

中药及其有效成分抗病毒性肝炎的研究概况

天津中医学院(300193) 聂侃*
国家医药管理局天津药物研究院 聂荣海

摘要 病毒性肝炎发病率呈上升趋势,严重威胁人类健康。本文概述近年来治疗病毒性肝炎的部分中药及其有效成分的药理作用和临床应用。

当前病毒性肝炎仍广泛流行于世界各地,且发病率呈上升趋势。病毒性肝炎的综合防治与人类的身体健康和劳动力的关系十分密切。我国用中草药治疗病毒性肝炎有着悠久的历史。现对这类中药及其有效成分概述如下。

1 苦味叶下珠

叶下珠 *Phyllanthus urinaria* L. 广泛分布于印度、泰国、菲律宾、关岛、美洲、非洲等地及我国长江流域和南方各省。近年来,国内外研究证实同属的植物苦味叶下珠 *P. amarus* 有较强的抗肝炎病毒、抗肝细胞损伤及预防肝癌的作用。苦味叶下珠在体外具有灭活HBsAg(乙型肝炎抗原)的能力^[1],同时具有抑制HBV(乙肝病毒)、WHV(土拨鼠肝炎病毒)及DHBV(鸭乙型肝炎病毒)等病毒DNA聚合酶活性的能力^[2]。动物实验表明:苦味叶下珠对WHV感染有较好的疗效。Blumberg等^[3]报告用苦味叶下珠对30只急性WHV感染的土拨鼠进行试验,其中24只血清中WHV标志明显下降或被清除,总有效率为80%。叶下珠对HBV感染的临床治疗效果不一致。其中印度南部出产的苦味叶下珠对HBV具有一定的疗效。Thyagarajian等^[4]报告用苦味叶下珠治疗27例各型HBsAg阳型受试者,每次服用苦味叶下珠粉末胶囊200mg成人2次/d,12岁以下儿童1次/d,各30d,其中18例HBsAg转阴,转阴率达66.6%。然而Leclarasme等^[5]报告苦味叶下珠对HBV感染无效。张金龙等^[6]报道用浙江湖州产的苦味叶下珠煎煮成汤剂服用治疗HBV感染100例,HBsAg阴转率达52.4%,对照组为8.3%,有显著性差异($P < 0.001$),但对HBsAg转阴率为25%,与对照组相比,无显著性差异,认为用苦味叶下珠治疗慢性HBV感染,能使HBeAg有较高的阴转率,能降低其传染性,值得重视。关于苦味叶下珠的疗效文献报告不一致的原因与苦味叶下珠的品种产地、采收季节有关,例如:印度南部产的苦味叶下珠含有叶下珠素、叶下珠次素,而美国塔拉哈西产的叶下珠仅含少量叶下珠次素。目前已从苦味叶下珠中分得叶下珠素、叶下珠次素、珠子草素、珠子草次素、叶下珠新素、三十烷醛、鞣花酸、木脂素类、黄酮类及生物碱等多种成分,其中许多成分具有保肝、利胆、利尿、降酶、抗病毒、抗肿瘤等活性。

2 齐墩果酸

齐墩果酸是一种四环三萜类化合物,以游离体和配糖体的形式存在于多种植物中。国外文献报道齐墩果酸具有消炎、镇静、强心、利尿、增强免疫和抑制S-180瘤株生长等作用。实验表明齐墩果酸对CCl₄引起的急、慢性肝损伤有明显的保护作用,能防止实验性肝硬化的发生,并且通过抑制或减轻肝细胞变性与坏死,促进肝细胞再生,加速坏死组织的修复,抑制胶原纤维增生和特异性炎症反应,以至肝硬化难以形成,发挥其保肝作用^[7]。齐墩果酸对小鼠非特异性免疫功能有明显的抑制作用,并有促进淋巴细胞增殖和动物巨噬功能,迟发超敏反应的效应,并与白细胞介素2具有协同作用。齐墩果酸还对I、II、III及IV变态反应具有明

*Address: Nie Kan, Tianjin College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

显的抑制作用。这可能是临床治疗肝炎的重要机理之一^[8]。齐墩果酸片经上海传染病医院等13个医疗单位进行临床验证和疗效分析,治疗急性黄疸性肝炎总有效率为94.4%,治愈率64.2%;治疗慢性肝炎有效率69.8%,显效率43.7%^[9]。

3 葫芦素

葫芦素是从多种葫芦科植物提得的苦味甙元成分的通称。它们是一类氧化的四环三萜类化合物,至今报道的已有40多种,如葫芦素A、B、C、D……R及异葫芦素、二氢葫芦素等^[10]。临床应用瓜蒂素片(含葫芦素B13.3%,E27.5%,总葫芦素64.8%)及葫芦素BE片,剂量为前者3~4.5mg/d,后者0.6~0.9mg/d,皆分3次,连续服用7~13周为一疗程,服药后患者原有的乏力、食欲减退、肝区痛等症状减轻或消失、肿大肝脏缩小、黄疸消退、肝功能明显好转、白球蛋白比例失调得以纠正,机体免疫功能提高,共治疗迁延性慢性活动性肝炎309例,总有效率达69.9%,治愈后有92例随访9~20个月,1年复发率为22.8%,复发率较五味子、垂盆草等低得多。1984年累计总结了葫芦素BE片治疗169例各型、各期原发性肝癌的资料表明:葫芦素对原发性肝癌有一定的疗效,169例中53%的症状及体征有所改善,52%瘤体缩小,77%免疫功能改善,生存期12个月以上者占37.6%。葫芦素对早、中期肝癌的效果较好,有效率单纯型为80%,硬化性为65%,炎症性较差。葫芦素BE片治疗肝癌剂量较大,其疗效与剂量有关,口服最有效的安全剂量为1.5~1.8mg/d^[11]。

4 右旋儿茶素

70年代由匈牙利首先研制成功,商品名为Catergen[®]。Reutter^[12]报道右旋儿茶素对大鼠d-GalN(半乳糖胺)肝损伤SGPT和SGOT活性升高及血浆BSP滞留对抗作用,并可防止CCl₄所致小鼠肝脂质积聚。Blum^[13]等报道右旋儿茶素对急性病毒性肝炎具有较好的疗效。中国医学科学院浙江分院方瑞英等^[14]利用原代培养大鼠肝细胞的方法,研究右旋儿茶素对CCl₄或半乳糖胺的肝细胞毒性作用,并观察了该药对肝酶的直接作用,结果表明:右旋儿茶素0.6~5.0mg/ml可使10mmol/L CCl₄或5mmol/L半乳糖胺肝细胞培养液中的GOT、GPT及LDH活性显著降低,并呈量效关系。右旋儿茶素2.5~5.0mg/ml可直接抑制LDH及GPT活性,但对GOT无明显影响。其抑酶作用与抗肝毒而降低酶活性比较,有非常显著的差异,提示右旋儿茶素有较强的抗肝毒作用。

5 云芝多糖

云芝是一种野生高等真菌。动物实验证明从云芝提取的有效成分葡聚多糖对小鼠实验性肝损伤有保护作用,肝组织病变和坏死可得到明显的修复,使肝细胞糖原增加,升高的谷丙转氨酶明显下降。市场常见的云芝制剂有云芝肝泰、云芝片和云芝糖浆等,其主要有效成分为云芝多糖,适用于单项GPT升高及免疫失调者,对湿热性患者疗效较好。显效率为36.2%~63.3%,有效率为66.1%~88.3%。对肝炎各种症状有不同的程度的改善,可提高E玫瑰花结及淋巴细胞母细胞转化率。临床无副作用^[15]。

6 虫草头孢菌丝体及虫草菌丝体多糖

虫草头孢菌丝体是由冬虫夏草新鲜标本分离提纯培养而得,该菌丝体与天然冬虫夏草的化学成分、药理作用极相似,其毒性又比后者小。性甘温,入肺,肾经,滋补补肾。虫草菌丝体含有多糖、多种氨基酸和微量元素。实验证明它可激活单核巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK细胞,并能使细胞吞噬能力增强,是一种作用广泛的免疫增强剂,同时通过刺

激T淋巴细胞分泌 r -IFN而抑制病毒的RNA, 阻断病毒蛋白质的翻译, 从而达到抑制HBV复制的目的。杨冬明^[16]等报道临床使用虫草头孢菌丝体胶囊治疗慢性乙肝138例, 总有效率为90.56%, 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 且HBsAg、HBeAg、HBcAg阴转率均高于对照组, 并有部分病例出现抗-HBs和抗-HBe阳转。上海黄浦区传染病医院^[17]用脂质体包被冬虫夏草菌丝体多糖治疗慢性乙肝30例, HBeAg、HBV-DNA消失率分别为53.2%和64.4%, 随访一年后转阴率提高到66.6%和73.6%,

7 山豆根及山豆根碱

山豆根又名北豆根。系防己科植物蝙蝠根 *Menispermum dauricum* DC. 的藤茎和根茎, 主要有效成分为山豆根碱(又名蝙蝠葛碱)。张俊富等^[18]报道用山豆根注射液(商品名肝炎灵)治疗慢性活动性肝炎改善肝功能有显著的疗效, 经用肝炎灵治疗2个月的35例慢性活动性肝炎患者DNA-P、HBV-DNA、HBeAg大部分转阴, 说明对HBV复制有抑制作用, 从2例肝穿病理组织学材料看, 肝炎灵对慢性活动性肝细胞变性、坏死、炎性细胞浸润有一定的改善作用。李涤新等^[19]报道用山豆根片治疗无症状HBsAg携带者, 取得满意的效果。治疗组HBsAg阴转15例, 滴度下降50%以上者12例, 总有效率为67.5%; 对照组阴转2例, 滴度下降2例, 总有效率10%, 有非常显著差异, 说明山豆根对HBsAg消除有效。治疗组HBeAg阴转18例, 占62.06%, 对照组阴转2例, 占7.14%, 有非常显著差异 ($P < 0.005$), 同样说明山豆根对消除HBeAg有效。肝炎灵注射液经广西医学院附属医院、上海瑞金医院、天津市第一医院等12个临床单位, 在不合用其他肝炎药物的情况下, 单独使用本品观察456例, 有效率达92.3%, 显效率达57.84%。

8 甘草酸

近年来日本学者发现甘草中所含的甘草酸和甘草次酸具有较强的抗肝炎病毒作用。目前已有用甘草为主药制成的中成药“甘草甜素片”、甘草与柴胡按1:1比例制成的“甘柴合剂”, 发现对肝损伤的治疗作用明显优于单味甘草与柴胡, 用于治疗急慢性肝炎获得满意疗效。日本治疗慢性肝炎多年的“强力新注射液”(含甘草酸铵、L-半胱氨酸、氨基乙酸)和“强力宁注射液”(含甘草酸铵、L-半胱氨酸、甘氨酸)均属于以甘草酸为主的制剂。甘草酸制剂治疗慢性肝炎, 除改善肝功能和脂质代谢外, 还具有免疫学和抗病毒作用。甘草酸具有抗补体和抗炎作用, 它能诱导干扰素和增强NK细胞活性; 它能促进HBeAg消失, 导致HBeAb产生, 保护肝细胞和激活网状内皮系统。另外早已发现甘草酸有抗疱疹病毒的作用, 最近伊藤等又发现甘草酸对艾滋病有抑制作用。熊日等报道^[20]以“强力宁注射液”每日静注100ml, 治疗117例慢性肝炎的结果为: 乙型肝炎29例中7例e抗原阳性者, 显效2例, 有效1例, 无效4例; e抗体阳性的22例中: 显效14例, 有效7例, 无效1例; 输血后肝炎32例中显效7例, 有效8例, 无效5例。56例非甲非乙型肝炎中显效24例, 有效23例, 无效9例, 总有效率为82.1%。大剂量治疗2个月后肝组织活检和血清转氨酶的测定有显著改善。国内上海中山医院、华山医院、杭州市第六医院等10个单位用“强力宁注射液”治疗326例慢性肝炎临床观察, 降血清GPT作用显著, 总有效率为87.7%。

9 绞股蓝及绞股蓝总皂甙

绞股蓝为葫芦科多年生草本植物 *Gynostemum Pentephyllum* Makino 的全草, 产于长江以南各省。具有消炎解毒、止咳祛痰等作用, 我国民间明清以来就用此药治疗肝炎获良效。

绞股蓝治疗肝炎的有效成分是绞股蓝总皂甙,因其中几种皂甙与人参皂甙相同或相似,所以绞股蓝也具有人参样的“适应原”作用,这与其提高机体免疫力,治疗肝脏疾患有一定的关系。绞股蓝总皂甙还有降血脂和保护肝脏的作用,用药3个月以上,HBcAg将可能转阴,HBsAg滴度将明显下降。陈大毅^[21]报道用绞股蓝、鸡、蛇精等制成的“健奇灵口服液”治疗HBsAg携带者52例,其疗效明显高于对照组。它对HBcAg阳性患者有较好的转阴作用,服药2~4个月左右,阴转率可达38.26%,对乙肝病毒滴度下降有非常显著的疗效($P < 0.005$)。

10 香菇多糖

香菇多糖是从香菇的子实体中分离出的多糖,其作用机制主要是通过增强机体的免疫功能,激活自然杀伤细胞,促进活化巨噬细胞,增强机体依赖性巨噬细胞的细胞毒的作用,诱生干扰素,从而达到治疗慢性肝炎的目的^[22]。杨金龙等^[23]报道用香菇多糖注射液治疗慢性肝炎108例,用量为2ml(含香菇多糖4mg),im, qd, 8周为一疗程,治疗后HBsAg阴转率为9%; HBcAg阴转率为55%,降ALT有效率为88%。以上结果表明香菇多糖对改善慢性肝炎患者的症状、体征及降低ALT的疗效好,且稳定,并具有一定的抑制乙型肝炎病毒复制的作用。

近20多年来,国内、外在基础研究和肝炎预防等领域取得了可喜的成就,但在根治病毒性肝炎,特别是慢性肝炎方面仍无突破性进展。以上10种中药及其有效成分,在治疗病毒性肝炎方面有一定的疗效,但按多指标、远期疗效、推广应用等综合评价,迄今尚缺乏治疗慢性肝炎的理想药物,有待继续努力研究。

参 考 文 献

- 1 Thyagarajan S P, et al. *Ind J Med Res*, 1982, 76 (supple): 124
- 2 Venkateswaran P S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 81(1): 274
- 3 Blumberg B S, et al. *Vaccine*, 1990, 8 (supple): 86
- 4 Thyagarajan S P, et al. *Asia Pacific Association for the study of the liver 6th Biennial Scientific Meeting Feb 1988, New Delhi, India: A415*
- 5 Leelarasmee A, et al. *Lancet*, 1990, 335 (8750): 1600
- 6 张金龙,等. *中西医结合肝病杂志*, 1992, 2(1): 10
- 7 戴岳,等. *中国药理学报*, 1988, 9(6): 562
- 8 蒋礼年. *武汉医药情报通讯*, 1990, 6(2): 3
- 9 屈成英. *广州医药*, 1981, 12(3): 41
- 10 刘颖菊,等. *中草药*, 1992, 23(11): 605
- 11 任芳壁,等. *中西医结合杂志*, 1986, 6(10): 633
- 12 Reutter W, et al. *International symposium on new trends in therapy of liver diseases (Abstract)*, Tirrenia (Pisa), 1974, 121
- 13 Blum A L, et al. *Lancet*, 1977, II: 1153
- 14 方瑞英,等. *中国医学科学院学报*, 1992, 14(3): 199
- 15 首都医院中医科. *中医杂志*, 1985(1): 76
- 16 杨冬明. *中西医结合肝病杂志*, 1992, 2(1): 38
- 17 上海市黄浦区传染病医院. *中西医结合肝病杂志*, 1992, 2(1): 55
- 18 张俊富,等. *中医杂志*, 1985(10): 32
- 19 李涤新,等. *四川中医*, 1992(3): 22
- 20 熊日博光,他. *诊断与治疗*, 1986, 74(11): 46
- 21 陈大毅,等. *中西医结合肝病杂志*, 1992, 2(1): 36
- 22 孙燕. *实用癌症杂志*, 1988, 3(2): 1
- 23 杨金龙,等. *新药与临床*, 1993, 12(5): 293

(1993-12-30收稿)