

小柴胡汤抗鸭乙肝病毒的实验研究

刘中景^a 熊曼琪 张洪来

内容提要 目的:通过体内抗鸭乙型肝炎病毒(DHBV)的实验研究,印证小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎的独特疗效,揭示其扶正祛邪组方机理的合理性。方法:按人体公斤体重折算分为小柴胡汤 20、10、5 倍不同剂量组,根据所含药物不同分成小柴胡汤全方组、半方组和单味柴胡组,分别观察其抗 DHBV 的不同作用,并与抗病毒西药无环鸟苷(ACV)进行比较。结果:小柴胡汤 20 倍剂量组对 DHBV 的抑制作用最佳;小柴胡汤不同组别对 DHBV 均有一定的抑制作用,而全方组作用较半方组及单味柴胡组为优,分别于给药后第 7、14 天其自身前后及与病毒对照组比较,差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$),且其抗 DHBV 作用较为持久,停药后无反跳,而 ACV 组抑制 DHBV 作用虽然强于各中药组,但停药后即反跳至用药前水平。结论:提示小柴胡汤的作用机理在于扶正祛邪,增强或调节机体的免疫机能,达到治疗慢性乙型肝炎的目的。

关键词 小柴胡汤 组方机理 抗鸭乙型肝炎病毒研究

Experimental Study on Inhibitory Effect of Xiaochaihu Decoction on Duck Hepatitis B Virus LIU Zhongjing, XIONG Manqi, ZHANG Honglai *Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510405)*

Objective: To verify the therapeutic effect of Xiaochaihu decoction (XCHD) on chronic hepatitis B, and to prove the rationality of the TCM principle "strengthening the body resistance to eliminate pathogenic factors". **Methods:** The inhibitory effects on DHBV of various doses of XCHD and its ingredients (grouped into whole recipe, partial recipe and single Bupleurum) were determined and compared, as well as compared with that of the blank control and of antiviral drug, acyclovir (ACV). **Results:** Inhibitory effect was shown in all the treated groups. The treatment by whole recipe of XCHD with the dose 20 times that of clinical use showed the optimal effect, the difference in comparing with other treated groups was significant, $P < 0.05$. The effect of whole recipe was better than that of the partial recipe or single Bupleurum, $P < 0.05$. Moreover, the effect was rather persistent, no rebound phenomena was observed after withdrawal of medication, while in the ACV treated group, though a better effect could be obtained, however, the DHBV returned to the level of before treatment after cessation of ACV treatment. **Conclusion:** The therapeutic effect of XCHD might be to supplement body resistance and remove the evil pathogen, strengthen or regular immune function, so XCHD is efficient in treating chronic hepatitis B.

Key words Xiaochaihu decoction, principle of prescription, antiviral study on duck hepatitis B

小柴胡汤是中药方剂中治疗病毒性肝炎利用率最高的方剂之一^[1],国内外学者对其治疗病毒性肝炎进行了大量的临床及实验研究,但迄今未见其抗鸭乙肝病毒的研究工作。本实验对小柴胡汤体内抗 DHBV 研究的同时,试图探讨小柴胡汤扶正祛邪组方机理的合理性,从而讨论其治疗病毒性肝炎的机理。

材料与方法

1 药物 小柴胡汤方:柴胡 15g 黄芩 9g 半夏

9g 生姜 9g 炙甘草 9g 大枣 12g 人参 9g。药物购自广州中医药大学第一附属医院中药房,常规煎煮,水浴浓缩至 2:1 比例,冰箱贮备。

2 实验动物 一日龄广州麻鸭,均为雄性,体重 40~50g,购自广州江村养鸭场。

3 毒种 上海麻鸭乙型肝炎病毒(DHBV-DNA)强阳性血清(由北京医药生物技术研究提供), -70°C 保存。

4 实验方法。

4.1 鸭乙型肝炎病毒感染 一日龄广州麻鸭,经足静脉注射 DHBV-DNA 阳性血清,每只 0.2ml,感染 7 天取血,分离血清, -70°C 保存待检。

广州中医药大学(广州 510405)

^a博士研究生,现在山东省青岛市疾病预防控制中心(山东 266033)

4.2 分组及给药方法 动物感染 DHBV 13 天后,随机分为 5 组,每组 10 只。

第一批实验,按人体公斤体重折算方法,分为小柴胡汤全方 20、10、5 倍不同剂量组,每次经口灌服中药 2 ml,1 天 2 次;阳性药物对照组灌服无环鸟苷(ACV 由湖北省医药工业研究所提供)100 mg/kg,每次 1 ml,1 天 2 次;病毒对照组灌服生理盐水。均连续给药 14 天,以筛选小柴胡汤全方抗 DHBV 的最佳给药剂量。

第二批实验,根据所含药物不同分成小柴胡汤全方组、半方组(柴胡、黄芩、半夏、生姜)和单味柴胡组,经口灌服中药每次 2 ml,1 天 2 次;阳性药物组和病毒对照组给药方法同第一批实验。连续给药 14 天,以观察小柴胡汤不同组方抗 DHBV 的疗效差异。

以上分别在感染后第 13 天,即用药前(T_0)、用药后第 7 天(T_7)、用药后第 14 天(T_{14})和停药后第 5 天(P_5)自鸭足静脉取血、分离血清,保存于 -70°C 待检。

4.3 检测方法 采用 DHBV-DNA DotBlot 法,以杂交斑点吸光度值(A)作为标本 DHBV-DNA 水平值。见文献^[2]。

结 果

1 小柴胡汤不同剂量组对 DHBV-DNA 的抑制作用 见表 1。中药组在给药后第 7、14 天和停药后第 5 天,鸭血清 DHBV-DNA 水平均有所下降。其中 20 倍组、10 倍组在给药后第 7 天和第 14 天,5 倍组在给药后第 14 天,与给药前的自身比较,差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$);20 倍组在给药后第 14 天及停药后 5 天与给药前及与病毒对照组比较,差异均有显著性。ACV 组在给药后第 7 天和第 14 天,与给药前及与病毒对照组比较,差异有显著性($P < 0.01$),但停药后又显著升高,与给药前比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2 小柴胡汤不同药味组对 DHBV-DNA 的抑制作用 见表 2。全方组在 T_7 、 T_{14} 、 P_5 与给药前及对照组比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$);半方组在 T_7 、 T_{14} 与 T_0 比较差异有显著性($P < 0.05$);单味药组只在 T_{14} 与 T_0 比较差异有显著性($P < 0.05$);ACV 组在 T_7 、 T_{14} 与对照组及 T_0 比较均差异有显著性($P < 0.01$),但停药后 P_5 反跳明显。

3 各组 DHBV-DNA 动态变化 见图 1。与病毒对照组比较,其余各组对 DHBV-DNA 均有不同抑制作用。全方组在给药后第 7、14 天,其 A 值水平较半方组与单味药组明显偏低,且在停药第 5 天仍呈相对低水平状态;而 ACV 组在给药第 7、14 天其 A 值虽较

中药组偏低,但停药后第 5 天即反跳至给药前水平。提示中药全方组抗 DHBV-DNA 效果最佳。

表 1 加味小柴胡汤不同剂量组对 DHBV-DNA 的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	A 值			
	T_0	T_7	T_{14}	P_5
全方 20 倍	1.48 ± 0.53	$0.89 \pm 0.53^*$	$0.61 \pm 0.52^{**}$	$0.85 \pm 0.31^{*}\Delta$
全方 10 倍	1.52 ± 0.46	$1.01 \pm 0.44^*$	$0.87 \pm 0.49^*$	$0.91 \pm 0.44^*$
全方 5 倍	1.53 ± 0.49	0.95 ± 0.61	$0.83 \pm 0.66^*$	0.95 ± 0.64
ACV	1.56 ± 0.48	$0.13 \pm 0.07^{**}\Delta\Delta$	$0.05 \pm 0.02^{**}\Delta\Delta$	1.84 ± 0.31
病毒对照	1.48 ± 0.28	1.28 ± 0.39	1.39 ± 0.35	1.46 ± 0.34

注:与同组给药前(T_0)比较(配对 t 检验), $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$;与病毒对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;每组动物数为 10;下表同

表 2 加味小柴胡汤不同药味组对 DHBV-DNA 的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	A 值			
	T_0	T_7	T_{14}	P_5
全方 20 倍	1.39 ± 0.31	$0.80 \pm 0.48^*\Delta$	$0.64 \pm 0.32^{**}\Delta$	$0.82 \pm 0.14^*\Delta$
半方 20 倍	1.31 ± 0.22	$0.85 \pm 0.32^*$	$0.83 \pm 0.51^*$	0.93 ± 0.40
单味 20 倍	1.32 ± 0.50	0.88 ± 0.42	$0.80 \pm 0.31^*$	0.95 ± 0.65
ACV	1.09 ± 0.16	$0.20 \pm 0.06^{**}\Delta\Delta$	$0.12 \pm 0.05^{**}\Delta\Delta$	0.84 ± 0.36
病毒对照	1.17 ± 0.48	1.25 ± 0.48	1.31 ± 0.60	1.18 ± 0.67

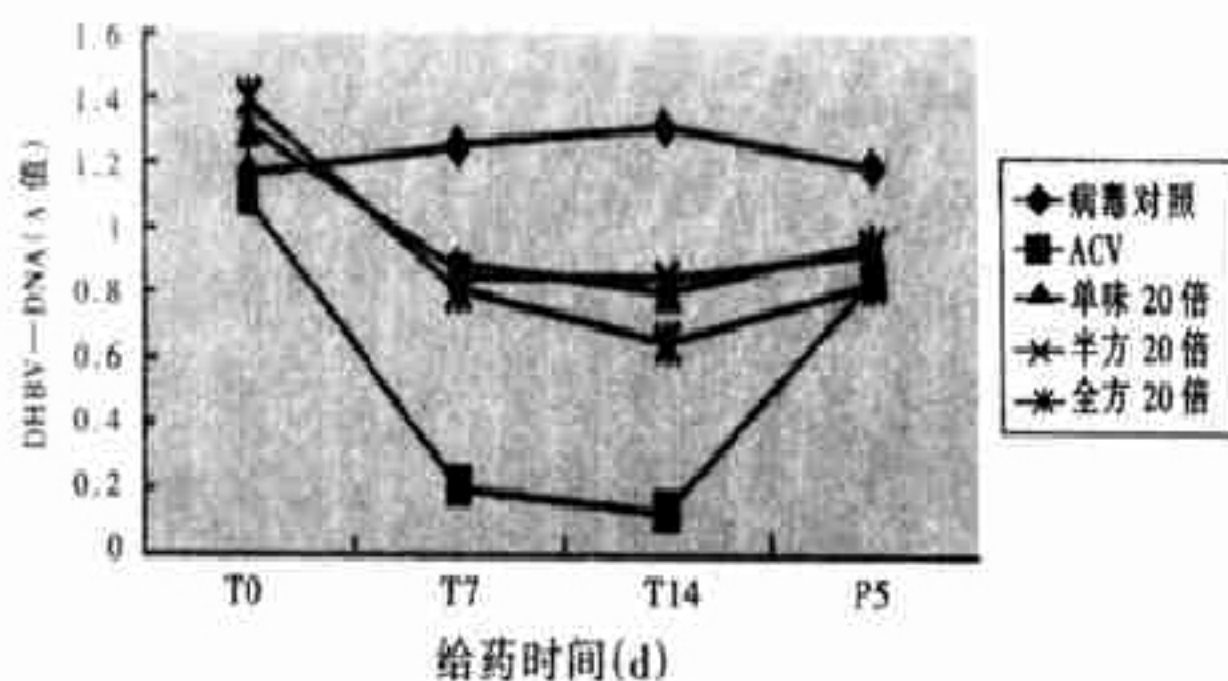


图 1 各组 DHBV-DNA 动态变化

讨 论

体内抗 DHBV-DNA 实验是目前研究治疗乙型病毒性肝炎的较先进手段,迄今尚未见小柴胡汤复方抗 DHBV-DNA 的研究。

小柴胡汤治疗病毒性肝炎的疗效已为大量研究所证实。认为慢性病毒性肝炎患者存在免疫功能低下及紊乱的状态,这可能是由于机体不能及时排除病毒,造成肝细胞不断损害,引起肝功能持续异常的原因之一,小柴胡汤由柴胡、黄芩、半夏、炙甘草、大枣、人参、生姜 7 味药组成,其中柴胡、黄芩、半夏、生姜疏解少阳半表之邪;人参、大枣、生姜益气扶正。所以小柴胡汤扶正祛邪,攻补兼施,有利于免疫状态低下或紊乱的患者趋向正常及机体对 HBV 的清除^[3]。

本研究旨在通过小柴胡汤抗 DHBV 的实验研究,阐明其治疗慢性乙型肝炎的作用机理,及其扶正祛邪组方机理的合理性。结果显示:小柴胡汤全方不同剂量对 DHBV 的复制均有一定的抑制作用,而以 20 倍剂量组的抑制作用为最佳;小柴胡汤不同药味对 DHBV 均有一定的抑制作用,而全方组作用较半方组及单味柴胡组为优,其抑制作用弱于西药无环鸟苷,但较为持久,停药后无反跳,而无环鸟苷停药后即恢复到给药前水平。似说明小柴胡汤“扶正祛邪”的组方机理

是有其实验基础的。

参 考 文 献

1. 张志军. 日本对小柴胡汤的研究. 中医杂志 1993;34(10): 627.
2. 陈渊卿, 顾健人, 蒋惠秋, 等. 斑点杂交实验直接检测血清中乙肝病毒 DNA. 中华传染病杂志 1983;1(2): 63.
3. 雨谷荣, 荻原幸夫. 从药理和药化探讨小柴胡汤(2). 国外医学中医中药分册 1990;12(3): 10—13.

(收稿:1999-12-24 二次修回:2000-06-25)

石淋合剂治疗尿路结石的临床观察*

周端球

尿路结石为临床常见的泌尿系急症之一。我院自 1996 年以来,自制石淋合剂,治疗尿路结石 200 例,并随机设对照组 100 例,现将结果报告如下。

临床资料

1 一般资料 两组共 300 例,随机分为治疗组 200 例和对照组 100 例,治疗组 200 例中,男 175 例,女 25 例;年龄 8~65 岁,平均(34.0±1.7)岁;病程 0.5~2 年,平均(1.5±0.8)年;结石颗数:1~3 颗者 162 例,>3 颗者 38 例;结石直径:≤1cm 156 例,>1cm 者 44 例;合并症:肾积水 34 例,高血压 18 例;对照组 100 例中,男 87 例,女 13 例;年龄 8~65 岁,平均(34.0±1.8)岁,病程 0.5~2 年,平均(1.5±0.9)年;结石颗数:1~3 颗者 80 例,>3 颗者 20 例;结石直径:≤1cm 74 例,>1cm 者 26 例;合并症:肾积水 36 例,高血压 7 例。

2 诊断标准 参照文献拟定:(1)腹部平片、B 超、造影、CT 及核素肾图可见结石阴影;(2)突然腰部或侧腹部剧烈绞痛;(3)肉眼或镜下可见血尿,绞痛发作时血尿加重;(4)腰腹痛向下腹部、大腿内侧、会阴部放射;(5)肋脊角叩击痛或侧腹部压痛。凡具备上述(1)项,兼(2)(3)(4)(5)中任意一项者,即可诊断。中医辨证参照《中医临床病证诊断疗效标准》。并排除肾癌、肾结核,或合并心、脑、肾、肝病者及妊娠妇女。

治疗方法 治疗组:采用石淋合剂治疗。药物组成、制作及用法:金钱草 1500g 海金砂 1500g 滑石 1000g(纱布另包),石韦 1500g 枳实 1500g 大黄 300g 三棱 400g 莪术 400g 鸡内金 500g 黄芪 1000g 海浮石 400g 浙贝母 400g 昆布 400g。上药洗净后,置于容器内,加清水 18000ml,煎煮至 8000ml,去渣,以双层纱布过滤 3 次,文火浓缩至 4650ml(每毫升含生药 2g),掺入白糖 1200g,防腐剂(苯甲酸钠 24g),以无菌玻璃瓶分装密封,消毒备用。每日 3 次,每次 50ml(8~10 岁者,每次 30ml,11~14 岁者,每次 40ml);对照组:予利石素(德

国华沙制药厂出品),每日 2 次,每次 1 丸;两组均以 0.5 个月为 1 个疗程,根据病情可连续服用 1~3 个疗程,0.5 年后统计疗效;根据临床症状、体征改变进行计分,治疗期间停用其他治疗药物;忌食酒、醋及辛辣发物等。

结 果

1 疗效判定标准 治愈:临床症状消失,结石排出,X 线或 B 超复查结石消失、肾积水消失,积分较治疗前减少 91% 以上者;显效:临床症状消失,结石部分排出,X 线或 B 超复查结石消失排出,肾积水消失,积分较治疗前减少 70%~90%者;有效:临床症状消失,X 线或 B 超复查结石缩小超过原来的 30% 或下移 3cm 以上,肾积水消失,积分较治疗前减少 36%~69%者;无效:临床症状消失,X 线或 B 超复查结石无变化,肾积水无改善,积分较治疗前仅减少 35% 以下者。

2 治疗结果 治疗组 200 例中,治愈 165 例,占 82.5%,显效 23 例,占 11.50%,有效 2 例,占 1%,无效 10 例,占 5%,总有效率 95%;对照组 100 例中,治愈 59 例,占 59%,显效 10 例,占 10%,有效 2 例,占 2%,无效 29 例,占 29%,总有效率 71%。治疗组明显优于对照组,两组总有效率比较,差异有显著性($\chi^2 = 33.95, P < 0.05$)。

讨 论

尿路结石属中医“石淋”、“砂淋”等范畴。盖湿热久蕴,戕残正气,膀胱气化无权,气机失畅,水道遏滞,产生痰瘀等病理产物,壅结下焦,与尿液杂质相搏沉积,凝聚而为砂石。方中金钱草、海金砂、石韦清热利湿,利尿排淋,消石排石;滑石“滑以去着”,顺水推舟,蠲驱结石;枳实理气破滞,调畅气机,疏通遏滞,削剔浊垢,以推陈致新,铲除病灶;三棱、莪术破血行气,消积攻坚,下行利水,促其结石松动裂解;鸡内金磨积祛瘀,令其消化溶解,以强化石之能;黄芪匡正升阳,振奋里气,升上通下,使气升尿降以推运结石排出;海浮石、浙贝母、昆布破痰搜浊,软坚散结,溶化结石。诸药合用,共奏清热利湿,益气壮里,化痰蠲瘀,溶化排石之功。因投药中的,故获效甚佳。

(收稿:2000-04-20 修回:2000-08-05)

* 湖南省湘乡市科委科技计划攻关课题(No.1999-10)

湖南省湘乡市中医院(湖南 411400)