

临床第一线

化纤方治疗肝纤维化 87 例疗效观察^{*}

Efficacy Observation on Huaqian Decoction for the Treatment of 87 cases of Hepatic Fibrosis

彭立生¹, 周大桥¹, 李卫青², 魏平²

(1. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市罗湖区人民医院, 广东 深圳 518001)

[摘要] 目的: 观察中药化纤方抗慢性肝病肝纤维化的作用, 研制抗肝纤维化的有效新药。方法: 采用化纤方治疗慢性肝病患者 87 例, 疗程 0.5 年; 与秋水仙碱治疗 87 例作对照。结果: 治疗组与对照组临床疗效相当 ($P > 0.05$); 临床症状改善优于对照组 ($P < 0.01$); 血清肝纤维化指标 HA、PCIII、CIV、LN 等经 1 个疗程治疗明显下降 ($P < 0.01$), 与对照组相比, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。结论: 化纤方对慢性肝病肝纤维化具有显著的治疗作用。

[关键词] 慢性肝病; 肝纤维化; 化纤方; 临床研究

[Abstract] Objective: To observe the efficacy of Huaqian Decoction for the treatment of hepatic fibrosis, and develop the new drugs for counteracting hepatic fibrosis. Methods: 87 cases of chronic hepatopathy were treated with Huaqian Decoction in a half of year, and 87 cases were treated with colchicines as control. Results: The efficacy of treatment group was equivalent to control group ($P > 0.05$), whereas the clinical symptom was excelled than the control group. The serum parameter of hepatic fibrosis such as HA, PCIII, CIV and LN had declined markedly after a course ($P < 0.01$), with a significant difference contrasted with the control group. Conclusion: Huaqian Decoction has a remarkable curative effect on the hepatic fibrosis of chronic hepatopathy.

[Key words] Chronic hepatopathy; Hepatic fibrosis; Huaqian Decoction; Clinical study

[中图分类号] R256.4 [文献标识码] A [文章编号] 1007-547(2003)09-010-03

肝纤维化是各种慢性肝病形成肝硬化的必经之路, 故防治肝纤维化具有重要意义。按照卫生部制定发布的《中药新药临床研究指导原则》的要求, 对化纤方进行了相应的临床研究, 为最终研制开发一种防治慢性肝病肝纤维化的三类新药提供科学的依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准 依据 1995 年全国传染病和寄生虫病专业会议关于病毒性肝炎及肝纤维化修定标准^[1]。(1) 具有乙肝病毒感染或丙肝病毒感染的血清学证据: HBsAg、HBeAg、抗-HBe、HBcAg、抗-HBe、抗-HBc、IgM 及 HBV-DNA 等阳性或抗-HCV、HCV-RNA 等阳性。(2) 肝纤维化 4 项血清学标志: 透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、II 型前胶原 (PCIII)、IV 型胶原 (CIV) 其中 2 项及 2 项以上超过正常值。(3) 肝功能及肝炎相关其它血清生化指标: 总胆红素 (TB)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、草氨酸氨基转移酶 (AST)、r-谷氨酰转肽酶 (GGT)、

血清总蛋白 (TP)、血清白蛋白 (ALB)、血/球蛋白比例 (A/G)、甘胆酸 (CG) 等异常。

1.2 中医辨证分型标准 参照 1991 年 12 月中国中医学会内科肝病专业委员会天津会议制定的病毒性肝炎中医辨证标准^[2]。所有患者均符合慢性肝病肝纤维化气虚血瘀型诊断。

1.3 纳入标准 观察对象全部符合上述临床、中医诊断标准。

1.4 排除标准 慢性肝炎或肝硬化终末期患者; 伴有严重心、脑血管病变患者; 或精神病患者; 对本药过敏者; 未按规定用药者; 无法判断疗效或资料不全等影响疗效或完全性判断者。

1.5 临床资料 共纳入观察对象 174 例, 均为我院及深圳市罗湖区人民医院 1998 年 6 月~2003 年 2 月住院患者, 均按住院号采用完全随机方法分为治疗组 (化纤方组) 和对照组 (秋水仙碱组)。治疗组 87 例中, 男 69 例, 女 18 例; 年龄 16~74 岁, 平均 38.67 岁; 病程 1~18 年, 平均 3.15 年; 轻度乙肝 34

* 基金项目: 广东省中医局科研课题 (课题编号: 98446)

例、轻度丙肝 6 例、中度乙肝 38 例、中度丙肝 9 例。对照组 87 例中,男 75 例,女 12 例;年龄 19~ 79 岁,平均 40.12 岁;病程 1~ 15 年,平均 2.67 年;轻度乙肝 29 例,丙肝 5 例,中度乙肝 46 例,丙肝 7 例。两组间年龄、性别、病程及病情对照等,经统计学处理,差异无显著性意义($P > 0.05$),且本次观察治疗开始前 12 周内未应用抗病毒、抗肝纤维化、调节免疫功能药物及制剂。

2 治疗方法

2.1 治疗组 采用化纤方(亦称软肝冲剂,深圳市中医院制剂科生产,〔粤〕卫药制证字第 C010 号),主要成份:黄芪 丹参 珍珠草 生地各 15g 田三七 桃仁 当归 鳖甲 茯苓 五味子各 10g 枳壳 5g。每包 10g,批号:2000 深卫制剂第 3 批,每次 1 包,每日 3 次。

2.2 对照组 给予秋水仙碱每次 1.5mg,每日 2 次。两组采用双盲给药,0.5 年为 1 疗程。

3 临床观察

3.1 检测方法及观察指标 所有患者用药前 1 周抽血进行肝功能及肝炎相关指标等检查。用药 3 个月、0.5 年时各再抽血 1 次,所有血清生化指标及肝纤维化指标均统一在深圳市中医院进行检测。

3.1.1 血清学检测 每例患者 3 次血清标本统一检测,包括乙肝五项(酶联免疫法),HBC- DNA 及抗- HCV、HCV- RNA(PCR 法),血清 ALT、AST、TP、ALB 及肾功能 BUN 及 Cr 等(采用美国 XT-1000 型全自动生化分析仪),肝纤 4 项 HA、LN、PC III C IV (采用放免法,试剂盒由上海海军医学研究生物技术中心提供)。

3.1.2 症状体征 对慢性乙肝或慢性丙肝气虚血瘀型常见的几个主要症状、体征如:神疲乏力、肝区不适、腕腹胀满、黄疸、恶心呕吐、面暗唇青等按轻、中、重、无分为 4 个等级记分,分别记“+”(轻)、“++”(中)、“+++”(重)、“和-”(消失),每个“+”记 1 分,“-”记 0 分。肝组织纤维化记分和肝脏炎症活动度记分方法:参考 Knodell 的炎症记分^[3]及 Cherallire 的肝纤化记分^[4]方法。

3.1.3 腹部 B 超探查 B 型超声波探察门脉宽度及脾脏厚度,其中脾脏以前后径表示,男性 > 4.0cm、女性 > 3.5cm 为脾大,门脉 > 1.4cm 为门脉增宽。

3.1.4 安全性检测 包括血、尿常规,心电图,肾功

能等常规检查。以上观察指标治疗前后分别检查 1 次。

3.2 统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 U 检验。

3.3 疗效标准 根据卫生部颁布《中药新药临床研究指导原则》中关于“新药(中药)治疗病毒性肝炎及肝纤维化研究指导原则”中所定标准^[5]。显效:临床症状消失,或基本消失,症状分值 $\geq 80\%$ [症状分值 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$];有效:临床症状有所改善或明显减轻,症状分值 $\geq 20\%$;无效:临床症状无改善或加重,症状分值 < 20%。

3.4 治疗结果

3.4.1 临床症状疗效 两组患者治疗后症状改善及积分情况。(见表 1、表 2)

表 1 两组疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	87	34	45	8	90.80*
对照组	87	30	46	11	87.36

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.7134$, * $P > 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后临床积分变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	87	8.69 \pm 2.23	3.21 \pm 2.49* Δ
对照组	87	8.172 \pm .58	5.38 \pm 2.73*

注:与治疗前比较, $u = -15.2859$ 、 -6.9282 , * $P < 0.01$; Δ 与对照组比较 $u = -5.4770$, $P < 0.001$ 。

由两表可见,治疗组与对照组临床疗效相当($P > 0.05$)。治疗组和对照组均可改善患者的临床症状,治疗前后比较差异均有显著性意义,大部分患者经 1 个疗程的治疗后,自觉症状都有不同程度的改善($P < 0.01$)。

3.4.2 肝功能及肝炎相关血清学生化指标比较 (见表 3)

治疗前两组患者均有程度不同的肝功能异常。治疗后,治疗组 ALT、AST、TB、CG、GGT 等值复常或接近正常,PA 值升高,但少数患者 AST、ALT 复常后又有反复;对照组患者肝功能亦有改善;两组间相比,除 A/G 外差异有显著意义($P < 0.001$),说明化纤方对肝脏炎症损伤的修复、微循环障碍的改善、蛋白质代谢的纠正方面优于对照组。

3.4.3 两组治疗前后 HA、LN、PC、C 的比较 (见

表 4) 治疗前, 各项平均值差异无显著性意义 ($P < 0.001$), 说明化纤方抗肝纤维化的疗效显著。
($P > 0.05$)。治疗后, 两组比较差异有显著性意义

表 3 两组治疗前后肝功能和肝炎相关血清学参数比较($\bar{X} \pm s$)

组别		<i>n</i>	ALT(u/L)	AST(u/L)_	ALB(u/L)	GGT(%)
治疗组	治疗前	87	239.56±22.98	147.58±23.70	39.58±4.92	23.56±5.68
	治疗后	87	87.30±15.06* ▲	75.35±10.63* ▲	42.36±4.16# ★	19.93±4.66* ▲
对照组	治疗前	87	248.00±38.20	138.80±20.70	38.05±4.27	25.00±8.12
	治疗后	87	136.52±15.26	106.52±16.16	38.79±4.06	26.50±5.36

续表 3 两组治疗前后肝功能和肝炎相关血清学参数比较($\bar{X} \pm s$)

组别		<i>n</i>	TB(μmol/L)	PA(g/L)	A/ G	CG(mg/ L)
治疗组	治疗前	87	39.56±11.38	17.80±3.98	1.22±0.69	2135.67±341.61
	治疗后	87	20.73±4.16* ▲	25.35±4.86# ★	1.48±0.67 [△] ☆	238.01±36.54* ▲
对照组	治疗前	87	38.77±12.02	18.69±3.48	1.32±0.72	2061.17±321.11
	治疗后	87	31.42±12.16	19.92±4.06	1.42±0.66	576.65±71.43

注: 与治疗前比较, $u = -51.6873, -25.1252, -4.6084, -14.4958, -51.5201, *$ $P < 0.001$; $u = 4.0249, 11.2101, *$ $P < 0.001$; $u = 2.5169, ^\Delta P < 0.05$; 与对照组比较, $u = -21.4130, -15.0304, -8.6288, -7.7582, -39.3680, ^\Delta P < 0.001$; $u = 5.7285, 8.5110, ^\star P < 0.001$; $u = 0.5941, ^\star P > 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清 HA、LN、PC III 及 C IV 的比较($\mu\text{g/L}, \bar{X} \pm s$)

组别		<i>n</i>	HA	LN	PC III	C IV
治疗组	治疗前	87	533.93±236.03	168.62±28.63	259.22±103.49	107.42±50.59
	治疗后	87	219.62±128.40* #	115.98±22.96* #	164.68±58.06* #	52.41±35.47* #
对照组	治疗前	87	553.24±240.99	159.82±26.61	251.27±123.46	88.78±63.90
	治疗后	87	374.22±287.95	134.4±24.69	218.27±117.90	83.18±65.01

注: 与治疗前比较, $u = -10.9109, -13.4406, -7.4312, -8.3045, *$ $P < 0.01$; 与对照组比较, $u = -4.5737, -5.1348, -3.8035, -3.8755, *$ $P < 0.001$ 。

3.5 药物不良反应 经化纤方治疗 0.5 年的患者血清安全性检测指标无变化。提示该药安全可靠, 无毒副作用。

4 讨 论

近年来的研究表明, 肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中不可避免的组织病理学改变, 各种慢性肝病肝硬化的病理学基础是肝纤维化, 肝纤维化在进入肝硬化之前, 它是一种可逆的过程^[6]。目前, 肝纤维化的防治进展主要包括: 基因表达和体细胞基因治疗, 抑制胶原合成或减少胶原合成, 抑制翻译后修饰的药物及促进胶原降解的药物等, 但上述抗肝纤维化的研究均属初步尝试。肝纤维化的主要病理特征是大量细胞外基质在肝脏过度沉积和沉积。细胞外基质主要包括: (1) 胶原: I、III、IV、V

型; (2) 蛋白多糖: 透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素等; (3) 糖蛋白: 层粘连蛋白、纤维连接蛋白、副层粘连蛋白、副纤维连接蛋白、粗纤维调节素。研究表明^[7], 血清透明质酸及层粘连蛋白水平能反映肝纤维化的程度。近几年来, 国内学者亦采用 HA、LN、PC III、C IV 联合测定的方法, 对慢性肝病患者进行动态分析, 即使肝纤维化早期诊断成为可能。目前认为, HA 是肝纤维化最敏感的指标, 在肝纤维化早期即可反映出来, 而 LN 的增高, 是肝纤维化显著并向肝硬化发展的指标, 这 4 项指标增高幅度与肝纤维化程度成正相关^[8]。肝纤维化早期甚至在光镜下见到肝纤维化之前, 其代谢产物和相关酶就已泄入血中。肝纤维化是慢性持续性肝损害的必然结果。在肝细胞炎症发展过程中, 由于多种细胞因子如: 肝细

灯盏花注射液治疗冠心病心绞痛 35 例小结

Reviews on Breviscapine Injection for the Treatment of 35 cases of Angina Pectoris of Coronary Heart Disease

李和法¹, 邹波², 朱秋玲³

(1. 山东中医药大学 2001 级研究生, 山东 济南 250014; 2. 青岛市立医院, 山东 青岛 266011;
3. 山东中医药大学, 山东 济南 250014)

[摘要] 目的: 观察灯盏花注射液治疗冠心病心绞痛临床疗效。方法: 将 70 例冠心病心绞痛病人随机分为治疗组和对照组。对照组 35 例采用西药地奥心血康、硝酸甘油等治疗, 治疗组 35 例采用灯盏花注射液静滴。结果: 治疗组总有效率为 91.43%, 中医症候疗效总有效率为 85.71%。而对照组分别为 80.00%、60.00%, 两组相比, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。结论: 灯盏花注射液治疗冠心病心绞痛及改变中医证候有较好的疗效。

[关键词] 灯盏花注射液; 冠心病心绞痛; 疗效观察

[中图分类号] R256.22 [文献标识码] B [文章编号] 1007-547(2003)09-013-02

笔者自 1995 年 9 月~ 2001 年 7 月应用灯盏花注射液治疗冠心病 35 例, 疗效满意, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 70 例随机分为两组。治疗组 35 例中, 男 20 例, 女 15 例; 年龄 49~79 岁, 平均 62.3 岁, 病程 2 周~20 年, 平均 8.61 年; 中医分型: 气虚血瘀型 5 例, 心脉瘀阻型 16 例, 痰浊壅塞型 8 例, 阴

寒凝滞型 6 例; 心绞痛分型: 劳累型 24 例, 自发型 11 例; 心绞痛分级: 轻度 10 例, 中度 16 例, 重度 9 例。对照组 35 例中男 19 例, 女 16 例; 年龄 46~77 岁, 平均 63.4 岁, 病程 3 周~19 年, 平均 8.5 年; 中医分型: 气虚血瘀型 6 例, 心脉瘀阻型 18 例, 痰浊壅塞型 7 例, 阴寒凝滞 4 例; 心绞痛分型: 劳累型 22 例, 自发型 13 例; 心绞痛分级: 轻度 9 例, 中度 18 例, 重度 8

胞生长因子(HGF)、粘附性成纤维细胞生长因子(bFGF)等促使肝星状细胞(HSC)活化, 细胞外基质(ECM)进一步沉积, 血管内皮细胞增生而形成毛细血管化, 产生新的血管构建, 而导致肝细胞结构紊乱, 最后产生肝硬化甚至肝细胞畸形而癌变。随着肝细胞实质性损害和结构紊乱, 产生微循环障碍和各种代谢紊乱。实质上肝纤维化时, 肝细胞外基质的过度沉积是由于其合成或溶解代谢失衡所致, 其基础是炎症性或持续性损伤, 其病理改变为肝纤维化。

从中医学的角度来看, 由于毒邪蕴结、痰浊胶结、瘀血结滞、气血紊乱、肝脾肾功能失调, 乃至痰积聚。化纤方则立足于血瘀邪盛、精亏正虚这两个关键因素, 采用黄芪、丹参、桃仁、鳖甲、珍珠草等补气扶正, 活血化瘀, 清热解毒。通过以上临床观察表明, 该方有良好的抗纤维化作用。

参考文献:

[1] 中华医学会传染病寄生虫学术会议. 病毒性肝炎防治方

案(试行)[S]. 中华传染病杂志, 1995, 13(4): 41~47

[2] 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行)[J]. 中医杂志, 1992, 33(5): 39

[3] Knodel KG, Ishak KG. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [J]. Hepatology, 1981, (1): 431~435

[4] Chevallire M, Guerret S. A histological semiquantitative system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies [J]. Hepatology, 1992, (22): 349~355

[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 1993. 210~214

[6] 段钟平, 王宝恩, 王泰龄, 等. 复方中药 861 冲剂治疗乙型肝炎肝硬化[J]. 中华肝脏病杂志, 1999, 7(1): 38

[7] Hayasaka A, Saisho H. Serum markers as tools to monitor liver fibrosis [J]. Digestion, 1998, 59(1): 381~384

[8] 王宝恩. 肝纤维化的诊断与严重度评估[J]. 中华肝病杂志, 1998, 6(4): 193~194

(收稿日期: 2003-09-16 编辑: 张金慧)