

# 中药保存肝脏的研究近况

任厚伟 唐天勋(指导)

(南京中医药大学 江苏南京 210029)

关键词:肝脏移植;肝脏保存;中药保存液;综述

中图分类号:R 657.3

文献标识码:A

文献编号:1671-4040(2005)03-0091-02

对于终末期肝病,肝移植是最有效的治疗手段,目前全世界正以每年 8000 例的速度开展此项手术,而且累计例数逐年增加。但肝移植术后肝原发性无功能(primary nonfunction, PNF)等早期并发症的发生率达 5%~15%<sup>[1]</sup>,是肝移植术失败和死亡的重要原因。同时还有 10%~25%的患者,移植后出现移植肝原发功能紊乱,致术后恢复的延迟和困难。以上这些都与移植肝冷保存再灌注损伤密切相关。有效地提高肝保护质量对改善肝移植效果至关重要,欲达到这一目的需从多方面、多角度着手,如供肝的处理、保存液的合理配制及供肝保存方法的不断地改进等。进一步探索肝移植体保存—再灌注损伤的发生机制及其有效防治该损伤是提高供肝保护质量的关键环节。目前,国内的学者在研制保存液时更倾向发挥祖国医学优势,在保存液中合理加入中药制剂,发现中药能够延长肝脏的保存时间,对肝脏细胞有一定的保护作用。

## 1 中药保存液

研究较为成熟的中药保存液主要是华西医科大学研制的 HX-3 液。其保存肝脏 24h 效果与 UW 液相似,HX-3 液中虽不含别嘌呤醇、谷胱甘肽等 UW 液内氧自由基清除剂成分,而含 H、X 2 种中药,但其抗肝窦内皮细胞损伤能力与 UW 液作用相同。进一步研究发现,可能与相关中药成分清除氧自由基和抑制 Kupffer 细胞激活有关。叶辉<sup>[2]</sup>等采用大鼠肝脏非循环离体灌注模型比较自制的 HX-3 液和 UW 液对大鼠肝脏的保存效果。结果表明鼠肝脏保存 24h 内 HX-3 液的保存效果与 UW 液相当,在保持肝组织含水量的稳定、肝脏原位灌注、复温再灌注后肝细胞胆汁分泌等方面 HX-3 液略优于 UW 液。

## 2 单味中药

2.1 丹参 丹参是临床常用的活血化瘀药,在保存液的应用中,有以下几点作用。

2.1.1 改善局部微循环 上海仁济医院采用激光多普勒效应测定兔肠系膜微循环流速,结果表明丹参可改善微循环,使血流速增快,红细胞 -2,3- 二磷酸甘油酸(RBC-2,3-DPG)增高,与中医理论“活血化瘀,推陈出新”相吻合。李承珠<sup>[3]</sup>等还通过实验证明丹参抑制血小板合成和释放 TXA<sub>2</sub> 等前列腺素类缩血管物质,起到了改善局部微循环作用。现研究已证实,丹参的提取物 F(DSEF)具有清除氧自由基、增加组织前列腺素(PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>)含量、改善微循环、降低毛细血管通透性以及促进溃疡处细胞 DNA 合成的作用<sup>[4]</sup>。

2.1.2 防止免疫损伤 研究表明慢性病毒性肝炎发病机制中,免疫损伤具有十分重要的意义,许多细胞因子,如白细胞介素 -2(IL-2)、白细胞介素 -6(IL-6)、肿瘤坏死因子 - $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 等,均参与了其免疫应答的调节并与肝细胞的炎症性损伤密

切相关。丹参注射液能减少 D- 半乳糖所致肝损伤大鼠的死亡率,降低 ALT,使血浆纤维联结蛋白(PFN)升高,从而提高其网状内皮系统的吞噬功能及调理素活性,防止肝脏的免疫损伤<sup>[5]</sup>。

2.1.3 清除肝细胞氧自由基 建立大鼠肝脏保存再灌注模型,分别检测肝脏保存 0h、8h、16h、24h、32h 后,组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和灌注液谷草转氨酶(AST)的变化,并观察肝细胞形态学的改变。结果在对照组中,与 0h 组相比,16h、24h、32h 组的组织 SOD 显著降低,而 MDA 和 AST 均明显升高,肝细胞形态也发生异常改变;丹参组中,发现在相同的时间点,SOD 明显升高,MDA 和 AST 明显下降,与对照组比较,差异均有显著性( $P < 0.05$ )。此结果表明丹参可增加肝脏保存再灌注中内源性 SOD 活性,有效清除氧自由基,减低肝组织脂质过氧化反应<sup>[6]</sup>。

2.1.4 减轻肝窦状内皮细胞的损伤 赵浩亮<sup>[7]</sup>等研究丹参对大鼠肝脏保存再灌注中肝窦状内皮细胞损伤的影响发现应用丹参组的灌注液中内皮素含量下降,透明质酸摄取量增加,AST 含量下降,肝窦状内皮细胞异常程度减轻,表明丹参可以减轻肝窦状内皮细胞损伤,对肝脏再灌注保存有保护作用。

2.1.5 减轻肝脏缺血再灌注后的损害 对于家兔肝热缺血模型,丹参可明显减轻线粒体和粗网内质网肿胀;对猪冷缺血再灌注模型,可减轻肝细胞浊肿、脂变和汇管区炎症<sup>[8]</sup>。丹参还可通过增强 Bcl-2 表达,抑制 Bax 表达(Bcl-2、Bax 均为肝细胞凋亡及相关基因),而抑制肝脏缺血再灌注时肝细胞凋亡,从而可以预防肝脏缺血再灌注损伤。

2.2 当归 当归的主要药理作用是:扩张血管,改善微循环,减少氧自由基生成,抗自由基损伤及抑制脂质过氧化反应的作用,钙通道阻断作用,减轻细胞内钙超载引起的细胞损伤等功能<sup>[9]</sup>,抑制血小板聚集。当归的有效成分阿魏酸钠抑制血小板聚集,抑制血小板 TAX<sub>2</sub> 释放,对 TAX<sub>2</sub> 活性有直接拮抗作用。国内许多学者通过不同实验发现阿魏酸钠是一种双相性的 TAX<sub>2</sub> 合成酶抑制剂,可使 TAX<sub>2</sub> 水平下降,低 PGI<sub>2</sub> 水平上升,是 TAX<sub>2</sub> 水平趋于正常<sup>[10]</sup>。赵伟<sup>[11]</sup>等研究当归对大鼠肝脏低温保存影响及可能的作用机制,结果发现含当归的保存液的保存效果明显优于不含当归组,酶学指标明显降低,肝窦状内皮细胞及肝细胞的损伤明显减轻,表明当归对低温保存的大鼠肝脏有保护作用。

## 3 中药提取物

3.1 三七总皂甙 李立<sup>[12]</sup>等研究中药三七提取物三七总皂甙(PNGS)对大鼠肝脏低温保存再灌注期间肝细胞凋亡的影响,结果发现 PNGS 减轻了大鼠肝脏再低温保存再灌注期间

# 中医药治疗排尿性晕厥研究进展

唐虹<sup>1</sup> 张细凤<sup>1</sup> 秦琬玲<sup>2</sup>(指导)

(1 江西中医学院 2002 级研究生 南昌 330006; 2 江西中医学院附属医院 南昌 330006)

关键词:排尿性晕厥;中医药疗法;综述

中图分类号:R 256.21

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2005)03- 0092-02

发生于排尿时或排尿结束时的突然发生的短暂意识丧失称为排尿性晕厥。本病常反复发作,发病常常在午夜、午睡、晨起排尿过程中或终了时发生,现代医学对此疾病治疗有一定的报道,但无特殊治疗。中医药在该病治疗方面取得了较好的疗效。现综述如下:

## 1 病因病机

王永森<sup>[1]</sup>认为本病乃肾阳不足,下焦水饮上逆,蒙蔽清阳导致。宋效芝<sup>[2]</sup>认为该病因素体虚弱,阴阳失调,气机逆乱,阴阳之气不相顺接,气血不能上荣于头脑,神失所主,脑失所养,

肝细胞凋亡。其机制可能与 PNGS 同时具有钙拮抗作用和抗氧化自由基作用抑制肝细胞凋亡及提高 Bcl-2 蛋白表达作用有关。

3.2 汉防己甲素 汉防己甲素又称粉防己碱,是中药防己科千金藤属植物粉防己提取物。高毅<sup>[13]</sup>等研究汉防己甲素(TET)对供肝的保护作用,发现 TET 低温灌注保存对供肝能起到较好的保护作用,与 HCA 液联合使用有互补和(或)协同效果,可以达到与 UW 液类同的保护效果。

## 4 中药古方

梁法生<sup>[14]</sup>等观察承气方剂预防大鼠肝移植后肝缺血再灌注损伤时发现:承气方剂有效地减少了肝移植后缺血再灌注损伤,且优于多粘菌素。它的作用机理有以下几个方面:(1)通里攻下,有效地缩小了机体内毒素池,减少了肠源性内毒素的发生;(2)抑菌,抗内毒素;(3)促进术后消化道功能早期恢复;(4)对于肠道屏障具有保护作用<sup>[15]</sup>;(5)对自由基、细胞因子 TNF-α 的抑制作用,因而减少了肝的缺血再灌注损伤<sup>[16]</sup>。为临床上将承气方剂应用到肝移植领域提供了新的思路与方法。

## 5 展望

随着临床肝移植的广泛开展,延长肝脏保存的时间,保持供肝的质量是肝移植成功的关键。这需要我们更深入的了解保存期组织损伤的机制,减少保存期间和在灌注期间的损伤,研究出更好的灌注和保存方法,发明出更加有利于肝脏保存的保存液,以改善肝脏保存的质量。同时低温及超低温保存的研究,药物预处理,缺血预处理及转基因技术的研究和应用将有望延长供肝保存的时间。

目前,国内研制的中药改良保存液仅限于改进血管内外离子渗透性平衡,而中药保存液的应用更加重视发挥中药对肝实质细胞和肝窦状内皮细胞的直接保护作用。随着临床肝移植的广泛开展,中药灌注液的筛选研究成功能够降低保存液的价格,增强肝脏的保存效果,具有良好的应用前景。通过对中药保存肝脏的研究,探索中药保存肝脏的机理,有望将来为提取出中药的有效成分、延长肝脏的保存时间。从多方面、多角度着手肝脏保存的研究将会有更加广阔的前景。

神明不清,而致忽然晕厥。顾自悦<sup>[3]</sup>认为与脾肾俱虚,清阳不升相关。朱志义<sup>[4]</sup>认为乃中气不足,固涩无力,加之入寐后阳入于阴,卧起排尿阳初出阴分,排尿时阳气随之外泄,更益其虚,而一时气机不接,清阳下陷,而致厥证。

## 2 临床观察

2.1 辨证论治 一般该病归属于中医“厥证—尿厥”范畴<sup>[5]</sup>,亦有少数人把之归属于“眩晕”范畴。傅氏<sup>[6]</sup>认为分四型:(1)肾阳亏虚型。肾精不足,命门火衰。因肾为先天之本,藏精而生髓,精髓不足,不能上供于脑,脑髓空虚,神明失用,又因肾

## 参考文献

[1]Clavien PA,Harvey PRC,Strasberg SM,etal.Preservation and reperfusion injury in liver allograft:an overview and synthesis of current study[J].Transplantation,1992,53:957-978

[2]叶辉,张锐敏.HX-3 液和 UW 液保存大鼠肝脏效果的比较[J].中华器官移植杂志,1997,18(1):50-53

[3]李承珠,林嘉宝,杨诗春,等.丹参血小板释放血管收缩物质的影响[J].中西医结合杂志,1984,4(9):565

[4]高明奇,李和泉.丹参提取物 F 对大鼠乙醇性胃粘膜损伤的影响及机制的研究[J].中国病理生理杂志,1993(9):644

[5]王晓燕.丹参注射液对小鼠肺栓塞的影响及其与血小板自由基的作用[J].中国中药杂志,1996,21(9):558-560

[6]赵浩亮,武小勇.氧自由基在肝脏保存再灌注损伤中的作用及丹参的保护作用[J].中华实验外科杂志,2000,17(3):237-238

[7]赵浩亮.丹参对大鼠肝脏保存再灌注中肝窦状内皮细胞损伤的影响[J].中华实验外科杂志,2000,17(4):363

[8]苗雄鹰,庄赞根.丹参对肝脏缺血再灌注后病理变化影响的实验研究[J].中国现代医学杂志,2000,10(3):9-12

[9]FG Borobia,J Figures,J M Escriba.Platelet-activating fator antagonist BN52021 improves survival in liver ischemia in rats[J].Trans plant a-tion Proceedings, 1993, 25(4):2 543

[10]M Schilling,A Aaunder,JH.Southard et al.Long-term renal preserv-ation of acute necrosis by inhibition of erachidonate metabolism[J]. Transplantation Proceedings, 1993, 5(4):2 531

[11]赵伟,程颖,刘永峰,等.当归对大鼠肝脏低温保存影响的实验研究[J].中西医结合肝病杂志,2001,11(6):347-349

[12]李立.三七皂甙对大鼠肝脏低温保存再灌注期间肝细胞凋亡的影响[J].中华肝胆外科杂志,2004,10(9):630-633

[13]高毅.汉防己甲素(TET)灌注保存对供肝能起到较好的保护作用与 HCA 液联合使用[J].中华肝胆外科杂志,2004,10(9):616-619

[14]梁法生,宋继昌.承气方剂预防大鼠肝移植后肝脏缺血/再灌注损伤的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(12):920-922

[15]刘竟,赵琪,崔乃强.通里攻下法对肠源性内毒素移位的作用[J].中国中西医结合外科杂志,1997,3(5):306

[16]陈海龙,吴咸中,关凤林,等.中医通里攻下法对多器官功能不全综合征时肠道屏障功能保护作用的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2000,20(2):120-122

(收稿日期: 2005-01-27)