

# 季德胜蛇药片用于肝病治疗的研究\*

陈宇锋<sup>1\*\*</sup> 薛博瑜<sup>1\*\*\*</sup> 顾尔莉<sup>1</sup> 达坤林<sup>1</sup> 薛红卫<sup>2</sup>

(1. 南通市第三人民医院中医科 江苏南通 226000; 2. 精华制药集团股份有限公司 江苏南通 226005)

**摘要** 季德胜蛇药片的临床应用范围已得到很大的拓展。本文介绍季德胜蛇药片用于慢性肝病治疗的实验与临床研究结果, 为慢性肝病治疗提供新的思路。

**关键词** 季德胜蛇药片 肝病 临床应用 实验研究

**中图分类号**: R286; R512.6; R735.7 **文献标志码**: A **文章编号**: 1006-1533(2018)S1-0046-03

## Study on Jidesheng antivenom tablets for the treatment of liver diseases\*

CHEN Yufeng<sup>1\*\*</sup>, XUE Boyu<sup>1\*\*\*</sup>, GU Erli<sup>1</sup>, DA Kunlin<sup>1</sup>, XUE Hongwei<sup>2</sup>

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Nantong 3rd People's Hospital, Jiangsu Nantong 226000, China;

2. Jinghua Pharmaceutical Group Co., Ltd., Jiangsu Nantong 226005, China)

**ABSTRACT** There is a wide extension in clinical application of Jidesheng antivenom tablets. In this paper, the clinical experience and research results of Jidesheng antivenom tablets for the treatment of chronic liver diseases were discussed so as to provide new ideas and new directions for the treatment of chronic liver diseases.

**KEY WORDS** Jidesheng antivenom tablets; hepatopathy; clinical application; experimental study

季德胜蛇药片是国家绝密处方, 是蛇伤专家季德胜的六世祖传秘方, 临床上原主要用于治疗毒蛇及各类毒虫的叮咬(如蜂、蜈蚣、蝎子蛰伤和蚊虫、隐翅虫叮咬等), 疗效确切、显著。近年来, 季德胜蛇药片的临床应用范围得到进一步扩展, 又被广泛用于外科、皮肤科、五官科、内科、肿瘤科等领域, 对流行性腮腺炎、猫(狗)抓(咬)伤、带状疱疹、癌性疼痛、复发性口腔溃疡、痛性关节炎、静脉炎、肾病综合征等疗效颇佳。随着对季德胜蛇药片研究的深入, 发现该药对慢性肝病治疗也具有较好的疗效。本文就季德胜蛇药片在肝病治疗中的应用作一初步探讨。

### 1 药物解析

季德胜蛇药片的主要组分是蜈蚣、七叶一枝花(重

楼)、地锦草、蟾蜍皮等药味, 其具有清热凉血、解毒消肿、通络止痛的作用。季德胜蛇药片方中的蜈蚣性味辛、温, 有毒, 入肝经, 具有平肝息风、止痉、通络止痛、解毒散结的功效, 适用于毒蛇咬伤、百日咳、癌肿、痹证、头痛等病证。蜈蚣提取物可通过下调酪氨酸蛋白激酶受体 A7 的活性, 控制肝脏恶性肿瘤的血管生成, 影响癌细胞信号传导, 从而产生抑制裸鼠肝癌原位移植瘤生长及转移、诱导肝癌细胞凋亡的作用<sup>[1]</sup>。刘细平等<sup>[2]</sup>报告, 蜈蚣提取物对肝细胞癌 Bel-7404 细胞有抑制作用, 且此作用与蜈蚣提取物的剂量成正比, 其中低浓度提取物可诱导肝癌细胞凋亡, 高浓度提取物则可直接杀伤肝癌细胞。重楼性味苦、微寒, 有小毒, 归肝经, 具有清热解毒、凉肝定惊、消肿止痛的功效, 适用于毒蛇咬伤、咽痛、跌打损伤、小儿惊风、疔疮等病证。现代药理学研究提示, 重楼皂苷 I 可通过线粒体通路抑制肝癌细胞增殖并进一步诱导肝癌细胞凋亡, 内质网应激参与其中, 抑制 HepG2 细胞增殖的方式是以时间-浓度依赖性方式进行的<sup>[3-4]</sup>。洪燕等<sup>[5]</sup>报告, 重楼提取物可降低肝纤维化大鼠血清中的谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平, 降低肝组织羟脯氨酸水平, 保护肝功能及改善肝纤维化程度。地锦草性味辛、平, 归肝、大肠经, 具有清热解毒、凉血止血的功效, 适用于毒蛇咬伤、疮肿、湿热黄疸、泻

\* 基金项目: 南通市卫生局青年基金课题项目 (WQ2015032)

\*\* 作者简介: 陈宇锋, 主治中医师。研究方向: 中医内科学肝胆病学。E-mail: nzycyf@163.com

\*\*\* 通信作者: 薛博瑜, 医学博士, 主任医师、教授、博士研究生导师。研究方向: 中医内科学肝胆病学。E-mail: xueboyu9502@sina.com

痢等病证。地锦草总黄酮可预防四氯化碳所致小鼠急性肝损伤,降低谷丙转氨酶活性,降低丙二醛水平,增加超氧化物歧化酶及还原性谷胱甘肽活性,具有保护肝细胞、调节免疫、清除氧自由基、抗氧化等作用<sup>[6]</sup>。蟾蜍皮味辛、性凉,有小毒,具有清热解毒、利水消胀的功效,适用于瘰疬肿瘤、疝积、痈疽疮毒等病证。华蟾素可提高T淋巴细胞亚群数值及自然杀伤细胞活性,增强机体免疫功能,用于晚期肝癌辅助治疗有解毒增效、改善症状、缓解癌性疼痛、提高患者生存质量等作用<sup>[7]</sup>。

## 2 实验研究

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种嗜肝DNA病毒,在其感染初期,机体可通过自然杀伤细胞、巨噬细胞等非T细胞介导的细胞免疫来清除体内的HBV。但对慢性HBV感染患者,T淋巴细胞介导的细胞免疫在抗HBV过程中起着极其重要的作用。由于慢性乙型肝炎患者的T细胞免疫功能减弱,机体不能完全清除HBV,致使疾病迁延难愈。因此,提高T细胞活性就有可能帮助提高慢性乙型肝炎的治疗效果。谭晓慧等<sup>[8]</sup>通过皮下注射环磷酰胺制备免疫功能低下的小鼠模型,然后分别给予或不给予季德胜蛇药片治疗,结果发现季德胜蛇药片可明显提高小鼠树突状细胞表面分子主要组织相容性复合物-II、CD11c的表达水平以及T淋巴细胞的增殖能力、白介素-12水平,表明季德胜蛇药片可促进树突状细胞分泌白介素-12,对免疫抑制小鼠的树突状细胞有良好的免疫促进及调节作用。李阳等<sup>[9]</sup>进行的相似研究发现,季德胜蛇药片组小鼠不仅体重下降程度较环磷酰胺组小鼠轻,且胸腺指数及脾脏指数都明显升高,T淋巴细胞增殖能力亦明显更高。鉴于T淋巴细胞在HBV免疫清除中起着重要作用,因此季德胜蛇药片在提高机体抗HBV能力方面可能具有一定的疗效。

原发性肝癌的发病机制复杂,其起病隐匿,预后差,主要治疗手段是多学科综合治疗,包括中医学治疗。文献研究表明,中医药可通过直接杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移、调节细胞信号传导通路等多途径、多靶点地防治肝癌进展与复发<sup>[10]</sup>。季德胜蛇药片在体外研究中显示有抗肿瘤作用。张玉等<sup>[11]</sup>研究发现,高浓度的季德胜蛇药片含药血清对肝癌Huh-7细胞增殖有明显的抑制作用,后者可

能是通过调控miR-335而介导产生的。

## 3 临床研究

慢性乙型肝炎是我国的高发传染病,其虽可使用核苷(酸)类似物类药物等治疗,但存在疗程长、易产生耐药性、停药后又易复发及不易彻底治愈等缺陷。中医学诊治慢性肝病有完善的理论并积累了丰富的临床经验。

慢性乙型肝炎在中医学中归属于胁痛、黄疸等范畴。王灵台认为,慢性乙型肝炎属中医之疫气范畴:湿热疫毒之邪侵犯机体,胶着缠绵,久之则阴阳气血失调,正邪交争,疾病迁延难愈。张秋云把慢性乙型肝炎的病因归结于湿热疫毒,认为痰湿与瘀毒的相互作用导致肝脾功能失调,瘀血阻络是其病理演变的必然结果。季德胜蛇药片具有清热解毒、凉血通络的功效,故对慢性乙型肝炎治疗亦有一定的作用。田芝奥等<sup>[12]</sup>报告,与单纯使用阿德福韦酯治疗相比,使用季德胜蛇药片联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎e抗原阳性的慢性乙型肝炎患者可更大程度地降低肝谷丙转氨酶、谷草转氨酶的水平及抑制HBV DNA复制,两药联用有协同作用。

肝癌多被归属于癥积、肝积等范畴。薛博瑜认为,肝癌的发生与湿毒、热毒、瘀毒密切相关,其病机为正气亏虚、气滞血瘀、气郁化火,湿热与瘀毒相互搏结,故清化湿热瘀毒为贯穿始终的治法。而这正与季德胜蛇药片的组方治则相合拍,为季德胜蛇药片用于肿瘤治疗提供了理论依据。姚建华等<sup>[13]</sup>使用季德胜蛇药片联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌患者,结果显示可改善患者的生活质量(有统计学意义),季德胜蛇药片在中晚期肝癌综合治疗中可起到解毒增效的作用。季德胜蛇药片也可用于肝癌疼痛治疗,分为内服法和外用法。对肝癌患者的1级疼痛,以口服季德胜蛇药片为主,2~4次/d、2~4片/次。对肝癌患者的3级疼痛,加大季德胜蛇药片的内服剂量,增至3~4次/d、5~8片/次,同时配合外用季德胜蛇药片穴位贴敷治疗:每次将药1~2片碾成粉末,以白酒或白醋调匀,然后用医用胶布穴位贴敷于期门、日月、肝俞等穴位。此外,南通市第三人民医院中医科亦常将季德胜蛇药片碾粉溶水、然后用中药熏蒸机熏蒸肝区以缓解肝癌患者的局部疼痛,此法有一定的疗效,可避免因使用解热镇痛药、麻醉药而引起的胃肠道不良反应及麻醉剂成瘾性等问题。

## 4 结语

中医学在肝病诊治上已总结出完善的理论并积累了丰富的临床经验,在防治慢性肝病中有自己独特的优势。季德胜蛇药片用于肝病治疗虽已得到一些实验及临床研究数据的支持,但仍有很多问题需予进一步的阐明,如护肝、调节免疫作用的机制,又如抗肿瘤作用机制及其抗肿瘤有效成分等。还有,在适用季德胜蛇药片治疗的患者特征及个体化辨证分型治疗方面,现尚缺乏大样本量的临床数据,也未进行过多中心的随机、双盲、安慰剂对照临床试验,规范、合理、有效的治疗剂量亦不明确。这些都是今后季德胜蛇药片相关临床研究的重点。

### 参考文献

- [1] 徐晓燕,田红剑,李赛,等.蜈蚣提取物对裸鼠肝癌原位移植瘤 EphA7 表达的影响[J].湖南中医杂志,2017,33(4): 148-150.
- [2] 刘细平,陈宏伟,钟德.蜈蚣提取液对肝癌 Bel-7404 细胞体外抗癌作用的研究[J].现代中西医结合杂志,2009,18(32): 3935-3938.
- [3] Shi YM, Yang L, Geng YD, *et al.* Polyphyllin I induced-apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(13): 1139-1149.
- [4] 阳丹丹,齐琪,陈正礼,等.内质网应激调控重楼皂苷 I 诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡的研究[J].中国细胞生物学学报,2017,39(11): 1397-1406.
- [5] 洪燕,韩燕全,罗欢,等.重楼皂苷对肝纤维化大鼠纤维化标志物的影响及其相关性分析[J].山西中医学院学报,2014,15(6): 20-22, 67.
- [6] 曹瑞珍,魏永春,强欣,等.地锦草总黄酮预防四氯化碳所致急性肝损伤的实验研究[J].时珍国医国药,2007,18(1): 85-86.
- [7] 左小东,崔永安,秦叔逵,等.华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2003,8(3): 232-235.
- [8] 谭晓慧,李阳,汪晓莺,等.季德胜蛇药对小鼠树突状细胞功能的影响[J].中国临床医学,2011,18(6): 749-751.
- [9] 李阳,汤伟,李慧,等.季德胜蛇药对小鼠免疫调节作用的初步研究[J].交通医学,2009,23(3): 233-235.
- [10] 张少鹏,姚树坤,宋威江,等.中药单体治疗原发性肝癌实验研究进展[J].中日友好医院学报,2016,30(5): 315-316, 318.
- [11] 张玉,邵建国,陈琳,等.季德胜蛇药通过调控 miR-335 抑制肝癌 Huh-7 细胞增殖作用机制探讨[J].环球中医药,2017,10(4): 452-456.
- [12] 田芝奥,姚建华,吴霞,等.阿德福韦酯联合季德胜蛇药治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 30 例[J].交通医学,2011,25(3): 301-302.
- [13] 姚建华,田芝奥,李慧,等.季德胜蛇药联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床观察[J].实用肝脏病杂志,2011,14(5): 379-380.

(收稿日期: 2018-09-10)