

中医药抗肝纤维化实验研究进展*

★ 魏东 (云南中医学院 2003 级硕士研究生 昆明 650200)

★ 指导: 陈文慧 (云南中医学院 昆明 650200)

关键词: 中医药; 抗肝纤维化; 实验研究; 综述

中图分类号: R 657.3+1 文献标识码: A

肝纤维化(Hepatic fibrosis, HF)是肝脏对各种原因所致肝损伤的代偿修复反应,表现为肝内纤维结缔组织增生与沉积,是多种慢性肝病共有的病理过程^[1]。抗肝纤维化是治疗慢性肝病的重要措施,发挥中医药优势,运用中医理论进行抗肝纤维化临床与实验研究已显示具有广阔前景。现将近 10 年来中医药对该病的研究现状综述如下:

1 肝纤维化中医病因病机认识

中医并无“肝纤维化”之名,但根据其症状、体征及病理特征可归属于“胁痛”、“癥积”等范畴。中医学研究认为肝纤维化多是湿热、疫毒、痰瘀、饮食失节、情志失调、劳逸失当所致,对肝纤维化最早病理认识多数建立在“血瘀”基本病机之上,认为血瘀是其主要病机。有人^[2-4]对肝血瘀结与肝纤维化的关系作了深入研究,认为肝纤维化的中医本质主要是肝血瘀阻,是肝纤维化的病理基础,血瘀证贯穿整个肝病过程,是其病机枢纽和发展演变的关键,血瘀程度与肝纤维化程度密切相关。随着研究的不断深入,许多学者认为除血瘀基本病机之外,还有许多其他兼夹因素。刘平等^[5]认为该病主要由于气阴亏虚,湿热疫毒内侵,血行不利,脉络瘀阻所致。霍清萍等^[6]则对肝瘀热互结与肝纤维化之间的关系进行了临床研究,认为瘀热互结程度与肝纤维化程度有一致性。薛博瑜等^[7]认为湿热疫毒入侵和正气不足是主要病因,其病机关键是热毒瘀结、肝脾损伤。齐洪军等^[8]从“痰瘀”角度对肝纤维化的中医病因病机进行分析探讨,认为痰瘀互阻于肝络是形成肝纤维化的总病机和共同的病理过程。刘为民^[9]等认为肝纤维化论治应从络气不足着手,重视用中医络病理论指导肝纤维化病因、病机、诊断、治疗、预后判断,指出要重视络病中络伤正虚的一面。

2 中医药抗肝纤维化研究

2.1 单味药及有效单体研究

在肝纤维化“血瘀、痰热、气虚”等基本病机指导下,随着现代技术在中医药领域的广泛应用,许多学者对中药及其有效单体进行了深入研究。研究较多的有丹参、赤芍、冬虫夏草、桃仁、红花、黄芪、苦参、川芎、莪术、当归、汉防己甲素等。如徐列明等^[10]在桃仁提取物抗实验性肝纤维化的作用实验

中发现,桃仁提取物通过提高肝组织胶原酶的活性和抑制肝脂肪细胞的活化,有效地抑制了胶原等基质成分的合成代谢,促进其分解代谢,从而使肝脏内 I、Ⅲ和 IV 型胶原及 FN 大量降解,显著减少了纤维肝内的纤维间隔,使肝组织结构修复。陈伟忠等^[11]研究苦参碱对肝纤维化的防治作用发现,苦参碱 50 mg/kg 和 100 mg/kg 均能显著减轻肝细胞变性、坏死及纤维组织的形成,同时能降低不同实验阶段血清 ALT($P < 0.01$)、透明质酸(HA)($P < 0.01$)以及肝组织中 HYP 含量($P < 0.05$)。陈岳祥等^[12]在丹参单体 IH764-3 抗肝纤维化作用的实验研究中发现,IH764-3 可显著减轻大鼠 CCl₄ 肝纤维化程度,能明显降低肝羟脯氨酸和 I、Ⅲ型前胶原 mRNA 含量,降低血清 HA、LN 水平,改善肝功能,组织学检查也显示其具有抗肝纤维化作用。马红等^[13]研究了黄芪的抗肝纤维化作用,发现:黄芪对体外培养的 HSC 的增殖具有明显的抑制作用,且抑制程度与药物剂量呈一定依赖关系。同时,ELISA 法检测结果表明黄芪可明显抑制细胞培养液内 I、Ⅲ、IV 型胶原的分泌。王红等^[14]研究了川芎嗪的抗肝纤维化作用,实验结果显示:川芎嗪能显著降低大鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、丙二醛(MDA)、HA 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。吴建良等^[15]认为冬虫夏草能改善硬化肝脏的结构和功能,对肝星状细胞的激活有着抑制作用,并能抑制其 TGF- β 的基因表达与蛋白分泌,在肝纤维化后期,能抑制胶原的合成,促进其降解。袁柱婷等^[16]研究三棱、莪术的抗肝纤维化作用发现:三棱、莪术能提高肝纤维化大鼠 TP、Alb 含量及 A/G 比值,降低 ALT、GGT、IVC、LN、HA 的作用,并能改善肝脏组织病理学变化。提示:三棱、莪术有保护肝细胞、减轻肝细胞变性坏死,恢复肝细胞结构和功能,减少纤维组织增生、阻止纤维化发展,促进纤维组织降解的作用。李延昌等^[17]研究赤芍的抗肝纤维化实验中发现,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($P < 0.01$);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($P < 0.05$);提示赤芍明显改善肝纤维化血

* 云南省自然科学基金项目(NO.2002C0055M)

清学指标,有良好抗肝纤维化作用。石小枫等^[19]用三七总苷治疗 CCl₄ 肝纤维大鼠,结果显示:三七总皂甙能明显改善肝纤维化大鼠的肝功能,降低血清 PC III、HA 含量及使肝组织羟脯氨酸明显下降;明显减轻脂肪细胞增生及胶原的沉积。

2.2 复方研究

中医学重视辨证论治,在抓住其基本病机的基础上,辅以“扶正”、“补虚”、“健脾”、“益气”、“补肝肾”等措施,应该是提高临床疗效的关键。因此,许多学者也进行了中药复方抗肝纤维化研究。

2.2.1 经方的研究 徐珊等^[21]研究了加味桂枝茯苓汤的抗肝纤维化作用,研究表明:加味桂枝茯苓汤能使肝纤维化大鼠脾重减轻,ALT、AKP、LDH、LHyp 下降,以及肝组织病理改善和肝纤维化减轻。陈廷玉等^[22]观察小柴胡汤对肝纤维化形态结构和血清学的影响及作用机理发现,小柴胡汤对 CCl₄ 所致慢性肝纤维化大鼠具有明显的肝保护作用及抗肝纤维化作用。林建辉等^[23]对大黄廬虫丸抗肝纤维化指标观察研究发现,该方能使胶原含量明显下降,能显著抑制 TIMP1 的生成,促进 ECM 的降解,肝纤维化程度也有明显减轻趋势。曾凡波等^[24]研究鳖甲煎丸药理发现,治疗后肝硬变的大鼠肝胶原纤维减少以及胶原蛋白含量明显低于肝硬变组,同时能使肝硬变大鼠尿羟脯氨酸排泄量显著性增加,表明药物有促进胶原纤维降解的作用,使已形成的肝胶原重吸收。陈廷玉等^[25]观察茵陈蒿汤对实验性肝纤维化大鼠肝细胞损伤的保护作用及超微结构变化,实验结果显示:茵陈蒿汤对 CCl₄ 损伤性肝细胞有保护作用,可改善肝功能,对线粒体等细胞器的损伤具有保护作用。马晓峰等^[26]研究大茵陈蒿汤对 CCl₄ 导致的小鼠肝纤维化的防治作用及机理,结果显示:大茵陈蒿汤对 CCl₄ 导致的小鼠肝纤维化有明显的防治作用,能明显抑制脂肪细胞的激活和转化,减少了成纤维细胞的生成。

2.2.2 自拟经验方的研究 刘平等^[27]研究扶正化瘀中药复方(虫草菌丝、五味子、七叶胆、丹参、松黄、桃仁)抗肝纤维化配伍机理,表明:化瘀药桃仁促进胶原降解,降低肝组织 HyP 含量;补虚益精的虫草菌丝、活血养血的丹参保护肝细胞,改善肝功能;清热解毒的七叶胆抗肝细胞损伤;四药配伍后,发挥出促进肝纤维化逆转的综合优势。马红等^[28]研究中药复方 861 对体外培养肝星状细胞增殖及胶原合成的影响,发现复方 861 对星状细胞的增殖具有明显的抑制作用,且随着药物剂量的增加,MTT 转化减少,细胞增殖抑制作用逐渐增强,呈明显的剂量依赖性;而且可明显抑制 HSC 内 I、III、IV 型胶原 mRNA 稳态水平,ELISA 法检测结果表明细胞培养液内 I、III、IV 型胶原的分泌减少。陈文慧等^[29]探讨福尔肝 6 号对肝星状细胞增殖影响的抗肝纤维化作用机理,结果显示:福尔肝 6 号药物血清能明显抑制 HSC 的增殖,从而减少胶原等 ECM 合成。

由此可见,近年来中西医结合工作者在研究抗肝纤维化方面取得了显著成绩,为中医药抗肝纤维化研究起到了积极

的推动作用。然而肝纤维化病情变化是及其错综复杂的,临床表现有千差万别,病、证有先后、标本、合病、并病等不同。因此,在千变万化、纷繁复杂的表现中,要对病症作出正确判断,应用重视中医辨证论治、整体观念,并结合理法方药的一致性,对中药进行合理配伍,从而发挥中药配伍的最大效应。

参考文献

- [1] 巫协宁主编. 临床肝胆系病学[M]. 上海科学技术文献出版社, 2002, 9: 220
- [2] 唐智敏, 张振郑, 朱启贵等. 肝血瘀阻与肝纤维化关系的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 81-83
- [3] 胡梅雪. 活血化瘀法治疗肝纤维化[J]. 中医药学报, 1998(2): 13
- [4] 朱清静, 杨玲, 裴广. 肝病血瘀证进一步研究的几点思考[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(6): 8
- [5] 刘平, 刘成. 扶正祛瘀 319 方治疗慢性乙型肝炎及其对肝纤维化血清学指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(1): 588
- [6] 霍清萍, 张延超. 肝瘀热互结与肝纤维化关系的临床研究[J]. 新中医, 1999, 13(4): 36-37
- [7] 薛博瑜, 顾学兰. 肝纤维化的病机认识和辨证论治, 南京中医药大学学报(自然科学版)[J]. 2001, 17(2): 76-78
- [8] 齐洪军, 胡曼菁. 从“痰瘀”角度浅析肝纤维化的病因病机及治疗[J]. 四川中医, 2004, 22(6): 26-28
- [9] 刘为民, 姚乃礼. 络病理论与肝纤维化临床[J]. 中医药学报, 2003, 31(1): 2-4
- [10] 徐列明, 刘平, 刘成等. 桃仁提取物抗实验性肝纤维化的作用观察[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(8): 491-494
- [11] 陈伟忠, 张俊平. 苦参碱对大鼠实验性肝纤维化的影响[J]. 第二军医大学学报, 1996, 17(5): 424-426
- [12] 陈岳祥. 丹参单体 IH764-3 抗肝纤维化作用的实验研究[J]. 中华医学杂志, 1998, 78(8): 636-637
- [13] 马红, 王宝恩. 黄芪抑制大鼠肝星状细胞增殖及胶原分泌的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000(增刊): 97-98
- [14] 王红, 陈在志. 川芎嗪对大鼠肝纤维化脂质过氧化的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(2): 98
- [15] 吴建良, 刘成海. 冬虫夏草对肝纤维化的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(6): 382-384
- [16] 袁柱婷, 单长民, 姜学连等. 三棱、莪术抗大鼠免疫性肝纤维化研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(12): 929-932
- [17] 李廷昌, 孙玉凤, 冯志杰等. 赤芍抗肝纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(10): 767-768
- [18] 石小枫, 刘杞, 刘林等. 三七总苷抗实验性肝纤维化的研究[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(1): 12-13
- [19] 徐珊, 黄英俊, 吴佳徽. 加味桂枝茯苓汤防治肝纤维化的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(7): 16-18
- [20] 陈廷玉, 王景涛, 张波. 小柴胡汤抗肝纤维化的形态学和血清学实验研究[J]. 黑龙江医药科学, 2003, 26(4): 48-49
- [21] 林建辉, 林应时. 大茵陈蒿丸对慢性肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 9(11): 98-99
- [22] 曾凡波, 晏菊皎, 万波等. 鳖甲煎丸药理学研究[J]. 中成药, 2002, 24(7): 529-532
- [23] 陈廷玉, 卢春风, 清云等. 茵陈蒿汤对实验性肝纤维化大鼠肝细胞的保护作用及超微结构观察[J]. 黑龙江医药科学, 2004, 27(1): 11-12
- [24] 马晓峰, 刘恩顺, 高岚. 大茵陈蒿汤对小鼠实验性肝纤维化的防治作用研究[J]. 中医药学报, 2004, 22(1): 170-171
- [25] 刘平, 吴定中, 刘成海等. 扶正化瘀中药复方促进 CCl₄ 大鼠肝纤维化逆转的配伍机理研究[J]. 上海中医药大学学报, 2002, 16(1): 37-41
- [26] 马红, 王宝恩. 复方 861 对大鼠肝星状细胞增殖及胶原合成的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1998, 3(3): 172-174
- [27] 陈文慧. 福尔肝 6 号对肝星状细胞增殖的影响[J]. 云南中医学院学报, 2001, 24(4): 11-12

(收稿日期: 2005-12-08)