

• 药理 •

下瘀血汤防治肝硬化的实验研究

钦丹萍¹, 蒋挺英², 韩建新¹, 许志良¹, 郑土成¹

(1 浙江省中医院, 杭州 310006; 2 杭州医学放射免疫中心, 杭州 310000)

摘要:用 CCl₄ 诱导 SD 大鼠发生肝硬化, 观察下瘀血汤的防治作用。结果显示: 下瘀血汤具有抗肝纤维化、防治肝硬化的作用, 其作用程度相似于秋水仙碱, 与秋水仙碱比较, 突出的优点是能明显提高大鼠的生存质量, 增加体重, 显著降低死亡率, 同时, 在保护肝功能、抗肝细胞损伤方面也优于秋水仙碱。

关键词: 下瘀血汤; 肝硬化; 秋水仙碱; 生存质量; 死亡率

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(1999)06-0019-03

Experimental Study of Decoction for Removing Blood Stasis (Xiayuxue tang) on the Prevention and Treatment of Hepatocirrhosis

QIN Dan-ping, JIANG Ting-ying, HAN Jian-xin, XU Zhi-liang, ZHENG Tu-cheng
(Zhejiang Hospital of TCM, Hangzhou 310006)

Abstract: An animal model of hepatocirrhosis was induced by CCl₄ in SD rats. The effect of Decoction for Removing Blood Stasis (DRBS) was investigated in this model. The result showed that DRBS has an action for the prevention and cure of fibrosis of liver and hepatocirrhosis. The degree of the effect was similar to that of colchicine. Compared with colchicine, the advantage of DRBS was that it could significantly improve the life quality, increase the body weight and obviously decrease the mortality. In addition, the effect of DRBS was better than colchicine on protection of liver function and prevention against hepatic injury.

Key words: Decoction for Removing Blood Stasis, hepatocirrhosis, colchicine, life quality, mortality

下瘀血汤载于《金匱要略》中, 该方由大黄、桃仁、蟅虫 3 味药组成, 功能破血逐瘀, 《金匱要略》中用于治疗产后瘀血内结腹痛。近代名医姜春华教授临床上用该方治疗肝硬化获得疗效^[1]。为了明确该方的作用, 对下瘀血汤进行了防治肝硬化的实验研究, 结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 动物 SD 雄性大鼠 71 只, 由浙江省医科院动物中心提供, 平均体重 200.6g, 随机分成中药组 ($n=20$) 西药组 ($n=20$) 对照组 ($n=23$) 正常组 ($n=8$)。

1.2 药物制备 下瘀血汤由生大黄、桃仁、蟅虫组成, 全部药材由浙江省中医院中药房

提供, 每味药剂量均等, 由中药制剂室制备成含生药 2g/ml 溶液。秋水仙碱为 Laboratories Houde 公司出品, 批号为 198809, 用生理盐水配成 0.01mg/ml 溶液, 均置 4℃ 冰箱中备用。

1.3 造模方法 在大鼠双侧下腹区交替皮下注射 50% CCl₄ 菜子油溶液, 剂量 0.3ml/100g 体重, 每周二、六各 1 次, 共注射 14 次, 同时每日以 5% 乙醇代水饮用, 于造模 52d 后, 摘眼球采血, 随后取材(肝脏)。分析纯 CCl₄ 由宜兴市化学试剂三厂生产, 批号 960123。

1.4 方法 对照组按上述方法造模不给药物。中、西药组造模方法同上, 在造模的同时,

中药组每日灌胃 1ml/100g 体重中药;西药组每日灌胃 0.01mg/100g 体重秋水仙碱。正常组不造模正常饲养。

1.5 观察项目 ①一般项目:体重,死亡率。②血生化指标:ALT(谷丙转氨酶)、 γ -GT(γ -谷氨酰转肽酶)、A(白蛋白)。试剂由 Beckman 公司提供。由 C×40ELTA 自动生化分析仪测定。③肝纤维化指标:血IV-C(IV型胶原)、HA(透明质酸酶)。采用放射免疫分析法测定,试剂由上海海军医学研究所提供,批号 9707。④病理观察:(1)肝脏大体观(2)取肝左叶 3mm 厚组织一块,常规石蜡包埋切片,HE 染色,显微镜观察。

1.6 计量用 t 检验,计数用 χ^2 检验,等级资

表 1 不同时期各组大鼠体重及死亡情况比较($\bar{x} \pm s$)

时间 d	中药组		西药组		对照组		正常组	
	体重(g)	死亡数/n	体重(g)	死亡数/n	体重(g)	死亡数/n	体重(g)	死亡数/n
0	201.2±6.8	0/20	201.2±7.6	0/20	199.9±8.0	0/23	200.0±2.1	0/8
10	206.3±7.6	1/20	198.0±13.9	3/20	194.9±16.7	8/23	254.6±20.3	0/8
20	210.2±23.4	2/20	202.6±16.4	5/20	189.5±18.6	8/23	285.5±23.2	0/8
30	225.0±20.5	2/20	207.4±31.0	8/20	192.4±49.2	9/23	308.4±26.5	0/8
40	226.8±17.9	3/20	209.2±19.4	11/20	204.6±13.0	12/23	326.0±28.7	0/8
51	242.2±13.9 ^Δ	4/20 ^{*ΔΔ}	215.4±38.1	11/20	217.7±15.9	16/23	352.9±30.6	0/8

与西药组比 * P < 0.05, 与对照组比^ΔP < 0.05, ^{ΔΔ}P < 0.01; 以下表同

2.2 各组大鼠血生化指标比较 γ -GT、ALT 值中、西药组均低于对照组, γ -GT 值中、西药组之间无差异,但 ALT 值有差异,白蛋白含量中药组接近正常组,高于西药组、对照组。其中以对照组含量最低。见表 2。

表 2 各组大鼠血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

n	ALT(IU/L)	A(g/L)	γ -GT(IU/L)
中药组 16	360.67±45.72 ^{*ΔΔ}	43.77±4.98 ^{*ΔΔ}	10.14±5.63 ^Δ
西药组 9	457.43±48.43	38.93±3.67	9.35±5.21
对照组 7	546.86±63.17	33.60±3.05	17.71±8.76
正常组 8	59.29±8.54 ^{ΔΔ}	47.43±1.82 ^{ΔΔ}	1.13±0.60 ^{ΔΔ}

2.3 各组大鼠血肝纤维化指标比较 血IV-C、HA 含量中、西药组无差异,但明显低于对照组。见表 3。

料用秩和检验。

2 结果

2.1 不同时期各组大鼠体重及死亡情况比较 从表 1 中可看出对照组,西药组均经历了在造模开始时体重下降,然后缓慢上升的过程,西药组体重上升出现在造模第 20d 后,对照组开始于第 40d 后。而中药组体重一直呈上升状态,中药组体重明显高于西药组、对照组。在实验过程中,对照组、西药组均可见极度消瘦、面目浮肿、行动迟缓的大鼠,最后均死亡。除正常组外,各组均有大鼠死亡。但中药组在实验各阶段及实验结束时死亡率均明显低于对照组和西药组。

表 3 各组大鼠血肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

n	HA(ng/ml)	IV-C(ng/ml)
中药组 16	368.10±58.86 ^Δ	30.86±7.43 ^Δ
西药组 9	370.44±59.73 ^Δ	29.03±7.29 ^Δ
对照组 7	465.00±61.69	41.68±8.13
正常组 8	90.41±27.72 ^{ΔΔ}	22.10±4.78 ^{ΔΔ}

2.4 各组大鼠肝脏大体观及显微镜 对照组肝表面颗粒状结节,呈散在或弥漫性分布,结节多呈灰白色,最大直径为 0.8cm,边缘不规则,表面血管扩张,脑回样改变明显。显微镜观察肝脏已形成硬化,整个肝脏分布着大小不等的假小叶,多数为再生性假小叶,肝内脂变坏死严重,可见嗜酸小体,坏死呈点状,灶状坏死,部分呈片状坏死,见有炎细胞浸润。

西药组肝表面稍显粗糙,有的可见小颗粒结节,呈灰白边,多为散在分布,最大直径为0.2cm,边缘多规则,部分肝脑回样改变,程度较轻。显微观察肝脏以纤维化改变为主,少数假小叶形成,假小叶以分割正常肝小叶的假小叶多见,脂变坏死较明显,可见嗜酸小体,以点状、灶状坏死多见,少见片状坏死。见有炎细胞浸润。中药组肝脏大体观基本同西药组,所见的灰白色结节最大为0.1cm,显微观察病理改变状况同西药组相似,但脂变坏死轻。参照有关文献肝纤维化分级法^[2],各组肝纤维化及肝硬化形成情况见表4。

表4 显微观察各组肝纤维化及肝硬化形成情况[#]

	n	0	I	II	III
中药组	16	0	6	8	2 [△]
西药组	9	0	3	5	1
对照组	7	0	0	0	7
正常组	8	8	0	0	0

与对照组比较[△] $P < 0.05$

[#] 0级:无纤维增生。I级:汇管区或中央静脉周围纤维轻度增生。II级:纤维增生明显,有分隔趋势。III级:假小叶形成、有肯定的肝硬化。

3 讨论

3.1 从上述结果中可以看出下瘀血汤能防止肝硬化形成,与对照组比较,表现为HA、IV-C含量低,肝纤维化程度轻,且所形成的肝硬化主要表现为分割的假小叶,呈早期肝硬化改变^[3],其抗肝纤维化,防止肝硬化的程度相似于秋水仙碱。在CCl₄所致的肝损伤中,I、III、IV型胶原在纤维化间隔和门静脉区增多^[4],本实验中药组IV-C含量明显低于对照组,组织学上肝脏纤维化及肝硬化程度低,提示下瘀血汤对胶原代谢具有干扰作用,这种作用可能是其防止肝硬化的机制之一。

3.2 中、西药组抗肝纤维化程度相近,但在整个实验期中,中药组大鼠死亡率明显低于西药组,体重持续正增长,而西药组体重曾一度负增长,并可见到极度消瘦,面目浮肿,行动迟缓的大鼠,提示下瘀血汤的优势之一是

提高生存质量,显著降低死亡率。在实验指标上,与西药组比,中药组ALT水平较低,而白蛋白含量较高,提示下瘀血汤的另一种优势是能保护肝细胞功能,抗肝细胞损伤。这种优势也可能是中药组大鼠死亡率低,体重增加明显的原因之一。中西药对比,提示我们在工作中不仅要注意改善局部病灶(肝硬化),同时要注重整体状况的提高。

3.3 下瘀血汤原用于治疗产后瘀血内结腹痛,也用于治疗经水不利,剂型服法为蜜丸、酒煮服,炼蜜为丸是取其缓下之意,酒煮是引药入血,使瘀血排出体外^[5]。肝硬化属中医肝积、鼓胀一类疾病,与妇人疾病均有瘀血之病机,然病因病位不相同,其中肝硬化成因又多与酒湿相关,故临证用药,改作煎剂,而其破血逐瘀之功效不变。下瘀血汤中3味药原方剂量为大黄三两、桃红二十枚,廙虫二十枚,全国高等院校教材《方剂学》标注为同等剂量,均为9g^[6]。姜春华教授3味药也均用作9g煎服^[1]。故本实验用药也以各药同等剂量处方制剂。

致谢:整个实验过程,得到浙江中医学院万晨旭,解放军九八医院马毅强同志的帮助,谨致谢意。

参考文献:

- [1] 中医研究院中医研究生班整理. 中医专题讲座选[C]. 北京:人民卫生出版社,1983.40~61
- [2] 王宝恩,王志富,殷蔚萸,等. 实验性免疫性肝纤维化模型的研究[J]. 中华医学杂志,1989,69(9):503
- [3] 梁扩寰. 肝脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社,1995.345
- [4] 王宝恩. 肝脏病学新进展——基础与临床[M]. 北京:北京出版社,1996.164
- [5] 刘渡舟,苏宝刚,庞鹤. 金匱要略论解[M]. 天津:科学技术出版社,1984.226
- [6] 许济群. 方剂学[M]. 上海:科学技术出版社,1985.147 (收稿日期:1998-08-21)