

· 天然药物进展 ·

## 中草药治疗乙型肝炎的应用研究

上海市传染病医院(上海 200083) 陆定奕

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的常见传染性疾病,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带者很多,初步统计全世界约有2亿7千万人,亚洲和西太平洋地区约1.68亿,我国属乙肝高发区,HBsAg携带者约占总人口的10%,已超过1亿人。HBV传染途径复杂,发病率高,病程长,易反复和慢性化,特别是它与肝硬化和肝癌密切相关,所以寻找治疗HBV疾病的有效药物是当前重要的研究课题。本文就近年来国内外应用中草药对乙型肝炎的疗效研究成果作简要的介绍。

### 一、药理研究

#### 1. 抑制和清除 HBV 方面的药物

抑制和清除乙型肝炎的感染是治疗HBV的重要环节,乙肝病人一旦消除HBV病毒,病情就康复。近来不少报道证实许多中草药对HBV有明显的抑制作用。

重庆医学院和郑民实等<sup>[1-8]</sup>先后用对流电泳抑制,反相被动血凝抑制(RPHI)和酶联免疫吸附检测(ELISA)等法对2000多种中草药的水和乙醇提取物进行了抗乙肝病毒表面抗原的筛选,结果显示,具较强抑制作用的约有80种左右,如昆布,贯众,黄芪,大黄,黄柏,地榆,黄药子,苦石莲,橄榄,吴茱萸,胡黄连,石榴皮,紫丹参,夏枯草,打破碗花花,荔枝核,棉花根,苏木,爬山虎,半枝莲,云实,马齿苋等。荆庆等<sup>[4]</sup>选择对HBV有明确抑制作用的大黄,黄柏作进一步实验,证明大黄等在三对(六种)抗原,抗体系统中仅选择性地对HBsAg有抑制作用,且黄柏的选择性更为专一。

Thyagarajan<sup>[10-12]</sup>等用珠子草(phyllanthus urinaria L)的水浸出液,氯仿提取物,己

烷提取物以及植株的干燥粉末经内外实验及临床试验均示有防止肝细胞损伤,抑制甚至灭活肝炎病毒的能力。

某些中草药还具抑制HBV的DNA多聚酶和降解乙肝病毒DNA的作用。张正等<sup>[13]</sup>应用HBV-DNA的体外法,筛选60种临床常用的中草药,直接抑制效果在50%以上者有28种,如木瓜,大蓟,菊苣,丹参,夏枯草,丹皮,赤芍,板兰根,青蒿,黄连,秦皮,银花,虎杖,鱼腥草等,抑制率在25-50%的有金钱草,生地,土茯苓,射干,苍耳,括萎等18种,而蒲公英,木瓜,火炭母,蚤休,夏枯草,紫草6种中药能降介25%以上的HBV-DNA。杨鉴英等<sup>[14]</sup>用HBV-DNA斑点杂交方法对80种中药筛选,发现66种对HBV-DNA有抑制作用,其中以蚤休,北山豆根,虎杖,白英,大黄,丹参,赤芍,何首乌等8种作用最强,而肝炎灵,柴胡注射液对HBV-DNA无抑制作用。

沟口靖纮等<sup>[15]</sup>还研究了小柴胡汤及甘草甜素对诱导脂皮质素样活性的影响,实验结果显示这二药均有脂皮质素样活性因子存在。小柴胡汤及甘草甜素还对三硝基酚化的羊细胞的抗体产生细胞数(抗TNP-SRBC)有影响,在添加其中各一味药后,均有显著差异的增加。

沟口靖纮还研究了五味子素A对急性肝功不全动物模型的影响,以丙酸菌属加热死菌处理小鼠,并同时给予葡萄糖和五味子素A,则生存率明显改善,肝细胞坏死受阻,五味子素A对这种模型的作用,推测与阻止由巨噬细胞产生细胞毒素因子以及保护肝细胞的作用有关。Sakae等<sup>[19]</sup>就小柴胡汤

及大柴胡汤对四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )所致的肝损伤及功能障碍的研究表明,在给予  $\text{CCl}_4$  24h 后,小柴胡汤可使  $\text{CCl}_4$  导致的 SGPT, SGOT 的活性升高恢复正常,在给  $\text{CCl}_4$  后 24 及 48h,小柴胡汤还可抑制由  $\text{CCl}_4$  导致的凝血酶原的时间延长及细胞色素 P-450 活性降低,而大柴胡汤对 SGPT, SGOT 活性升高及凝血酶原时间的延长无作用,这些表示小柴胡汤可改善由  $\text{CCl}_4$  导致的肝细胞坏死及功能障碍。

## 2. 调整机体免疫功能的药物

学者最近认为 HBV 不直接造成肝细胞病变,而机体对 HBV 或病毒亚颗粒的免疫反应可能是造成 HBV 感染时对肝细胞损伤的重要原因,因此乙肝的治疗要同时应用抗 HBV 药物和免疫调节药物,对不同患者用不同的药<sup>[17]</sup>。对非特异性免疫功能低下的患者,HBV 感染可能演变为慢性肝炎或长期带病毒状态,他们需用免疫增强剂(如小柴胡汤,胸腺素等)促进增强机体的抗病能力,如沟口靖弘<sup>[16]</sup>用小柴胡汤处理的健康人末梢血单核细胞,其培养上清液中  $\text{IL}_{1,2,4,5}$  活性明显增加,经小柴胡汤处理的小鼠脾细胞其  $\text{IL}_3$  反应性明显增强。如将小柴胡汤作用于 B 细胞,可使多克隆抗体增加,即以 PWM 诱导抗 TNP-SRBC 溶血斑形成细胞时,如加小柴胡汤,则使溶血斑形成细胞数明显增加,这显示小柴胡汤具有免疫激活作用。又如补气药—黄芪,人参,灵芝等都具增强细胞免疫功能,用灵芝浸膏治疗慢性肝炎,结果 84.6% 病例 T 细胞比值有所提高<sup>[36]</sup>。对自身免疫反应较强的患者,HBV 感染可发展为慢性活动性肝炎或暴发性肝炎,可用免疫抑制剂,以减轻免疫反应性肝细胞损伤。中药中清热解毒药和活血化瘀药可抑制和降低免疫反应,有的也可提高免疫功能,这两类药物对免疫系统具有双向调节作用,马骆安报道<sup>[18]</sup>清热解毒药中的黄芩,黄连,白花蛇舌草,蒲公英,山豆根,大黄,虎杖,板兰根,败酱草等可调节机体的细胞免疫和体液免疫,对治疗 HBV 有

很好的疗效,活血化瘀药能改善肝脏微循环,抑制和清除免疫复合物,减少肝细胞损伤和坏死,促进肝细胞再生。

## 3. 保肝,退黄胆,降 GPT 方面的药物

Shukla B<sup>[20]</sup>从胡黄连(Picrorhiza kurroa)的根和根茎中分得的胡黄连苦甙 I 和胡黄连甙以 1:1.5 比例组成制剂,经药理,生化和组织学参数证明,具显著的保肝活性。

Bupinder Singh<sup>[21]</sup>用墨旱莲(Eclipta alba)的石油醚,苯,丙酮,乙醇和 50%乙醇提取物对  $\text{CCl}_4$  毒性小鼠作试验,显示该药对肝脏毒性物质有预防效果,其中以 50%乙醇提取物对肝保护作用强。

Morikazu onji et al<sup>[22]</sup>用熊去氧胆酸(UDCA)合并茵陈蒿汤治疗 PBC 黄疸患者,临床和生化指标均改善,包括胆红素含量下降。而单独使用 UDCA 或茵陈蒿汤者不能降低血清胆红素含量。

黄正明等<sup>[22]</sup>以水芹注射液用于大白鼠 2-萘异硫氰酸酯和  $\text{CCl}_4$  肝炎模型试验,证实治疗组与中毒组相比,其退黄和降酶效果非常显著( $P < 0.01$ ),未见明显毒副作用。

## 二、临床应用研究

根据多年药理、药化研究,中草药治疗乙型肝炎在临床上已是明确的有效医疗措施。特别在我国、日本等地根据患者的病型,恰当用药已积累了丰富的经验,故而疗效显著,正如龚坚等<sup>[24]</sup>总结 2097 例乙肝病人,归纳分属湿热未尽、气滞血瘀、肝肾阴虚、肝郁脾虚四型,它对指导选方用药、判断预后等均有意义。徐连等<sup>[25]</sup>从 3373 例乙肝病人资料中分析表明,用中草药治疗乙肝,总有效率在 80% 以上,HBsAg 阴转率明显(43.9%),疗效明显。乙肝病人,大多体液免疫亢进,细胞免疫功能低下,邪实正虚,临床应多采用清热解毒,活血化瘀与扶正固本药配伍,发挥双向免疫调节作用,抑制其体液免疫,增强其细胞免疫,达到扶正祛邪目的,故一般应用复方治疗比单方多,现分述如下:

### 1. 复方治疗乙肝

(1)王灵台等<sup>[26]</sup>对慢性乙肝用补肾,清化的药物(巴戟天,肉苁蓉,桑寄生,虎杖,丹参等)治疗数百例,HBsAg近期和远期转阴率分别为40%和25%,HBeAg转阴率达60%以上,HBV-DNA转阴率约50%,肝功能和免疫功能明显改善。

(2)张菁<sup>[27]</sup>以补阴,清热解毒,活血化瘀等药(生地,鳖甲,云茯苓,枸杞子,沙参,穿山甲,白僵蚕,丹参,虎杖,白术)治疗50例乙肝,其HBeAg转阴率为64%。

(3)蒋健等<sup>[28]</sup>以益肾温肾为主药(巴戟天,仙灵脾,菟丝子,肉苁蓉)等助阳药组成方剂治疗乙肝41例,其HBsAg转阴率为46.3%。

(4)陈立华等<sup>[29]</sup>用通阳解毒法治100例乙肝,HBeAg转阴率63%,抗HBe阳转率为48.5%。

(5)陈增潭等<sup>[30]</sup>从扶正固本,解毒祛邪法,用茵陈,蒲公英,车前子,小蓟,白花蛇舌草,野菊花,土茯苓,黄芪,丹皮,丹参,白芍,黄精等治疗乙肝96例,HBsAg, DNAP, HBV-DNA转阴率分别为20%,34.2%,31.6%,总有效率74.5%。

(6)近期国内外学者还从现代医学角度,应用生化药物与中药复方合用,疗效高。如藤原研司<sup>[31]</sup>袁长津<sup>[35]</sup>等认为难治的慢性乙肝不同患者应用柴胡剂,活血化瘀,利胆剂,利尿剂,补脾养肝,舒肝理气,滋养肝肾等不同药,收效显著。①-1用小柴胡汤,桂枝茯苓丸并用治慢肝(乙型25例,非乙型77例),症状改善67.4—92.4%,GPT降低,肝血流障碍改善,对50岁以上GPT高的患者,用此方日服7.5g药量效好。①-2单用小柴胡汤(柴胡根,半夏块茎,黄芩根,大枣,人参根,甘草根,生姜等)治疗乙肝80例,均7.5g/日服量,连服6个月,患者自觉症状改善者62.5%,肝功能改善50%,血清反应改善40%左右。小柴胡汤对肝脏,病毒有多方面作用,且从电解质检查无异常,安全度高。①-3与干扰素并用疗法:用干扰素对e抗原阳

性,DNA聚合酶阳性的乙肝患者,用药后聚合酶值显著下降,对HBe抗原,抗体系统均改善,如把小柴胡汤与 $\beta$ 干扰素合用,疗效更高。

(7)佐藤正明等<sup>[32]</sup>以IFN(干扰素),能去氧胆酸(UDCA)与小柴胡汤治慢性乙肝37例,表明转氨酶,血清转化率均优于单独用IFN<sub>2-26</sub>。

(8)海老名卓三郎<sup>[33]</sup>用甘草甜素加增效minophagenc(SNMC)治疗乙肝,双盲法连续4周给药(静注40ml—含甘草甜素80mg/日)总有效率64%(安慰剂组37%),肝功能改善率为78%(安慰剂组42%),证明SNMC对慢性乙肝有效。藤泽等又对18例HBe抗原持续阳性的患者用SNMC进行长期间歇治疗,有12例(66.6%)HBe抗原转阴,8例(44.4%)出现HBe抗体,治疗3个月后,GPT由186降至80单位,有效率为94.4%。

(9)与芝真<sup>[34]</sup>采用干扰素与小柴胡汤,桂枝茯苓丸和甘草酸等药治疗乙肝患者14例,结果DNP-P显效8例,有效2例,HBeAg量显效10例。长期效,7例停药1年以上,5例仍阴性,说明干扰素与中药并用治疗乙肝比单独用干扰素效果理想。

## 2. 单方治疗乙肝

(1)大戟科油柑属(叶下珠属)多种植物在我国民间常用于黄胆,肝炎,肠炎痢疾,泌尿系统感染治疗,主要种类是叶下珠(*Phyllanthus urinaria* L.)及其同属植物的混合物,近年学者研究证实叶下珠有强的抗肝炎病毒及抗肝细胞损伤作用。临床也表明清除乙肝病毒携带者体内的病毒标记物。1988年2月,在印度新德里召开的亚太地区国际肝病会议上,Thyagarajan等报告了用叶下珠粉在临床治疗乙肝27例,HBsAg阳性,成人每天二次,每次200mg粉末胶囊,连服30天,结果18例HBsAg阴转(66.6%),其后,学者又深入研究,鉴定叶下珠实为(*Phyllanthus amarus*)同属植物。60例受试人随机分出37例为治疗组,按前述剂量,方法服叶下

珠,另23例为对照组服装入等量乳糖的胶囊,以双盲法对照,结果37例中22例(59%)血清HBsAg阴转,对照组仅1例阴转,并未见有毒副作用,其有效成分主要是黄酮类(槲皮甙,异槲皮甙等)多种成分协同作用的结果。1990年Thyagarajan等对HBsAg阳性至少1年—5年的28例进行开放研究,患者服叶下珠250mg,日服3次,共3月,随访1年,HBsAg转阴率20%,以上说明叶下珠治乙肝效好,目前在新西兰, Vanavata, 澳大利亚,埃及,新加坡,中国,美国及印度等地都进行了多中心研究<sup>[10-12]</sup>。

(2)五味子素(Gomisin)A,为二苯,环辛二烯型的木聚糖,对受CCl<sub>4</sub>,右旋半乳糖胺等所致的小白鼠肝损害模型有显著降低转氨酶作用,作者正用该药治慢肝,效果相当好<sup>[31]</sup>。

(3)另外单味黄芪,甘草甜素等对乙肝效好。

### 三、结语

从以上报道,展示了应用单,复方中草药或生化药物(干扰素)加中药等治疗确证的不同类型的乙肝患者,效显,总有效率80%以上,特别如复方清热,补肾药(巴戟天,肉苁蓉,桑寄生,虎杖,丹参,仙灵脾),补气药(黄芪,人参,灵芝),单方中的小柴胡汤,叶下珠,大黄等在转阴率,肝功能上都有显效,说明祖国医药对治疗乙肝的历史悠久,经验丰富,效果显著。为进一步提高中草药治疗乙肝的药效,今后应在模型设计,品种选择,组方,筛选方法,患者分类上多加研究,使祖国医药在乙肝治疗上发挥更大的作用。

**致谢:**本文承苏中式教授审阅,特此致谢。

### 参考文献

- [1]重庆医学院第二医院传染病组. 中华内科杂志, 1976, 新1(3):192
- [2]郑民实等. 中草药, 1987, 18(10):27
- [3]郑民实等. 药学通报, 1988, 23(4):234
- [4]郑民实等. 中西医结合杂志, 1988, 特1集:129
- [5]郑民实等. 中国医院药学杂志, 1988, 8(3):1
- [6]郑民实等. 中医杂志, 1989, 30(11):687
- [7]郑民实等. 中西医结合杂志, 1990, 10(9):560
- [8]郑民实等. 中国医学学报, 1991, 6(3):30
- [9]荆庆等. 天津医药, 1976, 4(6):283
- [10]Thyagarajan sp. et al. Ind J Med Res, 1982, 76 (suppl):124
- [11]Venkateswaran ps, et al. proc. Natl. Acad. sci. USA, 1987, 84(1):274
- [12]雷波等. 国外医学中医中药分册, 1990, 12(6):25
- [13]张正等. 北京医科大学学报, 1988, 20(3):221
- [14]杨鉴英等. 中西医结合杂志, 1989, 9(8):494
- [15]沟口靖绪. 和汉医药学会志, 1987, 4(3):227
- [16]沟口靖绪. 国外医药中医中药分册, 1991, 13(5):39
- [17]费国忠等. 国外医学微生物分册, 1989
- [18]马铭安. 贵阳中医学院学报, 1987, (2):29
- [19]Sakae Amagaya et al; 国外医学中医中药分册, 1990, 12(1):24
- [20]Shukla B. Planta Medica, 1991, 57(1):29
- [21]Bupinder Singh. 国外医学中医中药分册, 1991, 13(6):29
- [22]黄正明等. 中国中药杂志, 1991, 16(5):304
- [23]Morikaza onji et al. 国外医学中医中药分册, 1991, 13(6):5
- [24]龚坚. 中医杂志, 1989, 30(4):245
- [25]徐连等. 中医杂志, 1989, 30(8):501
- [26]王灵台等. 中医杂志, 1989, 30(3):172
- [27]张菁. 上海中医药杂志, 1988, (10):27
- [28]蒋健等. 中医杂志, 1985, 26(6):426
- [29]陈立华等. 上海中医学杂志, 1987, (7):2
- [30]陈增潭等. 中西医结合杂志, 1990, 10(2):71
- [31]藤原研司等. 国外医学中医中药分册, 1990, 12(2):8
- [32]佐奄正明等. 肝脏, 1992, 33(10月增刊):46
- [33]海老名卓三郎. 国外医学中医中药分册, 1988, 10(4):16
- [34]与芝真. 肝脏, 1988, 29(10月增刊):39
- [35]袁长津. 湖南中医杂志, 1989, (3):5
- [36]沈国兴. 医药情报, 1986, (1):39
- [1]重庆医学院第二医院传染病组. 中华内科杂志, 1976,