

· 中西医结合 ·

中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 54 例临床观察

张才擎¹, 梁铁军¹, 黄琛¹, 宫淑梅², 姚健¹

(1. 山东省立医院, 山东 济南 250021; 2. 威海市立医院, 山东 威海 264200)

[关键词] 肝纤维化; 肝星状细胞; 抗纤保肝汤; 中西医结合疗法

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] B

[文章编号] 0257-358X(2002)04-0225-03

肝纤维化是各种类型慢性肝病向肝硬化发展的必经之路, 阻止或逆转肝纤维化是治疗各种慢性肝病的关键, 本文收集了我院及兄弟医院 1998~2001 年 108 例慢性乙型肝炎患者的临床资料, 现将结果报告如下。

1 临床资料

108 例病人为 1998 年 2 月~2001 年 9 月本院及兄弟医院慢性乙型肝炎住院患者, 其中男 58 例, 女 50 例; 年龄 26~73 岁, 平均 34.5 ± 17.5 岁。随机分为治疗组 54 例, 对照组 54 例, 两组年龄、性别、病程经统计学处理, 两组间差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

诊断标准符合 1995 年全国传染病与寄生虫学术会议修订的诊断分期与分级标准^[1], 经病理诊断证实慢性肝炎 S₀ 期 9 例, S₁ 期 26 例, S₂ 期 36 例, S₃ 期 25 例, S₄ 期 12 例。

2 治疗方法

2.1 治疗方法

对照组: 给予肝素 25 mg 静脉推注, 日 2 次; 10% 葡萄糖注射液 500 ml 加入维生素 C 2 g、10% 氯化钾 10 ml、维生素 B₆ 0.2 g、肌酐 0.2 g 静脉点滴; 1, 6-二磷酸果糖 10 g, 静脉点滴, 日 1 次; 疗程均为 15 d。5% 葡萄糖注射液 250 ml 加肝得健 20 ml, 日 1 次, 疗程 1 个月; 再口服肝得健 5 个月。

治疗组: 西药剂量及用法同对照组, 中药抗纤保肝汤方剂组成: 丹参 20 g, 桃仁 20 g, 当归 20 g, 赤芍 20 g, 柴胡 20 g, 鳖甲 20 g, 黄芪 20 g, 鸡血藤 15 g, 小蓟 15 g, 苦豆子 15 g, 生地黄 10 g, 甘草 10 g。每日 1 剂, 分 2 次煎服, 6 个月为 1 个疗程。

2.2 观察指标

血清学检查: 肝功能、胆红素、肾功能检查。血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、型前胶原肽 (HPC)、透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN)、型胶原 (C) 含量测定, 采用放免分析法 (RIA) (试剂盒由海军医学研究所提供), 血清转化生长因子 β (TGF β) 含量测定, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) (试剂盒由深圳晶生公司提供)。

肝脏病理: 经皮肝脏穿刺活组织检查术 (1 秒法) 采集肝组织, 石蜡包埋后连续切片, 分别行常规 HE 染色、胶原纤维 Masson 染色、网状纤维 Gomori 法染色、T 细胞、B 细胞、Kupffer 细胞、 α -SMA 免疫组化染色观察肝脏病变, 并参考 Knodell 炎症计分及 Chevallire 肝纤维化计分方法^[2], 对每一例患者的肝组织统一进行评分。

2.3 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检查。

3 治疗结果

3.1 临床疗效标准 显效: 临床症状和体征消失或明显好转, 肝功能接近正常, 同时血清肝纤维化指标下降, 其中任何一项较治疗前下降 50% 以上。有效: 临床症状、体征、肝功能均有一定程度改善, 血清肝纤维化指标至少有一项较治疗前下降 10% 以上。无效: 临床症状、体征改善不明显, 肝纤维化指标较治疗前下降不足 10%。

3.2 临床疗效判定 治疗组: 显效 40 例, 有效 6 例, 无效 8 例, 总有效率 85.2%; 对照组: 显效 23 例, 有效 10 例, 无效 21 例, 总有效率 61.1%; 两组显效率、总有效率比较差异显著 (均 $P < 0.05$)。

3.3 肝功能变化 见表 1。

[收稿日期] 2002-01-07

[作者简介] 张才擎 (1963—), 男, 山东威海人, 主治医师, 主要

表 1 治疗前后肝功能改变($\bar{x} \pm s$)

n	ALT(ρ IU · L ⁻¹)		AST(ρ IU · L ⁻¹)		TBIL(ρ μmol · L ⁻¹)		白蛋白(ρ g · L ⁻¹)		
	治前	治后	治前	治后	治前	治后	治前	治后	
治疗组	54	131.23±61.33	91.33±43.32 ^{* *}	129.11±57.32	96.21±49.03 [*]	37.23±17.12	26.11±13.15 [*]	34.65±6.81	38.58±7.93 [*]
对照组	54	132.42±63.68	119.37±54.73 ^Δ	138.34±61.47	123.48±51.39 ^Δ	34.24±18.28	29.47±14.31	34.16±6.48	35.07±7.25 ^Δ

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

治疗组: 治疗后血 ALT、AST、TBil 较治疗前显著下降(均 $P < 0.05$), 而白蛋白较治疗前显著升高($P < 0.05$); 对照组: 治疗前后血 ALT、AST、TBil、白蛋白改变不明显(均 $P > 0.05$); 治疗组治疗

后血 ALT、AST 降低和血白蛋白升高水平与对照组比较差异显著(均 $P < 0.05$)。
3.4 血清肝纤维化指标变化 见表 2。

表 2 治疗前后血清肝纤维化指标测定结果($\bar{x} \pm s$)

		n	HA ($\rho/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HPC ($\theta/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	C ($\theta/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	LN ($\rho/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TGF β ($\theta/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α ($\rho/\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗组	治前	54	302.16 \pm 134.98	191.21 \pm 71.98	109.99 \pm 35.37	128.56 \pm 26.97	167.34 \pm 33.97	101.33 \pm 37.96
	治后		183.10 \pm 112.13* * Δ	156.34 \pm 66.98* Δ	90.36 \pm 26.23*	96.98 \pm 24.10* * Δ	144.78 \pm 31.21* Δ	78.56 \pm 31.12* Δ
对照组	治前	54	293.73 \pm 135.17	199.56 \pm 78.47	111.37 \pm 31.24	131.13 \pm 25.58	171.32 \pm 34.27	101.65 \pm 37.19
	治后		239.67 \pm 115.12	189.11 \pm 65.48	106.52 \pm 29.83	115.21 \pm 26.13	162.35 \pm 32.96	95.24 \pm 31.36

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

治疗组: 治疗后血清 HA、LN 水平较治疗前极显著下降(均 $P < 0.01$), 血清 HPC、C、TGFβ、TNF-α 水平较治疗前显著下降(均 $P < 0.05$); 对照组: 治疗前后各指标变化不显著(均 $P > 0.05$); 治疗组治疗后降低血清 HA、LN、HPC、C、TGFβ、TNF-α 水平与对照组比较差异显著(均 $P < 0.05$)。

3.5 肝脏病理组织的改变情况 见表 3。

表 3 治疗前后肝脏组织炎症及纤维化计分($\bar{x} \pm s$)

n		炎症计分	纤维化计分
治疗组	54	8.65±4.68	8.45±6.36
		6.48±3.52* ^Δ	5.62±5.41* ^Δ
对照组	54	8.33±4.38	8.34±5.96
		8.12±3.81	8.21±5.48

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

治疗组: 治疗后肝脏组织炎症计分及纤维化计分较治疗前显著下降(均 $P < 0.05$); 对照组: 治疗前后变化不显著; 治疗组治疗后炎症计分及纤维化计分与对照组比较差异显著(均 $P < 0.05$)。

治疗组: 治疗前后肝脏组织活检比较发现, 治疗后肝内沉积的纤维组织明显减少, 肝小叶纤维隔变细变窄, 假小叶变得不典型, 肝细胞变性有不同程度减轻, 碎屑样坏死及桥接坏死明显改善, 可见新生肝细胞。对照组治疗前后肝脏病理组织无明显变化。

3.6 不良反应 经中西医结合治疗半年, 所有患者

血清 BUN、Cr 较治疗前无明显变化, 也未发现其他不良反应。
4 讨论

肝纤维化是慢性肝病共有的病理改变。不同病因(如病毒、乙醇、寄生虫、铜铁沉积等)引起的慢性肝损伤导致以胶原为主的细胞外基质(ECM)各成分合成增多, 降解相对不足, 过多沉积在肝内引起肝纤维化。若进一步发展引起肝小叶改建、假小叶和结节形成, 则进入肝硬化。肝纤维化是可逆性病变, 肝硬化则不可逆转。因而早期阻断和逆转肝纤维化, 是防治肝硬化的关键。

目前对肝纤维化尚无确定的治疗, 根据对肝纤维化的分子病理学和肝星状细胞作用的深入研究, 西医治疗肝纤维化有四个方面: ①消除刺激纤维生成的因素, 即去除病因。②抑制肝星状细胞的活性。③处理活化的肝星状细胞。④诱导活化的肝星状细胞凋亡^[3]。然而以上仅限于实验阶段, 并没有走上临床。

血清中 HA、HPC、LN、C、TGFβ、TNF-α 是有价值的纤维化标志物, 是判断肝纤维化和肝内炎症的有效指标。肝纤维化的中医病机主要是瘀血内蕴, 瘀痰互结, 治疗以活血化瘀为主, 兼以益气养血柔肝、滋补肝肾。中医药治疗肝纤维化已证明有良好的疗效^①。本研究表明中西医结合治疗肝纤维化

可显著降低上述肝纤维化指标, 肝脏病理组织学也可见肝纤维化及炎症计分明显降低, 部分患者经治疗后肝小叶的纤维隔变细变窄, 甚至已形成假小叶的早期肝硬化结节消失, 表明中西医结合治疗可明显减轻乃至逆转肝纤维化。现代药理研究表明: 桃仁、丹参、赤芍可显著抑制肝星状细胞(HSC)的活化与增殖, 抑制 HSC 的细胞外基质(ECM) 的生成; 黄芪、柴胡可显著抑制细胞 Ⅰ型胶原蛋白生成及 mR-NA 表达, 促进正常及急性损伤肝细胞的 DNA 合成及白蛋白生成量, 降低慢性损伤肝细胞异常增多的 ALT、AST 活性, 促进慢性损伤肝细胞功能向正常转化; 苦豆子、鳖甲、小蓟、甘草能抑制纤维增生刺激因子, 抑制 KC 旁分泌和 HSC 自分泌激活 HSC 的途径, 抑制活化的 KC 及 HSC 的血管内皮生长因子

生成, 从而抑制肝窦毛细血管化^[5]。因此, 中西医结合治疗慢性肝纤维化可能从多环节、多层次、多靶点发挥作用, 是治疗肝纤维化的一种有效方法。

[参考文献]

[1] 全国传染病与寄生虫学术会议. 病毒性肝炎诊断标准[S]. 中华传染病杂志, 1995, 13(4): 242~247.
[2] 王泰龄, 王宝恩, 张怀宏, 等. 中药复方制剂对慢性肝炎肝纤维化治疗作用的病理研究[J]. 胃肠病学和肝脏病学杂志, 1998, 14(7): 36~38.
[3] 曾民德. 肝纤维化治疗对策[J]. 中华肝病杂志, 2001, 9(2): 68~69.
[4] 沈吉云, 李大斌, 杨国平. 活血化瘀治疗肝纤维化概况[J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(11): 529~530.
[5] 王宝恩. 肝纤维化的中医中药治疗[J]. 中华肝病杂志, 2001, 9(2): 120~121.

中西医结合治疗急性下肢深静脉血栓形成 32 例

荣文平¹, 周 涛², 陈柏楠², 孙连庆²

(1. 山东省荣军总医院, 山东 济南 250013; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

[摘要] 目的: 探讨尿激酶配合中药治疗急性下肢深静脉血栓形成的疗效。方法: 应用尿激酶和中药制剂静脉滴注, 配合中药口服及外敷, 观察治疗前后临床症状、体征、血液流变学、内皮细胞功能的变化。结果: 临床治愈率 31.25%, 显效率 46.87%, 总有效率 93.75%。治疗前后临床症状、体征、多普勒超声变化显著; 血液流变学各项指标较治疗前明显下降($P < 0.01$); 治疗前后血浆内皮素水平降低、组织型纤溶酶原激活剂活性增加($P < 0.01$)。结论: 中西医结合治疗急性下肢深静脉血栓形成疗效显著, 能有效地降低血液黏度、改善内皮细胞功能, 防止血栓复发。

[关键词] 下肢深静脉血栓形成; 尿激酶; 血栓通注射液; 消栓通脉合剂; 中西医结合疗法
[中图分类号] R259.436 [文献标识码] B [文章编号] 0257-358X(2002)04-0227-02

下肢深静脉血栓形成(lower extremity deep vein thrombosis, LEDVT) 是临床常见的静脉回流障碍性疾病, 近年来发病率明显增加, 我们用尿激酶配合中药治疗急性下肢深静脉血栓形成 32 例, 效果较好, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者男 20 例, 女 12 例; 发病年龄 27~68 岁, 平均 46.32 岁; 病程 1~21 d, 其中发病 1 d 者 7 例, 2~7 d 者 8 例, 8~14 d 者 13 例, 15~21 d 者 4 例。临床分型属中央型 6 例, 周围型 11 例, 混合型 15 例。发病原因有外伤 2 例, 骨折 14 例, 术后 5 例, 产后 4 例, 长期卧床 3 例, 不明原因 4 例。

1.2 诊断标准 根据中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会 1995 年 10 月修订的诊断标准确诊。

1.3 治疗方法 周围型患者用尿激酶 30 万单位, 加入生理盐水 250 ml 中, 静脉滴注, 日 1 次; 中央型和混合型患者再加用尿激酶 20 万单位, 加入生理盐水 30 ml 中, 静脉推注, 日 1 次, 总剂量为 300~500 万单位。同时应用血栓通注射液 6 ml, 加入生理盐水 250 ml 中, 静脉滴注, 日 1 次, 15 d 为 1 个疗程, 两疗程间休息 3 d, 再用下一个疗程。内服消栓通脉合剂 20 ml, 日 3 次; 外敷冰散敷, 连用 5~10 d。以上治疗需监测凝血功能。治疗 2 个疗程结束观察。

1.4 观察指标 治疗前后的临床症状、体征变化; 多普勒超声检查静脉再通情况。检测治疗前后血液流变学变化; 用放免法测定治疗前后血浆内皮素-1(ET-1)水平变化; 用发色底物法测定治疗前后血浆

[收稿日期] 2001-09-12
[作者简介] 荣文平(1953—), 男, 山东淄博人, 副主任医师, 主要从事中医内科临床医疗及研究。