

## 中 药 方 剂

## 补阳还五汤加味治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察

宋家驹

(广西壮族自治区北海市人民医院中医科 北海 536000)

【摘 要】 目的 观察补阳还五汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法 慢性乙型肝炎患者 106 例, 随机分为治疗组(56 例) 和对照组(50 例), 分别给予补阳还五汤及大黄 虫 丸治疗 3 个月, 观察 2 组患者治疗前后血清透明质酸(HA)、IV 型胶原(G-IV)、层粘连蛋白(LN)、III 型胶原前肽(P-III-P), 及肝功能和 B 超变化情况。结果 治疗组总有效率为 91.07%, 对照组为 72.00%, 2 组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后血清 HA、G-IV、P-III-P、LN 显著下降, 肝功能明显改善, 在降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、HA、PC-III、LN, 升高白蛋白(ALb) 方面与对照组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后肝脏 B 超显示, 在缩小门静脉、脾静脉内径和脾脏厚度方面, 其疗效明显优于对照组( $P < 0.01$ )。结论 补阳还五汤对慢性乙型肝炎肝纤维化有明显的治疗作用, 其疗效确切。

【关键词】 肝炎, 乙型; 肝纤维化; 慢性病; 中药疗法

【中图分类号】 R 283.6; R 36; R 512.620.5; R 575.205 【文献标识码】 A 【文章编号】 1002-2619(2004)07-523-03

Clinical observation on Buyanghuanwu decoction in the treatment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B SONG Jiaju. Department of TCM, People's Hospital, Guangxi, Beihai 536000

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of Buyanghuanwu decoction on hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Methods 106 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into two groups. 56 patients in treatment group were treated by Buyanghuanwu decoction; 50 patients in control group were treated by Dahuang chong pill, with a treatment course of three months for both groups. The HA, C-IV, LN, P-III-P, liver function and B-ultrasound were detected before and after treatment for both groups. Results The state of improvement in clinical symptoms and signs in treatment group was significantly superior to that of control group ( $P < 0.05$ ); after treatment serum HA, C-IV, LN and P-III-P in treatment group were obviously decreased, and liver function improved significantly, as compared with those of control group ( $P < 0.05$ ); after treatment there were significant differences in the improvement of hepatic histopathology showed by B-ultrasound between two groups ( $P < 0.01$ ). Conclusion Buyanghuanwu decoction is effective in treating hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

【Key words】 Hepatitis, B type; Hepatic fibrosis; Chronic disease; TCM therapy

慢性乙型肝炎是由于乙型肝炎病毒(HBV)引起的慢性肝脏损害, 是我国传染病中发病率最高, 危害最严重的疾病, 西药对其治疗效果欠佳。1999~2003 年, 笔者运用补阳还五汤加味治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 56 例, 并用大黄 虫 丸治疗 50 例进行对照观察, 现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床诊断 参照《病毒性肝炎防治方案》标准<sup>[1]</sup>, 肝纤维化指标 2 项以上异常。

1.2 中医辨证标准 参照病毒性肝炎中医辨证标准<sup>[2]</sup>, 拟订主症: ①身体乏力; ②胁肋隐痛或刺痛, 劳则加重; ③面色晦黯; ④舌淡黯或瘀斑、苔白。次症: ①纳差、腹胀; ②头晕目眩; ③肝掌、蜘蛛痣或肋下痞块; ④脉沉无力, 弦滑

或涩。辨证要求: ①具备主症 4 项; ②具备主症 3 项, 次症 3 项; ③具备主症 2 项, 全部次症。

1.3 病例纳入标准 ①符合诊断标准; ②年龄 > 14 岁且 < 65 岁的患者; ③能配合治疗复查者。

1.4 病例排除标准 ①伴有血液病或有出血倾向患者; ②合并有严重、心、脑、肾等原发病及恶性肿瘤患者; ③未能配合用药观察者。

1.5 一般资料 106 例均为我院门诊患者, 随机分为 2 组。治疗组 56 例, 男 33 例, 女 23 例; 年龄 20~65 岁, 平均(45.7±10.4)岁; 病程 3~20 年。对照组 50 例, 男 31 例, 女 19 例; 年龄 21~64 岁, 平均(46.2±10.7)岁; 病程 4~20 年。2 组病例年龄、病情、病程等方面经统计学处理无显著性差异( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.6 治疗方法 治疗组服用补阳还五汤加味: 黄芪 30 g, 白术、鳖甲各 15 g, 当归、柴胡、枳壳、桃仁、丹参各 10 g, 赤

作者简介: 宋家驹(1962-), 男, 主治医师, 学士学位。从事中医内科临床工作, 擅长中医消化道疾病治疗。

芍药 12 g,川芎、地龙、炙甘草各 6 g。水煎服,每日 1 剂,早晚分 2 次服,连用 3 个月。对照组口服大黄 虫丸(北京同仁堂制药厂生产,批号: 1010657)6 g,每日 2 次。连用 3 个月。

1.7 观察指标 肝功能测定: 患者在治疗前及疗程结束后早晨空腹静脉采血,采用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等。患者在治疗前及疗程结束后清晨空腹 B 超测量肝门静脉、脾静脉内径、脾脏厚度。肝纤维化指标: 血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN),血清Ⅲ型前胶原蛋白(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(G-Ⅳ)。均采用放射免疫法,试剂盒由解放军海军医学研究所提供,并严格按照程序由专人操作。

1.8 统计学方法 计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本均数的比较用  $t$  检验。

1.9 疗效标准 参照《病毒性肝炎防治方案》慢性肝炎疗效标准<sup>[1]</sup>。显效: 临床症状消失或基本消失,体征改善,实验室指标恢复正常或接近正常;有效: 临床症状、体征改善,实验室指标有明显改善(1/2 以上);无效: 临床症状虽减轻,但体征和实验室指标无改善。

## 2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较					例
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率%
治疗组	56	15	36	5	91.07*
对照组	60	6	30	14	72.00

与对照组比较, \*  $P < 0.05$

2.2 2 组治疗前后肝功能变化比较 见表 2。

表 2 2 组治疗前后肝功能变化情况比较					$\bar{x} \pm s$
	治疗组( <i>n</i> = 56)		对照组( <i>n</i> = 50)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
ALT(U/L)	197.7±37.5	13.3±4.8 <sup>△</sup>	188.0±34.2	24.3±6.5 <sup>*</sup>	
TBil(mmol/L)	35.5±5.2	42.4±4.6 <sup>△</sup>	33.5±4.5	37.8±6.1 <sup>*</sup>	
Alb(g/L)	33.6±4.5	56.8±17.3 <sup>*</sup>	34.3±4.1	194.0±35.7	
AST(U/L)	209.1±36.7	84.01±45.65 <sup>△</sup>	137.25±50.46	135.14±47.21	

与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

表 2 可见, 治疗组肝功能明显改善, 2 组治疗后比较, 治疗组在降低 ALT、TBil, 提高 Alb 明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。

2.3 2 组治疗前后血清肝纤维化指标变化 见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清肝纤维化指标变化比较					$\bar{x} \pm s$
	治疗组( <i>n</i> = 56)		对照组( <i>n</i> = 50)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
HA(ng/ml)	385.71±254.6	170.13±26.81 <sup>△</sup>	416.02±310.14	301.95±98.89 <sup>*</sup>	
G-Ⅳ(μg/L)	95.78±32.41	117.01±26.81 <sup>△</sup>	88.51±45.54	87.98±40.11	
PCⅢ(μg/ml)	201.12±74.51	195.48±81.52	182.54±68.47		
LN(ng/ml)	142.31±56.78	84.01±45.65 <sup>△</sup>	137.25±50.46	135.14±47.21	

与本组治疗前比较, \* \*  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

表 3 可见, 治疗组治疗前后比较, 各项指标均有明显下降( $P < 0.01$ ); 对照组治疗前后比较, 各项指标中仅 HA 的下降有显著性意义( $P < 0.01$ )。2 组治疗后比较降低 HA、PCⅢ、LN 有非常显著性差异( $P < 0.01$ )。

2.4 2 组治疗后 B 超影像学变化比较 见表 4。

表 4 2 组治疗前后 B 超影像学变化比较 $\text{cm}, \bar{x} \pm s$				
	治疗组( <i>n</i> = 56)		对照组( <i>n</i> = 50)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
门静脉内径	1.49±0.22	1.33±0.18 <sup>△</sup>	1.50±0.23	1.44±0.13
脾静脉内径	0.97±0.75	0.79±0.10 <sup>△</sup>	0.94±0.20	0.85±0.14
脾脏厚度	4.65±0.76	3.89±0.81 <sup>△</sup>	4.50±0.95	4.33±0.80

与本组治疗前比较, \* \*  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

表 4 可见, 治疗组在缩小门静脉、脾静脉内径和脾脏厚度方面, 与对照组比较有非常显著性差异( $P < 0.01$ ), 治疗组疗效优于对照组。

## 3 讨论

肝纤维化(Liver Fibrosis)是各种慢性肝病的病理学基础, 其实是肝细胞外间质的结缔组织增生。由于细胞因子(Cytokines)及其网络(Network)的失控, 细胞外基质(ECM)合成增多, 降解相对不足, 胶原过度沉积而发生纤维化<sup>[3]</sup>, 目前认为肝脏慢性损伤过程中 ECM 累积所形成的纤维化是可逆的, 而肝硬化是难以逆转的<sup>[4]</sup>, 肝纤维化的有效治疗主要包括针对原发病的病因治疗、抗感染治疗及抑制 ECM 生成, 促进 ECM 降解等。但迄今抗纤维化的临床治疗方法尚未有突破, 治疗效果欠佳, 尽管干扰素、秋水仙碱等似有一定效果, 但由于费用高, 副作用大, 患者难以接受。

慢性肝炎、肝纤维化属于中医学胁痛、肝胀、积聚等范畴, 正如《素问》:“肝病者, 两胁下痛。”《灵枢·胀论》:“肝胀者, 胁下满而痛引少腹。”《脉经·平五脏积聚脉证》:“诊得肝积, 脉弦而细两肋下痛。”其病因是体虚致病, 正所谓“邪之所凑, 其气必虚”。《医宗必读》:“积之所成, 正气不足而后邪气居之。”加上饮食不节, 嗜酒过度, 七情所伤, 感染蛊毒等致肝失疏泄, 肝气郁结, 肝木乘脾, 运化失常, 气血不足, 血行无力, 而形成血瘀; 而且其病程较长, 缠绵难愈, 久病耗气伤津, 更进一步加重血脉瘀阻, 病位在肝, 基本病机为气虚血瘀, 本虚标实之证。针对正虚与血瘀两个关键因素, 治宜益气活血, 化瘀通络, 用补阳还五汤加味。方中重用黄芪以大补元气, 气旺以促血行, 配白术健脾益气, 温运中焦, 补后天之本; 当归、桃仁、丹参、川芎活血化瘀; 柴胡条达肝木, 疏少阳之郁, 配枳壳、赤芍药、炙甘草组成四逆散疏肝理气、导滞降浊、缓急止痛; 鳖甲咸寒入肝脾可软坚散结, 又可滋阴清热; 地龙, 其性善走, 通络活血, 以行药势; 炙甘草调和诸药。诸药合用, 共奏益气健脾, 补虚扶正活血, 疏肝解郁, 软坚散结, 从而达到标本兼治, 补而不滞, 祛邪而不伤正。

现代药理研究表明: 黄芪能促进肝细胞合成白蛋白, 抑制间质细胞胶原合成<sup>[5]</sup>, 促进细胞免疫, 从而减轻肝细

胞变性、坏死及炎症反应<sup>[6]</sup>；丹参能保护肝细胞，减轻肝细胞变性坏死及炎症反应，降低转氨酶，抗脂质过氧化及钙拮抗作用，并能调节机体免疫功能，抑制病毒复制、肝星状细胞的增殖及胶原生成率，还抑制 I 型胶原 mRNA 的表达及基质中的沉积<sup>[7]</sup>，同时能改善微循环降低门静脉压<sup>[8]</sup>。丹参与黄芪配伍有较好的保护肝功能和防治肝纤维化作用<sup>[9]</sup>。四逆散对肝细胞膜有保护作用，促进肝细胞保护性因子一氧化氮(NO)的产生，以及抑制免疫细胞的活化，阻止其向肝脏“迁移”并通过诱导其凋亡而清除其杀伤肝细胞的能力等<sup>[10]</sup>。鳖甲可促进肝细胞合成白蛋白，纠正白/球蛋白比例倒置，有抗纤维化作用<sup>[11]</sup>。

补阳还五汤出自清代著名医学家王清任所著《医林改错》，由黄芪、当归尾、赤芍药、地龙、川芎、桃仁、红花等 7 味药组成，其组方严谨，升降具备，气血兼顾，条达有度。具有补气、活血、化瘀、通络作用。临床上多用于正气亏虚致半身不遂、失语、脑血管意外后遗症等，而用于肝纤维化治疗未见报道，笔者根据其气虚血瘀病机而用补阳还五汤治疗，药证相符而取效。通过对本组 56 例患者应用补阳还五汤加味治疗，从临床结果看，本方能明显改善患者的临床症状、体征和肝功能，特别在降低血清肝纤维化指标和缩小门静脉、脾静脉内径方面明显优于对照组。表明加味补阳还五汤可能具有增强人体免疫功能，改善肝脏血液循环及组织缺氧，减轻肝细胞炎症，促进肝细胞的修复和再生，提高血清白蛋白水平，促进肝脏胶原蛋白的降解，从而

阻止或逆转肝纤维化，但其作用机制有待进一步探讨。

参考文献

1 中华医学会传染病与寄生虫病学、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68

2 中国中医药学会内科肝病专家委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行). 中医杂志, 1992, 23(5): 29

3 姚希贤. 肝纤维化的诊断和治疗. 世界华人消化杂志, 2000, 8(6): 681-683

4 刘平. 中医药治疗肝纤维化进展. 现代实用医学, 2001, 13(6): 263-265

5 王灵台, 高月求, 陈建杰, 等. 柔肝冲剂抗纤维化作用的实验研究. 中国中医药科技, 1998, 5(3): 139-141

6 刘启荣, 李裕华, 王国曦, 等. 黄芪合复方丹参注射液治疗肝硬化腹水临床观察. 中国中医急症, 2004, 13(2): 97-98

7 叶放, 梅存善, 郝丽萍, 等. 复方丹参对失代偿期肝硬化 5 年死亡率的影响. 中国临床医生, 2003, 31(3): 28-29

8 沈吉云, 燕忠生, 赵晓媛. 丹参保肝抗肝纤维化药理作用及应用进展. 中西医结合肝病杂志, 1998, 8(2): 124-127

9 陈廷玉, 卢春风, 李艳军, 等. 丹参与黄芪配伍对实验性肝纤维化作用的观察. 黑龙江医药科学, 2003, 26(6): 8-9

10 Jiang J, Zhou C, Xu Q. Alleviating effects of S+ N+ San, a traditional Chinese prescription, on experimental liver injury and its mechanisms. Biol pharm Bull, 2003, 26(8): 1 089-1 094

11 梁润英, 路嵘. 鳖甲抗肝方抗纤维化作用的实验研究. 中国中医药科技, 2004, 11(1): 17

(收稿日期: 2004- 04- 15)

《河北中医》杂志第四届编辑委员会名单

总 顾 问  
名誉主任委员 王永炎

主 任 委 员 孙万珍

副主任委员 宗全和 李恩复 姚树坤 王云凯 刘亚娴 李 恩 刘晓悻 杨牧祥 赵玉庸  
李士懋 薛 芳 李佃贵 杨天聪 张英泽 奚正隆 吴以岭 王生茂 王振邦

编 委 (以姓氏笔划为序。右上角带\* 者为常务编委)

一广谦	马艳东	王振邦*	王生茂*	王云凯*	王恩江	孔增科	冯天铸	冯玉明
田凤鸣	田伟明	孙万珍*	刘亚娴*	刘晓悻*	刘彦斌	刘仲喜*	刘怀栋	刘建东
许占民*	吕志杰	任凤兰*	邢月朋	李 恩*	李佃贵*	李恩复*	李士懋*	李淑荣
李正东	李 立	李永清	李振彬*	李凤云	吴以岭*	吴自勤	吴凤全	宋国英
何秀川	杜惠兰	谷志平	张英泽*	张秋才*	杨牧祥*	杨天聪*	杨景柱	宗全和*
周海平*	金淑琴	武文玉	武 智*	林宏益	赵玉庸*	赵燕娥	姚树坤*	郭双庚
顾庆煥*	奚正隆*	贾春华	梁 冰*	康锁彬*	韩贵清	焦君良	韩玉旋	薛 芳*

主编、编辑部主任 李 立