

· 药苑短波 ·

国外叶下珠研究和开发简介

南通市医药管理局(江苏南通226001) 徐积恩

大戟科叶下珠属(*Phyllanthus*)多种植物在我国民间用于黄疸、肝炎、肠炎痢疾、泌尿系统感染等治疗⁽¹⁾。近年国外研究证实印度等地所产的同属植物苦味叶下珠(*Phyllanthus nirui* L)有强的抗肝炎病毒及抗肝细胞损伤作用,临床也初步证实该药可以有效地清除乙肝病毒携带者体内的病毒标记物⁽²⁻⁴⁾,现简要介绍如下。

简介

一、叶下珠的抗肝炎病毒作用

国外对苦味叶下珠的抗肝炎病毒作用已有较系统的实验研究。Thyagarajan等用氯仿提取苦味叶下珠⁽⁵⁾,将所得粗提物及粗提物经层析纯化的部分分别配成2%和1%的溶液后与等量的HBsAg(乙肝表面抗原)阳性人血清混合培养,37℃经48小时,该粗提物可使血清中的HBsAg全部灭活。氯仿粗提物在硅胶薄板上用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(5:4:1),为展开剂展开后,得一红色成分, R_f 值为0.85。紫外光谱的最大吸收波长为297.3和317 nm,并认为该红色成分为苦味叶下珠灭活肝炎病毒的有效成分。

Venkateswaran等将经高速离心后的苦味叶下珠水浸液进行体外实验表明,对乙型肝炎病毒及土拨鼠肝炎病毒(WHV)的DNA多聚酶均有抑制作用,并发现其中能与血清中的HBsAg和WHsAg相结合的成分。给WHsAg阳性、呈慢性肝炎的5只土拨鼠腹腔注射上述苦味叶下珠水浸液,每周

1次,共20周。可见受试鼠血清中的WHsAg滴度明显下降。对近期感染WHV的4只土拨鼠腹腔注射上述水浸液,有3只体内的WHsAg及WHV-DNAP(土拨鼠肝炎病毒DNA颗粒)完全消除。上述水浸液对受试鼠无毒⁽⁶⁾。

二、苦味叶下珠对肝细胞的保护作用

Syamasunder等从苦味叶下珠的己烷提取物中分离到叶下珠素(Phyllanthin)和叶下珠次素(Hypophyllanthin)等成分⁽⁷⁾。体外试验表明叶下珠素和叶下珠次素对CCl₄和GalN诱发的肝细胞损伤均有显著的保护作用。Agarwall等证明苦味叶下珠对烈酒、肝部分切除和CCl₄诱发大鼠肝损害有对抗作用⁽⁸⁾。作者将苦味叶下珠的根和叶喂养试验动物,治疗组用药15~30天,在末剂24小时后眼部取血测肝酶并杀死动物进行组织病理观察,发现治疗组的肝酶水平下降,肝组织脂肪沉积少,肝的实质细胞出现再生。

三、临床应用研究

1988年Thyagarajan等首先报道他们用苦味叶下珠粉末临床治疗乙肝病毒携带者的情况⁽⁹⁾;27例各型HBsAg阳性受试者按成人每日2次,12岁以下儿童每日1次,每次服用200 mg苦味叶下珠粉胶囊共30日。结果27例受试者中有18例HBsAg阴转。作者的另一研究中⁽⁹⁾,60例受试者随机分出37例为治疗组,按上述剂量和方法服用苦味叶下珠粉胶囊,另23例为对照组,服用等量乳糖胶囊。给药结束后15~20天的第1次随访,

其后每月1次随访,连续9个月。结果表明37例治疗组有22例血清 HBsAg 阴转。对照组只有1例转阴;治疗组中乙型肝炎病毒核心抗原(HBeAg)和抗乙肝免疫球蛋白M(HBcIgM)均阴性的14例中有13例 HBsAg 消失;HBeAg 阳性而抗 HBcIgM 阴性的9例中有4例血内 HBsAg 消失;抗 HBcIgM 阳性而 HBeAg 阴性的6例中有4例 HBsAg 消失。对照组中 HBsAg 阴转的1例其 HBeAg 和抗 HBcIgM 均为阴性。分类统计表明,苦味叶下珠对 HBsAg 的清除作用以血清中 HBeAg 阴性者效果最佳。临床应用过程中未见苦味叶下珠有毒的副作用,这与动物试验的结果一致⁽²⁾。

根据 Leelarasamee 等报道苦味叶下珠对无症状 HBV 携带者消除 HBsAg 无效, Thyagarajan 等于1989~1990年对已知 HBsAg 阳性至少1年到5年的28例无症状的慢性 HBV 携带者进行开放式研究⁽⁴⁾。这些患者以苦味叶下珠250 mg 胶囊 每日3次进行治疗共3个月。治疗前、治疗期(每月1次)和治疗后直到随访1年,收集血清,并用 Organon ELISA 试剂盒(Kit)进行 HBV 血清标记检查,包括 HBsAg 血清转化,抗 HBcIgM 及抗 HBe 血清转化,用点状印迹杂交试验分析 HBV-DNA。

治疗后的资料表明,HBsAg 清除率为20%,而 Thyagarajan 等早期报道的结果为59%,所有 HBsAg 清除的患者均为 HBeAg 阴性携带者。4例 HBsAg 清除者中3例血清抗 HBs 阳性,无1例从 HBeAg 阳性转变为抗 HBe 阳性。根据 HBV-DNA 分析,15例治疗前为阳性(11例 HBeAg 阳性者中8例,9例 HBeAg 阴性者中7例)经苦味叶下珠治疗后,8例 HBeAg 阳性组中2例及7例 HBeAg 阴性组中4例的血清标本中检出 HBV-DNA。HBeAg 阳性携带者至少要经苦味叶下珠治疗6个月(剂量为

500 mg,每日3次)的长期治疗后才能获得较好的结果。

建 议

国外报道的苦味叶下珠植物有抗病毒性肝炎的疗效与我国民间用叶下珠植物防治黄疸、肝炎给我们提供一条寻找有效的抗病毒性肝炎药物的途经。我国叶下珠植物资源丰富,分布江苏、安徽、浙江、江西、福建、广东、广西、四川、贵州、云南等地,同时也可人工栽培⁽¹⁾。叶下珠植物的资源开发有很大的经济意义。全世界有3亿 HBV 携带者,如果叶下珠植物的抗 HBV 成分得到验证,它将极大地减少发生慢性肝病和(或)肝细胞癌的发病率。叶下珠抗病毒成分与正在发展中的免疫计划相结合,将对 HBV 的控制作出极大的贡献。为此建议国内开展这方面的系统性研究:

1. 对我国不同地区生长的叶下珠属植物与印度的苦味叶下珠进行化学组成、药性、药效和药理的对比较研究,要注意采集季节对药效的影响。

2. 鉴于苦味叶下珠抗肝炎作用的临床报道已开始有矛盾的资料,因此在验证叶下珠植物的抗肝炎效果时,应注意把统一研究标准作为首要问题,尽力使研究标准具有可靠性和可比性。

3. 由于已知苦味叶下珠的水浸液⁽⁶⁾、氯仿提取物⁽⁶⁾、己烷提取物⁽⁷⁾以及植物的干燥粉末⁽³⁾经体内外试验和临床应用初步证明都有防止肝细胞损伤、抑制甚至灭活肝炎病毒的能力,联系到该植物药中还含有黄酮类⁽¹⁰⁾、鞣皮甙⁽¹¹⁾、黄芪甙和木脂质^(12,13)等多种成分,它们都有保肝、利胆、降低耗氧酶的作用,我们在研究叶下珠植物对 HBV 携带者体内病毒标记物的清除作用时,应注意对多种成分协同作用的深入研究。

(下转第3页)

(上接第41页)

参 考 文 献

- [1] 江苏新医学院编: 中药大辞典上海人民出版社, 1977, P.1496
- [2] Thyagarajan SP et al, Lancet 1988; I: 764
- [3] Thyagarajan SP et al, Asian Pacific Association for the study of the Liver 6th Biennial Scientific Meeting, Fed. 1988, New Delhi India, A 145
- [4] Thyagarajan SP, Lancet 1990, 336:949
- [5] Thyagarajan SP et al, Ind J Med Res 1982, 76(Suppl):124
- [6] Venkateswaran PS et al, Proc Nat Acad Sci USA 1987, 84:274
- [7] Syamasundar KV et al, J Enthnopharmacol 1985, 14:41
- [8] Agarwalr SS et al, 国外医学(药学分册) 1990;17(3):173
- [9] Blumberg BS et al, Vaccine 1990;8(Suppl):86
- [10] Gupta DR et al, J Nat prod 1984;47:958
- [11] Middleton E, 国外医药(中医中药分册)1985, 6, 17
- [12] Satyanarayana PS et al, J Nat Prod 1988, 51:44
- [13] Singh B et al, J Nat Prod 1988, 52:48