

藿香、白芍复方逆转慢性肝纤维化的从浊毒论治效果*

王珏¹, 裴林², 周英¹, 王恩江¹, 郎新宇¹, 李佃贵³

¹武装警察部队河北总队医院中医科, 河北省石家庄市 050081; ²河北省中医药研究院肝病科, 河北省石家庄市 050031; ³河北医科大学中医院, 河北省石家庄市 050017

王珏, 男, 1973年生, 河北省石家庄市人, 汉族, 2005年河北医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的研究。

通讯作者: 裴林, 河北省中医药研究院肝病科, 河北省石家庄市 050031

河北省科技厅科研计划项目(04276101D-55)*

中图分类号: R657.3¹ 文献标识码: A 文章编号: 1671-5926(2006)43-0108-04
收稿日期: 2005-11-26 修回日期: 2006-02-10 (05-50-11-9217/H·J)

Effect of compound huoxiang and baishao on the reversion of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B based on the turbid-poison theory

Wang Jue¹, Pei Lin², Zhou Ying¹, Wang En-jiang¹, Lang Xin-yu¹, Li Dian-gui³

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Hebei General Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Shijiazhuang 050081, Hebei Province, China; ²Department of Hepatopathy, Hebei Institute of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China; ³Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Wang Jue, Master, Attending physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Hebei General Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Shijiazhuang 050081, Hebei Province, China

Correspondence to: Pei Lin, Department of Hepatopathy, Hebei Institute of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Supported by: the Scientific Research Project of Hebei Science and Technology Bureau, No. 04276101D-55*

Received: 2005-11-26 Accepted: 2006-02-10

Abstract

AIM: To check the effect of compound huoxiang and baishao (ganfujian capsule) on chronic hepatic fibrosis of patients with hepatitis B on the view of turbid-poison theory.

METHODS: Totally 78 patients with hepatic fibrosis of chronic hepatitis B were selected from Department of Digestion of Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei General Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Hepatopathy Hospital of Hebei Institute of Traditional Chinese Medicine, and College of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hebei Medical University from February 2003 to January 2005. According to random lot method, all patients were divided into treatment group (n=42, 34 males and 8 females) and control group (n=36, 30 males and 6 females). All patients were told the fact. Patients in treatment group were treated with compound huoxiang and baishao (components: huoxiang, baishao, hongjingtian, sangshen, jixingzi, biejia and guanzhong of 15 g, respectively; peilanye, heyue, tianjihuang, and chaihu of 12 g, respectively; kudingcha and sanling of 9 g, respectively; kushen 6 g. Dosage Center of Hebei Institute of Traditional Chinese Medicine, batch number: 20030110, 19 g/pill), 10 pills each time for three times a day for successive 2 courses. Three months were regarded as a course. Patients in control group were treated with heluo shugan capsule (components: baizhu, baishao, danggui, xiangfu, mugua, sanling, ezhu, biejia and qiangiang; Leiyunshang Pharmaceutical Company of Suzhou Leiyunshang Pharmaceutical Factory, batch number 20020618, 0.93 g/capsule), 5 pills each time for 3 times a day for successive 6 months. The determination was coincidence to Effective Criteria of Viral Hepatitis by Traditional Chinese Medicine established in 1992 by Hepatopathy Committee of Chinese College of Traditional Chinese Medicine. Indexes of hepatic function, such as glutamic-pyruvic transaminase, glutamic oxalacetic transaminase, total bilirubin, albumin, globulin, -glutamyl transpeptidase, were assayed before and after treatment; indexes of serum hyaluronic acid,

laminin, type collagen, level of type procollagen were assayed with radio-immunity method; level of transforming growth factor-1 was assayed with enzyme-linked immuno-sorbent assay; indexes of serum superficial antigen, superficial antibody, e antigen, e antibody and core were assayed with enzyme-linked immuno-sorbent assay; virus DNA of hepatitis B was assayed with polymerase chain reaction (PCR); B ultrasound examination was measured at abdomen including bore of portal vein, bore of splenic vein and splenic thickness. Safe indexes and side effects were observed.

After treatment, the patients were observed six months at least.

Measurement data were compared with analysis of variance, and enumeration data were compared with ² test and Ridit analysis.

RESULTS: Totally 78 patients with hepatic fibrosis were involved in effective analysis, hepatic function, serum hepatic fibrosis and etiology of hepatitis B; 68 were involved in B ultrasound examination; 56 entered the follow-up analysis. The degree of clinical symptoms, such as inertia, involving difference, abdominal distention, anorexia, pain in hepatic region, loosing stool and hepatosplenomegaly, and signs were improved at various degrees. Improvement of symptoms and signs in treatment group were superior to those in control group (expect loosing stool, $P < 0.05$). There was no significant difference on indexes of glutamic-pyruvic transaminase, glutamic oxalacetic transaminase and total bilirubin in treatment group as compared with those in control group after treatment ($P > 0.05$). Indexes of albumin, globulin and -glutamyl transpeptidase were lower in treatment group than those in control group after treatment ($P < 0.05$). Meanwhile, indexes of hepatic function were superior to those before treatment ($P < 0.05$).

Levels of serum hyaluronic acid, laminin, type collagen, type procollagen and transforming growth factor-1 were lower in treatment group after treatment than those before treatment and in control group after treatment ($P < 0.05-0.01$). Among 42 patients with positive superficial antigen, 3 cases turned to negative antigen (negative rate: 7%), and among 36 patients in control group, 1 case turned to negative antigen (negative rate: 3%). There was not significant difference ($P > 0.05$). Negative rates of e antigen and positive virus DNA of hepatitis B were 53% and 43%, respectively, in treatment group after treatment, which were higher than those in control group (17.6%, 10.7%, $P < 0.05$). Totally 36 cases in treatment group and 32 cases in control group accepted B ultrasound examination. Degrees of bore of portal vein, bore of splenic vein and splenic thickness were improved in the two groups after examination, but there was not significant difference. Indexes of bore of splenic vein and splenic thickness in treatment group were lower than those in control group, but there was not significant difference ($P > 0.05$). Index of bore of portal vein was lower in treatment group than that in control group after treatment ($P < 0.01$). Recurrence rate was lower in treatment group than that in control group ($P < 0.05$). Side effects were not observed in both two groups.

CONCLUSION: Compound huoxiang and baishao is a safe and effective medicine for treating hepatic fibrosis caused by chronic hepatitis B.

Wang J, Pei L, Zhou Y, Wang EJ, Lang XY, Li DG. Effect of compound huoxiang and baishao on reversion of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B based on the turbid-poison theory. Zhongguo Linchuang Kangfu 2006; 10(43): 108-11 (China)
王珏, 裴林, 周英, 王恩江, 郎新宇, 李佃贵. 藿香、白芍复方逆转慢性肝纤维化的从浊毒论治效果[J]. 中国临床康复, 2006, 10(43): 108-11 [www.zglckf.com]

摘要

目的: 根据“浊毒”论治乙型肝炎后肝纤维化的理论, 检验藿香、白芍复方肝复健胶囊治疗慢性肝纤维化的效果。

方法: 选择 2003-02/2005-01 在河北省中医院消化内科、武警河北总队医院中医科和河北省中医药研究院肝病专科住院及门诊就诊肝纤维化患者及河北医科大学中医学院肝病门诊就诊肝纤维化患者共 78 例。按随机抽签法将患者分为 2 组: 治疗组 42 例(男 34 例, 女 8 例)及对照组 36 例(男 30 例, 女 6 例)。均对治疗方案知情同意。治疗组: 给予藿香、白芍复方(药物组成: 藿香、白芍、红景天、桑椹、急性子、鳖甲、贯众

各 15 g, 佩兰叶、荷叶、田基黄、柴胡各 12 g, 苦丁茶、三棱各 9 g, 苦参 6 g, 研为末。河北省中医药研究院制剂中心生产, 批号: 20030110, 1.9 g/粒) 治疗, 10 粒/次, 3 次/d, 3 个月为 1 个疗程, 连续 2 个疗程。对照组: 给予和络疏肝胶囊(药物组成: 白术、白芍、当归、香附、木瓜、三棱、莪术、鳖甲、蛭螂等; 雷允上药业公司苏州雷允上制药厂生产, 批号 20020618, 0.93 g/胶囊) 治疗。5 粒/次, 3 次/d, 口服, 连用 6 个月。参照中国中医药学会肝病委员会 1992 年制定《病毒性肝炎中医疗效判定标准》(试行) 判定治疗效果。治疗前后检测肝功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、白蛋白、球蛋白、-谷氨酰转氨酶); 采用放射免疫法测定血清透明质酸、层黏蛋白、型胶原、型前胶原水平; 采用酶联免疫吸附法测定血清转化生长因子 1 水平; 采用酶联免疫吸附法检测血清表面抗原、表面抗体、e 抗体、核心抗体; 采用聚合酶链反应法检测乙型肝炎病毒-DNA; 做腹部 B 超检查(门静脉内径、脾静脉内径、脾厚度)。观察用药安全性指标及药物副作用。治疗结束后采用来院复诊或函调的方式对 2 组患者随访 6 个月。计量资料差异比较采用方差分析, 计数资料差异比较采用²检验及 Ridit 分析。

结果: 进入疗效分析、肝功能、血清肝纤维化、乙型肝炎病原学检测结果比较的肝纤维化患者 78 例, 进入 B 超影像学检查结果分析患者 68 例。进入随访结果分析患者 56 例。两组患者身倦乏力、纳差、腹胀、纳呆、肝区痛、便溏、肝脾肿大等症状、体征经治疗后均有不同程度改善。治疗组症状、体征改善率均优于对照组(除便溏外, $P < 0.05$)。治疗组治疗后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素与对照组治疗后比较, 差异不明显($P > 0.05$)。治疗组治疗后白蛋白高于对照组、球蛋白、-谷氨酰转氨酶明显低于对照组($P < 0.05$); 肝功能各指标明显优于治疗前($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清透明质酸、层黏蛋白、型胶原、型胶原、转化生长因子 1 水平明显低于治疗前和对照组治疗后($P < 0.05 \sim 0.01$)。治疗组 42 例表面抗原阳性者中 3 例转阴(阴转率为 7%), 对照组 36 例阳性者中 1 例转阴(阴转率为 3%), 差异不明显($P > 0.05$)。治疗后治疗组中 e 抗原和乙型肝炎病毒-DNA 阳性者阴转率分别为 53%、43%, 明显高于对照组(17.6%、10.7%, $P < 0.05$)。治疗组与对照组分别有 36 例和 32 例患者做 B 超影像学检查。治疗后 2 组患者门静脉内径、脾静脉内径、脾厚度均较前改善, 但差异不明显。治疗组脾静脉内径及脾厚度低于对照组, 但差异不明显($P > 0.05$)。治疗组治疗后门静脉内径明显小于对照组($P < 0.05$)。治疗组复发率明显低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后均无明显药物不良反应。

结论: 藿香、白芍复方能有效、安全地治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化。

主题词: 肝硬化/中药疗法; 解毒; 胶囊

0 引言

肝纤维化是指肝细胞发生坏死及炎症刺激时, 肝脏中胶原蛋白等细胞外基质的增生与降解失去平衡, 进而导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的病理过程, 轻者称为纤维化, 重者使肝小叶结构改建、假小叶及结节形成, 称为肝硬化。本课题根据从“浊毒”论治乙型肝炎后肝纤维化的理论, 在既往动物实验研究的基础之上, 严格筛选病例, 并从多个方面多个角度检验了藿香、白芍复方的临床疗效, 并初步探讨了其作用机制。

1 对象和方法

设计: 以患者为观察对象, 完全随机分组, 对照实验。

单位: 武装警察部队河北总队医院中医科, 河北省中医药研究院肝病科, 河北医科大学中医院。

对象: 选择 2003-02/2005-01 在河北省中医院消化内科、武警河北总队医院中医科和河北省中医药研究院肝病专科住院及门诊就诊肝纤维化患者及河北医科大学中医学院肝病门诊就诊肝纤维化患者 78 例。按随机抽签法将患者分为 2 组: 治疗组 42 例及对照组 36 例。治疗组 42 例, 男 34 例, 女 8 例; 年龄 22~61 岁, 平均(34±9)岁; 平均病程(8.2±4.9)年; 对照组

36 例, 男 30 例, 女 6 例; 年龄 24~60 岁, 平均(35±9)岁; 平均病程(7.9±5.1)年。两组病例性别、年龄、病程及血清肝纤维化标志物、肝功能、B 超检查结果、乙型肝炎病毒标志物、血常规、尿常规、肾功能等均无显著性差异($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: 符合 2000 年西安会议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的《病毒性肝炎防治方案》^[1]。

血清肝纤维化指标至少 2 项以上升高者。均对治疗方案知情同意。排除标准: 慢性乙型肝炎重型或有重型肝炎倾向者。酒精性、药物性、感染性、遗传性、免疫性、其他病毒性肝脏疾病所致肝纤维化。

肝炎后肝硬化失代偿期患者。合并严重的心血管、肾、内分泌、血液系统、神经系统、精神病等影响疗效判定的疾病患者。3 个月内使用过干扰素等抗病毒药物及免疫调节剂治疗者。过敏体质者, 妊娠及哺乳期妇女。

病例剔除标准: 未按规定用药和观察, 或自行加用其他保肝、抗病毒药物, 或因非药物因素而中断治疗, 无法判断疗效, 或因资料不全, 影响疗效和用药安全性判断者。

设计、实施、评估者: 为全部作者, 均受过专业培训, 未采用盲法评估。

方法:

治疗方案: 治疗组给予藿香、白芍复方(商品名: 肝复健胶囊。药物组成: 藿香、白芍、红景天、桑椹、急性子、鳖甲、贯众各 15 g, 佩兰叶、荷叶、田基黄、柴胡各 12 g, 苦丁茶、三棱各 9 g, 苦参 6 g 共研为末。河北省中医药研究院制剂中心生产, 批号: 20030110, 1.9 g/粒) 治疗, 10 粒/次, 3 次/d, 3 个月为 1 个疗程, 连续 2 个疗程。治疗过程中停用其他药物。对照组给予和络疏肝胶囊(药物组成: 白术、白芍、当归、香附、木瓜、三棱、莪术、鳖甲、蛭螂等。雷允上药业公司苏州雷允上制药厂生产, 批号 20020618, 0.93 g/粒) 治疗。5 粒/次, 3 次/d, 口服, 连用 6 个月。

观察项目: 治疗前后症状(腰酸乏力、纳呆、腹胀、便溏、肝区疼痛等)、体征(黄疸、肝脾肿大、牙龈出血)。肝功能: 谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、白蛋白、球蛋白、-谷氨酰转氨酶。血清肝纤维化指标: 采用放射免疫法测定血清透明质酸、层黏蛋白、型胶原、型前胶原水平; 透明质酸、层黏蛋白、型胶原试剂盒由上海海军医学研究所生物技术中心提供,

型前胶原试剂盒由重庆市肿瘤研究所生产。采用酶联免疫吸附法测定血清转化生长因子 1 水平, 试剂盒由深圳晶生公司提供。乙型肝炎病原学指标: 采用酶联免疫吸附法检测血清表面抗原、表面抗体、e 抗原、e 抗体、核心抗体; 采用聚合酶链反应法检测乙型

肝炎病毒-DNA。腹部B超检查(指标:门静脉内径、脾静脉内径、脾厚度)。观察用药安全性指标及药物副作用:服药后受试者新出现的症状和体征(如发热、皮疹腹泻、恶心等),血、尿常规、肾功能及心电图。随访远期疗效。2个疗程(6个月)结束后对2组患者至少随访6个月(复诊或函调)。疗效判定标准:参照中国中医药学会肝病委员会1992年制定《病毒性肝炎中医疗效判定标准》(试行)^[2]。

主要观察指标:于治疗前后分别进行临床症状、体征观察及实验室检查。

统计学分析:统计处理在河北医科大学统计教研室协助下,采用SAS 6.12软件完成。计量资料差异比较采用方差分析,计数资料差异比较采用²检验及Ridit分析。

2 结果

2.1 描述性统计

2.1.1 参与者数量分析 纳入肝纤维化患者78例,进入疗效分析、肝功能、血清肝纤维化、乙型肝炎病原学检测结果比较的肝纤维化患者78例,进入B超影像学检查结果分析患者68例。进入随访结果分析患者56例。

2.1.2 两组一般情况比较 见表1。

表1 两组一般情况比较 (x±s)						
组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	红细胞 (1×10 ¹² L ⁻¹)	血红蛋白 (g/L)
治疗组	42	34/8	33.8±9.9	8.2±4.9	4.5±0.6	139.8±6.8
对照组	36	30/6	34.7±9.3	7.9±5.1	4.5±0.7	138.9±6.5

组别	n	白细胞 (1×10 ⁹ L ⁻¹)	血小板 (1×10 ⁹ L ⁻¹)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)
治疗组	42	5.2±1.3	132.2±71.3	4.5±1.2	84.8±7.9
对照组	36	5.0±1.4	128.8±69.1	4.7±1.5	86.2±0.0

2.2 统计推断

2.2.1 两组治疗后主要症状和体征比较 见表2。

表2 两组治疗后症状和体征的比较 (n)								
组别	n	乏力	纳呆	腹胀	便溏	肝区痛	牙龈出血	肝脾肿大
治疗组	42	有效 39 ^a 无效 3	39 ^a 2	38 ^a 1	29 7	35 ^a 3	33 ^a 1	32 ^a 4
对照组	36	有效 23 无效 10	26 8	22 9	26 5	20 9	21 8	20 10

与对照组比较, P < 0.05, *P < 0.01

2.2.2 两组治疗前后肝功能指标比较 见表3。

表3 两组治疗前后肝功能比较 (x±s)				
指标	治疗组(n=42)		对照组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
谷丙转氨酶(μkat/L)	2.124±0.739	0.772±0.263 ^a	2.056±0.699	0.786±0.238
谷草转氨酶(μkat/L)	1.900±0.473	0.869±0.544 ^a	1.849±0.504	0.850±0.509
-谷氨酰转氨酶(μkat/L)	2.276±0.738	0.920±0.598 ^a	2.235±0.757	1.872±0.654
总胆红素(μmol/L)	43.97±9.24	30.14±3.67 ^a	42.38±8.87	32.35±5.23
白蛋白(g/L)	32.86±4.02	39.82±5.43 ^a	33.46±5.27	34.04±5.11
球蛋白(g/L)	31.34±2.46	28.37±1.98 ^a	32.02±2.01	32.11±1.83

与治疗前比较 P < 0.05;与对照组治疗后比较 *P < 0.05

2.2.3 两组治疗前后血清肝纤维化指标比较 见表4。

2.2.4 两组治疗前后乙型肝炎病原学指标比较 见表5。

表4 两组治疗前后肝纤维化指标比较 (x±s, μg/L)

指标	治疗组(n=42)		对照组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
透明质酸	234.05±78.70	115.63±49.21 ^a	228.42±77.22	148.27±51.27
层黏蛋白	140.23±26.88	122.41±26.15 ^a	140.94±25.14	138.97±24.78
Ⅲ型胶原	168.98±48.19	119.28±32.23 ^a	172.09±46.87	136.44±28.76
Ⅳ型胶原	126.11±63.14	86.43±51.85 ^a	124.97±61.85	115.47±47.46
转化生长因子 1	160.21±34.69	138.41±32.91 ^a	164.30±35.47	159.15±34.19

与治疗前比较, P < 0.05;与对照组治疗后比较, *P < 0.05, *P < 0.01

表5 两组治疗前后血清病毒标志阳性例数比较

指标	治疗组(n=42)			对照组(n=36)		
	治疗前(n)	治疗后(n)	阴转率(%)	治疗前(n)	治疗后(n)	阴转率(%)
表面抗原(+)	42	39	7	36	35	3
e抗原(+)	36	17	53 ^a	34	28	18
乙型肝炎病毒-DNA(+)	30	17	43 ^a	28	25	11

与对照组治疗后比较, P < 0.05

2.2.5 两组治疗前后B超影像学检查门脉内径、脾脏厚及脾静脉内径结果比较 见表6。

表6 两组治疗前后B超检查比较 (x±s, cm)

指标	治疗组(n=36)		对照组(n=32)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
门静脉内径	1.45±0.16	1.38±0.09 ^a	1.45±0.13	1.42±0.07
脾静脉内径	0.86±0.20	0.75±0.08	0.88±0.19	0.76±0.07
脾厚度	4.33±0.85	3.95±0.75	4.32±0.81	3.97±0.72

与对照组治疗后比较, P < 0.05

2.2.6 两组随访分析结果 见表7。

表7 两组随访复发率比较

组别	n	随访例数	随访率(%)	复发例数	复发率(%)
治疗组	42	31	74	1	3 ^a
对照组	36	24	67	6	25

与对照组比较, P < 0.05

2.3 安全性指标及药物不良反应 两组患者治疗后白细胞均较前略有上升,但无统计学及临床意义。治疗组治疗过程中,尿、便常规、心电图均无明显异常,仅1例患者尿素氮轻度升高,未中断治疗,后自行恢复正常。治疗组有1例患者出现腹泻,药物减量后症状消失。对照组也有2例患者出现恶心症状,停药后症状消失。

3 讨论

肝纤维化是现代医学病理形态学概念,中医本无此病名,现代众多医家对慢性乙肝肝纤维化的病因病机认识因侧重点不同而不同。但是湿热、邪毒是肝纤维化主要致病因子;血瘀是主要病理产物及关键环节;本病病位在肝脾肾,是多数人持有的观点。

乙型肝炎后肝纤维化的治疗途径主要有两个方面:一是针对病因进行抗病毒治疗,二是针对肝纤维化本身进行治疗。目前的研究工作仍然集中在对纤维化本身的治疗上,并且多以血瘀作为其病因病机和辨证的基础,临床则以活血化瘀为主要治疗方法。而我们在临床工作中观察到活血化瘀类中药,无论是单味药有效提取成分还是复方制剂,并不是对所有的肝纤维化患者都适用。在肝纤维化后期及肝硬化阶段,由于肝内凝血因子合成不足、纤溶酶原激活物清除障碍,而呈凝血障碍和纤溶亢进状态;加之食管静脉及痔静脉曲张

张、门脉高压性胃黏膜损害而有出血倾向,而大多数活血化瘀药都有抗凝及促纤溶作用,因此活血化瘀药物使用不当或长期使用都会有一定副作用。有研究表明,大剂量活血化瘀药可加剧患者腹胀、纳差等症状,并可加重肝损伤,影响血小板聚集而加重出血^[3,4]。对于临床常见的活动性肝炎、肝硬化患者,尤应注意破血逐瘀之品可伤正气,结果必然使肝病迁延难愈。

正是通过对以上一些问题的思索,作者研读参考明清温病著作,结合临床实践,提出了从浊毒论治慢性乙肝后肝纤维化^[9],强调对乙型肝炎肝纤维化的病因治疗。“浊”为阴邪,“毒”为阳邪,湿浊宜化宜燥;热毒宜清宜下,治疗时应注意清热毒而不助湿浊;化湿浊而不助热毒。因此组方时应从药物性质与量两方面考虑。一是选用具有清热解毒而苦寒性相对低和化湿浊而不伤阴助热的药物;二是药味不可过多,特别注意使用一药多能之品。以防清热药过多而增加苦寒之性,芳化之品过重而产生耗气伤阴之虞。肝为“刚脏”,体阴用阳。因“阳常有余,阴常不足”,病态时多为阳气有余,阴血不足。而叶天士指出“治肝之法无非治用治体”,因而治疗时肝体宜柔,肝用宜疏。方中用藿香、荷叶、佩兰芳香化浊行气,却无辛温香燥损阴血,伤肝体之嫌;红景天、田基黄、贯众可清热解毒,却无苦寒郁遏肝阳,使疏泄无力之弊,两组药物相配,解毒化浊,共同祛除伏邪。且红景天能扶助正气,以助祛邪,两全其功;白芍、桑椹、苦丁茶、鳖甲,滋养肝肾,柔肝体;鳖甲还能与急性子、三棱一起入络搜邪、软坚散结;柴胡条达肝气、疏肝解郁;白芍柔肝养肝血。柴胡与白芍相伍,一收一散,既可疏肝气、解肝郁;又可防止肝疏泄太过,损及肝体,兼收养血柔肝体之效,此乃宗仲景经方四逆散之意,仿张景岳柴胡疏肝散之用。苦参既可清热燥湿,又可清热利湿,使湿热从小便而解,兼有消积除聚的作用,是治疗肝纤维化的重要药物。少量使用可发挥其长,又防其苦寒伤胃。如此热毒清,湿浊化,肝体得阴血滋养,坚结消散,萎缩变硬之肝脏可逐渐恢复正常。

现代药理表明,贯众对乙型肝炎病毒有较强的抑制作用,明显抑制表面抗原的免疫活性^[9];方中苦丁茶、桑椹均有不同程度的清除、抑制乙肝病毒的作用;苦丁茶的主要成分齐墩果酸,可使实验性肝硬变的肝组织变性坏死明显减轻,肝组织间质炎反应减弱,促进肝细胞再生以修复坏死区,抑制肝胶原纤维的增生,还有抗肝损伤作用。田基黄有修复肝病损伤,保护肝细胞、利胆、降酶、退黄作用,尤其对谷丙转氨酶长期不降者有疗效^[7]。红景天明显降低组织及血清肝纤维化酶谱活性,改善肝组织病理学变化,对四氯化碳诱导的肝纤维化模型的大鼠亦有保护作用,红景天还能抗衰老,抗疲

劳,抗缺氧,具有人参“适应原”样作用,而无人参甘温壅滞留邪、助邪之弊。鳖甲有抑制结缔组织增生及提高血浆蛋白的作用,且有肯定的软缩肝脾疗效^[8,9]。柴胡是重要的抗肝纤维化药物,其主要成分柴胡皂苷具有多方面的药理作用,可使肝脏对毒物的代谢增强从而保护肝脏^[10]。日本学者证实柴胡皂苷有抗炎,促进蛋白质合成,增加肝糖原等作用。柴胡皂苷还能直接抑制肝星状细胞内DNA合成,抑制肝星状细胞的激活,从而抑制肝星状细胞合成细胞外基质的能力^[11]。白芍的成分芍药甙可通过保护肝细胞,使受损的肝细胞结构恢复,增强细胞内酶活性,起到防治肝纤维化的作用^[12]。苦参的主要成分氧化苦参碱可能通过多种途径达到抗肝纤维化作用。在病因治疗上,实验表明氧化苦参碱对乙型肝炎病毒的表达有直接抑制作用或诱导细胞内物质,加强乙肝病毒基因产物的降解^[13]。其次,体外细胞研究发现,氧化苦参碱对大鼠脂肪细胞增生有抑制作用,通过抑制脂肪细胞内传递系统抑制其增生,从而减少了细胞外基质的形成,控制肝纤维化的进展。从大量资料还证实柴胡、鳖甲、三棱等有抑制肝内成纤维细胞和肝星状细胞增殖,并促进肝内已沉积的胶原重吸收的作用。

方中诸药合用,既针对慢性乙型肝炎肝纤维化病因病机,符合中医组方用药基本理论,又与现代临床药理结合。根据临床研究及药理分析结果,推测治肝灵合剂治疗乙肝后肝纤维化的机制可能是:治肝灵合剂能抑制病毒复制,清除病毒;减轻肝脏炎症反应,稳定肝细胞膜,减轻肝细胞变性与坏死,增强肝细胞再生能力,促进肝脏血液循环,调节免疫功能间接达到抗纤维化目的,还可通过抑制肝星状细胞的增生及细胞内外分泌,减少胶原分泌,促进胶原的降解及重吸收直接发挥作用。

4 参考文献

- 1 2000年西安中华医学会传染病与寄生虫病学、肝病学会联合修订.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324
- 2 中国中医药学会肝病专业委员会.病毒性肝炎中医疗效判定标准(试行)[J].中医杂志,1992,33(6):373
- 3 金树银.柔肝抗纤方治疗慢性肝病的临床和实验研究[J].中国医药学报,1994,9(4):12
- 4 王英杰.丹参注射液对重型病毒性肝炎患者血小板聚集功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1995,15(3):183
- 5 蔡春江,裴林,李佃贵.伏邪理论在慢性乙型肝炎治疗中的应用[J].浙江中医杂志,2002,37(2):51
- 6 郑民实.1000种中草药对乙型肝炎病毒表面抗原的实验研究[J].中医杂志,1989,30(11):687
- 7 尹国有.病毒性肝炎的中医治疗[M].北京:中国中医药出版社,1992:189
- 8 吴晓玲,曾维政,陈晓斌,等.红景天对大鼠血清和组织匀浆中肝纤维化相关酶活性的影响[J].华西药学杂志,2002,17(6):416-8
- 9 韩经寰,李凤阁.中西医结合治疗肝病的研究[M].2版.北京:人民卫生出版社,1989:173
- 10 周世文,周宇,徐传福.中药抗肝细胞损伤有效成分研究进展[J].中国医学杂志,1995,30(2):67-8
- 11 陈爽,黄长恩,杨美娟,等.柴胡皂苷对肝细胞增殖及基质合成的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,1999,28(5):21-5
- 12 于世瀛,黄长恩,白锦雯,等.芍药甙对离体培养纤维化后肝细胞的定量细胞化学研究[J].中国组织化学与细胞化学杂志,1995,4(4):356
- 13 陈所贤.苦参素治疗乙型肝炎临床观察[J].传染信息,2000,13(4):176