

• 临床研究 •

软肝消痞口服液抗肝纤维化的临床研究

栗广辉

(西平县中医院, 河南 西平 463900)

摘要: 目的: 探讨中药制剂软肝消痞口服液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的作用。方法: 将 246 例病人随机分为治疗组与对照组。治疗组 164 例予软肝消痞口服液, 对照组 82 例服用汉防己甲素。结果: 治疗组总有效率为 95%, 对照组总有效率为 68.3%。2 组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。结论: 软肝消痞口服液对慢性乙型肝炎肝纤维化具有较好的治疗作用, 肝纤维化血清学检查指标为确诊慢性乙型肝炎肝纤维化存在及疗效评估的较好选择。

关键词: 软肝消痞口服液; 肝纤维化; 中医药疗法; 临床研究

中图分类号: R575.2

文献标识码: B

文章编号: 1003-5699(2003)07-0009-03

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展的共同病理过程, 阻断乃至逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的关键所在。笔者根据中医理论有关论述, 认为本病属中医积聚、痞块范畴。自 1996 年以来, 通过血清学诊断选择有肝纤维化存在的慢性乙型病毒性肝炎病人 246 例, 随机分为治疗组和对照组进行观察治疗。结果表明, 治疗组应用软肝消痞口服液抗肝纤维化效果显著, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在我院就诊的门诊或住院的慢性乙型肝炎病人共计 246 例。年龄 25~60 岁, 平均 42.5 岁, 病程 1~12 年。采用 2:1 随机分组, 2 组病人年龄、性别、病程、分型、分级均无明显差异 ($P > 0.05$)。其中治疗组 (软肝消痞口服液组) 164 例, 男 102 例, 女 62 例; 对照组 (汉防己甲素组) 82 例, 男 51 例, 女 31 例。

1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准 纳入治疗组和对照组病例全部符合 1995 年第 5 次全国传染病与寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎防治方案中中度、重度肝炎标准。

1.2.1.1 病原学指标 采用酶免法测定 HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HBcIgM 中 1~3 项阳性者。试剂盒由上海科华生物技术有限公司生产。

1.2.1.2 临床症状和体征 有明显或持续的乏力、腹胀、纳差、便溏等症状或和肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、肝脾肿大、肝区痛等体征。

蜘蛛痣、肝脾肿大、肝区痛等体征。

1.2.1.3 生化指标 ALT $> 120 \text{ u/L}$, 白蛋白 $< 33 \text{ g/L}$, A/G < 1.2 , 总胆红素 $> 34.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$, PTA $< 70\%$ 。以上指标 2 项以上持续或反复, 或检测过程中 1 次发现 2 项存在者。

1.2.1.4 影像学指标 B 超证实肝脾肿大, 门静脉主干直径在 13~15mm 范围, 脾静脉直径在 8~9mm 范围。

1.2.2 肝纤维化血清学标准 参照程明亮、刘三都等的研究方法, 主要检测血清透明质酸 (HA)、II 型前胶原肽 (PIIP)、板层素 (LN), 均采用放射免疫法, 试剂盒由上海海军医学研究所和重庆肿瘤所提供。正常值分别为: HA $< 5.0 \times 10^{-5} \text{ g/L}$, PIIP $< 1.2 \times 10^{-4} \text{ g/L}$, LN $< 1.2 \times 10^{-4} \text{ g/L}$, 检测至少 2 项升高。

1.2.3 中医诊断标准 依据中国中医药学会内科肝病专业委员会天津会议 (1991 年 12 月) 通过的病毒性肝炎中医辨证标准中慢性肝炎之瘀血阻络证, 临床表现为面色晦暗或赤缕红丝, 肝脾肿大, 质地较硬, 伴蜘蛛痣、肝掌, 女子行经腹痛, 经水色暗有块, 舌暗或有瘀斑, 脉沉细涩。其中面色晦暗或赤缕红丝和肝脾肿大、质地较硬二者必具其一。

1.2.4 排除病例标准 年龄在 25 岁以下或 60 岁以上, 妊娠或哺乳期妇女; 经检查证实由其它类型肝炎引起的或乙型肝炎合并其它肝炎者; 合并有心血管、内分泌、肿瘤、代谢系统、血液系统等严重

基金项目: 本研究获河南省驻马店市 2000 年科技进步二等奖。

作者简介: 栗广辉 (1963~), 男, 大学本科, 主治医师。研究方向: 中西医结合消化内科。

原发疾病及精神病患者；未按规定用药，资料不全无法判断或影响疗效判断者；辨证不明确或有过多兼挟证者；发病过程中曾有过各种原因引起的上消化道出血者。

1.2.5 入选病例标准 凡符合西医诊断标准、中医诊断标准、血清学诊断标准，并剔除符合排除病例标准者，纳入观察病例。

1.3 治疗方法 治疗组以丹参 160g，赤芍 100g，土鳖虫 60g，水红花子 160g，桃仁 60g，橘红 60g，黄芪 160g，白术 100g 组方。制备：取白术、橘红置蒸馏器水蒸汽蒸馏收集蒸馏液约 150ml 备用。丹参等其余药材与蒸馏过的药材置提取容器内，水煎煮提取 2 次。第 1 次 2h，第 2 次 1.5h，合并提取液，浓缩至相对密度为 1.15 (60℃) 加入乙醇，使含醇量达 65%。静置 48h，滤过，回收乙醇，并浓缩至 850ml，加入蒸馏液，混匀，加水调总量为 1000ml，使每毫升含生药 1g，灌封，灭菌即得。每次服 20~30ml，每日 3 次，3 个月为 1 个疗程。对照组以汉防己甲素口服，每次 50mg，每日 3 次，3 个月为 1 个疗程。

治疗组服药期间如无明显病情变化均不加服其它药物，对照组治疗过程中一般行常规护肝治疗。

2 结果

2.1 疗效评定标准 参照卫生部中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则 (1993 年颁布) 及中国中医药学会内科肝病专业委员会制定的病毒性肝炎中医疗效判定标准 (1991 年 12 月天津会议) 中关于慢性肝炎的疗效判定标准。基本治愈：自觉症状消失，肝脾肿大稳定不变或回缩，无压痛及叩击痛，肝功能检查正常，肝纤维化指标恢复正常。以上各项指标稳定半年以上。有效：主要症状消失或基本消失，肝脾肿大稳定不变且无明显压痛及叩击痛，肝功能检查正常或下降原值的 50% 以上，肝纤维化指标基本恢复正常。以上指标持续 3~6 个月。无效：疗程结束后未达到上述标准。

2.2 结果分析

2.2.1 疗效分析 2 组疗效对比分析见表 1。

表 1 2 组疗效对比分析 (n, %)					
组别	n	基本治愈	有效	无效	总有效率
治疗组	164	24(14.6)	132(80.4)	8(5.0)	95.0
对照组	82	8(9.7)	48(58.6)	26(31.7)	68.3

注：经统计学处理，2 组效果有明显差异 (P<0.05)

2.2.2 肝纤维化指标分析 2 组治疗前后肝纤维化

指标分析见表 2。

表 2 2 组治疗前后血清肝纤维化指标检测结果 (x±s)

组别	HA (ng/mL)	PIIIP (ng/mL)	LN (ng/mL)
治疗组 治疗前	203±52.5	225.5±56.5	153±32.5
(n=164) 治疗后	122.1±26.5	148.5±26.5	128±20.1
对照组 治疗前	201.1±59.8	212.5±58.2	155.8±28.3
(n=82) 治疗后	160.1±36.8	156.6±23.8	132.1±21.8

注：治疗后治疗组与对照组相比 P<0.05，治疗组治疗前后相比 P<0.05。

2.2.3 生化指标结果分析 2 组治疗前后生化指标变化对比分析见表 3。

表 3 2 组治疗前后生化指标对比分析 (x±s)

组别	ALT (n/L)	白蛋白 (g/L)	总胆红素 (μmol/L)
治疗组 治疗前	167.3±38.2	32.6±12.4	76.6±12.1
(n=164) 治疗后	72.5±15.2	36.3±15.2	33.2±15.1
对照组 治疗前	159.6±36.5	32.4±12.0	75.8±13.1
(n=82) 治疗后	101.1±25.8	33.5±14.1	54.1±11.5

注：治疗后治疗组与对照组相比 P<0.05，治疗组治疗前后相比 P<0.05。

2.2.4 病原学指标分析 治疗组与对照组治疗前后 HBsAg 均无 1 例阴转，其余指标转阴率无明显差异 (P>0.05)。

2.3 安全性观察 治疗组、对照组治疗过程中均未出现明显不良反应，亦未出现过敏现象。治疗组个别病人在空腹服药时曾出现过上腹部不适现象，但不影响治疗，改变服药方式后消失。对照组个别病人出现过轻度一过性血压下降，收缩压下降不超过 1.33kPa，且不影响正常生活和观察治疗。血常规、尿常规、便常规、肾功能、心肺功能治疗前后均无异常改变。

3 讨论

肝纤维化是各种病因引起的慢性肝病及各种肝损伤因素引起的肝细胞坏死、炎症时，肝内纤维结缔组织异常增生的病理过程，是慢性肝病，特别是慢性乙型肝炎的重要病理特征和不良结局，是进一步发展为肝硬化的主要环节。胶原和其它肝细胞外基质分解—合成平衡失调导致其在肝内过量沉积是肝纤维化发生发展的关键所在。国内外学者普遍认为，肝细胞外基质在体内的分解是可能的，因此，肝纤维化是可逆的。逆转和减缓肝纤维化的病程，就能有效地防止肝硬化乃至肝癌的发生。正如世界著名肝病专家 Hanspfer 教授所说，谁能防止和减缓肝纤维化的发生，将会治愈大多数慢性肝病患者。目前已知有些药物如干扰素、秋水仙碱、维生素 A、马洛替酯等能通过不同途径抑制肝细胞外基质的合

成, 并促进其分解而达到抗肝纤维化的目的。但这些药物因毒副作用过大或价格昂贵, 难以长期应用。近年来, 国内学者通过研究对比发现, 钙离子拮抗剂汉防己甲素通过保护线粒体, 减少 Ca^{2+} 的聚集和组织损伤及抑制成纤维细胞和肝细胞增殖及胶原合成而达到抗肝纤维化的目的, 且作用优于其它药物, 但因其作用单调而在一定程度上限制了其应用。我们依据中医理论有关论述, 参考现代医学研究成果, 汲取名医方精华, 经过多次筛选、组方, 制成软肝消痞口服液并已取得较好的抗肝纤维化作用。

中医理论认为, 慢性乙型肝炎的发生、发展机理是湿热疫毒之邪隐伏血分, 损伤正气, 正不胜邪, 导致湿热久羁, 化生痰浊, 痰浊阻络, 血行不畅。而“血积既久, 亦能化为痰水”, 痰瘀的互为因果及相互转化, 形成痰瘀胶着不解、正气亏虚的局面, 从而导致了慢性乙型肝炎的顽固难治, 并进一步发展成肝纤维化和肝硬化。从肝纤维化到肝硬化的病理变化是气虚血滞, 瘀血停留, 着而不去, 与痰湿蕴结, 阻滞血络形成痞块, 久则凝缩坚硬, 推之不移, 进而脉道受阻, 脉络怒张, 青筋暴露, 痰、血、水聚于体内, 形成膨胀。据此我们认为, 慢性乙型肝炎肝纤维化属中医积聚、痞块范畴, 基本病机是本虚标实。本虚乃正气亏虚, 标实乃湿阻、血瘀、痰结。我们根据本病病实体虚的特点, 参照沈金鳌“故治积聚者, 惟有补益攻伐相间而进, 方为正治”之说, 辨证与辨病相结合, 以“治痰勿忘治瘀, 治瘀常须顾痰”、“顾护正气”为原则, 既注重瘀血痰阻、毒邪留恋的现实, 又着眼于正气亏虚在本病发生发展中的作用。活血软坚、行水化痰以抵制结缔组织的异常增生, 促进增生结缔组织的分解和吸收, 增加和改善肝血流灌注, 进而降低门脉压力; 补益扶正以调整机体免疫功能, 并在一定程度上影响结缔组织的代谢和痰、瘀的发生、发展及祛除、减轻肝细胞受损, 促进肝细胞再生。方中丹参、鳖甲、土鳖虫、赤芍活血软坚为主药, 水红花子、桃仁、橘红行水化痰, 黄芪、白术补益扶正, 茵陈配赤芍利湿退黄、清退余邪共为辅佐。诸药合用, 达到正气充盛、瘀血通畅、痰湿化解、痞块消散之目的。

迄今为止, 肝纤维化作为单独疾病概念尚未完全确立, 国际上尚无统一的分类方法, 仍是一个病理形态学的概念。肝穿刺病理学检查是确定肝纤维化存在的“金标准”, 但目前普遍实行以肝穿作为肝纤维化的诊断和疗效评估尚有困难, 大部分患者难

以接受。通过不断研究, 应用无创性血清学检查作为肝纤维化的早期诊断、严重程度评估和疗效判定的依据, 国内外学者已达成共识。观察研究证明, HA、PIIP、LN 均与肝细胞外基质代谢密切相关, 可以作为肝纤维化的标志物, 与肝脏纤维增生呈良好的正相关, 依肝损害程度依次升高, 急性肝炎<慢性肝炎轻型<慢性肝炎中型<慢性肝炎重型及肝硬化。因此, 3 项血清学指标联合应用作为反映肝纤维化程度和治疗效果的标准是准确、可靠的。

中国中医药学会内科肝病专业委员会将慢性肝炎辨证分为湿热中阻、肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、瘀血阻络 5 型。我们根据前述慢性肝炎的基本病理变化认为, 分型只是慢性肝炎发生发展的不同病理阶段而已, 而慢性肝炎肝纤维化乃至早期肝硬化, 无论何种证型, 均存在正气亏虚、痰瘀阻滞的共同病理改变。因此我们认为, 益气扶正、化痰通络当贯穿始终。所以, 本方虽为瘀血阻络型肝纤维化所设, 而实际上同样适于其它证型。至于各证型之间疗效对比及优劣, 有待于今后进一步研究观察。

我们在进行本研究过程中, 既依据中医辨证论治的原则, 又重视辨病的核心地位, 汲取名医方精华, 并参考大量现代医学研究成果, 博采众长, 数易其方, 使本研究具有先进性、科学性, 本方药达到高效、安全、无毒、经济实用的目的。但慢性肝炎肝纤维化的发病及诊断研究还未完全明了, 其治疗亦是一个复杂而漫长的过程, 一些问题解决的还不尽人意。本研究还有众多问题需要解决, 但毕竟为慢性肝炎肝纤维化的治疗探索了一条新途径, 值得进一步研究、开发。

参考文献:

- [1] 全国第五次传染病学术会议. 病毒性肝炎防治方案(试行) [J]. 中华内科杂志, 1995, 11 (2): 138.
- [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及疗效评定标准 [S]. 天津会议(论文集), 1991. (12): 310.
- [3] 国家卫生部. 中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则 [S]. 1993. 215.
- [4] 程明亮, 刘三都. 肝纤维化的基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 190: 228.
- [5] 洪嘉禾. 实用中医肝病学 [M]. 上海: 上海中医学院出版社, 1993. 717.
- [6] 姜春华. 肝炎肝硬化专集 [M]. 北京: 中国古籍出版社, 1988. 332.

(收稿日期: 2003-03-31)