

甘草治疗慢性肝炎的免疫机理和临床应用

吉林市第222医院

邹苏娅 苟奎斌

迄今已明确肝炎的发病并非病毒的直接作用,是将肝炎病毒作为靶抗原的宿主免疫反应,而病毒的持续感染是慢性肝炎的病理基础。因此增强宿主免疫功能,以排除HBV的免疫疗法已日益受到重视。中药甘草及其有效成分甘草酸制剂治疗慢性肝炎的研究取得了喜人进展。本文针对甘草有效成分甘草酸(glucyrrhizin)治疗慢性肝炎的免疫学机理、疗效和使用方法,概述如下。

一、甘草酸的免疫学作用

甘草酸是含有三萜(triterpene)环的甘草亭酸(glucyrrhetic acid)和2分子的葡萄糖醛酸的结合体,其分子结构类似皮质激素。强效甘草酸制剂(Stronger Neo-Minophagen, SNMC)主要是由0.2%甘草酸、0.1%半胱氨酸和2.0%甘氨酸组成的静脉注射液。甘草酸在人体内水解后转变成甘草次酸,甘草次酸对肝内的类固醇代谢酶、 $\Delta^4-5\beta$ 还原酶有很强的亲和力,从而阻碍醛固酮和可的松的失活而出现抗炎、抗变态反应等类固醇样作用。近年研究发现甘草酸制剂治疗慢性肝炎,除改善肝功能和脂质代谢外,还具有免疫学抗病毒作用。

1. 抗补体和抗炎作用已知不论是对感染性炎症还是由抗原抗体复合物引起的免疫性炎症,补体都有调节(增加或减弱)炎症变态的作用。山内等用补体实验观察到甘草酸可使CH50、C₃、C₃激活剂(B因子)显著低下,经体内外实验发现1mM浓度的甘草酸能使CH50和AP50抑制率达50%。说明甘草酸对激活补体旁路有抑制作用。但对C₄未见显著影响,故不能肯定对传统途径

的作用。对炎症的抑制作用表现在血沉减慢、CRP和纤维蛋白原减少。蛋白电泳观察的结果表明,甘草酸可使血清白蛋白增加,使反映急性炎症的 α_2 球蛋白下降以及使IgG和IgA显著减少。这些结果显示,有炎症反应减弱和免疫反应下降,如与补体试验结果结合分析,则表明甘草酸可使炎症反应趋向静止。

2. 诱导干扰素、增强NK细胞活性 干扰素的作用是诱导细胞产生新的RNA和蛋白质,防止病毒复制,从而具有抗病毒作用。干扰素治疗慢性肝炎可使血清DNA-P和病毒标志物滴度明显降低甚至消失。据报道SNMC可诱导人和鼠血中r-干扰素。用SNMC40ml/d,连续注射10d,可显著诱导r-干扰素,同时增强NK细胞活性。藤泽等观察SNMC治疗中的HBeAg⁺慢性肝炎患者的末梢血淋巴细胞,探讨其对免疫系统的影响,结果表明对经PHA刺激的淋巴细胞的母化反应和白介素-2活性与对照组间未见显著差异,而NK细胞的激活率增加,在SNMC组为142%(7例),比对照组(α -IF, 5例)121%显著增高($p < 0.01$)。

3. 对HBV标志和血清学转变的影响 慢性肝炎的免疫标志中,e抗原阳性或e抗原/e抗体互相转换是活动性病变的指标之一。因此尽早使其恢复到稳定的e抗体阳性,即促进HBeAg消失,导致HBeAb产生是治疗慢性肝炎的目的之一。甘草酸具有这种功能。藤泽等对18例HBeAg⁺的慢性乙型肝炎患者间歇使用SNMC,用药时间 2.7 ± 0.9 年,观察 4.2 ± 1.4 年。结果:HBeAg⁺

转阴率为22.2% (1/18), 向HBeAb转换的血清学转变率为38.9% (7/18), 合计HBeAg转阴率为61%。且肝活检所见的组织学表现亦有明显改善。宫川等用SNMC治疗HBeAg⁺的乙型慢性肝炎10例, 剂量为100ml/d, 疗程8周, HBeAg减少者90%。DNA-P低下者70%, 表明甘草酸与类固醇不同, 并无助长病毒复制的作用。

4. 保护肝细胞和激活网状内皮系统。据报道, 甘草酸和甘草亭酸可显著地抑制四氯化碳引起的肝细胞损害, 其作用主要是通过抑制钙离子流入细胞内和抗氧化作用而实现的。有报道在免疫学肝损害的实验中甘草酸作用于效应细胞(巨噬细胞或杀伤细胞)和靶细胞(肝细胞), 防止肝细胞损伤。根据生物膜通透性和磷脂酶活性测定的结果, 表明甘草酸能促进核糖体膜的通透性, 抑制磷脂酶A₂和参与花生四烯酸的代谢。

甘草酸有激活网状内皮系统的功能。中岛(1970)从甘草中提出以糖蛋白或糖肽为主要成分的物质Lx, 注入小鼠腹腔内, 见到巨噬细胞吞噬乳胶颗粒的功能减弱。已经明确其抑制机理是Lx抑制了与吞噬作用有关的酶系统。甘草提取物Lx对调节性T细胞有抑制作用, 对从抗原识别到抗体产生阶段都有作用, 但Lx对B细胞系统抗体产生细胞无影响。有报告Lx对初次和再次免疫应答及免疫记忆细胞的产生有明显促进作用。竹内报道甘草酸具有促进和抑制抗体产生的双相作用。

另外, 早已明确甘草酸有抗疱疹病毒作用。最近伊藤等研究发现甘草对人类免疫缺陷病毒(HIV)的细胞内增殖有抑制作用。

二、甘草酸制剂治疗慢性肝炎

用酶免疫测定法研究甘草酸体内动态变化的结果表明, 静注强效甘草酸制剂SNMC, 大部分甘草酸参加肝肠循环, 转变为甘草次酸者极少。因而避免了甘草次酸所特有的类固醇作用, 其佐剂甘氨酸和半胱氨酸基

本上可完全抑制甘草酸的潜在性醛固酮样作用。因此SNMC只供静脉注射。

1. 短期连续用法 双盲试验结果表明, SNMC治疗慢性肝炎, 每日静注40ml, 疗程4周, 总改善度(64%)和肝功改善度(75%)均比对照组(分别为37%和42%)显著($P < 0.001$)。血清转氨酶、r-GTP、ICGR15等显著改善, 特别是对转氨酶的降低迅速而显著。

2. 长期间歇治疗 长期间歇治疗的对象主要是转氨酶反复波动的HBeAg持续阳性的乙型慢性活动性肝炎患者, 以及伴有桥状坏死的病例。对转氨酶不再升高者可逐渐减量直至停药。SNMC连续用药后减量常使转氨酶再度升高。本法以静注SNMC40ml, 隔日或3次/周开始, 用转氨酶的变化作指标, 以40ml每周2次维持用药, 持续6个月。然后改用40ml每周1次, 再减至隔周1次, 直至停药。藤泽等用本法治疗慢性肝炎的结果是: HBeAg消失者61% (11/18例), 出现向HBeAb的血清学转化(治疗时间 1.2 ± 0.8 年)者为41% (7/18例)。不仅转氨酶、r-GTP、胶质反应、血浆蛋白、ICGR15等血液生化改善, 组织学上肝细胞坏死、界板的破坏、门脉区的细胞浸润等均有显著改善, 肝脏的炎症性变化也静止。长期间歇疗法的优点是减轻长期治疗给患者造成的负担, 抑制转氨酶的反跳, 使HBeAg消失率增加, 且无副作用。

3. 大剂量疗法 熊田等以SNMC每日静注100ml, 治疗117例慢性肝炎的结果为:

2型肝炎29例中7例e抗原阳性者, 显效2例(28.6%), 有效1例(14.3%), 无效4例(57.1%)。e抗体阳性的22例中, 显著有效14例(63.6%), 有效7例(31.8%), 无效1例(4.6%)。输血后肝炎32例中, 显著有效7例(21.9%), 有效18例(56.3%), 无效5例(15.6%), 待判定者2例(6.2%)。56例非甲非乙型肝炎中, 显著有效24例

(42.9%)，有效23例(41.0%)，无效9例(16.1%)。综合其疗效，总有效率为82.1%，无效16.2%，待判定者1.7%。大量疗法治疗2个月后的肝组织活检和血清转氨酶的测定均有显著改善。

小冈等对大剂量疗法治疗非甲非乙型慢性活动性肝炎的剂量和治疗时间进行了深入研究。在观察的40例患者中，60ml/d、80ml/d、100ml/d三组的平均有效率为77.5%；80ml/d和100ml/d投予组有效率分别为80%和82%，两组间未见显著差异；60ml组有效率为66.7%，比其他二组显著为低。以S-GPT和r-GPT在3个月内回升，且终止时r-GPT增高者S-GPT容易回升。用

SNMC每日80ml连续注射，每隔2~3个月减少20ml，S-GPT在最低值范围内波动，在r-GPT20U/L以内的稳定期终止SNMC是最适宜的，大抵10~14个月。

大剂量疗法除轻度低血钾(8.3%)、高血压(5.6%)外，无重要副作用。其适应症主要是对使用40ml SNMC治疗无效的慢性活动性肝炎和转氨酶变动较大的非甲非乙型肝炎患者。慢性肝炎的大剂量治疗，亦强调长期用药，转氨酶降至最低且稳定后，改用间歇治疗。待无反跳后可停药。今后与干扰素和小柴胡汤的并用疗法是有希望的。

(参考文献18篇略)

产时子痫的抢救护理及合理用药

妇产科
解放军第230医院药局

张艳玲 冯温平 李华 陈泳敏
段纯厚 韩建华

妊娠高血压综合症是威胁产妇及胎儿健康甚至生命的一种妇产科常见病，在围产医学中占重要地位。近几年来，由于对高危孕产妇加强了护理和管理，使孕产妇的病死亡率显著下降。我科于1988年11月17日成功地抢救了一名产时子痫的产妇。

一、病例简介

周××，女，25周岁，孕41周，孕1产0。88年11月16日10时入院，血压130/80mmHg，无头痛、头晕及视物模糊等自觉症状。产科检查正常，胎儿较大。17日1时有规律宫缩，产程进展顺利，7时30分宫口开全。7时35分无诱因突然出现抽搐，意识不清，眼球上翻，口角向右歪斜，四肢屈曲，牙关紧闭，约有1分钟。测血压190/110mmHg，考虑为子痫，即采取以下急救措施：

1. 药物治疗，给冬眠1号半量肌注、苯巴比妥钠0.1g肌注，25%硫酸镁5g肌注，

可拉明0.375g肌注。

2. 上开口器，压舌板，头偏向一侧。

3. 快速结束分娩，行侧切，上胎头吸引器助产。

经上述急救处理后于8时娩出1女婴，体重4350g。新生儿呈青紫窒息，经吸痰，扣击足心，肌注洛贝林1/3支后，哭声宏亮。胎盘胎膜剥离完整，阴道流血不多，子宫复旧良好。抽搐过后曾一度躁动不安，给度冷丁50mg肌注后安静睡眠，2小时后测血压110/70mmHg，6小时后神志清醒。

二、抢救护理及用药体会

1. 加强护理责任心 子痫是一种严重的产科并发症，在我国的孕产妇死亡原因中，仅次于产后出血而居于第二位。发病急，病情凶险。必须认识到本病不仅发生在产前、发生在高血压和水肿明显、自觉症状明显的孕产妇身上，而且也可发生在产时、