

- 肌细胞钙电流和游离钙离子浓度的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(19): 221-223
- 5 王玉英, 程何祥, 张殿新, 等. Ang II 对人心房细胞内游离钙浓度的影响及大蒜素的拮抗作用[J]. 心电学杂志, 2005, 24(2): 84-86
- 6 聂晓敏, 周玉杰, 李艳芳, 等. 二烯丙基三硫化物涂层支架对冠状动脉损伤后内皮结构和功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(16): 1125-1128
- 7 Mousa A S, Mousa S A. Anti-angiogenesis efficacy of the garlic ingredient allicin and antioxidants: role of nitric oxide and p53[J]. Nutr Cancer, 2005, 53(1): 104-110
- 8 Chang H P, Chen Y H. Differential effects of organosulfur compounds from garlic oil on nitric oxide and prostaglandin E2 in stimulated macrophages[J]. Nutrition, 2005, 21(4): 530-536
- 9 吴琦, 李志强, 崔忠慧, 等. 大蒜素对金属基质蛋白酶表达的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2009, 30(2): 3-6
- 10 汪燕, 史载祥. 大蒜素长循环脂质体对缺血再灌注大鼠心肌中性粒细胞浸润的影响[J]. 北京中医, 2007, 26(7): 450-452
- 11 孙萍, 邓树海, 于维萍. PEG 修饰大蒜素长循环脂质体的制备工艺研究[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(5): 415-417
- 12 徐巍, 邓树海, 李艳辉. 大蒜素聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的制备工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(6): 448-451
- 13 张志勉, 杨晓云, 邓树海, 等. 大蒜素纳米粒抑制原位移植性肝癌生长的实验研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2007, 45(4): 369-372
- 14 唐辉, 陈坚. 蒜氨酸及其相关活性组分的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(6): 441-446
- 15 孙桂琳, 王红丽, 苟萍, 等. 大蒜中生理活性物质对致病细菌的体外抑制作用[J]. 生物技术, 2008, 18(3): 59-61
- 16 黄洪勇, 崔利娜, 唐辉, 等. 蒜氨酸原料药的理化性质和稳定性研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 879-881
- 17 曹红, 袁耀佐, 陈坚. 大蒜素酶/蒜氨酸催化动力学及临床应用研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1659-1661
- 18 Jane E Lancaster, Martin L Shaw, Meeghan D, et al. A Novel Alliinase from Onion Roots. Biochemical Characterization and cDNA Cloning[J]. Plant Physiology, 2000, 122(4): 1269-1280
- 19 T Manabe, A Hasumi, M Sugiyama, et al. Alliinase[S-alk(en)yl-L-cysteine sulfoxide lyase] from Allium tuberosum (Chinese chive)——purification, Localization, cDNA cloning and heterologous functional expression[J]. Eur J Biochem. Oct 1998, 257(1): 21-30
- 20 陈婷. 大蒜素致过敏性休克 1 例[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(3): 404
- 21 李寅颖, 马喜娟, 范亮, 等. 大蒜素不良反应致皮肤坏死 1 例[J]. 西南国防医药, 2010, 20(4): 428
- 22 苏敏君. 大蒜素胶囊致不良反应 1 例[J]. 抗感染药学, 2010, 7(2): 89
- 23 王新, 邹建明, 吴苏宁. 口服大蒜素引起急性多形性红斑[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(5): 366

(收稿: 2010-10-09)

原发性胆汁性肝硬化中医药研究进展

宣 磊 董振华

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性进展性自身免疫病,因肝内长期、持续性的胆汁淤积,引起肝脏纤维化、肝硬化并最终导致肝衰竭,其发生和发展与环境因素及个体易感性密切相关^[1]。流行病学调查表明,本病人群发病率为每年 4~30 例/万,死亡者占肝硬化死亡总数的 1.6%~2%^[2,3];患者 90% 以上为 35~65 岁的女性。PBC 起病隐匿,早期常常无明显症状,部分患者到已达肝功能失代偿期时才就诊,因而预后较差。随着医学免疫学的发展和对本病认识水平的提高,我国对 PBC 的检出率不断上升,而治疗仍存在着难点。近年

来应用中医药治疗报道逐年增多,取得了一定疗效,现综述如下。

一、病因病机的认识

中医古籍中无 PBC 的病名,现代医家多依据病程的不同阶段将其分别归属于“皮肤瘙痒”、“黄疸”、“胁痛”、“臌胀”、“积聚”、“水肿”、“血证”、“虚劳”等范畴。本病多见于中年女性,此年龄段的女性,阴精大亏,机体阴阳失衡;当感受外邪,或内伤劳倦,或情志不畅时,则易耗伤阴液,导致水不涵木,肝肾阴虚。PBC 的发病重要一点还与先天禀赋不足,或病久耗伤正气有关。李林等^[4]认为本病多属气血瘀滞,血瘀而使胆汁不通畅,而血瘀又发自气滞,黄疸是瘀久化火的结果。黄峰等^[5]也认为其病机以气虚血瘀为主,治宜益气补虚、活血通络,这和祖国医学中久病多虚,久病多瘀,久病入络的理论一致。蒋健等^[6]认

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院中医科

通讯作者:董振华,教授,硕士生导师,电子信箱:pumedzh@yahoo.

com.cn

为 PBC 病程较长,虽有挟湿、挟热、挟毒、挟瘀的实证病变,但脏腑气血阴阳的虚损突出,常见到不同程度的肝、脾、肾等多种脏腑及其气血阴阳虚损的表现,即存在“虚劳”的表现,病位主要在肝脾肾三脏。肾主骨,肝主筋,肝肾精血不足,筋骨失去濡养,故患者多骨节疼痛、腰膝酸软、发枯齿摇、经水早闭、目涩口干。脾主运化,脾主肌肉,脾气充盛则转化水谷精微,滋养肌肉,脾虚则纳少便溏,积湿成水,腹胀足肿,久之则乏力倦怠,萎黄神疲。肝主疏泄,与胆腑互为表里,烦劳则肝失条达,气滞导致血瘀,胆失疏泄则湿热熏蒸导致黄疸。故本病产生的关键是正气亏损,脏腑功能失调;病机特点是虚实夹杂、本虚标实。

二、辨证论治的研究

苏经格^[7]通过对 30 例 PBC 患者的中医辨证分析,总结出肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、瘀血阻络、湿热中阻 5 个类型,并发现各证型互有兼夹,但以瘀血阻络最多见,其次为肝肾阴虚和肝郁脾虚,单一的肝郁脾虚型和肝肾阴虚型或两型并存者常见于疾病早期,病情轻,多处于肝内小胆管炎阶段;而瘀血阻络型常见于疾病的中后期,其中尤以瘀血阻络与肝肾阴虚或脾肾阳虚并见者病情最重,多已处于肝硬化失代偿期。蒋健等^[6]对 16 例患者进行中西医结合治疗,16 例除均服用熊去氧胆酸外,辨证分型的发生依次为:①肝肾亏虚型(8 例)以六味地黄汤、知柏地黄汤或杞菊地黄汤化裁;②脾胃虚弱型(4 例)以参苓白术散、六君子汤化裁;③肝胆湿热型(3 例)以茵陈蒿汤、龙胆泻肝汤化裁。结果经中西药物治疗后,肝功能及症状、体征得到明显改善。杨静波等^[8]以中药辨证治疗 14 例 PBC 患者,肝肾阴虚型以六味地黄汤、知柏地黄汤、杞菊地黄汤合一贯煎化裁;肝郁脾虚型以柴胡疏肝散合四君子汤加减;肝胆湿热型以茵陈蒿汤或茵陈五苓散、甘露消毒丹化裁;瘀血阻络型以膈下逐瘀汤合六君子汤加减。对照组服熊去氧胆酸(UDCA)15mg/(kg·d),每日 3 次,治疗组在 UDCA 基础上,辨证应用中药,疗程 2~6 个月。结果治疗组 14 例全部有效,血清 ALP、 γ -GT 及 TBIL 均较治疗前有明显下降,总有效率占 100%;而对照组有效 9 例,无效 5 例,总有效率占 64.3% ($P<0.01$)。董振华等^[9]将 25 例 PBC 患者辨证分型为肝郁脾虚、脾胃气虚、湿热瘀血、肝肾阴虚 4 种,分型采用不同的方剂加减治疗,同时服熊去氧胆酸。治疗 3 个月,治疗前后患者肝功能各项指标(ALT、AST、ALP、GGT、TBIL)和 IgG 均明显改善($P<0.05$, $P<0.01$);显效 9 例,有效

10 例,总有效率 76%。李林等^[5]应用中西医结合治疗 32 例 PBC 患者,中药治疗组的 20 例分为清热利胆活血化瘀方组(茵陈、金钱草、茯苓各 30g,黄芩、栀子、香附、丹参、泽兰、鬼箭羽、山萸肉、鸡内金各 12g,黄柏、知母、桃仁、红花各 10g)和健脾补气养阴活血方组(黄芪、茯苓、金钱草各 30g,党参、鸡内金、白扁豆、泽兰、香附、丹参各 12g,白术、砂仁、当归、红花、远志各 10g,甘草 6g)两类。如黄疸、皮肤瘙痒明显者先服清热利胆活血化瘀方,服一段时间后出现乏力、腹胀或便溏等正气虚损现象者改用健脾补气养阴活血方,两方根据病情虚实轮换使用。西药对照组 12 例,口服泼尼松 30mg/d。结果经过 10 年的治疗随访观察,治疗组较激素对照组的疗效稳定,不良反应少,延长生存期。中药组 10 年以上存活 5 例;而激素组 10 年以上存活 1 例。

三、中医药辨病治疗

徐荣亮^[10]将 32 例 PBC 随机分为两组, A 组 18 例服中药方剂[柴胡、白芍、黑山栀、生大黄(后下)各 10g,茵陈、郁金、垂盆草、玄参、丹参各 15g], 1 剂/天; B 组 14 例服泼尼松 10 毫克/次, 3 次/天, 疗程 6 周后肝功能各项指标 A 组疗效明显好于 B 组($P<0.01$)。A 组未见明显的不良反应, B 组出现胃出血 2 例、骨质疏松 3 例。黄峰等^[6]应用补阳还五汤加味(黄芪、当归、川芎、桃仁、红花、赤芍、地龙、丝瓜络、桑枝、柴胡、茵陈)治疗 PBC 30 例,治疗组以上方加 UDCA;对照组 26 例单用 UDCA,疗程均 4 周。结果治疗组总有效率 80.67%;对照组总有效率 61.5%,差异具有显著性($P<0.05$)。常廷民等^[11]应用复方甘草酸苷联合茵栀黄注射液治疗 PBC,治疗组用复方甘草酸苷注射液和茵栀黄注射液静脉滴注,每日 1 次;对照组予口服熊去氧胆酸加茵栀黄注射液静脉滴注,疗程 4~6 周。结果治疗组总有效率 88.9%,对照组总有效率 66.7%,两组比较差异显著($P<0.05$)。生化指标如 ALT、AST、TBIL、ALP、GGT 两组治疗前后比较亦有显著差异($P<0.05$)。

四、中药疗效机制的探讨

PBC 治疗的重点是抑制异常的免疫反应,减轻淤积胆汁的毒性作用。中药独特的药理体现在对机体免疫系统的双向调节方面。中医理论认为 PBC 胆汁不通畅发自气滞血瘀,虽患者多正气已虚,但治疗不能单纯补益气血,同时需要行气活血通络,否则瘀久化火发为黄疸。药理实验证实,黄芪、当归益气补血调节机体免疫功能,有助于机体对自身抗原的耐受,

减轻免疫损伤^[12,13];桃仁、川芎、红花、赤芍等活血化瘀药可以改善微循环从而改变胆小管的纤维化及水肿,理气药有通透小胆管的作用;柴胡可疏肝、茵陈利胆退黄均促进肝脏对胆红素代谢;地龙、桑枝、丝瓜络寒凉通络,促进胆汁排泄,减轻肝内小胆管渐进性的破坏和炎症反应。其他一些单药研究也报道^[14]:茵陈、金钱草、郁金、生大黄促胆汁分泌;黑山栀降低血清胆红素水平;垂盆草、玄参降低肝酶;丹参有钙通道阻滞剂及抗氧自由基作用,并改善肝内微循环。

有学者试图从调节细胞因子水平入手改善 PBC 的病情。肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-2 代表 Th1(T 辅助淋巴细胞)细胞活性,如 IL-4、IL-10 代表 Th2 细胞活性,IL-4 和 IL-10 增加可阻止胆管损害和纤维化^[15,16]。治疗上应用外源性细胞因子易失活、价格昂贵,且大剂量易产生不良反应,通过中药诱生或抑制内源性细胞因子逐渐引起学者的重视,且日益显示出中药的独特优势,为临床用药提供了广阔的前景^[17]。张剑平等^[18]报道,生晒参、红参能够促使正常人外周血单核细胞(PBMC)高分泌 IFN(干扰素)- γ 、IL-2;黄芪可明显促进 PBMC 分泌 IL-2,并呈剂量依赖性双向调节作用。黄芪的主要有效成分黄芪多糖在体外可以诱生 IL-1,提高机体抗炎功能。白芍总苷对 IL-1、TNF、IFN 具有不同程度的诱生或促诱生作用。邢杰等^[19]报道大黄素和丹参素能显著抑制人巨噬细胞释放炎性细胞因子 IL-1、IL-5、IL-8、TNF;黄连素可抑制小鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-1、TNF- α ,抑制小鼠脾细胞产生 IL-2。

五、展 望

PBC 起病隐匿,尚无有效治疗办法,UDCA 对于早期患者有一定的疗效,而终末期只能采取肝移植的办法;临床和实验研究证实中西医结合治疗本病有一定的疗效。中医药应用整体观念对机体内环境的平衡进行调整,能缓解胆汁郁积,对肝内小胆管炎症有一定的作用;早期治疗可以改善 PBC 患者症状与体征,延缓疾病的进展,提高生命质量,且较之单纯用 UDCA 等西药疗效更好。

目前中医药治疗 PBC 的研究还存在一些问题值得关注:①对 PBC 的诊断仍不统一,有些医院不能做到规范诊断;②疗效标准的判定和疗程尚不严格,有待进一步改进;③对于 PBC 的中医辨证分型已有了一定认识,主要以肝肾阴虚、气血亏虚为本,湿热血瘀为标;易合并其他疾病如干燥综合征、桥本病等,因此

在辨证上趋于复杂化,证型不单一。以上问题有待于今后继续改进和完善。另外,临床积极开展细胞因子水平的监测,寻找 PBC 发病机制与中医辨证的关联及中药药理机制与细胞因子水平的相关性以进一步证实中医药对 PBC 的免疫调节作用是将来一个值得深入研究的切入点。

参考文献

- 1 李晓永,刘爱东,张岩明,等.原发性胆汁性肝硬化的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2007,16(31):4743-4746
- 2 魏嘉,高静,徐肇敏.原发性胆汁性肝硬化的研究进展研究进展[J].中华消化杂志,2003,23(10):623-624
- 3 任可,徐灿,金震东.熊去氧胆酸治疗胆汁性淤积性肝病研究进展[J].临床肝胆病杂志,2002,18(4):199-200
- 4 李林,钟德珍,钟德雄,等.中西医结合诊治胆汁性肝硬化 32 例临床观察[J].北京中医杂志,2002,21(5):287-288
- 5 黄峰,戴侃记,孙晓洁.补阳还五汤加味治疗原发性胆汁性肝硬化 30 例.陕西中医学院学报,2006,29(5):39-42
- 6 蒋健,何森.原发性胆汁性肝硬化的研究进展的中医证候特点及疗效分析[J].上海中医药大学学报,2003,17(3):15-17
- 7 苏经格.原发性胆汁性肝硬化的研究进展 30 例中医临床分析[J].中国医药学报,2003,18(7):445-446
- 8 杨静波,赵长普,李学慧.以中药为主辨证治疗原发性胆汁性肝硬化的研究进展 14 例[J].中医研究,2007,20(3):39
- 9 董振华,徐慧媛,齐贺彬.中西医结合治疗原发性胆汁性肝硬化 25 例[J].世界中西医结合杂志,2009,4(3):185-186
- 10 徐荣亮.中药方剂治疗原发性胆汁性肝硬化 32 例疗效观察[J].江西医药,2006,41(5):297-299
- 11 常廷民,韩宇,杨承汉.复方甘草酸苷联合茵栀黄治疗原发性胆汁性肝硬化临床分析[J].中国药物与临床,2005,5(10):800
- 12 黄峰,常占杰,刘凤莉,等.养木丹颗粒治疗慢性乙型肝炎气阴不足瘀毒型 57 例疗效观察[J].陕西中医学院学报,2001,24(6):44
- 13 徐晓梅,李冬梅.中西医结合治疗失代偿性肝硬化腹水 160 例[J].实用中医药杂志,2001,17(12):18
- 14 李国鑫.乌梅丸加减治疗胆汁性肝硬化继发肝肾综合征 2 例[J].山西中医,1997,13(1):26
- 15 汪群英,徐芸.原发性胆汁性肝硬化的研究进展患者治疗前后血清细胞因子变化及意义[J].现代预防医学,2008,35(1):200-201
- 16 Itah S, Matsuzaki Y, Kimura T, et al. Cytokine profile of liveinfiltrating CD+ Tcells separated from murine primary biliarycirrhosis-like hepatic lesions induced by graft-versus-host reaction[J]. Gastroenterol hepatol, 2000, 15(4):443-451
- 17 吴正正,黄秀榕,祁明信.中医药与细胞因子研究进展[J].中草药,2003,34(9):附 10-附 12
- 18 张剑平,陆蕴茹.生晒参与红参体外免疫增强的作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2000,16(5):387-388
- 19 邢杰,王淑芬.中药抗炎作用与细胞因子[J].中草药,2001,32(5):471-473

(收稿:2010-07-19)