

赤芍抗肝纤维化的实验研究*

李延昌¹ 孙玉凤² 冯志杰² 宋梅² 孙泽明²

肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的必经阶段,有效地预防、逆转肝纤维化可以延缓或防止肝硬化发生。本研究观察了活血化瘀中药赤芍对肝纤维化大鼠肝组织病变影响,并对其抗肝纤维化机制进行了初步探讨。

材料与方 法

1 实验动物与分组 健康雄性 SD 大鼠,体重 200~250g,由河北医科大学动物中心提供。随机分为空白组、模型组、赤芍组,每组各 15 只。

2 动物及给药方法

2.1 实验药物 CCl₄ 分析纯,宜兴市化学试剂厂出品,赤芍煎剂由河北省消化病研究所制剂室制备,每毫升含赤芍生药 1g。

2.2 实验试剂 透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(IVC)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)及谷丙转氨酶(ALT)试剂盒由上海海军医学研究所提供。

3 实验方法

3.1 肝纤维化模型制作 模型组、赤芍组大鼠皮下注射 40% CCl₄ 花生油溶液 0.3ml/100g 体重,每周 2 次,同时给予饮用 10% 乙醇水。共 9 周。

3.2 给药方法 空白组:大鼠接受花生油皮下注射 0.3ml/100g 体重,每周 2 次,共 9 周,9 周后给予生理盐水灌胃,1ml/100g 体重,每日 1 次,至 21 周。模型组:9 周造模成功后,给予生理盐水灌胃,1ml/100g 体重,至 21 周。赤芍组:9 周造模成功后,给予赤芍煎剂灌胃,1ml/100g 体重(每毫升含生药 1g,相当于成人口服剂量的 20 倍),每日 1 次,至 21 周。

3.3 检测指标及方法 于第 9 周、第 21 周分两批处死大鼠。乙醚麻醉后,经股动脉放血,分离血清,-20℃ 保存,放免法检测肝纤维化 4 项指标:HA、IVC、PCⅢ、LN,生化法检测 ALT;肝组织均留取肝左叶相同部位,10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋 4μm 厚连续切片并 Masson 染色,观察胶原纤维增生情况。

4 统计学方法 采用 t 检验。

结 果

1 各组大鼠肝功能及血清肝纤维化 4 项指标比较 见表 1。赤芍治疗后肝纤维化大鼠血清 ALT 低于模型组,差异有显著性($P < 0.01$);比空白组稍高,但无统计学意义($P > 0.05$)。提示赤芍具有保肝、降酶作用。赤芍治疗后血清 HA、IVC、PCⅢ、LN 水平均低于模型组,差异有显著性($P < 0.05$);赤芍组与空白组比较,差异无显著性($P > 0.05$)。提示赤芍明显改善肝纤维化血清学指标,有良好抗肝纤维化作用。

2 肝脏病理组织学检查 肝组织切片 Masson 染色观察,空白组大鼠肝小叶结构完整,肝索排列整齐,于管壁可偶见少量亮绿色,提示正常肝组织仅极少量胶原组织沉积于中央静脉壁,模型组第 9 周造模成功后,大鼠肝细胞肿胀,呈现明显脂肪变性,肝小叶失去正常结构,汇管区扩大增宽,汇管区胶原大量沉积,可见大量胶原纤维自中央静脉及汇管区向周围延伸,形成较粗的纤维间隔,尚无假小叶形成,赤芍组肝小叶结构排列稍紊乱,肝细胞轻度脂肪变性,汇管区稍扩大,有少量胶原纤维沉积,并见纤细纤维间隔形成。

讨 论

肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的必经阶段,凡可引起肝细胞炎症和慢性损伤的因素均可导致肝内纤维组织增生即肝纤维化的产生,炎症和肝细胞损伤是肝纤维化的诱发或始动因素。肝纤维化的发生,主要由于胶原合成、沉积与降解和吸收的动态平衡破坏,即胶原合成与沉积大于降解和吸收,致肝内胶原纤维逐渐增加而形成肝纤维化^[1,2]。目前尚缺乏理想的治疗药物和方法,近年来研究表明,活血化瘀、益气健脾为主中药可以逆转肝纤维化过程^[1-13]。

肝纤维化根据其临床特点,当属于中医“胁痛”、“积”范畴。本病主要病机特点为肝郁脾虚、血液瘀滞,治疗应以活血化瘀为主。赤芍化瘀行滞止痛,现代研究表明,赤芍对肝细胞的免疫损伤有保护作用,可促进肝细胞再生^[9],同时有抗肝纤维化作用,可使已形成的肝纤维化得到较好的改善和逆转^[11]。本实验研究

* 河北省科委资助项目(No.00276173D)

1. 河北省中医药研究院(石家庄 050031) 2. 河北医科大学第二医院消化内科

通讯作者:李延昌, Tel: 0311-5082574

表 1 各组 21 周时血清学指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U)	(μg/L)			
			HA	IVC	PCIII	LN
赤芍	15	39.5±4.9**	427.6±115.2**	28.55±11.98*	23.76±8.20*	83.28±23.56*
模型	15	55.3±12.4	910.4±332.7	49.23±19.34	32.52±5.63	210.12±88.43
空白	15	38.7±5.1	335.2±45.4	17.92±5.22	19.12±4.32	45.57±11.25

注与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01

亦证实赤芍具有良好保护肝细胞 抑制胶原纤维的合成、沉积及促进其降解的作用 从而可明显改善肝纤维化血清学指标及肝组织的病理改变 可使大鼠纤维化肝小叶结构基本恢复正常 肝小叶结构排列稍紊乱 肝细胞轻度脂肪变性 汇管区稍有扩大 有少量胶原纤维沉积 并见纤维纤维间质形成。

总之 赤芍等活血化痰中药对抗肝纤维化有良好作用 显示出较好开发与应用前景。今后还应加强针对活血化痰中药抗肝纤维化作用机制及其主要有效成分提取方面的研究 为临床应用提供理论依据。

参 考 文 献

- 1 孙玉凤 崔东来 姚希贤. 中西医结合抗肝纤维化的研究现状与进展. 中国中西医结合脾胃杂志 200 (4):254—256.
- 2 孙玉凤 姚希贤 蒋树林. 肝纤维化的中医中药治疗. 世界华人消化杂志 200 (6):686—687.
- 3 程明亮 丁一生 冷祥康 等. 汉防己丹参制剂抗肝纤维化的血清学及病理组织学对照研究. 中医杂志 1997 (6):361—363.
- 4 张国梁 高复安 李明 等. 软肝饮对肝硬化患者红细胞 SOD、血浆 LPO 与血清 LN、HA 的影响. 中西医结合肝病杂志 1996 (2):8—11.
- 5 王泰龄 王宝恩 张怀宏 等. 中药复方 861 对慢性肝炎肝纤维化治疗作用的病理研究. 胃肠病学和肝病学杂志 1998 (2):148—153.
- 6 陈 焰. 凉血活血中药治疗前后 6 例活动性肝硬变的肝脏病理比较. 中西医结合肝病杂志 1996 (4):11—13.
- 7 刘 平 胡义杨 徐列明 等. 扶正化痰 319 方抗大鼠肝纤维化的研究. 中国实验方剂学杂志 1997 (4):20—24.
- 8 孙克伟 陈 翔 刘伟士 等. 大黄 虫丸抗大鼠免疫性肝纤维化研究. 中国中药杂志 1998 (8):497—499.
- 9 戚心广 稻 垣 丹参、赤芍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 (2):102—104.
- 10 贾继东 王宝恩 崔 村 等. 中药 861 合剂及丹参对实验性肝纤维化大鼠肝脏胶原 mRNA 的影响. 临床胃肠病及肝病学杂志 1993 (1):71—73.
- 11 杨大国 王林杰 宋为云 等. 重用赤芍治疗慢性肝炎纤维化前后肝穿组织学的比较. 中国中西医结合杂志 1994 (1):207—209.
- 12 黄自平 艾 莉 袁顺玉 等. 当归对 CCl₄ 所致肝损伤大鼠的抗肝纤维化作用. 中国病理生理杂志 1996 (2):152—154.
- 13 马 红 王宝恩 陈翌阳 等. 黄芪对免疫损伤性肝纤维化大鼠的治疗作用. 中西医结合肝病杂志 1997 (1):32—35.

(收稿 2003-01-20 修回 2003-07-11)

《山西中医》2004 年征订启事

《山西中医》是由山西省卫生厅主管、山西省中医药学会主办、国内外公开发行的中医药、中西医结合综合性学术期刊，为中国生物医学核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库 CAJCED 统计源期刊、全国中医药优秀期刊、山西省一级期刊。本刊坚持突出中医特色，体现时代水平，学术至上，质量第一的办刊方针，注意及时反映山西及全国各地中医药医疗、科研、教学方面的新经验、新成果，提高与普及兼顾，临床与理论并重。在新的一年里《山西中医》将继续以良好的质量奉献给广大的读者。本刊主要栏目有老中医经验、学术探讨、专题笔谈、傅山医学研究、临床报道、中西医结合园地、专家论坛、争鸣园地、成功之路、名医轶事、实验研究、针灸经络、文献综述等。选登全国各地文章，荟萃不同流派经验。

本刊为大 16 开本 64 页 双月刊 逢双月 15 日出版。2004 年每册定价仍为 3.50 元 全年 21.00 元。欢迎订阅 欢迎投稿！请读者注意订阅日期 及时到当地邮局办理订阅手续。本刊国内统一刊号为 CN14-1110/R 国内邮发代号 22-30 国外代号 BM977 国外读者请向中国国际图书贸易总公司订购。本刊编辑部代办邮购 地址 太原市东华门 23 号 邮政编码 030013 电话 0351-4173499。