

· 综述 ·

单味中草药干预脏器纤维化的研究概况

胡世云¹ 范武庆¹ 赵立诚² 冼绍祥² 李南夷²

近年来许多作者报告单味中草药及有效单体干预脏器纤维化有一定作用。现将 1995 年以来的有关研究综述如下。

1 黄芪 程鹏等观察到慢性乙型肝炎血清转化生长因子 β_1 (TGF β_1)、透明质酸(HA)、外周血单核细胞(PBMC)产生 γ 干扰素(IFN- γ)的含量分别为(428.85 ± 117.53)mg/L、(356.77 ± 78.43)μg/L、(12.3 ± 5.7)μg/L,黄芪治疗后分别为(222.69 ± 85.73)mg/L ($P < 0.05$)、(179.23 ± 58.43)μg/L ($P < 0.01$)、(22.6 ± 8.7)μg/L ($P < 0.05$)。显示黄芪抗肝纤维化作用的机制可能与调节患者抑制 TGF β_1 、IFN- γ 含量有关^[1]。王要军等用黄芪治疗 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型,发现黄芪组肝纤维化评分及血清 HA 明显低于模型组,肝组织中细胞间粘附分子-1(ICAM-1)阳性细胞数明显减少^[2]。

曾治宇等观察黄芪对大鼠急性心肌梗死后左室胶原的影响,发现黄芪可以降低大鼠心肌梗死 6 周后血浆和心脏血管紧张素 II 及血浆醛固酮的浓度。提示黄芪可降低左室非梗死区胶原含量,降低 I 型、III 型胶原蛋白比值^[3]。

2 大黄 展玉涛等以小、中和大剂量大黄素治疗实验性肝纤维化大鼠,发现大黄素能改善肝功能并降低血清层粘连蛋白(LN)及 HA^[4]。

刘冠贤等观察大黄素对狼疮性肾炎肾间质成纤维细胞生物学行为的影响,发现大黄素能明显抑制人肾成纤维细胞的分裂增殖,并通过促使 c-myc 蛋白高水平表达诱导细胞发生凋亡,两者均呈剂量依赖关系^[5]。

3 丹参 陈岳祥等发现丹参单体 IH764-3 可明显降低实验性肝纤维化大鼠的羟脯氨酸和 I、III 型前胶原 mRNA 含量,降低血清 HA、LN 水平,显著降低丙二醛(MDA)含量,改善肝功能,组织学检查也显示其具有抗肝纤维化的作用^[6]。

田琳等研究丹参脂质体对染石英尘小鼠肺纤维化病变的影响及其对粉尘所致肺泡巨噬细胞(AM)氧化性损伤的保护作用。发现该药物组肺纤维化程度明显低

于石英组。染尘后 60 天药物组以 I、II 级结节为主,而石英组以 III 级结节为主。药物组全肺胶原蛋白含量与石英组之比为 0.577。药物组 3 种抗氧化物(SOD、GSH-Px、GSH)均未受到明显抑制,细胞内钙稳态保持恒定。表明丹参脂质体有较好的抑制尘肺纤维化病变的作用,与其抗氧化性损伤、维持细胞内钙稳态有关^[7]。

乔保平等研究丹参对环孢素 A(CsA)慢性肾毒性的保护作用,观察到丹参能改善 CsA 诱导的大鼠肾小球滤过率下降,尿中 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(N-AG)的排泄增加,肾间质纤维化和小动脉病变以及减低肾内的 TGF β_1 表达作用^[8]。

宋德明等研究发现丹参能有效地抑制成纤维细胞的胶原合成和增殖,对抗去甲肾上腺素对纤维细胞的胶原合成与细胞增殖,显示丹参能抑制成纤维细胞的胶原合成与细胞增殖^[9]。柳志红等发现丹参有效成分 764-3 能降低缺氧及野百合碱大鼠肺动脉压,减少缺氧 2 周及野百合碱大鼠右室胶原含量,分别由(76.3 ± 13.3)μg/100g BW 降至(59.4 ± 11.4)μg/100g BW ($P < 0.01$)、(293.4 ± 73.9)μg 降至(210.1 ± 37.6)μg ($P < 0.01$)。说明 764-3 对缺氧性肺动脉高压大鼠右室胶原沉积仅有部分预防作用,对野百合碱大鼠的右室肌胶原沉积有治疗作用^[10]。

4 防己 何玉先等观察了汉防己甲素对分离培养的 CCl₄ 诱发肝纤维化大鼠的肝细胞、贮脂细胞 DNA 和胶原合成的影响,认为其作用主要是通过阻断钙离子通道来实现的^[11]。

何玉先等的观察表明汉防己甲素可降低石英尘吸入大鼠的全肺干重,I 型及 III 型胶原含量显著低于模型组,还使其 mRNA 水平下调,提示汉防己甲素可在转录水平抑制胶原合成,汉防己甲素单独或与羟基磷酸哌嗪联合治疗矽肺,患者呼吸系统症状缓解率为 55.7%~66.0%,X 线胸片好转率为 3.3%~13.3%,疗效明显高于肺灌洗及安慰剂组^[12]。

曹玉书等研究发现粉防己碱能显著降低自发性高血压大鼠心肌胶原浓度和含量,降低胶原 I/III 型比例,改善心肌舒张僵硬。表明粉防己碱因其有效的抗纤维作用,能逆转心肌舒张功能障碍^[13]。

5 川芎 陈在忠等用川芎嗪治疗实验性大鼠肝纤维化模型,发现它能显著降低大鼠血清谷丙转氨酶

1. 广州中医药大学(广州 510405); 2. 广州中医药大学第一临床医学院

(ALT)、MDA、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及肝组织中MDA;提高肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性;显著减轻肝脏胶原纤维增生程度^[14]。

戴令娟等探讨川芎嗪对用博来霉素A5复制鼠肺纤维化模型的Ⅰ、Ⅲ型前胶原($\alpha 1(\text{I})$ 、 $\alpha 1(\text{III})$ procollagen, PC)基因表达的影响。表明川芎嗪可能通过抑制 $\alpha 1(\text{I})$ PC mRNA而起到抗纤维化的作用^[15]。

宋德明等用川芎嗪对体外培养心肌成纤维细胞进行干预,发现中、高浓度的川芎嗪能有效地抑制成纤维细胞的胶原合成和增殖,低浓度的川芎嗪能对抗去甲肾上腺素对纤维细胞的胶原合成与细胞增殖。并认为这些效应的机制可能与钙离子拮抗有关^[16]。

6 银杏 陈建等以博来霉素A5所致大鼠肺间质纤维化为模型,观察银杏叶制剂(百路达)治疗后病理、胶原蛋白、核因子 kB 活性、 $\text{TGF}\beta$ mRNA表达及蛋白水平的变化。表明百路达治疗肺间质纤维化确有疗效。其机制可能通过抑制核因子 kB 活性,减少了 $\text{TGF}\beta$ mRNA表达及蛋白产生,使炎症及纤维化病变减轻^[17]。

唐锦辉等探讨银杏叶对进行性肾小球硬化及肾小管-间质损害的防治作用,发现银杏叶预防治疗组的肾小球硬化指数和肾小管-间质中增殖细胞(PCNA⁺)细胞数均明显低于未治疗的硬化组,治疗组单位干重肾组织内羟脯氨酸含量明显低于硬化组,但高于正常对照组(均 $P < 0.01$)。提示银杏叶预防性治疗可以明显减轻肾小球硬化和肾小管-间质损害,但不能完全防止病变的发生^[18]。

7 冬虫夏草 方步武等发现虫草多糖能减轻肝纤维化程度,降低羟脯氨酸(Hyp)含量,减少胶原及 $\text{TGF}\beta_1$ 生成与分泌,降低 $\text{TGF}\beta \text{R}_1$ 表达,减少血窦中结蛋白(Dm)阳性细胞,其中对Ⅳ型胶原与 $\text{TGF}\beta \text{R}_1$ 表达的影响更为明显^[19]。

刘强等应用虫草醇提液治疗4/6肾大部分切除术大鼠,发现虫草组大鼠的肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化程度明显低于肾衰组大鼠($P < 0.05$)^[20]。

8 有效单体和单味中药之间的比较和联用 张荣华等观察三七、人工虫草菌丝对 CCl_4 中毒性肝纤维化的预防作用,发现三七是较理想的预防肝纤维化的药物;虫草菌丝对肝脏 CCl_4 损伤具有一定保护作用,有较强促进肝细胞再生修复作用,同时在损伤肝组织中成纤维细胞及胶原纤维也明显增生,这将加快肝纤维化进程,临床应用时应权衡利弊,秋水仙碱有一定预防肝纤维化作用,但毒副作用不可忽视^[21]。

李旭东等用苦杏仁甙、丹参水溶性提取物、冬虫夏

草、秋水仙碱作用于体外原代单层培养的大鼠纤维肝细胞,发现除秋水仙碱外,苦杏仁甙加冬虫夏草、冬虫夏草、丹参水溶性提取物具有明显提高大鼠纤维肝细胞合成、分泌白蛋白的作用($P < 0.05$),以苦杏仁甙加冬虫夏草组作用最明显。病因是否去除,对大鼠纤维肝细胞合成、分泌白蛋白功能和药物对其作用有明显影响($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)^[22]。

侯杰等观察川芎嗪、丹参治疗大鼠肺纤维化对胶原基因表达的影响,经治疗川芎嗪组 $\alpha 1(\text{I})$ 前胶原mRNA降至正常($P > 0.05$),丹参、氢化可的松琥珀酸钠组仍较高($P < 0.01$)。显示川芎嗪通过抑制 $\alpha 1(\text{I})$ 前胶原mRNA而起到抗肺纤维化作用,丹参和氢化可的松作用次之^[23]。

戴令娟等分别用川芎嗪和当归治疗实验性肺间质纤维化大鼠,结果川芎嗪治疗后肺泡炎及肺纤维化明显减轻,当归次之,提示中药川芎嗪、当归治疗肺间质纤维化疗效满意且副作用小^[24]。

9 其他 白娟等的实验研究显示灯盏花液防治组第3、6、9、12周大鼠血清白蛋白(ALb)含量显著高于模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),血清转氨酶活性低于模型组;肝细胞变性、坏死、炎细胞浸润及肝纤维化程度均显著低于模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);超微结构的改变亦轻于模型组^[25]。而且能影响贮脂细胞增殖和向成纤维细胞转化,达到使其抑制肝内胶原合成,降低胶原的过度沉积,抗纤维化的作用^[26]。刘涛等研究认为苦参碱对大鼠贮脂细胞株(HSC-T6)增殖,胶原和透明质酸合成的抑制率随药物浓度增加而升高,呈药物浓度依赖关系。它通过抑制贮脂细胞增殖及细胞外基质的合成,发挥抗肝纤维化的作用^[27]。

洪长福等采用桃仁提取物治疗矽肺大鼠,观察矽肺胶原蛋白和生化指标变化,及对矽肺大鼠病理影响。发现桃仁提取物(苦杏仁甙)能显著抑制矽肺大鼠胶原蛋白合成和减少血清铜兰蛋白,有明显抑制矽肺纤维化作用^[28]。

王亚平等观察注射和口服红景天对由大鼠单侧输尿管梗阻所致的肾间质纤维化动物模型的病肾HE、PASM及免疫组化平滑肌肌动蛋白(α -SMA)染色情况,实验结束时对照组肾小管上皮细胞及间质 α -SMA表达明显增加。而应用红景天组 α -SMA的表达却明显减少($P < 0.05$),口服红景天组则效果更好。表明红景天具有抗肾间质纤维化的作用^[29]。尹莲芳等发现黄蜀葵花可使肾病大鼠的尿HA水平明显增加;尿N-AG水平明显降低;内生肌酐清除率(CCr)显著改善。说明黄蜀葵花对尿排泄HA有明显改善作用,这

对于防止肾小管病变、肾纤维化的发生均有益处^[30]。

10 评述和展望 目前单味中药及有效单体干预脏器纤维化的研究取得了一定的进展。我们通过文献的复习,发现在大体上这些单味中药可分为三类:活血化瘀药,以丹参、川芎为代表;益气扶正药,以黄芪、冬虫夏草为代表;清热解毒药,以大黄、苦参为代表。

但这些研究大多局限在动物实验,临床研究很少。且动物模型多从单一的因素来复制的西医病因或病理模型,如能有与中医结合的病证统一的模型,药证相符。有利于提高效果。但难度较大,需长期探索。

肺、肾、心等纤维化的研究还处于起步阶段,尤其是在心肌纤维化的防治上。我们应该针对脏器纤维化的共同病理生理基础以及每个脏器的不同发病环节,从细胞和分子水平开展前瞻性的临床和实验研究,并且加强药理、药效和毒理的研究,进行剂型改革,开发出有较好效果的抗脏器纤维化的中药制剂。

参 考 文 献

- 程 鹏,刘素侠,孙晋浩,等.黄芪抗肝纤维化的作用与转化生长因子 β_1 及干扰素 γ 的关系.临床军医杂志 2000;28(3):22—23.
- 王要军,权启镇,孙自勤,等.黄芪对实验性肝纤维化组织 ICAM-1 表达影响的免疫组化研究.中国临床药理学与治疗学杂志 2000;2(1):49—51.
- 曾治宇,罗心平,施海明,等.黄芪对大鼠心肌梗死后左室胶原的影响.中国急救医学 1999;19(2):86—87.
- 展玉涛,魏红山,王志荣,等.大黄素对鼠肝纤维化肝功能、层粘连蛋白及透明质酸的影响.中国中医药信息杂志 2000;7(4):35.
- 刘冠贤,叶任高,谭志明,等.大黄素对狼疮性肾炎成纤维细胞生物学行为的影响.中国中西医结合杂志 2000;20(3):196—198.
- 陈岳祥,李 石,范列英,等.丹参单体 IH764-3 抗肝纤维化作用的实验研究.中华医学杂志 1998;78(8):636—637.
- 田 琳,姚汝琳,刘保连.丹参脂质体对染石英尘大鼠肺纤维化病变影响及其抗损伤作用的研究.中国公共卫生 2000;16(5):417—418.
- 乔保平,张亚伟,李道明,等.丹参对大鼠环孢素 A 慢性肾毒性的保护作用.河南医科大学学报 2000;35(4):307—310.
- 宋德明,苏 海,吴美华,等.川芎嗪、丹参对心肌成纤维细胞胶原合成和细胞增殖的影响.中国中西医结合杂志 1998;18(7):423—425.
- 柳志红,程显声,蔡如升,等.764-3 对不同类型慢性肺动脉高压大鼠右心室肥厚胶原的影响.中国中西医结合杂志 1998;18(2):97—100.
- 何玉先,徐克沂,张启云,等.汉防己甲素对大鼠实验性肝纤

维化胶原蛋白合成的抑制作用.中国中药杂志 1996;21(3):177—179.

- 何玉先,刘秉慈,廖 庆,等.汉防己甲素抑制矽肺胶原 mRNA 表达的研究.中华预防医学杂志 1995;29(1):18—20.
- 曹玉书,缪朝玉,刘 伟,等.粉防己碱抑制自发性高血压大鼠心肌纤维化.中国药理学通报 1997;13(1):79—80.
- 陈在忠,王 红.川芎嗪抗肝纤维化作用的实验研究.中西医结合肝病杂志 1997;7(3):156—158.
- 戴令娟,侯 杰,黄 妹,等.川芎嗪治疗肺纤维化机制的探讨.医师进修杂志 1999;22(11):24—25.
- 宋德明,苏 海,吴美华,等.川芎嗪、丹参对心肌成纤维细胞胶原合成和细胞增殖的影响.中国中西医结合杂志 1998;18(7):423—425.
- 陈 建,何 冰,刘新民,等.银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的实验研究.中国中西医结合杂志 2000;20(6):441—443.
- 唐锦辉,徐饮儒,刘桐林,等.银杏叶防治大鼠肾小球硬化及肾小管-间质损害的实验研究.中华肾脏病杂志 1998;14(3):174—176.
- 方步武,刘 平,刘 成,等.虫草多糖抗免疫损伤性大鼠肝纤维化的作用及其机理研究.上海中医药杂志 2000;34(9):37—40.
- 刘 强,侯积寿,马济民,等.虫草影响慢性肾功能衰竭进展的实验研究.中华肾脏病杂志 1995;11(2):81—82.
- 张荣华,周子成,洪多伦,等.三七、虫草菌丝对实验性肝纤维化预防作用的研究.重庆医学 2000;29(6):483—486.
- 李旭东,王树槐,蒋家道,等.扶正化瘀中药体外对大鼠纤维肝细胞白蛋白合成、分泌的影响.中成药 2001;23(4):274—277.
- 侯 杰,戴令娟,黄 妹,等.川芎嗪、丹参治疗大鼠肺纤维化对 I、III 型前胶原基因表达的影响.中华结核和呼吸杂志 1999;22(1):43—45.
- 戴令娟,侯 杰,蔡后荣,等.川芎嗪当归治疗肺间质纤维化的实验研究.中华结核和呼吸杂志 1996;19(1):26—28.
- 白 娟,李文凡,李淑玲.灯盏花液对实验性大鼠肝纤维化防治作用的研究.中国中医药信息杂志 2000;7(5):34—35.
- 白 娟,李文凡,刘春英,等.灯盏花液对实验性肝纤维化胶原合成的抑制作用.中医药学刊 2001;19(1):79—80.
- 刘 涛,胡晋红,蔡 臻.苦参碱抗肝纤维化机理的体外研究.解放军药理学学报 2000;16(3):119—122.
- 洪长福,姜金萍,周华仕,等.桃仁提取物对大鼠实验性矽肺纤维化的影响.浙江省医学科学院学报 2000;11(1):7—8.
- 王亚平,李伯祥,王海泉,等.红景天改善实验性大鼠肾间质纤维化的研究.中国中医药信息杂志 1998;11(1):21—22.
- 尹莲芳,刘 璐,弓玉祥,等.中药黄蜀葵花对肾病大鼠尿中透明质酸的影响.新中医 2000;32(9):32—33.

(收稿:1999-03-17 修回:2000-01-15)