

3 讨论

肝脏外科的发展得益于肝脏管道结构的研究,现代影像技术(螺旋CT、MRI)的出现,将肝脏外科推向了一个新的阶段,许多累及第一、二、三肝门和门静脉、下腔静脉癌栓的巨块复杂性肝癌获得手术治疗^[5]。右半肝或扩大右肝的活体肝移植获得成功^[6]。但肝脏管道的复杂性和变异性仍然是肝癌手术大出血和肝脏移植术后管道并发症的关键。因此,本文用肝脏管道灌注铸型技术,进行螺旋CT、MRI薄层扫描,采用图像技术进行管道分析和对肝动脉、门静脉、胆管进行三维重建。

肝动脉和胆道系统的管径相对细小,灌注时应用较低浓度的填充剂,第一次灌注时,应先将胆汁从胆总管开口处挤出,然后进行灌注。肝动脉、胆道系统的填充灌注一次不一定就灌注好,可在第2-3 d补灌注。防腐固定十分重要,应维持好肝脏的自然外形,避免受压变形。在铸型大管道灌注时以粗疏为佳。防腐时注意肝脏周围的血管是否有灌注液外漏,如果发现应用止血钳或用线结扎。由于门静脉和下腔静脉管道比较粗,在铸型灌注时应选用较硬的填充剂,以便于支撑肝脏的

重力,我们选用自凝牙托粉、自凝牙托水作为填充剂,铸型效果十分满意。

肝脏标本的位置不同,可获得各种各样的肝脏管道结构,我们采用玻璃钢纤维制作人体模型、膈肌、腹腔,将肝脏放入腹腔,近似人体肝脏位置,进行薄层CT、MRI扫描获得清晰的肝脏管道结构,各种管道到三维重建的立体感强烈。

4 参考文献

- 1 Heriot AG, Karanjia ND. A review of techniques for liver resection. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84:371-380
- 2 王兴海,付群武,刘畅,唐雷,洪辉文,原林,黄文华,钟世镇. “虚拟中国人”建模的动脉灌注研究. *中国临床解剖学杂志* 2002;20:327-329
- 3 李中华,黄兴海. 解剖学技术. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1996:97-183
- 4 付群武,王兴海,刘畅,洪辉文,唐雷,原林,黄文华,钟世镇. “虚拟中国人”建模动脉灌注浓度的选择. *中国临床解剖学杂志* 2002;20:332-333
- 5 Wu MC, Chen H, Shen F. Surgical treatment of primary liver cancer: report of 5524. *Chin J Surg* 2001;39:417-421
- 6 Fan ST, Lo CM, Liu CL. Donor hepatectomy for living-donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1998;45:34

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

四组复方中药对实验性肝损伤大鼠肝纤维化状态的影响比较

王育强, 蒋书勤, 李茹

王育强, 蒋书勤, 武警医学院附属医院传染科 天津市 300162
李茹, 武警医学院基础部 天津市 300162
武警医学院资助课题, No.9646
项目负责人: 王育强, 300162, 天津市, 天津武警医学院附属医院传染科.
wangyuqiang12356@sohu.com
电话: 022-60578766
收稿日期: 2002-10-07 接受日期: 2002-10-18

摘要

目的: 观察4组复方中药对四氯化碳(CCl₄)所致肝损伤大鼠肝病理状态的影响。

方法: 40%CCl₄油溶液注射于大鼠皮下对其肝脏进行损害, 中药灌服, 观察中药对大鼠的肝保护作用。

结果: 各组中药对大鼠肝病理状态均有影响, 与模型组比较, 均能在一定程度上减轻肝损害, 减轻肝纤维化程度, 但各组间在在护肝效果上有差异。另外, 与模型组比较, 中药对转氨酶ALT降低的影响不明显, 但对AST有一定降低作用。

结论: 中药多种组方, 均能达一定程度的减轻肝纤维化效

果, 阻止肝组织进一步损害。但应进一步研究各组中药对肝脏保护差异的原因。

王育强, 蒋书勤, 李茹. 四组复方中药对实验性肝损伤大鼠肝纤维化状态的影响比较. *世界华人消化杂志* 2004;12(1):217-220
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/217.asp>

0 引言

为观察按不同中医机制和不同药物组方的4组复方中药对CCl₄所致肝损伤大鼠的肝保护作用, 比较药物疗效, 为临床合理选药提供借鉴, 我们观察了按中医“活血化瘀, 养血柔肝”组方的两组药物“人参四物汤”、“桃红四物汤”和一组按“清热解毒, 行气散结”理论组方的药物“复方鳖甲四黄丸”、及市售治肝中药“益肝草”对CCl₄所致肝损伤大鼠肝纤维化状态的影响, 现报告如下:

1 材料和方法

1.1 材料 药物组成: 方1 人参四物汤含 白人参、丹参

熟地 当归、赤芍 川芎; 方₂ 含桃仁 红花、熟地 当归、赤芍 川芎; 方₃ 含麝香、当归、鳖甲、黄芩、枝子、神曲、龙胆草、黄连、大黄、柴胡、砂仁、青黛、芦荟、丹皮、黄柏、由大枣、生姜、核仁、黑豆等调其性味; 方₄市售中成药 益肝草 贵洲特色药业有限责任公司生产 批号: 960815. 动物分组: SD 大鼠 56 只, 随机分为 4 组, 模型组 8 只; 正常对照组 8 只; 实验 1 组 10 只; 实验 2 组 10 只; 实验 3 组 10 只; 实验 4 组 10 只; 药物配制: 方₁和方₂ 药物每 10 付水煮, 制成 600 mL 浓缩药液, 冰箱贮藏. 方₃中 麝香、鳖甲研成细粉, 余药温火熬制, 去渣, 将药溶合制成 3:1 药液, 即 20 g 溶质配成 60 mL 药液. 方₄按说明每袋 5 g 加水 10 mL 配成药液应用.

1.2 方法 大鼠分组后, 除正常对照组外, 其余动物给 40% CC1₄ 油溶液皮下注射 2 次 /wk, 注射 CC1₄ 时精确计算剂量. 同时实验各组均分别灌服各自药物, 即 1 mL 原液 /100 g 体重. 每 3 d 根据鼠体重变化调整 1 次给予 CC1₄ 的量和灌服药物的剂量. 8 wk 后处死动物, 测定

肝功能, 剖取大鼠肝脏做病理检查.

2 结果

2.1 40%CC1₄ 油溶液皮下注射 8 wk 后各组动物之间肝功能的比较(表 1)

表 1 实验各组动物 8 wk 时肝功能指标与正常对照的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	ALT(μg/L)	AST (μg/L)
正常对照组	8	18.7 ± 7.3	73.3 ± 17.2
模型组	8	178.4 ± 45.4 ^a	262.0 ± 162.4 ^a
人参四物汤	10	213.6 ± 133.2 ^a	120.4 ± 25 ^b
桃红四物汤	10	190.4 ± 59.9 ^a	184.8 ± 74.72 ^b
鳖甲四黄丸	10	161.6 ± 31.5 ^a	145.5 ± 50.6 ^b
益肝草	10	240.8 ± 49.4 ^a	160 ± 48.72 ^b

^aP <0.01 vs 对照组; ^bP <0.05 vs 模型组.

2.2 40%CC1₄油溶液皮下注射8wk后各组动物与正常对照组的肝病理状态比较, 见表 2.

表 2 各组动物肝脏外观及镜下病理状态比较

项目	<i>n</i>	肝脏外观	周围组织粘连	镜下病理改变
正常对照	8	红润光滑	无周围组织粘连	肝细胞未见变性坏死, 肝小叶结构正常, 见图 1-2.
模型组	10	质灰暗, 有结节	和周围组织粘连较重	肝细胞呈灶、片状坏死, 广泛的纤维组织增生, 部分或全部的肝小叶结构被破坏, 假小叶形成, 见图 3-4.
实验 1~2 组	20	润滑有光泽, 无结节	有周围组织粘连且 4 只出现腹水	肝细胞中心性脂肪变性
实验 3~4 组	20	质红滑有光泽 无结节	无周围组织粘连 无腹水	轻度肝坏死纤维组织增生较重但无假小叶形成, 见图 5-6. 肝细胞中心性脂肪变性轻度肝坏死, 一般纤维组织增生, 无假小叶形成, 见图 7-8

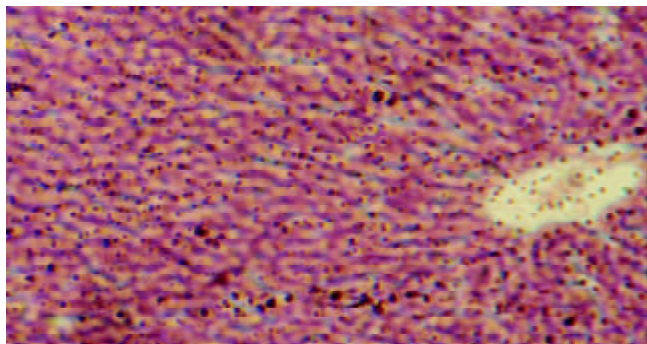


图 1 正常对照低倍镜肝切片.

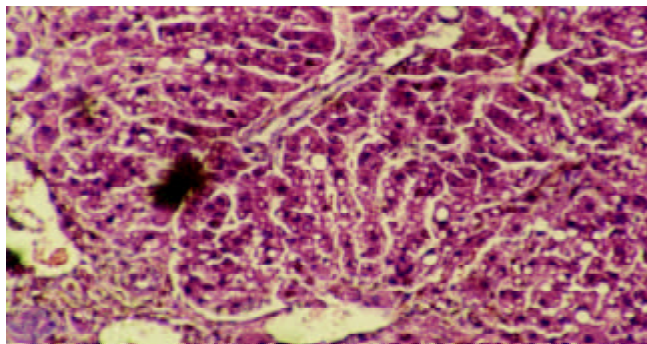


图 3 模型组低倍镜肝病理.

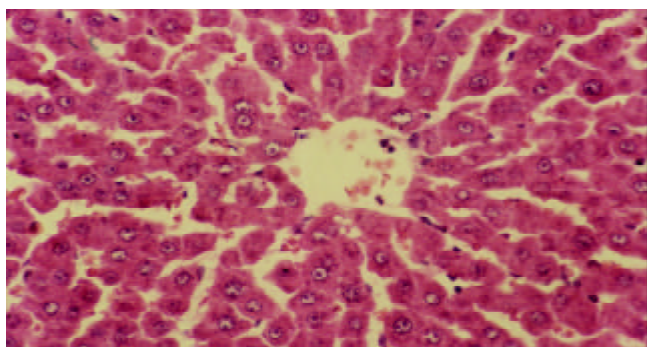


图 2 正常对照中倍镜肝切片.

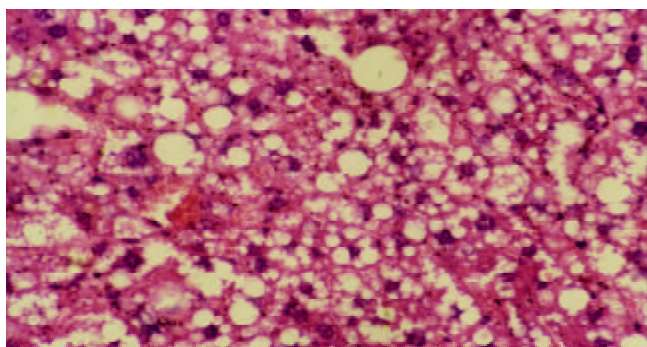
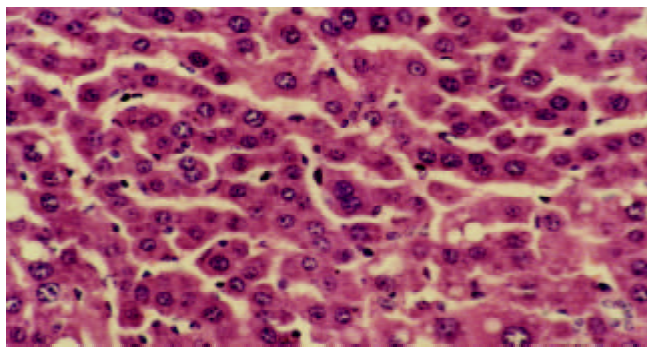
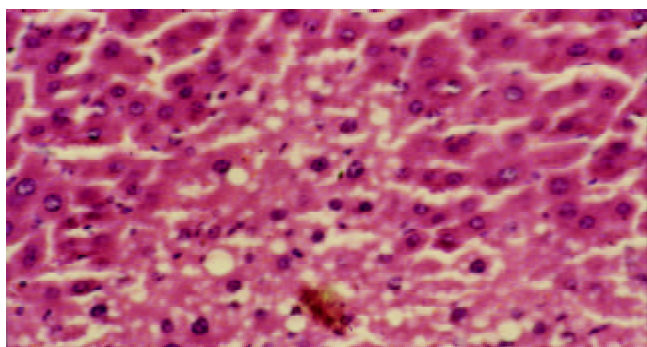
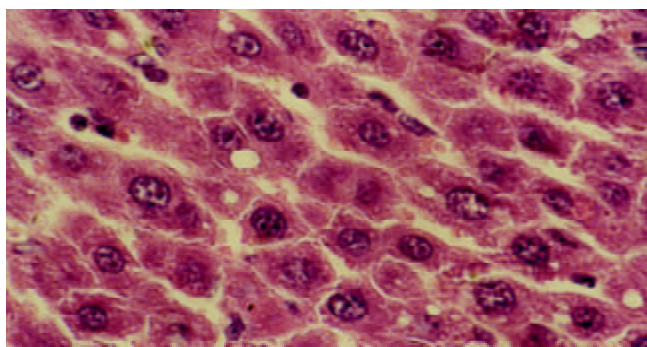
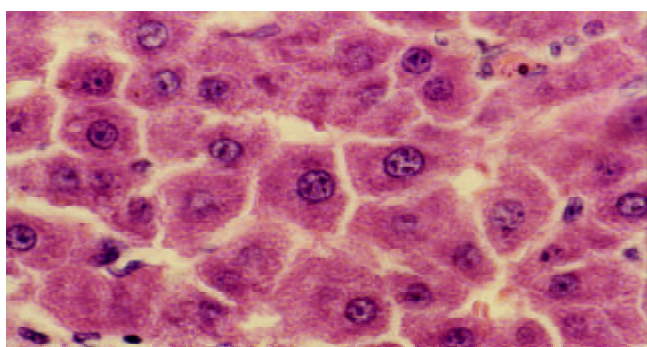


图 4 模型组中倍镜肝病理.

图5 服方₁药物的大鼠中倍镜肝病理.图6 服方₂药物的大鼠中倍镜肝病理.图7 服方₃药物的大鼠中倍镜肝病理.图8 服方₃药物的大鼠高倍镜肝病理.

3 讨论

近些年, 中药治疗肝纤维化的研究较多^[1-29], CC1₄ 动物肝纤维化模型的建立较简便, 病变典型, 被广泛应用. 本文所述的4组药物, 前2组为古方药, 第3组为中医经验方, 第4组是随机选取的1个成药. 4组药物均曾在临床上用于病毒性肝损害患者, 各家报道认为有

减轻肝损害作用. 本次实验显示, 各实验组动物在用中药予以保护后转氨酶仍很高, 这可能是CC1₄对肝脏的破坏作用较强而呈急性损害, 中药难以逆转CC1₄造成的肝细胞破坏, 但AST较模型组降低, 也在一定程度上说明中药对阻止肝细胞进一步损害有作用. 模型组大鼠肝脏有广泛的纤维组织增生甚至部分或全部的肝小叶结构被破坏, 有假小叶形成或形成趋势, 说明造模成功. 用中药的各治疗组大鼠肝脏多数仅见肝细胞的中心性脂肪变性及轻度的肝坏死, 纤维组织增生较模型组明显减轻, 肝脏未见假小叶形成. 这提示, 中药对阻断肝损伤动物的肝脏纤维化有一定作用. 但从病理切片看各组中药组方的合理与否对动物肝保护作用还是有较大差别. 因此, 选择有效的方剂, 进行长期观察和改进, 并就其机制进行分析是以后中药治疗肝病的一项任务.

4 参考文献

- 程明亮, 刘三都. 肝纤维化基础研究与临床. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1996:228-271
- Liu P, Hu YY, Liu C, Zhu DY, Xue HM, Xu ZQ, Xu LM, Liu CH, Gu HT, Zhang ZQ. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2002;8:679-685
- Liu P, Liu CH, Wang HN, Hu YY, Liu C. Effect of salvianolic acid B on collagen production and mitogen-activated protein kinase activity in rat hepatic stellate cells. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:733-738
- Liu P, Hu Y, Liu C, Liu C, Zhu D. Effects of salvianolic acid A (SA-A) on liver injury: SA-A action on hepatic peroxidation. *Liver* 2001;21:384-390
- Yao L, Yao ZM, Yu T. Influence of BOL on hyaluronic acid, laminin and hyperplasia in hepatofibrotic rats. *World J Gastroenterol* 2001;7:872-875
- Liu CH, Hu YY, Wang XL, Liu P, Xu LM. Effects of salvianolic acid-A on NIH/3T3 fibroblast proliferation, collagen synthesis and gene expression. *World J Gastroenterol* 2000;6:361-364
- Liu P, Liu C, Xu LM, Hu YY, Xue HM, Liu CH, Zhang ZQ. Effects of Fuzheng Huayu 319 recipe on liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 1998;4:348-353
- Cai DY, Zhao G, Chen JC, Ye GM, Bing FH, Fan BW. Therapeutic effect of Zijin capsule in liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 1998;4:260-263
- Huang Z, Li Q, Wang Z. Observation on dynamic changes of serum procollagen III, hyaluronic acid and laminin in rats with hepatic fibrosis treated with Hujin pill. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2000;20:447-449
- Wu J, Zhang L. Study on essence of syndrome of traditional Chinese medicine in liver cirrhotic patients. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1999;19:279-281
- Liu C, Chen W, Liu P, Wang Z, Hu Y, Liu C. Changes of lipid peroxidation in liver fibrogenesis induced by dimethylnitrosamine and drugs' intervention. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2001;9(Suppl):18-20
- Liu CH, Liu P, Hu YY, Xu LM, Tan YZ, Wang ZN, Liu C. Effects of salvianolic acid-A on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production in culture. *Acta Pharmacol Sin* 2000;21:721-726
- Yang H, Chen Y, Xu R, Shen W, Chen G. Clinical observation on the long-term therapeutic effects of traditional Chinese medicine for treatment of liver fibrosis. *J Tradit Chin Med* 2000;20:247-250
- Hu Y, Wang R, Zhang X, Liu C, Liu C, Liu P, Zhu D. Effects of carbon tetrachloride-injured hepatocytes on hepatic stellate cell activation and salvianolic acid A preventive action in vitro. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2000;8:299-301

- 15 Chen JC, Tsai CC, Chen LD, Chen HH, Wang WC. Therapeutic effect of gypenoside on chronic liver injury and fibrosis induced by CCl₄ in rats. *Am J Chin Med* 2000;28:175-185
- 16 Chang FC, Huang YT, Hong CY, Lin JG, Chen KJ. Haemodynamic effects of chronic tetramethylpyrazine administration on portal hypertensive rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1027-1031
- 17 Zhang Z, Dong Y. Clinical manifestations and immunological features of primary Sjogren's syndrome with liver involvement: analysis of thirty cases. *Chin Med J (Engl)* 1998; 111:220-223
- 18 Hu YY, Liu P, Liu C, Xu LM, Liu CH, Zhu DY, Huang MF. Actions of salvianolic acid A on CCl₄-poisoned liver injury and fibrosis in rats. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 1997;18:478-480
- 19 Xia H, Xia Y, Lo J. Analysis of the curative effect on ascites in liver cirrhosis by integrated traditional Chinese and Western medicine. *Hunan Yike Daxue Xuebao* 1997;22:212-214
- 20 Li CX, Li L, Lou J, Yang WX, Lei TW, Li YH, Liu J, Cheng ML, Huang LH. The protective effects of traditional Chinese medicine prescription, han-dan-gan-le, on CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *Am J Chin Med* 1998;26:325-332
- 21 Tang ZM, Ru QJ, Zhang ZE. Clinical study on relationship between liver-blood stasis and liver fibrosis. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1997;17:81-83
- 22 Ryu N, Gao W, Yan M. Evaluation of brain evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotics. *No To Shinkei* 1997;49:887-892
- 23 Xu LM, Liu P, Liu C, Hong JH, Lu G, Xue HM, Zhu JL, Hu YY. Observation on the action of extractum semen Persicae on anti-fibrosis of liver. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 1994;19:491-494
- 24 Deng YQ. Correlation between serum adenosine deaminase, peripheral T lymphocyte subsets and syndrome types of traditional Chinese medicine in liver-cirrhosis patients. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1994;14:148-149
- 25 Cheng ZM. The national symposium on the digestive diseases treated by traditional Chinese medicine combined with Western medicine. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1992;12:381-384
- 26 Wang QM, Shi JZ. Hemorrheological changes in chronic hepatitis and liver cirrhosis and their relations to the syndromes differentiated by traditional Chinese medicine. *Chin Med J (Engl)* 1990;103:939-944
- 27 He J, Wang C, Xu J. Relation of changes in plasma cAMP, cGMP and the clinical conditions, pathology and the type of traditional Chinese medicine in 50 cases of chronic severe icteric hepatitis. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1990;10:75-77
- 28 Gu WX. Comparative study of the therapeutic effect of Western medicine and traditional Chinese medicine combined with Western medicine in 517 cases of liver cirrhosis. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1988;8:410-413
- 29 Wang QM. The relation between blood rheology and the differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis in Chinese medicine. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1984;4:528-532