

polythenols on Ehrlich ascites tumor cells *in vitro* [J]. Chem Biol Interact, 1998, 110(3): 159-172.

- [20] 许继平, 裴维焰, 应棚华, 等. 扶肺煎对原发性肺癌抗转移的临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(8): 40-41.
- [21] 孙 珏, 沈建华, 朱美华, 等. 中药消癌平针剂经肝动脉介入治疗转移性肝癌的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(1): 14-17.
- [22] 王志学, 焦中华. 消瘤平复合剂抗肿瘤术后转移的临床及实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(4): 213-216.
- [23] 林洪生, 李树奇, 朴炳奎. 中医复方对肺癌患者抑瘤抗转移作用的研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1998, 4(5): 277-

279.

- [24] 许 玲, 刘嘉湘. 益肺抗癌饮对肺癌转移及免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(4): 401-403.
- [25] 肖毅良, 杨邵波. 菊藻丸治疗乳腺癌术后抗转移的临床研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1998, 4(5): 292-293.
- [26] 刘长华. 中药宁肺片治疗晚期肺癌临床观察[J]. 天津中医, 1997, 14(5): 208-209.
- [27] 吴又忠. 壳木鳖治疗癌转移性淋巴肿大 38 例[J]. 浙江中医杂志, 1998(12): 656.
- [28] 卜 平. 扶正化瘀方药抗胃癌术后转移及对鸟氨酸脱羧酶的影响观察[J]. 中医杂志, 1996, 37(5): 290-291.

柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应用

朱兰香¹, 刘世增², 顾振纶^{2*}

(1. 苏州大学附一院 消化科, 江苏 苏州 215007; 2. 苏州大学 药理学系, 江苏 苏州 215007)

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinenses* BC. 的根, 味苦、微辛, 性平, 具有解表退热、疏肝解郁、升举阳气的功效。主治风热感冒、百日咳、肝郁肋痛、风疹、疮毒节肿等^[1]。主要化学成分柴胡根含挥发油, 柴胡皂苷(saikosaponins, SS) a、c、d、s 及多糖, 茎叶含黄酮类。20 世纪 80~90 年代起我国医学界就开始了小柴胡汤抗肝纤维化的研究, 并发现 SS 为其主要有效成分之一。本文根据近年来的药理作用研究进展, 就其抗肝纤维化的作用机制作一综述。

1 抗炎作用

SS 478 mg/kg 和柴胡挥发油 400 mg/kg ip 对角叉菜胶所致大鼠足肿胀均有明显抑制作用^[2]。尚能抑制右旋糖酐、5-羟色胺、巴豆油或醋酸引起的鼠足肿。SS a 和 SS d 具有抗渗出和抗肉芽肿作用^[3]。SS 对许多炎症过程包括渗出毛细血管通透性, 炎症介质释放, 白细胞游走和结缔组织增生等都有影响。众所周知, 血栓素、前列腺素、白三烯是重要的炎症介质, 可引起血小板聚集。在研究炎症引起内皮细胞受损, 血小板聚集时发现, SS a 显著抑制三磷酸腺苷诱发的血小板聚集, 抑制血小板激活因子与阿司匹林相当, 且以剂量依赖性抑制内源性花生四烯酸生成血栓素等^[4]。大鼠去两侧肾上腺后, SS 对醋酸引起的小鼠腹腔渗出具有明显的抑制作用。认为其抗炎作用与垂体-肾上腺轴系有一定关系^[5]。实验进一步证明, SS a 和 SS d 分别 ip 给药 300 min 后血浆皮质酮大量增加, 而且随 SS 剂量增加, 肾上腺质量也不同程度增加^[6], 其机制有人认为, 除提高糖皮质激素(Gc)分泌外, 还提高 Gc 与其受体(GR)的亲合力, 进而增加 Gc 的抗炎作用^[7]。上述结果说明, SS 抗炎作用与抑制炎症介质的释放以及内源性糖皮质激素释放密切相关。

2 免疫调节作用

SS 的免疫调节功能在 20 世纪 70 年代后, 越来越多的

证据表明, SS ip 可引起腹膜巨噬细胞显著聚集, 激活巨噬细胞且通过刺激 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞参与机体的免疫调节。近年来对 SS d 的免疫调节机制作了进一步研究: 雄性小鼠 im SS d 5~20 mg/kg·d, 连续 3 d, 腹膜巨噬细胞呈现剂量依赖性、扩展性增加, 吞噬功能增强, 并观察到细胞结构单位肌动蛋白微丝在细胞波浪状膜周围区和 β -微管在细胞浆广泛致密分布, 但细胞数量和结构无明显改变。有人认为在 SS d 作用下, 巨噬细胞的扩展性、酸性磷酸酶活性, 化学发光和白介素-1(IL-1)呈剂量依赖性增加。这些结果表明, SS d 在体液和细胞免疫反应的每一阶段调节巨噬细胞和淋巴细胞功能^[8]。为了进一步明确 SS d 对淋巴细胞功能影响, 将 SS d 0.1~1 mg/L 加入脾细胞培养基中, 观察到对脾细胞生长反应有促进作用, 并促进白介素-2 生成和 IL-2 受体表达。通过对 C57BL/6 小鼠脾细胞培养观察发现, 加入 SS d 3 μ g/mL 时, 明显促进脾细胞的 DNA 合成及 IL-2 的产生, 而 10 μ g/mL 时, 则抑制 DNA 的合成; SS d 为 3 μ g/mL 时, 可对抗 CD3m 的抗体(10 μ L)刺激的脾细胞的 DNA 合成, 对 IL-2 的产生及 IL-2R 的出现有促进作用, 并可促进 C-fos 基因转录。提示 SS d 对免疫功能影响的作用部位至少在细胞因子生成的途径上。但也有实验表明, 柴胡煎剂、SS 对动物胸腺有抑制作用, 致使机体免疫功能降低^[9]。

3 对抗肝纤维化作用

肝纤维化是慢性肝病共有的病理改变, 不同病因引起肝慢性损伤, 以胶原为主的细胞外基质(ECM)各成分合成增加, 降解相对不足, 过多沉积在肝内引起肝纤维化。肝脏合成 ECM 的细胞主要是激活的肝星状细胞(HSC)。HSC 位于 Diss 间隙, 肝受损时被激活, 转化为肌成纤维样细胞(MF-BLC), 表达多种细胞因子及受体, 大量增殖, 大量合成表达平滑肌 α 肌动蛋白具收缩功能的 ECM^[10]。HSC 的激活是肝

* 收稿日期: 2002-03-25

作者简介: 朱兰香(1963-), 女, 医学硕士, 副主任医师。研究方向为肝纤维化的防治。

纤维化发生的中心环节,这一过程发生、发展有多种细胞、细胞因子(可溶性介质)、ECM(不溶性介质)和非肽类介质(如乙醇、活性氧等)参与。故目前防治肝纤维的关键是针对与肝星状细胞激活相关的环节,主要是:①减轻肝损伤;②抑制星状细胞激活,减少细胞外基质产生;③调节细胞因子紊乱,促进活化肝星状细胞凋亡。SS对上述环节有一定作用。

3.1 对抗肝损伤作用:SS对 CCl_4 所致实验性肝损伤小鼠有保护作用和促进肝脏中脂质代谢的作用,使肝脏内过氧化脂质含量降低,ALT和TG含量降低,而GSH含量升高,提示SS又有减少氧自由基和其他自由基对肝脏的损害,同时提高细胞色素 p-450 系统或其他毒物结合酶系统,使肝脏对毒物的代谢增强从而保护肝脏^[11]。有学者研究SS对肝细胞的影响,认为其具有促进肝细胞增殖,使肝细胞内DNA含量呈上升趋势^[12]。日本学者对SS及柴胡制剂进行了大量研究,证实SS有抗炎,促进蛋白质合成,增加肝糖原,改善高脂血症及防治脂肪肝等作用^[13]。

3.2 对ECM的影响:SS抗肝纤维化作用已经得到越来越多学者肯定。有人用大鼠 CCl_4 制作肝纤维化模型,予柴胡合剂稀释 ip ,每日1次,共7次,结果柴胡合剂治疗组的血清型前胶原与透明质酸水平,肝匀浆羟脯氨酸含量明显低于模型组,形态学观察显示柴胡合剂治疗组的肝细胞坏死及肝纤维化程度明显比模型组轻,且脾脏结构破坏也少。故认为柴胡合剂具有良好的抗实验性肝纤维化的作用^[14],对柴胡合剂抗肝纤维化机制作了进一步研究,发现SS为其活性成分之一,并观察其对星状细胞(FSC)激活及合成ECM的作用,结果发现FSC的DNA合成降低,H-脯aa掺入量均呈不同程度降低,FSC内型胶原含量明显减少,表明SS有直接抑制FSC内DNA合成,抑制FSC的激活,从而抑制FSC合成ECM能力^[12,15]。目前研究已阐明干扰素可抑制早期激活星状细胞与氧化过度刺激转录因子 C-myc 等介导星状细胞的激活,SS的类皮质激素样作用及阿司匹林样作用,可以刺激 γ -干扰素生成及抗氧化。

3.3 对肝纤维化细胞因子的影响:肝纤维化中细胞因子对于细胞间的相互作用,细胞生长和分化有重要调节作用,在正常状态下,细胞因子处于一种平衡状态,一旦失衡,正向调节肝纤维化的细胞因子就会发挥其瀑布式效应,导致ECM过度沉积而形成肝纤维化^[16]。研究表明,肝硬化患者血清IL-2降低,IL-2受体增多,正常IL-2是维持 CD4^+ 、T、B细胞,NK细胞正常功能的重要条件,SS有调节肝硬化存在的免疫功能紊乱,有上调IL-2和IL-2受体作用,SS的皮质激素样作用及阿司匹林样作用除可刺激 γ -干扰素生成及抗氧化外,还可抑制星状细胞激活,进一步抑制星状细胞释放可溶性细胞因子如 $\text{TGF-}\beta$ 、白细胞介素、血小板衍生生长因子和

肿瘤坏死因子等细胞因子^[17]。SS的免疫调节作用可表现在巨噬细胞功能增强,刺激其分泌白介素-1,而白介素-1对星状细胞非胶原蛋白合成有直接抑制作用。此外,IL-1可以促进成纤维细胞分泌 PGE_2 ,而 PGE_2 能够抑制胶原合成。

4 结语

综上所述,SS通过其自身抗炎和免疫调节的生物特性,实现其对肝纤维化机制的干预,首先通过抗炎作用减少肝星状细胞、柯否氏细胞和肝窦内皮细胞释放的炎性介质,阻止其在肝纤维化过程的启动和加剧作用;其次抑制星状细胞激活,起到抗纤维化关键作用。此外,SS可调节细胞因子使网络处于一种平衡,阻止肝纤维化中细胞因子瀑布效应,导致ECM过度沉积,而形成肝纤维化。

参考文献:

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1995.
- [2] 濮金龙,黄兰,纪小多,等. 北柴胡挥发油的成分研究[J]. 化学学报,1983,41(6):59.
- [3] 郭继贤,潘胜利,李颖,等. 中国柴胡属19种植物挥发油化学成分的研究[J]. 上海医科大学学报,1990,17(4):278.
- [4] 大田康幸. 生药の环状スレオチト系に对すち作用 柴胡[J]. 和汉医药学志,1986,3:231-235.
- [5] 贾奇,张如意. 柴胡属植物中皂甙化学研究进展[J]. 药学报,1989,24(12):961.
- [6] 于庆海. 柴胡皂甙的抗炎作用初探[J]. 沈阳药学院学报,1986,3(1):14-16.
- [7] 梁云,崔若兰. 柴胡皂甙及其同系物抗炎和免疫功能的研究进展[J]. 中西医结合杂志,1987,18(7):1446-1447.
- [8] 张丽娟. 柴胡皂苷-d的免疫调节作用[J]. 国外医学-中医中药分册,1995,17(2):40-41.
- [9] 施玉华,施九皋,杨美林,等. 某些助阳药对小白鼠氢化考的松模型的作用[J]. 中医杂志,1982,23(2):71.
- [10] 李石. 肝纤维化发生机理[J]. 中华消化杂志,1999,19(1):48-50.
- [11] 周世文,周宇,徐传福. 中药抗肝细胞损伤有效成分研究进展[J]. 中国医学杂志,1995,30(2):67-68.
- [12] 陈爽,贾长恩,杨美娟. 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,1999,28(5):21-25.
- [13] 同心. 柴胡皂甙其甙元的抗炎作用和改善脂质代谢作用的研究[J]. 国外医学-中医中药分册,1996,18(1):42.
- [14] 韩涛,钱绍诚,张志尧,等. 柴胡合剂对实验性肝纤维化的防治作用[J]. 天津医药,1999,27(9):48-49.
- [15] Shi M I. Sho-Saiko-to: Japanese verbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(3): 84-90.
- [16] 刘海林,杨少平,李定国. 细胞因子在肝纤维化中的作用[J]. 中华消化杂志,1994,14(3):172-173.
- [17] Pinzani M, Marra F, Carloni V. Singal transclution in hepatic stellate[J]. Liver, 1998, 18: 2-13.

保 护 环 境

保 护 植 被