

# 中药复方抗肝纤维化实验研究概述

王振常<sup>1</sup> 林寿宁<sup>2</sup>

(1 广西中医学院 南宁 530001; 2 广西中医学院附属瑞康医院 南宁 530011)

关键词:肝纤维化;中药复方;实验研究;综述

中图分类号:R 575.2

文献标识码:A

文献编号:1671-4040(2003)05-0064-02

抗肝纤维化研究已成为肝病研究的热点课题,其中尤以中医药的抗肝纤维化治疗所显示的多靶点、多环节作用更为引人注目。近年来中医药抗肝纤维化实验研究取得了不少阶段性成果。现概述如下:

## 1 抗肝细胞变性坏死,抑制纤维组织增生

较早报道中药抗肝纤维化的作用,是从其对肝损伤的保护作用中被发现,在这方面,中医药显示了巨大的潜力。喻长远<sup>[1]</sup>用 CCL<sub>4</sub> 肝纤维化模型大鼠肝细胞,观察肝纤宁培养对其生长的作用,结果表明肝纤宁能提高肝细胞存活率,降低肝细胞培养上清液 ALT,升高糖原(PAS)及酸性磷酸酶(ACP)含量,电镜观察肝纤宁组线粒体肿胀少而轻,滑面内质网增生、扩张不明显,损伤性细胞结构少,提示该药可促进物质代谢,增强细胞解毒功能,促进肝细胞修复再生,从而发挥抗肝纤维化作用。曹献英等<sup>[2]</sup>以肝组织 CCO 的活性、血清 GPT 的含量等为观察内容,结果提示活血化瘀方药对猪血清肝纤维化大鼠具有保护肝细胞及其膜系统的稳定性,保护和增强肝细胞内的酶活性以及防止细胞内的物质释放。任新周等<sup>[3]</sup>研究发现丙肝康有抑制肝纤维化的作用并能促进自由基清除的作用,但对糖皮质激素的分泌功能无保护作用。

## 2 对胶原代谢的调节作用

中药对肝纤维化胶原代谢的调节作用是近 10 多年来研究的热点,这方面的工作达到了一定的深度。卢跃卿<sup>[4]</sup>观察大黄螯虫丸预防给药及肝纤维化不同时期治疗给药对肝脏胶原、血清 LN 等的影响,结果发现大黄螯虫丸预防肝纤维化的发生作用不明显,治疗给药可降低 LN、HA 的含量,减少 ECM 的沉积,增加胶原的降解。张福奎等<sup>[5]</sup>采用肝组织连续切片电子计算机辅助病理组织三维重建技术,对肝纤维化以及复方 861 治疗后肝组织的纤维间隔及肝血窦等结构进行三维观测及体积测量,证实该方可使纤维化肝脏的纤维降解,紊乱的肝血窦改建恢复,肝小叶结构趋于正常。杨永平<sup>[6]</sup>研究发现软肝片可增强中毒性肝纤维化大鼠胶原酶的活性,使新生胶原降解,尤其是 I 型胶原降解;阻断肝组织中、血清中胶原的增加,尤其是 I 型胶原增加;对已形成的肝纤维化有降解作用。刘成等<sup>[7]</sup>研究表明扶正化瘀方能抑制 HSC 的胶原合成。

细胞因子作为免疫调节介质在肝纤维化的发展过程中起着重要作用,在细胞环境调节纤维产生过程的相关细胞因子及其细胞因子网络相互作用是近年来一个非常活跃的研究领域。张永生等<sup>[8]</sup>从血清学指标、常规病理学及免疫组织化学染色的观察中发现,活血渗湿方对大鼠肝纤维化指标 HA

及组织学观察肝纤维化程度差异显著,其显著的抗肝纤维化作用与 IFN- $\gamma$  及复方鳖甲软肝片相似,可能与调节细胞因子从而调整 HSC 的活性,达到影响 ECM 在肝组织中的沉积有关。马宏伟等<sup>[9]</sup>研究表明不同剂量的肝纤灵能够使机体内的 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的变化趋于正常,其中尤以中剂量组作用显著,肝纤灵抗肝纤维化作用与 IL-1、IL-6、TN- $\alpha$  等细胞因子直接相关。张斌等<sup>[10]</sup>的研究提示抗纤复方能抑制 HSC 产生 TGF- $\beta_1$ , 阻断肝纤维化时的自分泌放大过程,减少胶原等 ECM 合成,在低药物血清浓度(5%、10%)时作用更明显。日本学者雨谷荣<sup>[11]</sup>报道,小柴胡汤可以增加 Kupffer 氏细胞的吞噬作用,促进其产生 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。

## 3 从肝纤维化细胞学基础上的研究

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活是肝纤维化形成的中心环节,通过抑制 HSC 激活、增殖和促进 HSC 凋亡对肝纤维化进行治疗,是近年来研究热点之一。江涛等<sup>[12]</sup>研究表明活血化瘀方药能够通过抑制 HSC 增殖 - $\alpha$  SMA 的表达抑制体外培养的 HSC 的激活,具有较好的抗肝纤维化作用。尤红等<sup>[13]</sup>采用 MTT 比色法、电镜观察、FCM 和 TUNEL 法研究 HSC 在体外和体内的增殖和凋亡及中药的干预作用,结果表明复方 861 显著抑制体外培养的 HSC 增殖, HSC 的凋亡明显增多,凋亡率增加呈剂量和时间依赖。进一步研究<sup>[14]</sup>发现该方既可直接促进 HSC 凋亡,还可通过对肝细胞作用间接促进 HSC 凋亡,从而达到治疗肝纤维化的目的。其它研究<sup>[15]</sup>亦表明扶正化瘀方不仅能提高肝细胞活力及蛋白质合成,又能抑制 HSC 活化及其 I 型胶原的表达,充分体现了抗肝纤维化的优势。

肝细胞增殖在慢性肝病中对维持肝功能起重要作用,且与其预后直接相关,目前中药对肝硬化、肝纤维化肝细胞增殖、凋亡的影响作用的研究尚处于起步阶段。栗华等<sup>[16]</sup>研究发现中药方剂可抑制肝细胞凋亡,使细胞增殖活跃,以恢复细胞数量和功能,达到治疗肝硬化的作用。周小舟<sup>[17]</sup>采用 RT-PCR 及 FCM 分别检测 p<sub>21</sub>mRNA 表达、DNA 含量。结果提示软肝冲剂能促进肝细胞再生,抑制肝纤维化、肝硬化的形成,与 P<sup>21</sup> 在细胞增殖周期性的负调控中起着相当重要的作用有关。邓健等<sup>[18]</sup>采用自组中药方剂对肝硬化大鼠进行治疗,发现该方控制了内毒素的过量产生,使肝细胞凋亡下降,促进肝细胞增殖、再生,有利于肝硬化的好转与恢复。季光等<sup>[19]</sup>研究表明:扶正化瘀方药物血清能显著促进正常及损伤肝

细胞的增殖,有效地抑制 ECL<sub>4</sub> 所致损伤肝细胞培养上清液中的 ALT、AST 活性,抑制正常及损伤肝细胞的胶原生成率。

#### 4 从基因表达及细胞信息调控的分子水平上研究

近年来应用分子生物技术研究最活跃的和肝纤维化产生密切相关的领域就是胶原基因的调节。阴赤贞宏<sup>[20]</sup>应用 RT-PCR 方法观察复方 861 对 HSC-T<sub>6</sub> 细胞基质分解素 1 (Stromelysin-1, MMP<sub>3</sub>) mRNA 表达水平的影响,发现该方可明显提高 MMP<sub>3</sub> mRNA 表达水平,可能是其促进胶原降解、抗肝纤维化的作用机理之一。进一步研究表明<sup>[21]</sup>861 合剂可使贮脂细胞 IV 型胶原 mRNA 水平降低,明显优于秋水仙碱。刘成海等<sup>[22]</sup>研究了扶正化癥 319 方药物血清对 HSC I 型胶原及 TGF-β<sub>1</sub> 表达的影响,结果发现该方药物血清能明显抑制 HSC 的细胞内外胶原生成率,抑制细胞的 I 型胶原基因分泌,抑制肝星状细胞 TGF-β<sub>1</sub> 与蛋白表达,其对 HSC TGFβ<sub>1</sub> mRNA 表达的抑制可能是该方抗肝纤维化的主要作用机理。曾维政等<sup>[23]</sup>研究提示复方红景天可能通过抑制 (TGFβ<sub>1</sub>) mRNA、α1(I) mRNA 表达,从而减少胶原纤维合成等机制有效抗大鼠肝纤维化。

细胞内信号传递的研究是目前肝纤维化研究的热点,有可能成为今后研究的主流。蒋明德等<sup>[24]</sup>用原位杂交、免疫细胞化学和凝胶电泳迁移率技术 (EMSA) 探讨红景天苷对乙醛刺激 HSC 增殖、α1(I) 型胶原 mRNA 合成、IKB 和 NF-κB 表达的影响,结果提示红景天苷明显抑制乙醛刺激的 HSC 增殖及基因的表达,这些抑制作用与降低乙醛刺激 HSC 内信号传导系统活化 ERR 的活性和减少核转录因子 NF-κB 的表达有关,并呈剂量依赖性。小柴胡汤能保护肝细胞,在 HSC 凋亡、增殖、分泌 ECM、MMPs 及其抑制物 (TIMP-1) 等各个水平上遏制肝纤维化的发生、发展,其有效成分主要是黄芩甙和黄芩甙元。日本学者研究其治疗作用的分子机制证实:小柴胡汤对 ERK、P<sub>38</sub>、JNK 活性有不同程度的影响,其正向调控 HSC 分泌 mmP-2 及负向调控 TIMP-1 与 P<sub>38</sub> 通路密切相关<sup>[25]</sup>。

#### 5 展望

综上所述,国内外抗肝纤维化中药复方的实验研究,已从整体到达细胞分子水平,少数已深入到基因及细胞内信息调控分子水平。血清药理学方法的开展,便于应用分子生物学手段从基因、基因产物、药物受体和酶活性等诸方面阐述药理机制,使中药复方抗肝纤维化研究进入到一个新水平。中药抗肝纤维化展现出可喜的前景,值得今后继续深入探索。为了顺利地开展这一工作,笔者认为应探索并解决以下几个方面的问题。

5.1 创建与人类肝纤维化相似的动物模型 动物模型有一定的局限性,与人类复杂肝纤维化损伤机制有很大区别,对实验研究尚有较大的局限性。

5.2 加强中药复方药理作用的研究 针对抗肝纤维化的不同环节筛选出起主要治疗作用的药物及其组合,进行相应的量效关系实验研究,在此基础上,优化组合,组成复方,体现中医治疗思维方式指导下的整体作用,从而研究开发出能在多个环节阻断肝纤维化的发生发展的复方制剂。

5.3 实验研究与临床脱节 目前抗肝纤维化基础研究成果较突出,发现了许多有明确抑制胶原纤维增殖或增强胶原酶活性的方药,但与临床研究之间尚存在脱节现象,首先体现在实验研究结果与临床疗效间有一定差距;其次,药效学研究结果应用于临床与辨证用药的矛盾未能解决;再次,尽管现代医学对肝纤维化发病机制探讨已经在分子水平上取得了不少成果,但对临床诊断和治疗的指导意义十分有限。

#### 参考文献

- [1]喻长远,李家邦,郭振球.肝纤宁颗粒对肝纤维化模型大鼠肝细胞的影响[J].中国中医基础医学杂志,2002,8(2):44~45
- [2]曹献英,贲长恩,于世瀛.活血化癥方药治疗大鼠肝纤维化的组织化学和血清学实验研究[J].北京中医药大学学报,1998,21(2):35~37
- [3]任新周,彭勃,袁珂.丙肝康对大鼠肝纤维化抑制作用及其机理探讨[J].江苏中医,2000,21(11):48~49
- [4]卢跃卿,任小巧,陈水旭.大黄蟅虫丸对肝纤维化不同期胶原等的影响[J].辽宁中医杂志,2001,28(12):762~763
- [5]张福奎,王宝恩,毛泰龄.实验性肝纤维化时肝内纤维及血管的三维结构观察复方中药对其影响[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):355~357
- [6]杨永平,宋喜秀,陈得永.软肝片对大鼠中毒性肝纤维化大鼠的影响[J].中西医结合肝病杂志,1994,4(3):22
- [7]刘成,刘成海,刘平.扶正化癥方对贮脂细胞胶原生成的影响[J].中西医结合肝病杂志,1997,7(3):149~151
- [8]张永生,卢良威.活血渗湿方抗肝纤维化的实验研究[J].浙江中医学院学报,2002,26(2):63~66
- [9]马宏伟,李顺吉,郭巧玲.肝纤灵对肝纤维化大鼠血清细胞因子水平的影响[J].中国中医药科技,2002,9(2):81~82
- [10]张斌,王灵台.抗纤复方对大鼠肝贮脂细胞产生转化生长因子 β<sub>1</sub> 的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,1999,6(3):146
- [11]雨谷荣,获原幸大.从药理和药化探讨小柴胡[J].国外医学·中医中药分册,1990,12(6):7
- [12]江涛,郭顺根,蒙一纯.活血化癥方对大鼠肝星形细胞活化的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(3):43~45
- [13]尤红,王宝恩,王泰龄.复方 861 对肝星状细胞的增殖和凋亡的干预作用[J].中华肝脏病杂志,2000,8(2):78~80
- [14]尤红,王宝恩,王泰龄.肝细胞对星状细胞凋亡的影响和复方 861 的干预作用[J].中西医结合肝病杂志,2000,10(6):32~35
- [15]王晓玲,刘平,刘成海.扶正化癥方对肝细胞及肝星状细胞功能的影响[J].世界华人消化杂志,1999,(8):663~665
- [16]栗华,马宏安,邓双英.实验性肝硬化大鼠的肝细胞凋亡及其影响因素的研究[J].山西医科大学学报,2000,31(1):8~10
- [17]周小舟,程井军,周大桥.软肝冲剂对肝硬化大鼠 P<sub>21</sub> 及细胞周期调控的影响[J].中西医结合肝病杂志,2003,13(1):25~28
- [18]邓健,刘树贤,栗华.中药对肝硬化大鼠肝细胞凋亡和一氧化氮产生水平的研究[J].中国全科医学杂志,1999,12(2):467~469
- [19]季光,刘干.扶正化癥药物血清对大鼠肝贮脂细胞增殖及胶原合成的影响[J].中国实验方剂学杂志,1997,2(2):16
- [20]阴赤贞宏,马红,王爱民.复方 861 对 HSC-T<sub>6</sub> 细胞基质分解素 mRNA 表达水平影响的研究[J].临床肝胆病杂志,2002,18(3):168~170
- [21]贾继东,王宝恩,马雪梅.中药 861 合剂对体外培养贮脂细胞 IV 型

# 糖尿病中医药诊疗研究进展

罗佑吾

(江西省劳动卫生职业病防治研究所 南昌 330006)

关键词:糖尿病;中医药疗法;理论研究;临床分型;综述

中图分类号:R587.1

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2003)05-0066-02

目前糖尿病的治疗已突破了传统的三消分治、养阴润燥治疗大法,提出了脾虚学说、肾虚学说、气阴两虚学说、肝郁肝火学说、痰湿学说、血瘀学说,涉及脏腑与脾胃、肾肝关系密切,心肺两脏居从属地位。

## 1 理论研究

1.1 脾虚学说<sup>[1]</sup> 脾为后天之本,主运化水谷。脾气虚损,运输布散水谷精微无力,四肢肌肉无以濡养,则身倦乏力,日渐消瘦;水谷精微下注膀胱,则小便甜味。绝大多数消渴病人在整个病程中不同程度存在着身倦乏力等脾气虚弱证,以胃肠功能紊乱为主要表现的糖尿病植物神经病变亦表现为脾虚证。治疗方剂如七味白术散、玉液汤、滋月萃饮。

1.2 肾虚学说<sup>[2]</sup> 肾为先天之本,主藏精而内寓元阴元阳。燥热内盛,灼伤阴液,久必及肾,肾阴亏虚则虚火内主;上燔于肺,则烦渴多饮;中灼脾胃则消谷善饥;肾失濡养,开阖固摄无权,则水精直趋下焦,随小便而出。代表方剂如六味地黄丸、金匱肾气丸。

1.3 气阴两虚说<sup>[3]</sup> 认为燥热伤阴,阴损耗气,实为脾气虚、肾阴虚之综合,最具广泛代表性。代表方如祝氏益气养阴方:黄芪、淮山、玄参、党参、苍术、麦冬、五味子、生熟地、葛根等。

1.4 肝郁肝火说<sup>[4-5]</sup> 认为肝主疏泄,调畅气机,为气化之本。肝失疏泄则气机不能通畅调达而气机郁结,津液布散失常,气郁化火则上灼肺津、中劫胃液、下耗肾水而三消俱现。代表方如逍遥散、滋水清肝饮,药如柴胡、香附、郁金、荔枝核等;以酸味药取酸甘化阴生津法也是从肝论治的一个方面,用药如山萸肉、五味子、乌梅等。

1.5 痰湿学说<sup>[6][7]</sup> 认为糖尿病 40 岁以上及肥胖者多发,过食肥甘滋腻,碍胃化湿,湿郁化热灼液为痰,化燥伤阴;另外,肾亏阴虚火旺灼液为痰;肺失治节,水津失布,聚湿为痰;肝郁犯脾,脾失健运,痰湿内生。《内经》就提出“治之以兰,除陈气也”的观点。糖尿病人普遍存在的高脂血症、高粘滞血症,中医亦认为与痰密切相关。代表方如二陈汤,药如苍术、佩兰、僵蚕等。

1.6 瘀血学说<sup>[8]</sup> 瘀血在糖尿病发病中即是病理产物,又是

致病因素,气郁、气虚、痰阻经络均可导致气血运行不畅,血脉瘀阻。短暂时高血糖产生的一些效应可以逆转,但持续性高血糖产生的蛋白质变性、血管内皮损害、神经纤维损伤等许多效应是不可逆转的。大动脉内皮细胞对胰岛素的有害效应亦非常敏感,轻度高胰岛素血症即可导致严重的内皮功能障碍。高血糖伴血管内皮功能障碍,导致广泛循环障碍为中医“瘀血症”提供了依据。糖尿病患者血小板功能的异常也进一步增加了血液的凝固性。代表方如祝谌予“抗自身免疫”1号,用药如当归、川芎、赤芍、木香等。

## 2 临床分型

卫生部中药治疗消渴病(糖尿病)临床研究指导原则,将本病分为:阴虚热盛证、气阴两虚证、阴阳两虚证、血瘀气滞证四大证型<sup>[9]</sup>。最近又增加了湿热困脾证共五大证型。阴虚燥热是一种传统观点,一直指导中医辨治糖尿病,一般病程较短,合并症最少,胰岛素水平正常或偏高;湿热困脾证见于糖尿病初期形体肥胖的患者,胰岛素抵抗明显,血胰岛素水平较高,胰岛素分泌高峰延迟;气阴两虚证病程漫长,病情复杂,几乎贯穿糖尿病的全过程,合并症相对较多,胰岛素分泌延缓,储备不足;阴阳两虚证病程最长,合并症最多,血清胰岛素严重不足,分泌功能受损;血瘀气滞证单独存在者较少,多与气阴两虚或阴阳两虚证并存<sup>[10]</sup>。广安门医院认为阴阳两虚证、血瘀气滞证两证型主要见于病程在 10 年以上,临床以慢性并发症为主要表现的患者。而阴虚热盛证、气阴两虚证两证型占总病人的 80%以上;其中阴虚热盛证又主要见于病程 <5 年,年龄 <50 岁,血糖增高显著者,血糖控制后热盛症状改善,转入气阴两虚证。故气阴两虚为主要证型,养阴生津是贯彻始终的治疗大法。

## 3 常用中草药

具有降糖活性的单味中药达 70 余种,从药物效用分类有解表、清热、祛风湿、化湿、利湿、活血化瘀、止咳平喘、化痰、熄风、补气、补血、补阴、补阳、消导、收涩等 14 种。丁氏<sup>[11]</sup>分析历代消渴名方出现次数较多的 10 种药为:生熟地(20/30)、麦冬(16/30)、人参(12/30)、黄芪(12/30)、茯苓

胶原 mRNA 的影响[J].中华肝病杂志,1996,4(3):168~170  
[22]刘成海,王晓玲.扶正化瘀 319 方药物血清对肝得状细胞 I 型胶原及转化生长因子 β<sub>1</sub> 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(7):412  
[23]曾维政,吴晓玲,蒋明德.复方红景天对大鼠肝组织肝组织转化生长因子 β<sub>1</sub>(TGF-β<sub>1</sub>)mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2002,10(3):138~141

[24]蒋明德,甘新宇,解方为.红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增殖及胶原基因表达的影响[J].药学学报,2002,37(11):841~844  
[25]Shimiza L Sho-sako-to. Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma [J].Gastroenterol Hepat01. 2000 Mar, 15 Suppl: D84

(收稿日期:2003-05-19)