

近 5 年来肝纤维化中医证治用药规律的文献研究

刘鸣昊,薛博瑜*

(南京中医药大学,南京 210046)

[摘要] 目的:探索肝纤维化的用药规律,以期为该病的中医临床处方用药提供借鉴。方法:通过文献的整理研究,将符合纳入标准和排除标准的 101 篇肝纤维化证治文献中的药物进行分类,用统计软件进行描述性统计。结果:治疗肝纤维化使用频率较高的药物分别是丹参、黄芪、柴胡、白术,如果按归类则补虚药使用频率最高,其次为活血化瘀药。结论:肝纤维化的用药有着自身的规律和特点,治疗肝纤维化的过程中,在遵循中医辨证论治的前提下,应当重视对补虚药和活血化瘀药的使用。同时,一些已经被证实有抗肝纤维化作用的单味中药的加入,能更有效的治疗肝纤维化这一病症。

[关键词] 肝纤维化;中药;用药规律

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0279-04

To Explore Chinese Medicine Regularity on Hepatic Fibrosis in Last Five Years

LIU Ming-hao, XUE Bo-yu*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the Chinese medicine for hepatic fibrosis's regularity and provide the prescription of Chinese medicine for hepatic fibrosis. **Method:** Through arranging and researching, we classify the drugs in 101 congruous literature of hepatic fibrosis and use statistical software to describe statistics. **Result:** The most frequently used Chinese medicine for the treatment of hepatic fibrosis are Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Astragali, Radix Bupleuri, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae. According to frequency of classified Chinese medicine, the first place is Buxu drugs and the second place is Huoxue drugs. **Conclusion:** The Chinese medicine treat for hepatic fibrosis have its own laws and characteristics. In the treatment of hepatic fibrosis, attention should be paid to the using of Buxu drugs and Huoxue drugs. Meanwhile, joining some drugs which have been shown to have anti-fibrosis facts will have more effective treatment for hepatic fibrosis.

[Key words] hepatic fibrosis; Chinese medicine; regularity

肝纤维化(hepatic fibrosis)是肝细胞发生坏死或炎症时,肝内纤维结缔组织增生过多而降解减少的病理过程。若肝

损伤持续,特别是发生“桥接坏死”后,引起肝小叶网状纤维结构塌陷,随后纤维增生、改建,不能恢复为正常肝小叶结构,肝细胞再生会形成“假小叶”及结节形成,即肝硬化。肝纤维化是慢性肝病最常见的重要病理过程。随着分子生物学、基因工程技术的发展与应用,有关肝纤维化发病机制的研究已有较多积累,已明确肝星状细胞是肝纤维化的核心和关键,目前正着力于信号转导机制的深入研究。但鉴于慢性肝病机理的复杂性、病人体质的多样性、抗病毒治疗的局限性等原因,对于慢性肝病肝纤维化的治疗,仍缺乏较为理想、全面、可靠、有效的治疗手段及药物。近年来祖国医学以辨证论治与整体观念为指导,在该病的防治方面取得了可喜的成绩,已显示出独特的治疗优势。实践证明,一些中药复方

[收稿日期] 20110326(001)

[基金项目] 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项(2008ZX10005-009);南京中医药大学中医江苏优势学科项目

[第一作者] 刘鸣昊,在读博士,从事肝胆病的中医研究,Tel: 18602559683, E-mail: liumh015@ yahoo. com. cn

[通讯作者] *薛博瑜,教授,主任医师,博士生导师,从事肝胆病的中医临床与教学工作, Tel: 13809037933, E-mail: xueboyu9502@sina. com

或单方对肝纤维化确有疗效,且毒副作用较小。本研究借鉴循证医学和流行病学的研究思路和方法,以近 5 年来肝纤维化相关中医文献为对象,以中医处方用药频次为切入点,探索肝纤维化的用药规律,以期为该病的中医临床处方用药提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源 中国期刊全文数据库(CNKI)2006~2010 年肝纤维化中医证治研究相关文献。

1.2 选择标准

1.2.1 纳入标准 有关中医或中西医结合治疗肝纤维化,涉及处方用药的各种临床研究文献,包括病历报告、病例分析、病例对照实验、专方专药的研究等,文献须有明确的药物组成。

1.2.2 排除标准 理论探讨,无临床报道文献;文献中没有明确的药物组成或仅提供部分药物组成;一稿多投或同一研究从不同角度发表的多篇文章,只取其中 1 篇药物组成完整的,其余不计。

1.3 方法

1.3.1 文献检索方法 以中国期刊全文数据库(CNKI)为主库,检索年限为 2006~2010 年,检索词为“肝纤维化”。

1.3.2 中药名称规范化方法 对文献中同一味药物但是采用了不同名称者,依照《中药学》为标准予以规范。

1.3.3 统计学方法 用 Excel 建立数据库,用 SPSS 统计软件进行频数计算。

2 结果与分析

2.1 文献检索结果 从上述数据库中检索出相关文章后通过全文阅读,参照纳入标准和排除标准,最终有 101 篇目标文献入选。

2.2 文献中所用中药概况 101 篇文章所用以治疗肝纤维化的中药共计 170 味,根据《中药学》中各论的分类原则,分别为解表药 3 种,清热药 9 种,祛湿药 1 种,化湿药 2 种,理气药 5 种,消食药 4 种,止血药 3 种,活血化瘀药 12 种,化痰止咳平喘药 2 种,平肝息风药 4 种,补虚药 20 种,收涩药 2 种,泻下药 1 种,利水渗湿药 8 种,安神药 1 种,共使用药物 914 次(出现频率在 3 次以下的药物不纳入本统计)其中使用频率较高的药物分别是丹参 71 次(使用频率 7.7%),黄芪 56 次(使用频率 6.1%),柴胡 49 次(使用频率 5.3%),白术 40 次(使用频率 4.3%)。如果按归类则补虚药使用频率最高为 33.6%,其次为活血化瘀药 23.9%。见表 1。

3 讨论

3.1 中医学无肝纤维化病名的记载,现代多数医家认为该病以胁部胀痛、黄疸、肋下积块等为主要临床表现,具有中医“瘀血”或“癥积痞块”的特征,故可归属于胁痛、黄疸、积聚等病的范畴。湿热疫毒入侵和正气不足是其主要病因,肝血瘀阻是病理基础。毒、瘀、痰、虚的病理因素相互滋生,而表现为“湿-热-毒-瘀-虚”的病理过程。本病属本虚标实之证,病位在肝,与脾肾密切相关。肝病迁延日久,疫邪黏滞难化,

表 1 治疗肝纤维化的中药和分类药物使用频率

分类	次数	频率/%	单味药物	次数	频率/%			
解表药	56	6.1	桂枝	3	0.3			
			葛根	4	0.4			
			柴胡	49	5.3			
			重楼	3	0.3			
			败酱草	3	0.3			
			板蓝根	3	0.3			
清热药	80	8.8	水牛角	4	0.4			
			半枝莲	4	0.4			
			生地黄	6	0.7			
			丹皮	8	0.8			
			白花蛇舌草	20	2.1			
			赤芍	29	3.2			
			祛湿药	4	0.4	防己	4	0.4
			化湿药	7	0.7	砂仁	3	0.3
						苍术	4	0.4
						香附	5	0.5
理气药	37	4.0	陈皮	6	0.7			
			枳实	6	0.7			
			木香	6	0.7			
			枳壳	14	1.5			
			消食药	32	3.5	神曲	4	0.4
						麦芽	5	0.5
						鸡内金	9	0.9
						山楂	14	1.5
			止血药	10	1.0	旱莲草	3	0.3
						三七(田七)	3	0.3
茜草	4	0.4						
活血化瘀药	218	23.8				姜黄	5	0.5
			泽兰	6	0.7			
			三棱	8	0.8			
			红花	9	0.9			
			土鳖虫	10	1.0			
			水蛭	14	1.5			
			穿山甲(甲珠)	15	1.6			
			川芎	16	1.7			
			桃仁	18	1.9			
			莪术	18	1.9			
化痰止咳平喘药	11	1.2	郁金	28	3.0			
			丹参	71	7.7			
			海藻	5	0.5			
			半夏	6	0.7			
平肝息风药	29	3.1	僵蚕	3	0.3			
			蜈蚣	5	0.5			
			地龙	6	0.7			
			牡蛎	15	1.6			
补虚药	307	33.5	西洋参	3	0.3			
			紫河车	4	0.4			

续表1

分类	次数	频率/%	单味药物	次数	频率/%
			绞股蓝	4	0.4
			龟甲	4	0.4
			菟丝子	5	0.5
			熟地黄	5	0.5
			首乌	5	0.5
			枸杞子	6	0.7
			女贞子	6	0.7
			山药	7	0.8
			冬虫夏草	7	0.8
			制甘草	9	0.9
			党参	13	1.4
			制鳖甲	16	1.7
			甘草	19	2.0
			白芍	29	3.2
			当归	33	3.6
			鳖甲	36	3.9
			白术	40	4.3
			黄芪	56	6.1
收涩药	14	1.5	山茱萸	4	0.4
			五味子	10	1.0
泻下药	17	1.8	大黄	17	1.8
利水渗湿药	87	9.5	薏苡仁	3	0.3
			猪苓	3	0.3
			金钱草	3	0.3
			垂盆草	6	0.7
			泽泻	13	1.4
			茵陈	17	1.8
			虎杖	17	1.8
			茯苓	25	2.7
安神药	5	0.5	灵芝	5	0.5

最易碍气,以致肝气郁滞,疏泄失司。或邪内伏日久,阴血暗耗,肝无所藏;或邪从热化,医者滥用苦燥,而更伤津液,以致邪入下焦,肝肾阴竭;或寒湿内困,日久亦可化燥伤阴,故治疗时应注意疏肝养阴。肝纤维化以湿热疫毒为主,临床表现多见湿热之象,但不可忽略脾肾阳虚之候。肾者,生命之本,主藏精,五脏六腑有病均可及肾。统计结果中补虚药占所有用药中最大比例(频率33.5%),各位医家均重视补益正虚因素。

3.2 瘀血是病理产物,也是加重病变进展的主要因素。肝气郁滞,血行不畅;阴血亏虚,经脉不充,而成血瘀之证。近年研究认为,血瘀证的程度与肝纤维化之间呈相关关系,血瘀证存在于慢性肝病整个过程。临床上血瘀表现的轻重,一定程度上反映肝纤维化的程度,治疗中当重视活血^[1]。活血化瘀、软坚散结法已被广泛应用,作为抗肝纤维化的基本治法。活血化瘀药所占比例达到第2位(频率23.9%)。

3.3 单味药物使用

3.3.1 丹参在本研究中出现71次,所占单味药物比例为7.7%。现代药理试验证明,丹参具有改善微循环障碍,抗炎、抗凝、抗氧化等作用。胡晓文^[2]以大剂量复方丹参注射液治疗肝纤维化,结果表明该药具有良好的抗肝纤维化作用。叶红军等^[3]研究结果显示,丹参注射液可减轻人血清白蛋白(HSA)造成的肝细胞损伤,可以终止肝细胞免疫损伤诱发肝纤维化的启动因素。另外,丹参的抗肝纤维化机制还与其能减少纤维连接蛋白(FN)和层粘连蛋白(LN)的产生、防止肝窦毛细血管化^[4]及抗氧化作用^[5-6]有关。

3.3.2 黄芪在本研究出现56次,占单味药物比例为6.1%,黄芪的主要活性成分为二羟基二甲氧基异黄酮、熊竹酮、葡萄糖醛酸等。马红等^[7]实验发现黄芪可使免疫损伤性肝纤维化大鼠的肝纤维化程度及超微结构的病理改变明显减轻,减少总胶原特别是I, III, V型胶原在肝内的沉积,而且随着疗程的延长,作用更明显。

3.3.3 柴胡在本次研究出现49次,占单味药物比例为5.3%,柴胡的主要活性成分是柴胡皂苷(saikosaponins, SS),根据化学结构不同分为SSa, SSb124, SSc, SSd, SSe, SSf, SSh等单体成分,其中以SSa, SSc, SSd的含量最高。有实验发现加入SS后,肝星状细胞的DNA合成降低,³H-脯氨酸掺入量均不同程度下降,肝星状细胞内I型胶原含量明显减少,表明SS具有直接抑制肝星状细胞激活及其合成细胞外基质的能力^[8]。另有研究报道,实验大鼠肝纤维化模型给予SSd干预治疗,大鼠体内肝纤维化标志物IV型胶原的水平显著下降,肝纤维化程度改善,肝脏胶原沉积面积明显减少,推测SSd减轻肝纤维化的程度可能和它调节胶原沉积,抑制肝星状细胞活化作用有关^[9]。

肝纤维化的用药有着自身的规律和特点,在治疗肝纤维化的过程中,应当重视对补虚药和活血化瘀药的使用。同时,可以适当加入一些使用频率较高、已经被证实有抗肝纤维化的单味中药。但是在肝纤维化临床诊疗过程中,应时刻把握辨证论治这一中医治疗的基本原则,在该前提下进行方药的加减变化,以得到预期的疗效。本研究结果也可作为治疗肝纤维化的中药新复方的配伍和组方参考,有助于新药的研发。

然而,本研究仍存在不足之处。首先,由于社会知识产权以及药物专利问题的存在,部分临床文献报道存在侧重报道疗效、缺乏报道详细药物组成的问题,导致此类文献被排除在本研究之外,使本研究缺乏一定的准确性;其次,由于缺乏公认和统一的肝纤维化用药临证分类标准,本研究所采用的中药分类以《中药学》为准,所用的药物功能分类可能与临床中该药的实际功用不符。因此,对肝纤维化药证对应规律的研究、肝纤维化用药临证分类标准的建立以及基于本研究的新药的研发研究将是我们下一步工作的重点。

[参考文献]

[1] 王宝珍,刘成.慢性乙型肝炎肝纤维化肝血瘀阻与病理

中药指纹图谱相似度计算方法探析

关洪月^{1,2}, 李林^{1,2}, 刘晓^{1,2}, 殷放宙^{1,2}, 蔡宝昌^{1,2,3*}

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210046; 2. 南京中医药大学国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 南京 210029; 3. 南京海昌中药集团, 南京 210061)

[摘要] 通过检索 CNKI, SCIENCE DIRECT 数据库, 对近年来出现的中药指纹图谱相似度计算方法进行收集和整理, 筛选出 20 篇相关文献, 共总结出 9 种相似度计算方法, 包括峰重叠率法 (Nei 系数法) 和峰重叠率与共有峰强度结合法 (改进 Nei 系数法)、距离系数法、相关系数和夹角余弦法以及在此基础上作出的改进的其他 6 种方法。通过分析, 各种方法均有各自的优点和缺点, 并分析其各自的特点和不足在实际应用过程中应根据需要, 以便在实际应用过程中采用恰当的相似度评价方法, 使指纹图谱技术更好地应用于中药质量控制。

[关键词] 中药; 指纹图谱; 相似度; 计算方法

[中图分类号] R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0282-06

Study on Similarity Algorithm of Traditional Chinese Medicine Fingerprints

GUAN Hong-yue^{1,2}, LI Lin^{1,2}, LIU Xiao^{1,2}, YIN Fang-zhou^{1,2}, CAI Bao-chang^{1,2,3*}

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 3. Nanjing Haichang Chinese Medicine Group Co. Ltd., Nanjing 210061, China)

[Abstract] To summarize the similarity algorithm methods used in the analysis of fingerprints for traditional Chinese medicine in recent years through CNKI, SCIENCE DIRECT database retrieval. Twenty articles were found and Ninene kinds of similarity calculation methods were summed up including Nei coefficient and Improved Nei

[收稿日期] 20110309(007)

[基金项目] 国家科技部重大专项(2009ZX09308-004)

[第一作者] 关洪月, 在读硕士, 从事中药指纹图谱研究, Tel:025-86798281, E-mail: guanhongyue2099@163.com

[通讯作者] * 蔡宝昌, Tel:025-85811112, E-mail: becai@126.com

关系的探讨[J]. 中国中医药科技, 2003, 10(2): 65.

[2] 胡晓文. 大剂量复方丹参注射液抗肝纤维化作用临床观察[J]. 甘肃中医学院学报, 1996, 13(1): 24.

[3] 叶红军. 丹参和白细胞介素 2 防治大鼠免疫性肝纤维化的实验研究[J]. 中华消化杂志, 1994, 14(5): 266.

[4] 马学惠. 丹参对实验性肝硬化细胞外基质影响的免疫组化观察[J]. 肝脏病杂志, 1994, 2(2): 79.

[5] 杨卫东. 丹参的氧自由基清除作用[J]. 中国药理学通报, 1990, 2: 118.

[6] 和水祥. 丹参对培养人胚肝细胞胶原合成的影响[J].

中国医学科学院学报, 1996, 18(1): 70.

[7] 马红. 黄芪对免疫损伤性肝纤维化大鼠的治疗作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 1997, 7(1): 32.

[8] 何燕, 胡志峰, 李平, 等. 柴胡皂苷抗肝纤维化大鼠脂质过氧化作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 915.

[9] 陈爽, 贲长恩, 杨美娟, 等. 柴胡皂甙对肝细胞增殖及基质合成的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(5): 21.

[责任编辑 邹晓翠]