

小柴胡汤防治肝病机制研究进展

陆婷婷, 赵国平

陆婷婷, 赵国平, 暨南大学医学院中医系 广东省广州市 510632

国家自然科学基金资助项目, No. 30672679

作者贡献分布: 本文撰写由陆婷婷完成; 修改由赵国平完成。

通讯作者: 赵国平, 510632, 广东省广州市, 暨南大学医学院中医系520室. tguo428@jnu.edu.cn

电话: 020-85225969

收稿日期: 2007-11-21 修回日期: 2008-02-29

Advances in mechanisms of Xiao Chaihu Tang preventing and treating liver diseases

Ting-Ting Lu, Guo-Ping Zhao

Ting-Ting Lu, Guo-Ping Zhao, Department of Traditional Chinese Medicine, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30672679

Correspondence to: Dr. Guo-Ping Zhao, Department of Traditional Chinese Medicine, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China. tguo428@jnu.edu.cn

Received: 2007-11-21 Revised: 2008-02-29

Abstract

Xiao Chaihu Tang is a famous prescription in "Shanghanlun". Experimental studies and clinical practices have proved that it is effective in the treatment of liver diseases because it can block the development of hepatitis to liver fibrosis, and further to liver cancer through various pathways. The mechanisms of Xiao Chaihu Tang treating liver diseases include: inhibiting the replication of hepatitis virus, protecting liver cells, preventing liver damage, and suppressing liver fibrosis as well as immune regulation and anti-tumor effect, etc.

Key Words: Xiao Chaihu Tang; Viral hepatitis; Liver fibrosis; Liver cancer

Lu TT, Zhao GP. Advances in mechanisms of Xiao Chaihu Tang preventing and treating liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(9): 971-974

摘要

小柴胡汤是《伤寒论》中著名方剂。许多实验

研究和临床实践已经表明,他可以通过多个途径阻断由肝炎至肝纤维化再至肝癌的发展过程,对肝病防治具有重要意义。小柴胡汤防治肝病的机制包括抑制肝炎病毒的复制、抗肝炎病毒活性、保护肝细胞膜、防治肝损伤、多途径抑制肝纤维化、免疫调节和抗肿瘤作用等。

关键词: 小柴胡汤; 病毒性肝炎; 肝纤维化; 肝癌

陆婷婷, 赵国平. 小柴胡汤防治肝病机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(9): 971-974

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/971.asp>

■背景资料

小柴胡汤具有两千年的应用历史,在慢性肝病的防治中发挥了重要作用,相关机制研究也取得了重要进展。

0 引言

《伤寒论》中小柴胡汤用于治疗“胁下满痛,面目及身黄,颈项强,小便难者”,《金匱要略·黄疸篇》用于治疗“诸黄,腹痛而呕”,说明该方具有疏肝利胆作用。现代临床以此为依据,用于治疗慢性乙型或丙型肝炎、肝纤维化,防治肝癌。他相对于西药毒副作用少,疗效缓慢而持久,可以有效提高肝病患者的生存质量和治疗效果。国内外的学者一直在对其防治肝病的机制进行研究和探讨,近年来取得重要进展,现综述如下。

1 抑制HBV复制和抗HBV活性

小柴胡汤能够改善慢性乙肝患者的临床症状,与疫苗疗法结合可使部分乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者病毒减少^[1]。以HBV转基因小鼠作乙肝动物模型,每日喂饲小柴胡汤,每月注射乙肝疫苗,持续12 mo,可使小鼠乙肝模型乙肝表面抗原完全转阴,疗效达100%,高于单用小柴胡汤或单用乙肝疫苗者。小柴胡汤并用拉米夫定抗麻鸭乙肝病毒(DHBV)的实验研究表明^[2-4],该方具有明显的抗HBV作用,推测其抗HBV机制可能是通过调节免疫来实现。利用2.2.15细胞HBV体外培养系统^[5-6]发现,大孔树脂提取的小柴胡汤提取物有一定的抗HBV活性。

2 抑制肝纤维化作用

在CCl₄所致大鼠肝纤维化模型^[7]上,小柴胡汤能

■同行评议者

张晓岚,教授,河北医科大学第二医院消化内科

■相关报道

怡悦认为小柴胡汤抑制肝纤维化作用与肝细胞损害抑制作用及伊东细胞生成胶原抑制作用的参与有关。

显著升高血浆支链氨基酸与芳香族氨基酸的比值、降低血清转氨酶,证实该方有显著的防治肝纤维化的作用。马跃荣 *et al*^[8]观察了小柴胡汤对ip二甲基亚硝基胺和猪血清所致的两种实验性鼠肝纤维化模型的抗纤维化作用,结果显示小柴胡汤可降低肝脏I、III型胶原和增加肝视黄基棕榈酸盐(RP)含量,且这种作用在预先给予小柴胡汤组更明显。另有实验研究结果^[9]表明,肝纤维化发生时,I、III型胶原含量显著增高,小柴胡汤能减轻大鼠肝纤维化及CCl₄所致肝细胞变性坏死的程度,下调I、III型胶原的表达。

小柴胡汤抗肝纤维化的机制在于抑制肝星形细胞激活、肝内胶原的合成及肝内型前胶原mRNA的表达^[10-11],小柴胡汤可降低血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子-β₁(transforming growth factor β₁, TGF-β₁)的活性,而这两种因子是参与肝纤维化形成的重要细胞因子^[12-14]。怡悦^[15]认为小柴胡汤抑制肝纤维化作用与肝细胞损害抑制作用及伊东细胞生成胶原抑制作用的参与有关。小柴胡汤能减缓由DMN、PS诱导的肝纤维化模型大鼠纤维化的进展,使肝内维甲类化合物含量趋于正常肝脏水平,并能抑制肝内胶原量的增生和肝内α-SMA的表达。

3 改善肝损伤和保护肝细胞膜

小柴胡汤可以迅速降低谷草转氨酶(GOT),谷丙转氨酶(GPT),血清总胆红素(TBL)和血清碱性磷酸酶(ALP)的水平,使胆汁淤滞所致的肝损伤立即改善。给D-半乳糖胺引起肝损伤的大鼠 po 和ip(非肠道给药)小柴胡汤提取剂^[16],发现两种给药途径对肝损害具有等同保护和预防作用,其机制可能是改善肝脏蛋白的合成,减少对肝血浆和微粒体膜的损害。长期给予小柴胡汤,能增加小鼠肝脏基因cDNA片段,该片段是小鼠细胞色素P450.16AcDNA类似的重要系列,提示该方对肝损害有预防作用。

小柴胡汤加入健脾、养阴、活血中药后,对D-氨基半乳糖诱导的小鼠急性肝损伤模型,具有明显的保护作用,能显著增强超氧化物歧化酶(SOD)活力,降低血清丙二醛(MDA)的水平,肝组织病理变化减轻,其机制可能与对抗自由基脂质过氧化密切相关^[17-20]。加味小柴胡汤^[21-26]可明显对抗顺铂抑制正常肝细胞作用,且随剂量的加大而作用增强,且有明显的抗氧化能力,能对抗顺铂诱导的细胞过氧化损伤,且有一

定的量效关系。在刀豆蛋白A(ConA)诱导肝损伤模型^[27-29]中,加味小柴胡汤能降低小鼠ALT、AST及TNF-α、IFN-γ水平,改善肝组织病变。其抗肝损伤机制可能通过凋亡机制及免疫调节起到保护肝脏的作用。

小柴胡汤可使内毒素所致的65 kDa、140 kDa附近蛋白质损害得以修复,从而显示保护肝细胞膜的作用。还可防止内毒素所致的LDH-3,5同工酶逸出,所以使细胞膜稳定,对组织损害有防御作用。CCl₄体外引起的肝细胞损伤同时存在着明显的凋亡和坏死。小柴胡汤和柴胡-黄芩含药血清对体外CCl₄诱导的肝细胞损伤有保护作用,可能具有抗CCl₄诱导的肝细胞凋亡的作用^[30-32]。

4 抗肿瘤作用

4.1 对细胞周期的影响 小柴胡汤可溶性成分对11种不同分化程度的人肝胆系癌细胞株增殖作用的观察结果表明,小柴胡汤抑制癌细胞株的细胞周期G₀/G₁期,对具有产生甲胎蛋白(AFP)功能的肝癌细胞株KIM-1的损伤呈浓度依赖性,能减少AFP的分泌。

4.2 诱导肝癌细胞凋亡和清除活性氧 小柴胡汤可诱导肝癌细胞凋亡,诱导人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的细胞产生凋亡^[33-34];抑制肝硬化向癌变转化^[35];清除活性氧并呈剂量依赖作用,说明该方对癌变的初始阶段有抑制作用^[36]。

4.3 直接抑制细胞增生 该方有直接抑制细胞增生的作用,可作为肝致癌剂的预防剂使用,以降低癌变的发生率,计惠民 *et al*^[37]给大鼠授予化学致癌剂后发现,小柴胡汤治疗组大鼠肝细胞未发现癌变,癌前病变增生性结节的形成也受到抑制。

4.4 抑制肝细胞癌变 临床试验^[38]表明小柴胡汤具有化学预防作用,特别是防止丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)抗体阳性的肝硬化患者向肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶化的作用。小柴胡汤这种防御可能是通过降低宿主的基因变异,抑制肝细胞癌变的发生,阻止肝纤维化向肝硬化进展,延缓病情。

5 免疫调节作用

5.1 对细胞因子的影响 小柴胡汤能诱导慢性乙型肝炎患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)产生IL-10^[39]。治疗后IL-10水平明显升高,而TNF-α水平明显降低。表

明小柴胡汤能诱导慢性乙型肝炎患者合成抗炎因子IL-10, 从而抑制促炎因子TNF- α 的合成, 减轻TNF- α 对肝细胞的损伤作用. 故认为小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎可能通过调节机体内炎症细胞因子量的平衡而起作用.

5.2 改善免疫功能 小柴胡汤可显著改善实验性肝损伤小鼠的免疫功能^[40-44], 可使实验性肝损伤小鼠血清IFN- γ 含量升高, IL-4含量下降, 从而使Th1/Th2免疫平衡失调得到纠正, 免疫平衡向正常方向恢复. 黄秀深 *et al*通过测定小柴胡汤不同剂量组与荷瘤模型组间红细胞C3b花环结合率及红细胞免疫复合物IC花环率, 证实小柴胡汤有一定抑瘤作用, 且与红细胞免疫有关^[45-50]. 李建蓉 *et al*^[51]通过实验证明小柴胡汤的抗HCV不是通过抑制mRNA的转录, 可能是通过调节机体免疫功能发挥作用. 小柴胡汤提取物^[52-54]可增强小鼠特异性体液免疫功能及非特异免疫功能.

6 结论

目前, 循证医学已经认识到病毒性肝炎, 肝纤维化, 肝癌是肝病的三部曲, 改变了既往把他们认为是三个独立疾病的误区. 小柴胡汤由于其作用缓慢而持久, 从抑制肝炎病毒的复制和抗肝炎病毒活性、保护肝细胞膜和防治肝损伤、多途径抑制肝纤维化、免疫调节、抗肿瘤等多个方面阻断由肝炎至肝纤维化再至肝癌的发展过程, 对肝病防治具有重要意义. 综合本方的现今研究进展, 我们认为揭示小柴胡汤防治肝病的物质基础, 探索多途径、多靶点的作用机制, 仍是今后需要努力的方向.

7 参考文献

- 1 梅洁. 小柴胡汤对乙型肝炎有影响. 国外医学·中医中药分册 2000; 22: 319
- 2 刘中景, 柳盛. 小柴胡汤并用拉米夫定抗DHBV的实验研究. 中国实验方剂学杂志 2003; 9: 51-52
- 3 刘中景, 熊曼琪, 张洪来. 小柴胡汤抗鸭乙型肝炎的实验研究. 中国中西医结合杂志 2000; 20: 853-855
- 4 拉米夫定临床应用专家指导小组. 2000年拉米夫定临床应用指导意见. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 249-250
- 5 温志坚, 曹毓, 彭龙玲. 小柴胡汤提取物体外抗HBV活性研究. 中西医结合肝病杂志 2000; 10: 29-30
- 6 余昌晏. 中草药抑制肝炎病毒HBV的机理. 中西医结合肝病杂志 1994; 4: 51
- 7 郑丽娜, 韩涛, 钱绍诚, 李冰, 崔润海, 吕洪敏. 复方小柴胡汤对实验性肝纤维化鼠血浆氨基酸代谢及转氨酶的影响. 天津医科大学学报 1999; 5: 19-20
- 8 马跃荣, IchiroShimizu, SusumuIto, YokoMizobuchi, MitugiYasuda, EverEscobar. 小柴胡汤对鼠实验性肝纤维化的影响. 泸州医学院学报 1997; 20: 81-86
- 9 张琪, 田字彬. 小柴胡汤对实验性肝纤维化模型大鼠肝组织中I、III型胶原表达干预研究. 山东中医药大学学报 2005; 29: 316-318
- 10 Bachem MG, Meyer D, Schäfer W, Riess U, Melchior

- R, Sell KM, Gressner AM. The response of rat liver perisinusoidal lipocytes to polypeptide growth regulator changes with their transdifferentiation into myofibroblast-like cells in culture. *J Hepatol* 1993; 18: 40-52
- 11 Liu J, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 538-544
- 12 Ono M, Miyamura M, Kyotani S, Saibara T, Ohnishi S, Nishioka Y. Effect of Sho-saiko-to extract on HGF and TGF-beta levels of intraorgans in liver-injured rats after partial hepatectomy. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 111-118
- 13 周光德, 赵景民. 细胞外基质在肝内代谢与肝纤维化形成. 世界华人消化杂志 2002; 10: 57-59
- 14 Iredale JP. Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 43-54
- 15 怡悦. 小柴胡汤对猪血清诱发大鼠肝纤维化模型的抑制作用. 国外医学·中医中药分册 1999; 21: 24
- 16 梅洁. 口服和非肠道给予小柴胡汤提取物对D-半乳糖胺引起大鼠肝损伤的作用的比较研究. 国外医学·中医中药分册 1998; 20: 35
- 17 张学敏, 谢斌. 加味小柴胡汤对D-氨基半乳糖所致小鼠肝损伤的保护作用. 中国热带医学 2006; 6: 1134-1135
- 18 徐萍, 刘华屏. 常用急性肝损伤动物模型. 中国病理生理杂志 1995; 11: 447
- 19 李宏涛, 陈国民. D-氨基半乳糖研究的回顾和展望. 肝脏 2004; 9: 209-210
- 20 Wu Y, Liu C, Chen Q. Effect of acupuncture on enzymology of motor neuron of anterior horn of experimental spinal cord injury in rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1999; 19: 740-742
- 21 刘应柯, 宫璀璨, 刘尚岭. 加味小柴胡汤对顺铂诱导大鼠肝BRL细胞过氧化损伤的保护作用. 中医研究 2006; 19: 17-18
- 22 廖英俊, 汤洁, 金亚平. 抗癌药顺铂对小鼠的耳、肾和肝毒性及其机制的研究. 中国药理学通报 2004; 20: 82-85
- 23 李革新, 金亚平, 陆春伟, 孙贵范. 顺铂肝毒性的实验研究. 中国工业医学杂志 2005; 18: 352-353
- 24 Choi YJ, Kang JS, Park JH, Lee YJ, Choi JS, Kang YH. Polyphenolic flavonoids differ in their antiapoptotic efficacy in hydrogen peroxide-treated human vascular endothelial cells. *J Nutr* 2003; 133: 985-991
- 25 Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15: 7-10
- 26 Woiniak A, Drewa G, Woźniak B, Schachtschabel DO, Mila-Kierzenkowska C, Drewa T, Olszewska-Słonina D, Sopońska M. The effect of antitumor drugs on oxidative stress in B16 and S91 melanoma cells in vitro. *Med Sci Monit* 2005; 11: BR22-BR29
- 27 谢斌, 张奉学, 杨子峰, 刘妮. 加味小柴胡汤对刀豆蛋白A所致肝损伤的保护作用. 中国热带医学 2006; 6: 572-573
- 28 张俊平, 胡振林, 冯增辉, 林文, 余祥彬, 钱定华. 水飞蓟宾对小鼠肝脏炎症损伤和肿瘤坏死因子的产生及活性的影响. 药学学报 1996; 31: 577-580
- 29 吴皓, 陈丽芳. 干扰素的研究进展. 河南农业科学 2004; 12: 77-79
- 30 Hamasaki K, Nakashima M, Naito S, Akiyama Y, Ohtsuru A, Hamanaka Y, Hsu CT, Ito M, Sekine I. The sympathetic nervous system promotes carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rats by suppressing apoptosis and enhancing the growth kinetics of regenerating hepatocytes. *J Gastroenterol*

■应用要点

小柴胡汤可辨证应用于慢性肝炎、肝硬化的治疗, 与拉米夫定等有协同作用. 同时又可与顺铂联用, 防止顺铂对正常肝细胞的抑制, 增强免疫功能, 在肝癌的治疗中减毒增效.

■同行评价

本文题目比较准确的反映了研究工作的特定内容,参考文献引用恰当,对临床工作有较大理论意义。

- 2001; 36: 111-120
- 31 Masson S, Scotté M, Garnier S, François A, Hiron M, Ténrière P, Fallu J, Salier JP, Daveau M. Differential expression of apoptosis-associated genes post-hepatectomy in cirrhotic vs. normal rats. *Apoptosis* 2000; 5: 173-179
- 32 Hong SW, Park C. The effect of aflatoxin B1 on the expression of early response genes and transforming growth factor-alpha in CCl4 induced rat liver injury. *Yonsei Med J* 1997; 38: 167-177
- 33 Yano H, Mizoguchi A, Fukuda K, Haramaki M, Ogasawara S, Momosaki S, Kojiro M. The herbal medicine sho-saiko-to inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the G0/G1 phase. *Cancer Res* 1994; 54: 448-454
- 34 Wu X, Akatsu H, Okada H. Apoptosis of HIV-infected cells following treatment with Sho-Saiko-to and its components. *Jpn J Med Sci Biol* 1995; 48: 79-87
- 35 金航. 小柴胡汤预防肝癌的研究. 国外医学·中医中药分册 1999; 21: 21
- 36 曹惠云. 小柴胡汤抑制癌变作用新机理. 国外医学·中医中药分册 2003; 25: 232
- 37 计惠民, 徐归燕. 肝硬变的汉方治疗. 国外医学·中医中药分册 1998; 20: 28
- 38 王淑娟, 艾群. 小柴胡汤抑制肝纤维化及肝癌的作用机制. 日本医学介绍 2004; 25: 42-44
- 39 Yamashiki M, Nishimura A, Suzuki H, Sakaguchi S, Kosaka Y. Effects of the Japanese herbal medicine "Sho-saiko-to" (TJ-9) on in vitro interleukin-10 production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25: 1390-1397
- 40 王文杰, 王济. 小柴胡汤对实验性肝损伤小鼠免疫功能的影响. 山西中医 2003; 19: 47-48
- 41 佟丽, 陈育尧, 刘欢欢, 李吉来, 罗佳波. 龙胆粉针剂对实验性肝损伤的作用. 第一军医大学学报 2001; 21: 906-907
- 42 李义奎, 姜名璞, 袁伟. 中药药理学. 第1版. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 144
- 43 张丰强. 中医名方应用大全-现代方证学. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 96-106
- 44 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 94
- 45 黄秀深, 张丰华, 茅敏, 刘渊, 苏先华. 小柴胡汤对S₁₀₈荷瘤小鼠红细胞免疫功能的实验研究. 成都中医药大学学报 2003; 26: 9-10
- 46 周真. 小柴胡汤与肿瘤坏死因子、干扰素、细胞白介素关系的研究. 中医研究 1999; 12: 15-17
- 47 李玉梅. 小柴胡汤在肝癌防治中的研究进展. 中西医结合肝病杂志 1999; 9: 60-62
- 48 郭峰. 红细胞免疫及其调节功能测定法. 免疫学杂志 1990; 6: 60
- 49 黄欣. 日本有关小柴胡汤引起间质性肺炎的研究近况. 国外医学·中医中药分册 1999; 21: 20-24
- 50 叶祖光. 国外中药安全性问题的探讨. 中药新药与临床药理 1999; 10: 184-187
- 51 李建蓉, 刘克洲. 复方黄芪汤和小柴胡汤抗HCV的实验研究. 中西医结合肝病杂志 2000; 10: 18-19
- 52 张磊, 彭龙玲, 杨薇. 小柴胡汤提取物对小鼠的免疫增强作用研究. 中药药理与临床 2002; 18: 4-5
- 53 王春华, 张爱丽. 小柴胡汤的药理研究现状. 中成药 1997; 19: 47-48
- 54 小柴胡汤增强巨噬细胞生成NO的作用. 国外医学·中医中药分册 1996; 18: 52

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

世界华人消化杂志数字用法标准

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5±0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度,例如6 347意指6 000分之一的精密密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3 614.5±420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6±0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4±0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48→23.5→24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12; 1985年4月,写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位; 101≤分母≤1 000,百分数到小数点后1位; 余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1 486 800.475 65。完整的阿位伯数字不移行!(常务副总编辑:张海宁 2008-03-28)