

柔肝抑纤饮治疗早期肝硬化 60 例疗效观察

王伟芹¹, 孙健光², 李建国², 贾爱芹³, 尹常健², 杨 铂⁴

(1. 山东中医药大学 2001 年级硕士研究生, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011;
3. 济南军区总医院, 山东 济南 250031; 4. 山东中医药大学 2002 年级硕士研究生, 山东 济南 250014)

[摘要] 观察柔肝抑纤饮抗肝纤维化的临床疗效。通过观察 60 例早期肝硬化患者治疗前后的肝脏功能、血清纤维化指标(HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C)、肝脾 B 超变化等发现, 柔肝抑纤饮具有改善临床症状体征、恢复肝脏功能、降低血清纤维化指标、改善影像学表现的作用, 经统计学处理差异具有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$), 临床总有效率达 73.33%, 说明该方具有良好的减轻肝细胞炎症、抗肝纤维化、降低门静脉压的作用。

[关键词] 早期肝硬化; 肝纤维化; 柔肝抑纤饮; 临床观察

[中图分类号] R 259.752 [文献标识码] B [文章编号] 1007-659X(2004)03-0198-03

肝纤维化(hepatic fibrosis)是指肝脏内弥漫性的细胞外基质(特别是胶原)过度沉积, 如果肝纤维化同时伴有肝小叶结构的破坏(肝再生结节)者, 则称为肝硬化。肝纤维化是许多慢性肝病的共同病理过程。现代研究已证实, 早期合理有效地进行抗肝纤维化治疗, 是促使早期肝硬化良性逆转或阻抑其进一步向失代偿期发展的重要治疗途径。经实验研究及初步临床观察发现柔肝抑纤饮具有显著的抗肝纤维化作用。现将临床观察资料总结如下。

1 临床资料

60 例病人均来自山东中医药大学附属医院肝病门诊, 于 2002 年 5 月~ 2003 年 7 月收集, 其中男 50 例, 女 10 例, 男女比例为 5:1; 年龄分布: 20~ 29 岁 2 例, 30~ 39 岁 16 例, 40~ 49 岁 23 例, 50~ 59 岁 11 例, 60 岁以上 8 例, 年龄最大 65 岁, 最小 26 岁, 平均 45.4 岁; 发现感染乙肝病毒病程最长 30 年, 最短半年; 发现早期肝硬化病程最长 7 年, 最短 7 d; 病因为乙型肝炎 57 例, 丙型肝炎 1 例, 特发性门脉高压 1 例, 酒精性肝硬化 1 例; 合并肝血管瘤者 1 例, 胆囊息肉 1 例, 肝内胆管结石 1 例, 肝囊肿 2 例, 胆囊结石 2 例, 脾切除术后 1 例。

西医诊断标准参照执行 2000 年 9 月西安全国

传染病与寄生虫病学会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》中的早期肝硬化诊断标准^[1]; 中医证候诊断标准参照执行病毒性肝炎中医辨证标准^[2]瘀血阻络型: 面色晦暗, 或见赤缕红丝, 肝脾大, 质地较硬, 蜘蛛痣, 肝掌, 肝区痛, 舌暗或有瘀斑, 脉沉细涩。

2 治疗方法

柔肝抑纤饮: 鸡血藤 20 g、当归 12 g、白芍 15 g、牛膝 12 g、三七粉(冲服) 3 g、小蓟 15 g、鳖甲(先煎) 15 g、鸡内金 15 g、枸杞子 15 g、水红花子 15 g、茵陈 15 g、生甘草 3 g、薏苡仁 30 g、土鳖虫 6 g、皂角刺 9 g、大枣 5 枚。传统中药煎服方法, 水煎 2 次共兑为 450~ 500 ml, 早晚分 2 次空腹温服, 每服 6 剂停 1 d, 每 2 个月为 1 个疗程, 6 个月为 1 个总疗程。辨证加减: 胁痛加延胡索 12 g、马鞭草 15 g、威灵仙 12 g; 黄疸加竹叶 9 g、羚羊角粉(冲服) 1 g、栀子 9 g; 脾大加莪术 9 g、穿山甲(先煎) 15 g、三棱 15 g; 齿衄、鼻衄加茜草 12 g、紫珠草 9 g、藕节炭 12 g; 腹胀加木香 9 g、白豆蔻 9 g; 纳差加炒莱菔子 15 g、木瓜 9 g; 转氨酶升高加败酱草 15 g、虎杖 15 g。

服药 1 个月以上化验检查 ALT 连续二次升高并超过 150 IU/L 者可酌情加常规降酶药(口服西利宾胺 100 mg, 3 次/d, 或凯西莱 100 mg, 3 次/d, 或

静滴甘利欣 20 ml, 1 次/d, 停药时逐渐减量); 如 ALT 升高超过 300 IU/L、TBiL 超过 85 μ mol/L 者停药更改治疗方案, 疗程已达 1.5 月者纳入无效病例统计分析。

3 观察指标

症状和体征按照轻中重采用划分方法, 于治疗前后按计分记录。肝功能指标: ALT、AST、TBiL、ALB、A/G; 血清肝纤维化四项: 透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、III型前胶原(PC III)、IV型胶原(IV-C); 肝脾 B 型超声; 安全性指标: 血、尿、便常规, 心电图, 肾功能等。以上指标于治疗前后各检查 1 次, 治疗中可根据病情随时复查。数据经 PEMS 统计软件(华西医科大学卫生统计学教研室 Ver. 2. 0) 处理, 数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计方法计量资料采取 t 检验。

4 疗效标准

综合疗效标准参照中华肝脏病学会肝纤维化组讨论修订的《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[3] 并略加修改制定。显效: HA、LN、PC III及 IV-C 四项中治疗前 2 项异常, 检测值水平治疗后下降 $\geq 40\%$; 肝功能较治疗前下降 $\geq 60\%$; 症状体征治疗后积分较治疗前下降 $\geq 60\%$; 肝脾 B 超检查积分较治疗前减少 3~4 分。有效: HA、LN、PC III及 IV-C 四项中治疗前 2 项异常, 检测值水平治疗后下降 $\geq 30\%$; 肝功能较治疗前下降 30%~59%; 症状体征治疗后积分较治疗前下降 30%~59%; 肝脾 B 超检查积分较治疗前减少 1~2 分。无效: 未达到有效标准或反而升高者。

肝脾 B 超评分方法见表 1。

表 1 早期肝硬化超声评分方法^[4-6]

	0 分	1 分	2 分
肝表面	光滑	不规则	波状或锯齿状
肝实质	细光点分布, 均匀	粗细光点, 分布不均匀	光点增强、增粗
肝内脉管	走向清晰	走向欠清	走向弯曲管径变细或粗细不均
脾厚度(l / cm)	< 4. 0	4. 0~ 5. 0	> 5. 0
门脉直径(l / cm)	< 1. 2	1. 2~ 1. 4	> 1. 4

5 治疗结果

临床观察 60 例, 服药 6 个月, 临床显效 18 例, 占 30.00%; 有效 26 例, 占 43.33%; 无效 16 例, 占 26.67%; 总有效率 73.33%。

5.1 中医证候结果分析

服用柔肝抑纤饮 6 个月后, 患者症状体征均有不同程度的改善, 经统计中医证候疗效指数平均为 37%。治疗前以乏力、腹胀、胁下痞块最为明显, 其次为胁痛、肝掌、舌暗、纳差、面色晦暗、蜘蛛痣; 治疗后症状改善最明显者, 依次为腹胀、乏力、胁痛、纳差($P < 0.01$), 舌质亦明显改善($P < 0.01$), 蜘蛛痣、面色晦暗、胁下痞块较前减轻($P < 0.05$), 而肝掌于治疗前后无明显变化($P > 0.05$)。

5.2 肝功能疗效分析

见表 2。

治疗后肝功能各项指标均明显下降, 经统计学处理差异具有显著性($P < 0.01$), 其中 ALT、AST 恢复最为明显, TBiL 亦明显下降, A/G 治疗后较治疗前明显升高。

表 2 治疗前后肝功能改善情况($\bar{x} \pm s$)

肝功能	治疗前	治疗后
ALT($P/ IU \cdot L^{-1}$)	75.87 \pm 44.73	50.82 \pm 18.55* [*]
AST($P/ IU \cdot L^{-1}$)	68.15 \pm 40.11	48.18 \pm 20.55* [*]
TBiL(c / mmol $\cdot L^{-1}$)	31.10 \pm 13.66	25.87 \pm 15.23* [*]
A/G	1.19 \pm 0.31	1.32 \pm 0.31* [*]

* * 与治疗前比较 $P < 0.01$

5.3 血清肝纤维化四项疗效分析

见表 3。

经统计学处理, 血清肝纤维化指标 HA、PC III、IV-C、LN 治疗后明显降低, 较治疗前差异均有显著性($P < 0.01$), 其中以 HA 改善最为明显, 其次为

PCⅢ、LN、Ⅳ-C 治疗后下降最低。

表 3 治疗前后血清肝纤维化四项改善情况($\bar{x} \pm s$)

肝纤维化四项	治疗前	治疗后
HA($\rho/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	242.58±159.60	155.45±102.77* *
LN($\rho/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	166.52±92.42	137.25±52.98* *
PCⅢ($\rho/\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	167.19±72.90	134.63±47.72* *
Ⅳ-C($\rho/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	92.37±40.06	74.97±19.14* *

* * 与治疗前比较 $P < 0.01$

5.4 肝脾 B 超疗效分析

见表 4。
治疗后 B 超积分、肝脏积分、脾脏厚度、门静脉宽度均比治疗前有明显改善, 经统计学处理, 差异具有显著性($P < 0.01$)。其中 B 超总积分下降最明显, 次之为脾脏厚度、肝脏积分, 门静脉宽度下降系数最低。

表 4 治疗前后 B 超改善情况($\bar{x} \pm s$)

B 超	治疗前	治疗后
B 超总积分	7.52±2.02	6.22±1.76* *
肝脏积分	5.08±0.83	4.75±0.68* *
脾厚度(l/cm)	4.87±0.95	4.44±0.86* *
门脉宽度(l/cm)	1.30±0.15	1.20±0.19* *

* * 与治疗前比较 $P < 0.01$

5.5 药物不良反应

对安全性指标统计处理, 未出现明显药物不良反应。

6 讨论

肝纤维化为现代医学病理名词, 根据其形成的特点及临床表现, 可将其归属于中医胁痛、症积等范畴。中医学认为, 肝“体阴而用阳, 性刚而喜柔”, 肝之体以阴为养, 以柔为生, 在病理变化中常以阴亏血虚为多。肝病多以湿、热、毒实邪入侵肝经, 日久耗伤肝脏阴血, 而致肝体失养; 肝用失职, 气血运行不畅, 瘀、痰、郁内生, 形成积聚, 其中瘀血阻络贯穿于肝纤维化的发病过程。柔肝抑纤饮以养血柔肝、活血化瘀为治则, 针对肝硬化的发病机制而设。应用滋肝阴补肝血的药物, 使肝体得健、肝用得畅, 更好地发挥肝“藏血”、“主疏泄”的生理作用; 同时辅以活血化瘀通络, 使瘀血得消, 气机得畅, 则瘀、痰、郁自除, 积聚无以形成。方中鸡血藤、鳖甲、当归、牛膝滋阴补血活血, 配以白芍、枸杞子加强补血滋阴之功

效, 水红花子、土鳖虫、三七粉、皂角刺增强活血通络之力度, 佐以茵陈、小蓟清热、祛湿、凉血, 薏苡仁、鸡内金健脾祛湿和胃, 生甘草清热解毒调和诸药。全方共奏补血活血、清热滋阴之功效。现代药理研究已证实, 以上诸药均具有程度不等的抗肝纤维化作用。

通过临床观察发现, 柔肝抑纤饮治疗早期肝硬化疗效确切, 具有以下作用: ①改善症状体征。除肝掌外, 症状体征均有不同程度的改善, 较治疗前有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。②恢复肝脏功能。ALT、AST 反映肝细胞变性坏死程度; TBiL 升高是胆汁郁积的表现; 清蛋白主要由肝脏合成, 其血清水平反映肝细胞合成功能(有效肝细胞总数), 球蛋白反映肝脏间质炎症, 清球比(A/G)反映了肝细胞的功能。血清肝功能指标检测得出, ALT、AST、TBiL 均较治疗前明显下降, A/G 比值升高, 治疗前后对比均具有显著性差异($P < 0.01$)。③降低血清纤维化指标。HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN 联合检测可提高诊断肝硬化的水平, 其中 HA 最为敏感。通过统计发现, 治疗前肝纤维化四项指标均值均在早期肝硬化阳性诊断参考值之内, 而治疗后四项指标均数下降, 均未达到早期肝硬化阳性诊断标准值, 较前差异有显著性($P < 0.01$), 其中以 HA 改善最明显。④改善影像学表现。柔肝抑纤饮可明显改善肝脾 B 超表现, 肝脏的影像学表现、脾脏的厚度、门脉的宽度均较治疗前有显著性改善($P < 0.01$)。B 超积分治疗前后比较差异具有显著性($P < 0.01$), 与降低血清肝纤维化指标相吻合。综合血清学及影像学改善情况可以看出, 该方具有良好的抗肝纤维化作用。

[参考文献]

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56~ 62.
[2] 尹常健. 肝病用药十讲[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998. 368 ~ 373.
[3] 中华肝脏病学会肝纤维化小组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327~ 328.
[4] 李海燕, 赵武麒. 慢乙肝后早期肝硬化的超声评分诊断研究[J]. 中国医学影响技术, 1996, 12(5): 362~ 363.
[5] 许有青, 王宝恩, 曹海根. 肝脏纤维化程度的超声二维图像诊断研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 245.
[6] 张子玉. 慢性病毒性肝炎 B 超与肝脏组织学变化对比分析[J]. 交通医学, 2001, 15(1): 117.