过去单纯的活血化瘀发展到对益气活血、疏肝健脾、补肾养阴、软坚散结等多种治法方药的研究。

2.1 活血化瘀类复方 早在 70 年代就有活血化瘀药物对肝纤维母细胞胶原合成有抑制作用的报道。其后有关活血化瘀片、大黄廑虫丸等活血化瘀药对肝损伤保护作用的实验研究均发现活血化瘀药物有抗肝纤维化的作用⁽¹⁸⁾。王宝恩等⁽¹⁹⁾首先明确地应用活血化瘀复方(由丹参、鸡血藤、黄芪等组成)对大鼠肝纤维化进行了实验研究。该研究分别应用 CCl₄及白蛋白所致的两种大鼠肝纤维化模型, 对其均予以活血化

瘀复方治疗。对照分析结果表明, 该药可使两种大鼠肝纤维化模型的肝组织中网状纤维、结缔组织增生及沉积受到抑制, 并可减轻其肝细胞损伤。宋家武等⁽²⁰⁾用血府逐瘀汤的分解方桃红四物汤和柴枳四物汤对 CCl₄诱导的肝硬化模型防治作用的研究表明, 桃红四物汤、柴枳四物汤组胶原纤维沉积总量以及 I、III 型胶原均明显低于病理对照组, 以桃红四物汤效果最好, 明显优于柴枳四物汤和秋水仙碱对照组。说明血府逐瘀汤主要抗肝纤维化成分在桃红四物汤中。

2.2 益气活血类复方 傅其黎等⁽²¹⁾根据慢性肝炎以至肝硬化的主要病理在于气滞血瘀, 总结临床经验, 他们用黄芪、丹参、赤芍等配伍组成益气活血剂, 并与活血剂川芎嗪对实验性肝纤维化的防治效果进行了对照观察, 结果表明, 益气活血剂不仅具有活血剂的抗纤维化作用, 并提高了机体抗病能力, 增强了保肝抗纤维化的作用。金树根等⁽²²⁾用益气活血、兼以养阴为法, 选用太子参、元参、黄芪、石斛、枸杞子、鳖甲、丹参等组成柔肝抗纤方, 并用该方治疗不同慢性肝病, 经 3 个月治疗后发现该药可使稳定型早期肝硬化患者症状、肝功能及蛋白代谢均有改善, 血清透明质酸(Hyaluronic acid, HA)水平下降。采用该药水醇提取物灌服活动性肝纤维化大鼠, 发现其能降低大鼠血清 HA 及肝脏 HYP 水平。病理检查结果, 该药能减轻大鼠肝脏病理改变, 尤其是减轻肝纤维化程度。

2.3 活血化瘀、软坚散结类复方 杨永平等⁽²³⁾按活血化瘀、软坚散结兼以扶正固本为法, 选用鳖甲、莪术、三棱、黄芪、虫草等中药组成软肝片。该药对大鼠中毒性肝纤维化的研究表明, 其可增强胶原酶活性, 使新生胶原降解, 尤其是 I 型胶原的降解; 阻断肝组织, 血清中胶原的增加, 尤其是 I 型胶原的增加; 使胶原 I/III 值在 1 左右; 对已形成的肝纤维化有溶解、吸收作用。王炼等⁽²⁴⁾根据肝硬化患者有肝掌、蜘蛛痣、肝脾肿大等瘀血指征, 应用活血化瘀、软坚散结类药物大黄、桃仁、丹参、赤芍、当归、牡蛎、贝母、海藻等组成复方。该方对 CCl₄花生油造成的大鼠肝损伤早期有明显的保护作用, 但对已形成的肝纤维化效果不甚明显。提示该方有抑制肝炎急性期肝纤维化发生的可能。

2.4 补肾养阴类复方 范宗滂等⁽²⁵⁾用补肾方(熟地、巴戟天、仙灵脾)和养阴方(沙参、麦冬、黄精)对二甲基亚硝胺(DMN)导致的大鼠肝纤维化进行了研究。结果病理变化补肾组较养阴组明显减轻; I、III 型胶原免疫荧光检测, 补肾组和养阴组均明显低于

病理对照组;电镜检查肝细胞超微结构表明,补肾组和养阴组细胞变性均明显减轻。上述结果提示两方均有抗肝纤维化作用,且补肾方优于养阴方。其机制主要在于(1)保护肝细胞、减少促使胶原合成增加的诱发因子。(2)抑制炎症反应及胶原合成,促进胶原分解。

2.5 疏肝健脾类复方 Sakae Amagaya 等⁽²⁶⁾研究了大、小柴胡汤对猪血清(PS)和 DMN 所致的两种大鼠肝纤维化模型的影响。结果表明大、小柴胡汤均有不同程度抑制大鼠肝组织 HYP 含量增高的作用;提示大、小柴胡汤均有抗肝纤维化作用,且小柴胡汤作用优于大柴胡汤。日本学者雨谷荣⁽²⁷⁾报道,小柴胡汤对肝窦内壁细胞有广泛的药理作用。如小柴胡汤可以增加 Kupffer 氏细胞的吞噬作用,促使其产生白细胞介素 1(IL-1),促进窦内皮细胞分泌血小板活化因子(PAF),间接抑制免疫反应,从而对肝纤维化的发生、发展起作用。另一日本学者大久保仁等⁽²⁸⁾用柴苓汤(小柴胡汤合五苓散而成)治疗肝硬化的临床研究亦表明,该药也有一定的抗肝纤维化作用。马健等⁽²⁹⁾用疏肝健脾药肝康煎剂(由黄芪、人参、枳壳、香附、红花等组成)对大鼠肝纤维化的研究表明,该药能明显降低大鼠血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)含量,能明显抑制胶原增生,且其作用优于丹参煎剂对照组。

3 单味中药制剂和西药联用抗肝纤维化的研究 叶红军等⁽³⁰⁾联合应用丹参注射液和 IL-2 防治大鼠免疫损伤导致的肝纤维化,结果联用组大鼠血清 HA 水平和免疫复合物阳性率明显低于模型对照组和秋水仙碱组;联用组肝组织胶原纤维和网状纤维增生程度较秋水仙碱组、模型对照组、丹参注射液组降低。提示两药联用的效果优于单独应用丹参注射液组和秋水仙碱组。该研究对中西药联用抗肝纤维化的效果进行了探讨,方法新颖,是对中药抗肝纤维化思路的新发展。但该研究因没有设 IL-2 对照组,故尚不能完全肯定联用的效果。

4 有效单体和单味中药联用抗肝纤维化的研究 在明确单味中药及有效单体单独应用抗肝纤维化作用的基础上,徐列明等⁽³¹⁾联合应用苦扁桃仁甙和虫草菌丝治疗肝硬化患者 54 例,并对其中 6 例进行了治疗前后肝穿病理学和免疫组化检查,结果半数以上病例肝窦周围和肝细胞之间 I、Ⅲ型胶原及血清Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP),纤维连接蛋白(FN)均减少。提示两药联用在抗肝纤维化方面有积极意义。其机制:(1)苦扁桃仁甙增加肝血流量,抑制 Ito 细胞

活化,从而减少胶原等 ECM 成份的合成。(2)虫草菌丝调整机体免疫功能,保护肝细胞损伤而间接减少肝纤维化诱因对 Ito 细胞的刺激。该研究观察了有效单体和单味中药联用抗肝纤维化的效果,是对中药抗肝纤维化方法上的又一发展。但该研究没有设立对照,故仍然无法明确联用的协同增效作用。

5 问题与展望 目前中药抗肝纤维化的研究报道虽然很多,但大多是实验研究,临床研究较少,而且实验研究的疗效观察指标尚不够高,细胞、分子水平的研究极少。从治法方药上来看,目前虽然已从过去单纯的活血化瘀发展为对多种治法方药的研究,但由于临床辨证的复杂性,上述治法仍有待继续发展。除此而外,日后应在以下方面予以重视:(1)加强对经初步证明有抗肝纤维化作用的单味中药及其有效单体联用协同增效作用的研究。(2)加强对抗肝纤维化的中西药联用协同作用的探讨,并应同步探讨中药抗西药毒性作用的效果,以扩大抗肝纤维化西药的应用范围。(3)加强各种治法方药间的对照研究,以优选出最佳方药。

参 考 文 献

1. 孙自勤,王要军.抗肝纤维化治疗进展.中国新消化病学杂志 1994; 2(4): 241—243.
2. 金 博,尤大栋.肝纤维化的治疗对策.中华消化杂志 1992; 12(3): 166—167.
3. 韩德五,马学惠,赵元昌,等.齐墩果酸防治实验性肝硬化发生的研究.中医杂志 1981; 22(3): 217.
4. 韩德五,马学惠,赵元昌,等.胡芦素 B 对实验性肝炎与肝硬化的防治作用.中华医学杂志 1979; 59(4): 205.
5. 蒋开平,吴寿善.中药抗肝纤维化实验研究概述.中国医药学报 1995; 8(1): 50—52.
6. 李旭东,王玉润.中药抗肝纤维化实验研究现状.南京中医学院学报 1992; 8(2): 183—185.
7. 李定国,夏维新,陆汉明,等.血清Ⅲ型前胶原肽在钙通道阻滞剂治疗肝纤维化中的意义.中华内科杂志 1990; 29(8): 453—456.
8. 李定国,刘玉兰,陆汉明,等.汉防己甲素对肝纤维化大鼠线粒体的影响.中华消化杂志 1994; 14(6): 339.
9. 范列英,孔宪涛,高 峰,等.汉防己甲素对成纤维细胞、人胎肝细胞 DNA 及胶原合成的影响.临床肝胆病杂志 1995; 11(1): 25—26.
10. 刘玉兰,李定国,陆汉明.汉防己甲素对 RBL 肝细胞及 T₀ 成纤维细胞的影响.中西医结合肝病杂志 1994; 4(4): 21—23.
11. 范列英,孔宪涛,高春芳.汉防己甲素对大鼠肝细胞、脂肪细胞 DNA 及胶原合成的影响.中华消化杂志 1994;

- 14(6): 281—283.
12. 王要军, 孙自勤, 权启镇, 等. 汉防己甲素对大鼠实验性肝纤维化 IV 型胶原及贮脂细胞的影响. 中国新消化病学杂志 1994; 2(2): 78—79.
 13. 刘成, 薛惠明, 徐列明. 人工虫草菌丝制剂治疗肝炎后肝硬化 22 例. 上海中医药杂志 1986; 6: 30.
 14. 朱家璇, 王宝恩, 王泰玲. 冬虫夏草对实验性免疫损伤性肝纤维化的预防和治疗作用的研究. 中华消化杂志 1994; 14(6): 333—335.
 15. 戚心广, 稻垣丰. 丹参对实验性肝损伤肝细胞保护作用的机理研究. 中西医结合杂志 1991; 11(2): 102—104.
 16. 叶红军, 宋玉芳, 孟宪明, 等. 抗氧化剂丹参对慢性肝病及中毒性肝损伤动物的治疗观察. 中华消化杂志 1991; 11(2): 87—89.
 17. 马学惠, 赵元昌, 尹 镭, 等. 丹参对肝纤维化的重吸收作用. 中西医结合杂志 1988; 8(3): 161—163.
 18. 杨运高, 郭振球. 中药抗肝纤维化实验研究述评. 国医论坛 1994; 44(2): 42—44.
 19. 王宝恩, 孙 森, 白 宁, 等. 活血化瘀复方中药对实验性肝纤维化的疗效观察. 中草药 1990; 21(4): 33.
 20. 宋家武, 李绍白. 血府逐瘀汤分解方抗肝纤维化作用的研究. 中西医结合肝病杂志 1995; 5(2): 23—25.
 21. 傅其黎, 严春海, 竺稽能, 等. 益气活血法抗肝纤维化的实验研究. 中国中西医结合杂志 1992; 12(4): 228—229.
 22. 金树根, 任家滩, 王灵台, 等. 柔肝抗纤方治疗慢性肝病的临床和实验研究. 中国医药学报 1994; 9(4): 12—14.
 23. 杨永平, 宋喜秀, 陈德永, 等. 软肝片对中毒性肝纤维化大鼠的影响. 中西医结合肝病杂志 1994; 4(3): 22—24.
 24. 王 炼, 王 理. 活血化瘀药防治实验性大鼠肝纤维化效果的观察. 天津第二医学院学报 1994; 10(4): 24—26.
 25. 范宗滂, 蔡慧芬, 吴建成. 中药补肾、养阴方抗肝纤维化的实验研究. 江苏医药 1989; 5: 24.
 26. Sakae Amagaya, et al(唐彪摘译). 小柴胡汤和大柴胡汤对大鼠实验性肝纤维化的影响. 国外医学中医中药分册 1989; 11(4): 28.
 27. 雨谷荣, 荻原幸夫. 从药理和药化探讨小柴胡汤(王文健摘译). 国外医学中医中药分册 1990; 12(6): 7—9.
 28. 大久保仁, 藤田富彦. 肝硬变症、腹水の汉方治疗. 医学四のあゆみ 1993; 167(10): 796—802.
 29. 马 健, 王玉玖, 韩伟林, 等. 中药抗肝纤维化的实验研究. 中国药学报 1995; 2: 38—39.
 30. 叶红军, 宋维汉, 陈致诚, 等. 丹参和白细胞介素 2 防治大鼠免疫性肝纤维化的实验研究. 中华消化杂志 1994; 14(5): 266—269.
 31. 徐列明, 刘 成, 刘 平, 等. 桃仁提取物合虫草菌丝治疗肝炎后肝硬化的病理及免疫组化研究. 中西医结合肝病杂志 1994; 4(1): 9—11.

(收稿: 1996—01—19 修回: 1996—07—08)

欢迎订阅《中国医疗器械信息》杂志

《中国医疗器械信息》(双月刊)是中国医疗器械行业协会主办的, 在国内外公开发行的国家级刊物。本刊旨在加强市场调研, 促进技术经济信息交流, 研究有关对策和措施; 在医疗器械的生产、销售、使用者之间架设起沟通的桥梁和建立起联系的纽带, 促进医疗器械市场的发展和繁荣。本刊作为综合性医疗器械信息类期刊, 将刊载大量具有重要参考价值的国内外医疗器械动态, 客观、及时地反映医疗器械工业和其相关的医疗卫生事业进展状况及特点。

《中国医疗器械信息》每期定价4元。自办发行, 各

订阅单位和个人向《中国医疗器械信息》杂志社办理订阅手续, 可汇款(务请注明邮政编码)或银行转帐订阅。

通讯地址: 北京市北礼士路甲 38 号; 邮政编码: 100810。

联系电话: 68313344—1610, 1609

传真电话: 68315675

开户行: 招商银行北京分行

开户名: 《中国医疗器械信息》杂志社

帐号: 0181131910001