

后再进一步调整。

3.5 抗生素滥用现象目前极为普遍。独生子女和经济水平提高固然起了一定作用,有些家长甚至主动要求用“新”、“贵”、“进口”药,另一方面一些单位片面追求经济效益,误导医生不合理选择抗生素,致使抗生素愈用愈滥,给国家、单位和个人都造成了不必要损失。为了下一代能健康成长,我们医、药人员要认真执行国家有关抗生素合理使用的规定。提

倡因病施治。

参考文献:

- [1] 邵肖梅. 抗生素治疗新生儿感染的问题及对策[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 900.
- [2] 张孝桢, 赵建军. 小儿用药应注意的几个问题. 实用神经疾病杂志, 2004, 7(6): 68.

收稿日期: 2005-08-26

4 种常见中药治疗乙肝的研究进展

于洪亮, 唐立尧, 魏斌(中国人民解放军第205医院药剂科, 辽宁锦州 121001)

摘要 本文综述了近几年来几种常见中药及其提取物治疗乙型肝炎的基础研究和临床应用, 为今后开发研制出高效、经济的天然抗乙肝药物提供参考和依据。

关键词 乙型肝炎病毒; 中药药理; 中药提取物

中图分类号: R282 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2006)01-0031-04

病毒性乙型肝炎(简称“乙肝”)是一种呈全球分布, 严重危害人类健康的常见传染病。我国人口中, 至少有一半以上的人感染过乙肝病毒。约20%感染者成为慢性携带者或乙型肝炎病人, 其中部分患者出现重症肝炎、肝硬变或肝癌。由于乙肝的发病机理至今尚未彻底明了。多数学者认为其与机体免疫功能低下, 感染乙肝后出现免疫调节功能紊乱, 导致肝脏损害有关^[1]。因此在乙肝的临床治疗上, 针对病因, 经常采取综合措施——抗病毒、免疫调节、抗肝纤维化和恢复肝功四者并举。西药照此拟订的治疗方案多价格昂贵、副作用大、疗效不能令人满意, 在我国推广使用难合国情。而中药是我国治疗乙肝的特色所在。经过长期大量的实验和临床研究, 中药在以上四方面均取得了一定成效。现将几种常见中药治疗乙肝的进展介绍如下:

1 苦参

1.1 化学成分 苦参是豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)或苦豆子(*Sophora alopecuroides* L.)的根。其主要成分为生物碱类和黄酮类。从中提取的有效成分苦参总碱, 其含量中98%以上为氧化苦参碱。对治疗乙肝有效果的生物碱主要是苦参碱(Matrine)、氧化苦参碱(Oxymatrine)、槐果碱(Sophocarpine)、槐胺碱(Sophoramine)及槐定碱(Sophoridine)等。

1.2 药理作用 苦参性寒, 归心、肝、胃、大肠、膀胱经。具有抗肿瘤、抗心率失常及心肌缺血等多种作用。据司氏^[2]报道, 多种苦参碱均有抗肿瘤作用, 对于小鼠艾氏腹水癌, 苦参总生物碱、苦参碱、脱氧苦参碱、氧化苦参碱均有显著的抑制作用。以氧化苦参碱的作用最强。以上各种生物碱及不同比例组成的混合碱对小鼠内瘤S₁₈₀及小鼠实体性宫颈癌U₁₄也有不同程度的抑制作用。体外实验表明, 苦参水煎液能明显诱导人早幼粒白血病细胞HL-60向具有正常功能的单核巨噬细胞方向分化。苦参煎液对K₅₆₂细胞也可诱导其沿多方向分化。张氏^[3]用流式细胞仪的研究表明, 苦参碱对人肝癌SMMC-7721细胞株可使其G₁/G₀期和G₂/M期细胞DNA含量轻度减少, 人参皂苷R_{g-1}则轻度增加, 二物合用时DNA明显减少。另有研究表明^[4]苦参煎剂于体外对H₂₂肝癌腹水型癌细胞生长具有显著抑制作用, 血清药理研究表明, 苦参含药血清对H₂₂细胞生长也有显著抑制作用, 具有细胞毒活性。蒋氏^[5]又指出其药理作用还有抑制胶原纤维增生而具有抗大鼠免疫性肝损伤作用和抗纤维化作用、能够保护肝细胞, 尤其是保护膜性结构, 提高大鼠血清SOD活性, 降低ALT、LN、HA水平、抑制网状内皮系统的吞噬功能、血清溶血素的生成而具有免疫调控作用等。

1.3 临床应用 由于苦参素对抗乙肝病毒有着较好的疗效, 因而在临床上倍受人们青睐。王氏^[6]用氧化苦参碱(a组)与α-干扰素(b组)治疗慢性乙肝做疗效对比。其中HBeAg及HBV-DNA的转阴

率, a 组分别为 45.3%、46.2%; b 组分别为 46.2% 和 47.3%。统计结果显示:无论是在病人症状改善情况、肝功恢复情况、抗病毒方面,还是在 HBeAg 及 HBV-DNA 转阴率的结果来看,两组均无显著差异 ($P > 0.05$)。表明苦参素为目前治疗乙肝较为理想的替代药物。另外,氧化苦参碱组轻、中度病人 HBeAg 及 HBV-DNA 的转阴率分别为 62.3% 和 62.9%, 而重度病人分别为 11.5% 和 12.3%。研究还显示氧化苦参碱对轻、中度病人的疗效远远优于重度病人。提示,治疗乙肝应尽早对症治疗。李氏⁷用苦参素 400mg 剂量(I 组)、苦参素 600mg 剂量(II 组)与对照组干扰素 $\alpha-2b$ (安达芬)600 万 U 计量做对比。三组病例治疗期间除使用西利宾胺、维生素等一般药物外,均未用其他抗病毒及免疫调节药物。统计结果显示:苦参素治疗的 I 组、II 组及干扰素患者治疗前后症状、体征均有一定程度改善,且三组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。肝功能变化治疗前后改善状况三组间亦无统计学差异 ($P > 0.05$)。其苦参素 I、II 组及对照组 HBeAg 的阴转率分别为 32.4%、36.7%、41.3%; HBV-DNA 的阴转率分别为 37.8%、40.0%、44.0%。说明苦参素近期具有较高的抗病毒作用;6 个月后随访时测得 HBeAg 的阴转率分别为 34.8%、39.0%、47.2%; HBV-DNA 的阴转率为 36.2%、40.2%、44.4% 以及 1 年后随访时测得 HBeAg 的阴转率分别为 36.1%、38.5%、42.4%; HBV-DNA 的阴转率分别为 27.9%、29.5%、42.4%。统计显示苦参素两组间疗效,以及和干扰素对照组相比,均无统计学差异。故认为苦参素 400mg 治疗剂量即具有良好的远期疗效,且安全、价廉。

1.4 不良反应 有报道⁸以苦参碱 40~60mg 静注 40 例病人中有 2 例出现早搏,1 例出现 ST-T 段改变,停药后消失。苦参毒性中毒的主要表现是对中枢神经系统的影响。苦参总碱 0.5~1.82g/kg 灌胃,小鼠出现间歇性抖动和痉挛,进而出现呼吸抑制,数分钟后心跳停止。呼吸麻痹是苦参中毒的主要原因。苦参亚急性毒性实验结果显示,苦参注射液,苦参碱混合物静脉注射和腹腔注射,均未显示明显副作用,小鼠体重、血象和脏器基本正常。

2 叶下珠

2.1 化学成分 叶下珠为大戟科叶下珠属植物叶下珠(*Phyllanthus urinaria* L.)。其主要成分有珠素(phyllanthin)、紫云英苷(astragaloside)、4-羟基芝麻素(4-hydroxysesamin)、对映-去甲-一叶秋碱(ent-norsecurinine)叶下珠新素(phylltetralin)、叶下珠

次素(hypophyllanthin)、珠子草素(niranthin)等。

2.2 药理作用 叶下珠具有平肝清热、利水解毒之功效。现代药理学研究表明珠子草水浸出液对 HBV 及 WHV(土拨鼠肝炎病毒)的 DNA 多聚酶均有抑制作用,并发现其中能与血清中的 HBeAg 和 WHsAg(土拨鼠肝炎病毒表面抗原)相结合的成分。体外实验⁸¹还表明其对鸭乙肝病毒逆转录酶有抑制作用;鸭体内实验证实,其有效成分对鸭乙肝病毒作用,可降低血清中 DHBV-DNA 和 DNA 多聚酶,给药小鼠的 ALT 活性较模型组显著下降。叶下珠对人肝癌细胞株 PLC/PRF/5 细胞株细胞外 HBeAg 含量有明显抑制作用,它主要影响 HBeAg 在该细胞内的合成。

2.3 临床应用 自 1987 年叶下珠子被应用于乙肝的治疗以来,众多医家纷纷把目光指向了珠子草,临床报道屡屡出现。仲氏¹⁹对叶下珠进行化学分离提纯后得到正十八烷、 β -谷甾醇、鞣花酸、胡萝卜苷、山萘素、槲皮素、没食子酸、芸香苷及两个新化合物去氢河子次酸甲酯和短叶苏木酚酸甲酯等 11 个化合物。针对各个有效部位,通过分析,综合考虑,分别进行对人单纯疱疹病毒 HSV-1 和 HSV-2 的体外抗病毒作用;对 HBeAg 阳性血清直接抑制实验;对 CCl₄ 致大鼠急性肝损伤模型的保肝实验;叶下珠的急性毒性实验和叶下珠口服液对慢性乙肝患者的疗效观察。结果显示,叶下珠 9 个有效部位均有抗病毒活性,与阳性药物病毒唑无差异;在体外直接抑制 HBeAg 的实验中与对照组滴度差异有高度显著性 ($P < 0.01$);其保肝作用强度与阳性对照药肝泰乐相当;经最大耐受量实验表明动物未有不良反应。李氏¹⁰总结得出苦味叶下珠的疗效与它的亚种、产地关系较大;就剂型而言,以全草粉末疗效最佳;给药途径,迄今为止患者均为口服,而腹腔注射优于皮下注射及静脉注射。

2.4 不良反应 有报道⁹病人服用叶下珠期间会出现恶心、头晕、腰痛,ALT 轻度升高,均为一过性表现,继续治疗观察逐渐消失,不需停药。

3 猪苓

3.1 化学成分 猪苓是多孔菌科真菌猪苓[*Polyporus umbellatus*(pers) Fr.]的干燥菌核。其主要含有猪苓多糖(glucan)、麦角甾醇(ergosterol)、 α -羟基-二十四碳糖、生物素(biotin)、猪苓酸 A. C. (polyporenic acid A. C.)、猪苓酮(polyporusterone)等。

3.2 药理作用 猪苓具有利尿渗湿、调节免疫力、抗肿瘤、抗辐射、抗诱变等功效。王氏¹¹用猪苓多

糖腹腔注射,可使腹腔巨噬细胞三磷酸腺苷酶、酸性磷酸酶、 α -醋酸萘酯酶活性增强。体外实验表明,小鼠脾细胞对猪苓多糖出现规律性的增殖反应,而胸腺细胞则毫无反应,提示猪苓多糖可能是一种非T细胞性促有丝分裂素。猪苓多糖腹腔注射7d后,对喃氟啉(FT-20)灌胃所致小鼠白细胞数下降,胸腺、脾脏萎缩、腹腔巨噬细胞吞噬功能的降低、血清溶血素形成的下降均有明显拮抗作用。缺乏T细胞的裸鼠的脾细胞对猪苓多糖出现规律性的增殖反应。表明猪苓多糖具有B细胞促有丝分裂素的作用。猪苓多糖能明显提高100mg/kg的FT-207对小鼠S₁₈₀、Lewis及肝癌22(H₂₂)三种瘤谱抑制率且有一定的量效关系。猪苓多糖体外实验^[12]还表明可增强正常人外周血单个核细胞(DBMC)中免疫细胞的杀伤活性,可增强它们所诱导的PBMC细胞膜上的白细胞介素-2受体(IL-2R)的表达,并促进其分出IL-2。张氏^[13]研究又得出LAK细胞抗肿瘤的疗效LAK细胞数量和IL-2的剂量成正比。实验表明,不同浓度的猪苓多糖可单独诱导LAK细胞,对IL-2诱导的LAK细胞活性有调节作用。

3.3 临床应用 陈氏^[14]用猪苓多糖针剂与干扰素IFN α -2b作对照治疗乙肝患者。结果治疗组、对照组ALT复常率分别为52.17%、48.00%,总有效率分别为78.25%、88.00%。经统计学处理无显著性差异($P>0.05$)。血清胆红素和白蛋白比较治疗前后无显著变化。HBV-DNA阴转率分别为40.00%、44.00%;抗-HBe阳转率为44.00%与48.00%。两组间各项数值经统计学处理均无显著性差异($P>0.05$)。陈氏^[15]用猪苓多糖胶囊治疗乙肝病人,同未用猪苓多糖胶囊前作对比。结果HbsAg、的HBeAg及HBV-DNA阴转率分别为10.7%、64.7%和63.2%,Anti-HBV阳转率为52.9%,且无一例有副作用。

3.4 不良反应 文献^[16]曾报道猪苓多糖在治疗乙肝过程中出现低热(37~38℃)、肌肉痛、痉挛、淋巴肿大。副作用发生率29.48%。另外还有可出现头晕、全身关节轻度疼痛、全身神经性水肿、消化道反应等的报道,但都不影响疗效,停药后即消失。

4 冬虫夏草

4.1 化学成分 冬虫夏草是麦角菌科真菌冬虫夏草[Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc]寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座及幼虫尸体的复合物。主含粗蛋白、脂肪、粗纤维、碳水化合物、灰分、18种氨基酸、虫草酸(corolyceplic acid)、冬虫夏草素(cordycepin)、虫草多糖、核苷类、肽类、二十烷类等。

4.2 药理作用 冬虫夏草具有益精壮阳、扶正固本、补肺平喘、强身延年、抗肾损伤作用。现代药理实验表明冬虫夏草在非特异性免疫及特异性免疫中均具有较强作用。

4.2.1 调节非特异性免疫 陈氏^[17]研究虫草浸液,发现其可明显增加小鼠脾重并拮抗强的松龙与环磷酰胺引起的脾重减轻。其机理是通过促进脾脏DMA生物合成,增加核酸与蛋白质含量。使用虫草粉提取物(CSE)研究其对巨噬细胞功能和淋巴细胞的影响。发现其可明显加快小鼠血中胶体炭粒的廓清速度,增高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬指数和百分率。增加小鼠肝、脾巨噬细胞的吞噬指数K和吞噬系数值。说明虫草具有提高单核-巨噬细胞系统的吞噬作用

4.2.2 调节特异性免疫 a 体液免疫^[18]:小鼠脾细胞经抗Thy-1⁺血清和补本处理后以虫草刺激仍有增殖反应,说明虫草可以直接诱发脾Thy-1⁻细胞,即B淋巴细胞的增殖反应,增加小鼠血清IgG含量。给小鼠服用虫草菌制剂,检测以鸡红细胞免疫后血清溶血素的含量。结果虫草菌能明显提高血清溶血素(IgM)水平。在以虫草菌丝对IL-2系统的影响中发现,将其预处理细胞,可以大大抑制IL-2的产生,这可能抑制了细胞对ConA的反应能力或抑制IL-2的胞内合成。b 细胞免疫调节:虫草水提物口服小鼠,测SPA花环百分数。结果对正常小鼠无影响,但对注射硫唑嘌呤后的胸腺和脾细胞的SPA花环百分数降低的小鼠,可恢复至正常水平,与单用硫唑嘌呤组相比差异明显,说明虫草对T细胞受抑制的动物有保护或提升T细胞作用。人工培养的虫草菌丝中多糖是具有免疫调节的有效成分。它使胸腺中不成熟的CD₄、CD₈双阳性细胞发育成成熟的单阳性细胞,使脾脏中的CD₅、CD₄、CD₈非常显著的提高及诱导II类分子的表达增加。体外实验^[18]还表明CP有PHA样作用,能促进淋巴细胞分裂,使IL-2R(CD₂₅)表达增加,而且脂质体包埋处理CP后,免疫调节作用更佳。

4.3 临床应用 甘氏^[19]对82例慢性乙型病毒性肝炎在常规护肝、对症治疗的基础上加用人工虫草治疗,治疗前后分别检测肝功能、HBV-M、细胞免疫功能。观察治疗前后临床表现改善情况,并与常规护肝、对症治疗的对照组比较。结果,接受6个月治疗后,治疗组HBeAg阴转率39.1%,抗-HBe阳转率36.6%,HBV-DNA阳性率由100.0%降至52.4%,CD₃、CD₄、NK分别从治疗前52.3%、30.8%和5.2%上升至66.7%、39.5%和8.7%,肝功能基本恢复正常,并与对照组均有显著差异。邱氏^[20]又

得到脂质体包裹的冬虫夏草组血清 HBeAg 及 HBV-DNA 的阴转率分别为 53.3% 和 68.4%, 显著高于非脂质体冬虫夏草组, 分别为 24.0% 和 30.0% (P 均 < 0.05)

4.4 不良反应 虫草腹腔注射的急性 LD_{50} 为 27.18g/kg, 小鼠中毒症状是先抑制后兴奋, 随后因痉挛和呼吸抑制而死亡。病理学检查还发现虫草有增高睾丸指数和生殖作用。未见有其他不良反应的报道。

5 结语

目前, 世界各个国家都投入了大量的人力、物力和财力来进行筛选抗 HBV 的药物。中医药作为我国的特色所在, 对中药治疗乙肝的研究工作已取得了一定的成绩, 试验室中抗乙肝病毒效果良好的药物层出不穷, 大体有以下几个特点: ①对乙肝病毒有效的中药种类繁多, 疗效明显, 恢复肝功较快; ②复方制剂疗效比单方应用效果要好、且副作用小; ③与西药相比, 价格低廉。相信不久的将来会取得更大的突破。但就目前的药物来看, 还存在一些问题: ①多数用于临床的药物近期疗效比远期疗效要好很多; ②多数临床药物的剂型为注射液, 剂型较单一; ③治疗乙肝药物的疗程较长; ④疗效不够满意; ⑤价格多较昂贵。随着生物技术的迅速发展并与祖国医药日益紧密结合, 以最佳疗效、最短疗程和最便宜用药为目的, 我们定会在中药领域开发出更多抗乙肝病毒药物, 筛选出最有效的单体, 最佳的药物配伍, 最适的药物剂量, 充分发挥中医药的优势, 找出一条治疗乙肝的新途径。

参考文献:

- [1] 沈忠源. 中医中药治疗乙肝的探讨[J]. 光明中医, 2001, 16(1): 28.
- [2] 司维柯. 苦参诱导 K_{562} 细胞分化的研究[J]. 中草药, 1997, 28(5): 309.

- [3] 张燕军. 人参皂苷 R_{10} 和苦参碱对 SMMC-7721 细胞周期和 DNA 含量的流式细胞仪研究[J]. 陕西中医, 1997, 18(2): 93.
- [4] 王刀倩. 血清药理学方法研究探索[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(3): 29.
- [5] 蒋永光, 李认书, 金桂花. 中药提取物治疗慢性乙型肝炎的研究[J]. 四川中医, 2001, 19(3): 24.
- [6] 王传力, 李春雨, 毕国春, 等. 氧化苦参碱与 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效对比[J]. 人民军医, 2001, 44(10): 593.
- [7] 李 葳, 马丽娜, 刘 娅, 等. 博尔泰力(苦参素)治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察[J]. 宁夏医学杂志, 2001, 23(12): 715.
- [8] 沈映君. 中药药理学[M]. 人民卫生出版社, 2004: 362.
- [9] 仲 英, 左春旭, 李凤琴, 等. 叶下珠化学成分及其抗乙肝病病毒活性的研究[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(6): 363.
- [10] 李 华. 影响叶下珠对乙型肝炎病毒疗效的因素探讨[J]. 中草药, 2000, 31(7): 附 15.
- [11] 王 艳. 猪苓多糖与喃氟啉伍用对小鼠抗肿瘤及免疫功能的影响[J]. 中成药, 1996, 18(9): 34.
- [12] 李立新. 猪苓多糖、乙型肝炎病毒、卡介苗对外周单个核细胞免疫活性的影响[J]. 中华内科杂志, 1995, 34(6): 392.
- [13] 张昌菊. 猪苓多糖和硒诱导 LAK 细胞的研究[J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1996, 8(1): 26.
- [14] 陈炎生, 周庭雄, 左建华. 猪苓多糖与重组干扰素治疗慢性乙肝对比观察[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(10): 941.
- [15] 陈卓鹏, 罗群超. 猪苓多糖胶囊治疗慢性乙肝 28 例近期疗效观察[J]. 临床荟萃, 2001, 16(7): 313.
- [16] 刘秀珍. 猪苓多糖注射液治疗乙型肝炎 156 例临床观察[J]. 山东医药, 1993, 33(6): 27.
- [17] 陈 汇. 冬虫夏草提取物对肿瘤患者的免疫促进作用[J]. 国外医学·药学分册, 1991, 18(4): 238.
- [18] 沈 敏. 冬虫夏草多糖及脂质体包埋冬虫夏草多糖对小鼠淋巴细胞表面分子的影响[J]. 上海免疫学杂志, 1991, 11(4): 200.
- [19] 甘建和, 朱 翔, 赵卫峰, 等. 人工虫草治疗慢性乙型肝炎 82 例临床观察[J]. 苏州医学院学报, 2001, 21(5): 557.
- [20] 邱德凯, 曾德凯, 沈 敏. 冬虫夏草多糖脂质体治疗慢性乙型肝炎的研究[J]. 中华消化杂志, 1991, 11(2): 69.

收稿日期: 2005-6-27

(上接第 29 页)

4 讨论

中国药典 2000 年版残留溶剂的测定采用填充柱, 用溶液法直接进样^[4], 灵敏度较低。本方法采用顶空进样技术, 对溶液中的残留溶剂具有富集作用, 能够提高检测灵敏度, 且操作简便、重复性好, 结果准确可靠, 适用于异丙基安替比林原料药中有机

溶剂残留量的测定。

参考文献:

- [1] USP25[S]. Chemical Test/ <467> Organic Volatile Impurities.
- [2] BP 2002[S]. Appendix VIII L. Residual Solvents.
- [3] EP 2000[S]. Limit tests 2. 4. 24. IDENTIFICATION AND CONTRORESIDUAL SOLVENTS.
- [4] 中国药典 2000 年版·二部[S]. 附录 VIII: 有机溶剂残留量测定法.

收稿日期: 2005-03-02