

自拟抗纤方对肝硬化纤维化的影响

张小兆¹, 乔汉臣²

(1. 河南省驻马店市妇幼保健院, 河南 驻马店 463000; 2. 新乡医学院第一附属医院传染科, 河南 卫辉 453100)

【摘要】 目的: 探讨中药抗纤方对肝硬化患者肝纤维化的治疗作用及其机制。方法: 将 86 例乙型肝炎(乙肝)后肝硬化患者随机分为两组观察。对照组用常规西药治疗方法, 如维生素类和保肝类药物, 必要时用人血白蛋白等; 观察组在对照组用药基础上服用中药抗纤方(主要成分: 丹参、川芎、赤芍、柴胡、黄芪、党参、当归、鳖甲、莪术、茯苓、白术、虎杖、白花蛇舌草、砂仁、炙甘草等); 疗程均为 1 年。观察患者治疗前后肝纤维化指标透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LM)、型前胶原(PC)、型胶原(-C)、肝功能、乙肝病毒(HBV)标志物的变化; 部分患者进行肝活检病理检查。结果: 随着治疗时间的延长, 两组肝纤维化指标水平均明显下降, 除 -C 外, 观察组各指标下降更显著(P 均 < 0.05)。停药 4 个月后肝纤维化指标均有所回升, 但仍低于治疗前, 且两组间差异存在显著性(P 均 < 0.05); 治疗后观察组丙氨酸转氨酶(ALT)和总胆红素(TBil)复常率(75.4% 和 49.6%)均明显高于对照组(40.7% 和 17.5%, P 均 < 0.05); 停药 4 个月后 ALT 和 TBil 复常率两组比较差异无显著性(P 均 > 0.05)。HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 阴转率及临床症状改善率优于对照组(P 均 < 0.05)。观察组组织病理学改变稍优于对照组, 但差异不明显。两组均未出现药物不良反应。结论: 抗纤方有较明显的抗肝硬化纤维化、改善肝功能、抑制 HBV 及其复制等作用。

【关键词】 肝硬化; 肝纤维化; 中药抗纤方剂

中图分类号: R 285.6; R 575.2 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2005)01-0023-04

Influence of anti-fibrosis prescription (抗纤方) on hepatic fibrosis in patients with cirrhosis ZHANG Xiao-zhao¹, QIAO Han-chen². 1. The Health Center for Women and Children, Zhumadian 463000, Henan, China; 2. Department of Infections Disease, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, Henan, China

【Abstract】 **Objective:** To study the curative effects and mechanism of anti-fibrosis prescription in treatment for hepatic fibrosis in patients with cirrhosis. **Methods:** Eighty-six patients with cirrhosis induced viral hepatitis B were randomly divided into two groups: the control group (42 cases) was treated with western medicine, including vitamins, hepatoprotective medicine, and albumin was administered if necessary; the treatment group (44 cases) was treated with anti-fibrosis prescription [main ingredients: salvia miltiorrhiza (丹参), ligusticum (川芎), radix paeoniae rubra (赤芍), bupleurum chinense (柴胡), astragalus (黄芪), codonopsis pilosula (党参), angelica sinensis (当归), carapax trionycis (鳖甲), curcuma zedoaria (莪术), poria cocos (茯苓), atractylodes macrocephala (白术), polygonum cuspidatum (虎杖), hedyotis diffusa (白花蛇草), amomum villosum (砂仁), and prepared licorice (炙甘草)]. The therapeutic course were 1 year for all the patients. The indexes of cirrhosis such as hyaluronidase (HA), laminin (LM), precollagen (PC), collagen (-C), liver function, markers of hepatitis B virus were observed before and after treatments, and biopsy was performed in part of the patients. **Results:** As the extension of therapeutic time, the levels of indexes of hepatic fibrosis were decreased in both groups, especially in the observation group (all $P < 0.05$), they were recovered 4 months after withdrawal all the indexes of hepatic fibrosis stopping were increased again but were still lower than those before therapy and there were significantly different between two groups (all $P < 0.05$). The rates of ALT and total bilirubin (TBil) turned to normal (75.4% and 49.6%) in observation group after therapy were significantly higher than those (40.7% and 17.5%, all $P < 0.05$). After 4 months of withdrawal the rates returned to normal for ALT and TBil had not markedly different between two groups (all $P > 0.05$). The rates returned to negative for HBsAg, HBeAg, and HBV-DNA and the rates improving clinical symptoms in observation group were obviously superior to those in control group (all $P < 0.05$), meanwhile the changes in tissue pathology in observation group were a little better than those in control group but the difference was not significant. No side effects of medication were found. **Conclusion:** Anti-fibrosis prescription has a good curative effect on hepatic fibrosis in patients with cirrhosis. It is able to improve the hepatic functions, inhibit HBV and its replication.

【Key words】 cirrhosis of liver; fibrosis of liver; anti-fibrosis prescription of traditional Chinese medicine

CLC number: R285.6; R575.2 Document code: A Article ID: 1008-9691(2005)01-0023-04

肝纤维化是肝脏受损伤后向肝硬化转变的重要途径和标志,如何阻止或延缓肝组织受损后纤维化的改变,是肝病治疗尤其是防治肝硬化的关键措施。采用自拟中药抗纤方治疗肝硬化患者 86 例,效果较为满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准及一般情况:86 例肝硬化患者均为 1999 年 12 月—2003 年 9 月住院以及门诊患者,诊断依据病毒性肝炎诊断标准^[1]。男 56 例,女 30 例;年龄 24~66 岁,平均 (44.3 ± 10.8) 岁。全部为乙型肝炎(乙肝)肝硬化,病程 0.5~15.0 年,平均 (13.5 ± 2.3) 年。随机分为观察组 44 例,对照组 42 例。两组患者在性别、年龄、病程、治疗前病情等方面经统计学分析差异无显著性,具有可比性。

1.2 排除标准:①重度腹水,血清白蛋白 < 28 g/L 者;②合并上消化道出血、肝昏迷及肝肾综合征等并发症者。

1.3 治疗方法:对照组给予常规治疗,如维生素类及保肝类药物;质量分数为 20% 的白蛋白 50 ml,3 日 1 次(血清白蛋白 26~30 g/L 者)或 7 日 1 次(血清白蛋白 31~34 g/L 者),或不给予(血清白蛋白 > 35 g/L 者)。观察组在对照组治疗方法的基础上应用抗纤方:丹参 15 g,川芎 18 g,赤芍 12 g,柴胡 12 g,黄芪 25 g,党参 18 g,当归 12 g,鳖甲 20 g,莪术 15 g,茯苓 10 g,白术 10 g,虎杖 12 g,白花蛇舌草 12 g,砂仁 10 g,炙甘草 9 g。对证加减方法:纳差、腹胀加厚朴 12 g,莱菔子 10 g,焦三仙 15 g;黄疸加茵陈 18 g,栀子 15 g;低热加地骨皮 15 g,知母 15 g;有出血倾向加三七粉 3 g 及黑栀子 10 g 冲服;乙肝病毒(HBV)标志物阳性者加山豆根 15 g,冬虫夏草 1.5 g 冲服。上方每日 1 剂,水煎服;1~3 个月后则按上方比例制成抗纤散,白花蛇舌草煎水制成水泛丸,每日 2~3 次,每次 9~15 g 温开水送服。

1.4 检测指标及方法:所有患者于治疗前、治疗 6 个月、治疗 1 年、停药 4 个月常规检测下列肝纤维化指标:①透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LM);②肝功能:丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)、球蛋白(G)、白蛋白/球蛋白比值(A/G);③HBV 标志物:HBsAg、HBeAg、抗-HBc、HBV-DNA;④部分患者进行肝组织活

检,用体积分数为 10% 的甲醛固定,石蜡包埋,苏木素-伊红(HE)染色并行镜检。每次抽血 1 次,分为 2 份,2 人同时操作,肝功能使用意大利产生生化自动分析仪(SPA) TARGA 300 处理;肝纤维化指标用放射免疫法检测;HBV 标志物用酶联免疫吸附法;HBV-DNA 用斑点杂交及聚合酶链反应(PCR)定量检测,按说明书操作,药盒由上海华泰生物工程实业有限公司生产;肝、胆、脾检查使用日产 Tossiba SSA-325A 株式会社东芝那须工厂生产 B 超机,专人操作,观察与上述检查同步进行。

1.5 疗效评价标准:显效:主要症状消失,肝功能恢复正常,脾肿大不同程度或不伴有缩小,纤维化指标明显下降者;好转:主要症状基本消失,肝功能基本正常,脾肿大稳定,纤维化指标有所下降者;无效:症状消除不明显,肝功能不见好转甚至恶化,纤维化指标不降甚至上升者。

1.6 统计学处理:计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者血清肝纤维化指标的改变情况(表 1):观察组随着治疗时间的延长肝纤维化指标明显下降,除 -C 外各时间点均较对照组明显降低($\chi^2 = 4.85 \sim 6.09$, P 均 < 0.05);停药后 4 个月 HA、LM、PCⅢ、-C 值均有所上升,但仍比治疗前明显降低,两组比较差异仍有显著性(P 均 < 0.05)。

2.2 治疗前后患者肝功能指标的改变情况(表 2):观察组患者治疗后 ALT 复常率为 75.4%,与对照组(40.7%)相比差异有显著性($P < 0.05$);观察组治疗后 TBil 复常率(49.6%)较对照组(17.5%)明显增高($\chi^2 = 6.165$, $P < 0.05$)。停药后 4 个月两组 ALT、AST、TBil 和 Alb 复常率差异均无显著性。

2.3 治疗前后两组患者 HBV 标志物变化(表 3):观察组治疗后 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 阴转率优于对照组($\chi^2 = 5.018$, $P < 0.05$),而抗-HBc 阳转率两组比较差异无显著性。

2.4 临床症状改善情况:观察组在乏力、纳差、腹胀、黄疸、低热消退等方面的改善率(78.91%)明显优于对照组 51.96%($\chi^2 = 4.960$, $P < 0.05$)。

2.5 组织病理学改变:治疗前、治疗 6~12 个月及停药后 4 个月内,观察组 9 例、对照组 9 例分别做了 62 例次肝组织活检。观察组随治疗时间延长,肝细胞炎性改变逐渐减轻,纤维间隔变细甚至模糊,肝板排列渐整齐有序,汇管区淋巴细胞、浆细胞浸润减轻;

作者简介:张小兆(1958-),男(汉族),河南省确山县人,副主任医师,临床医学和中医双学士学位,研究方向为感染性疾病及肝病,获市级科技进步奖 4 项,发表论文 20 余篇。

表 1 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标改变情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of the indexes of hepatic fibrosis before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g/L}$						
组别	时间	例数(例)	HA	LM	PC	-C
观察组	治疗前	44	196.8 \pm 42.0	185.2 \pm 19.1	212.9 \pm 28.2	183.1 \pm 26.8
	治疗 6 个月	44	143.5 \pm 40.6	147.5 \pm 19.6	158.3 \pm 24.3	140.7 \pm 25.5
	治疗 1 年	44	118.8 \pm 32.7	122.6 \pm 18.5	139.2 \pm 23.1	131.6 \pm 24.9
	停药后 4 个月	44	125.5 \pm 36.1*	133.8 \pm 20.1*	140.1 \pm 25.1*	140.5 \pm 27.5*
对照组	治疗前	42	193.4 \pm 43.2	188.6 \pm 20.8	211.5 \pm 42.3	162.2 \pm 28.9
	治疗 6 个月	42	162.1 \pm 35.1	156.1 \pm 20.1	199.1 \pm 41.8	128.5 \pm 39.1
	治疗 1 年	42	155.7 \pm 32.3	145.5 \pm 18.9	176.5 \pm 40.5	119.9 \pm 40.1
	停药后 4 个月	42	156.9 \pm 34.4*	151.1 \pm 19.9*	179.6 \pm 41.7*	135.7 \pm 51.3

注:与本组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组停药后 4 个月比较: $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of liver function before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)						
组别	时间	例数(例)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	Alb (g/L)
观察组	治疗前	44	126.4 \pm 80.5	126.1 \pm 81.5	60.4 \pm 42.5	31.9 \pm 4.1
	治疗 6 个月	44	45.6 \pm 25.1	56.6 \pm 26.5	29.3 \pm 21.2	36.5 \pm 3.9
	治疗 1 年	44	36.2 \pm 12.1	40.3 \pm 17.8	25.5 \pm 15.4	37.8 \pm 3.2
	停药后 4 个月	44	37.1 \pm 10.2*	42.1 \pm 18.1*	27.3 \pm 18.2*	36.9 \pm 1.9
对照组	治疗前	42	118.6 \pm 81.3	109.1 \pm 79.9	62.1 \pm 60.2	30.9 \pm 4.2
	治疗 6 个月	42	62.5 \pm 27.1	56.1 \pm 28.6	52.2 \pm 51.5	34.5 \pm 3.0
	治疗 1 年	42	36.5 \pm 12.8	37.2 \pm 26.6	38.5 \pm 26.3	36.3 \pm 2.9
	停药后 4 个月	42	41.4 \pm 22.6*	75.1 \pm 41.6*	39.1 \pm 23.3	39.9 \pm 4.2

注:与本组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组停药后 4 个月比较: $P < 0.05$

表 3 两组患者 HBV 标志物的变化

Table 3 Changes of blood serum hepatitis B viral before and after treatment in two groups 例(%)						
组别	时间	例数(例)	HBsAg	HBeAg	抗-HBc	HBV-DNA
观察组	治疗前(+)	44	44(100.00)	22(50.00)	28(63.64)	30(68.18)
	治疗后(+)	44	24(54.55)	15(34.09)	26(59.09)	16(36.36)
对照组	治疗前(+)	42	42(100.00)	23(54.76)	26(61.90)	29(69.04)
	治疗后(+)	42	30(71.43)	22(52.38)	24(57.14)	25(59.52)

对照组治疗后肝细胞炎性改变有所减轻,但纤维隔变化不明显,汇管区炎细胞浸润基本无变化。

2.6 药物不良反应:两组患者用药前后均进行了血、尿常规及肾功能检查,未发现异常,心肌酶谱检查也无明显变化,86 例患者均完成治疗。

3 讨论

肝纤维化的基本病机是肝、脾、肾三脏功能失调、气滞血瘀损伤肝络;中医文献中无“肝纤维化”一词,可归属于祖国医学“癥瘕积聚”等范畴;治疗上以活血化瘀、理气、健脾、益肾为基本大法,用药忌刚宜柔,纯活血化瘀之品易损伤藏血之脏的生理功能,而应选择和缓的活血化瘀、软坚药,消炎类应兼养阴行气之品伍用。研究表明,抗纤方具有抗肝纤维化、抗 HBV,以及抑制其复制、改善肝功能、调节肝血液循环、强肝、软坚、健脾等作用。鳖甲能抑制炎症反应,促进肝细胞修复和再生,改善肝内微循环,抑制纤维增生,促进胶原溶解和再吸收,并能提高血浆蛋白含量;莪术抗炎、抗病毒,改善肝脏循环,调节免

疫,并能抑制成纤维细胞增殖^[1];丹参活血化瘀、软坚散结,促使已形成的胶原纤维降解和重吸收,并有抗脂质过氧化及抗纤维化作用^[6];黄芪具有调节免疫^[3]、清除自由基^[6]的药效;丹参、赤芍、柴胡等疏肝活血凉血;砂仁、白术健脾温肾;当归、黄芪补气养血;白花蛇舌草、虎杖等兴奋网状内皮系统、增加白细胞吞噬功能及调节免疫^[6]。诸药合用,清热利湿解毒,凉血活血化瘀,补虚扶正祛邪,调节免疫功能,从而达到逆转、阻止或延缓肝硬化进程,改善病情等目的。清热利湿、凉血解毒、活血化瘀中药对 HBeAg 和 HBV 可能有较强抑制作用;健脾补肾中药可使 HBeAg、HBV-DNA 聚合酶下降或阴转,可能是直接作用于 HBV,也可能通过增强免疫功能而抑制 HBV^[7]。

肝纤维化的发生与胶原合成、降解的动态平衡失调有关,胶原是细胞外基质(ECM)的重要组成部分,肝纤维化主要表现为大量 ECM 异常沉积、纤维隔形成、肝细胞弥漫性变性、坏死和结节状再生^[8]。

有研究发现,醛固酮(ALD) 可促进心脏^[9]、肾脏^[10]等器官的纤维化,可能是组织纤维化的一个重要发病因素,肝组织中含有高亲和性的 ALD 受体^[11]和 ALD 发挥作用所必需的 11 β -羟类固醇脱氢酶^[12],因此推测 ALD 可能参与肝纤维化形成过程。肝星状细胞(HSC)有 ALD 合成酶基因 CyP11B2 mRNA 的表达^[13],说明 HSC 可产生 ALD。HSC 是肝纤维化发生的细胞学基础,对肝纤维化的形成起主要作用,是 ECM 的主要产生细胞^[14]。肝受损时 HSC 大量增殖并在致病因子的刺激下活化过渡为肌成纤维细胞,表达多种受体、细胞因子、非肽类介质,通过旁分泌形成介导细胞-细胞相互作用或通过自分泌形式作用于自身,合成大量 ECM,表明 HSC 合成的 ALD 可能在肝纤维化形成过程中发挥作用。针对 HSC 活化的不同环节进行抗肝纤维化治疗已形成了共识,一旦是通过超声检查技术发现肝硬化时,肝脏的血流动力学就已受到了明显的影响^[15,16]。如果能够抑制胶原等 ECM 合成和(或)促进 ECM 降解,都是阻断和逆转纤维化的有效方法^[17]。本研究结果显示,抗纤方对 HA、LM、PC 及 -C 等有明显的降解作用,对肝纤维化有较显著的影响,其详细的作用机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎的诊断标准 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11: 56-60.
[2] 杨玲,朱清静,张赤志,等. 抗纤软肝颗粒对星状细胞增殖与调亡的影响 [J]. 中医杂志, 2004, 45: 55-58.
[3] 潘向荣. 自拟“五苓芪芪汤”与复方丹参注射液联用治疗肝硬化腹水伴出血倾向疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 1999, 6: 318-320.
[4] 唐宗椿,杨喜民,李拴德,等. 黄芪对急性脑损伤后大鼠脑组织一

氧化氮合酶活性影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 232-233.
[5] 谭运标. 加用黄芪注射液治疗小儿病毒性心肌炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 60-61.
[6] 马龙虎. 用中药为主治愈急性重症肝炎并发严重腹水 1 例 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 1996, 3: 526.
[7] 杨宏志,王拥泽,戴敏,等. 扶正祛邪和清热解毒方药治疗乙型肝炎病毒前 C 区基因变异的临床对照研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 74-77.
[8] Friedman S L. Cytokines and fibrogenesis [J]. Semi Liver Dis, 1999, 19: 129-140.
[9] Funder J W. Aldosterone salt and cardiac fibrosis [J]. Clin Exp Hypertens, 1997, 19: 885-899.
[10] Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift [J]. Hypertens, 2001, 19: 829-842.
[11] Duval D, Funder J W. The binding of tritiated aldosterone in the rat liver cytosol [J]. Endocrinology, 1974, 94: 575-576.
[12] Monder C. Heterogeneity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in rat tissues [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 1991, 40: 533-535.
[13] 吴平生,梁欣伟,戴云,等. 肝脏和肺脏醛固酮合成酶基因 CyP11B2 mRNA 的表达 [J]. 中华医学杂志, 1998, 78: 620-621.
[14] 栾新明,张盈涛. 细胞因子在肝纤维化形成中的作用 [J]. 医学综述, 1999, 5: 73-75.
[15] Vyas K, Gala B, Sawant P, et al. Assessment of portal hemodynamics by ultrasound color doppler and laser doppler velocimetry in liver cirrhosis [J]. Indian J Gastroenterol, 2002, 21: 176-178.
[16] Von Herbay A, Frieling T, Haussinger D. Association between duplex Doppler sonographic flow pattern in right hepatic vein and various liver diseases [J]. Clin Ultrasound, 2001, 29: 25-30.
[17] 王宝恩. 肝星形细胞与肝纤维化 [J]. 中华肝脏病学杂志, 2000, 8: 179.

(收稿日期: 2004-09-18 修回日期: 2004-10-16)
(本文编辑: 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

告读者: 《中国中西医结合急救杂志》英文摘要写作要求

- 投《中国中西医结合急救杂志》文章的作者写作英文摘要时请按照如下要求:
- 1 总体要求: 中英文摘要一致, 英文摘要可略详于中文摘要。英文摘要实词以 250 个左右为宜。
 - 2 文题: ①文题为短语形式, 可以为疑问句, 但不能是陈述句和否定句。②用词宜少, 以 10~15 个词为宜。③少用或不用冠词。④尽量避免多个“of”连用。
 - 3 作者姓名及单位: ①用汉语拼音写出全部作者的姓名。②翻译全部作者的作者单位, 按照科室、医院、单位所在市、邮编、所在省、China 的顺序书写。有通讯作者或责任作者时要以“Corresponding author:”开头, 译出通讯作者或责任作者的姓名、单位、单位所在地、邮编、所在省、最后加 China。
 - 4 正文: ①采用报道性文摘, 按照“Objective”、“Methods”、“Results”、“Conclusion”撰写英文摘要。其中, “Objective”要使用“To”开头的不定式短语形式, 而“Methods”、“Results”和“Conclusion”均使用陈述句形式。尽量使用短句。②不使用第一人称“I”、“we”等。③“Methods”、“Results”用过去时, “Conclusion”用一般现在时。④英文缩写第一次出现时要注明英文全称, 其后括号内注明缩写, 如 interleukin-8 (IL-8)。⑤中药材译名用英文。中成药、方剂的名称: 药名用汉语拼音, 剂型用英文, 并在英文后用括号加注中文, 例如: Shenmai injection (参麦注射液)。⑥中医证型的英译文后以括号注明中文, 例如: deficiency both of Yin and Yang (阴阳两虚)。
 - 5 关键词: 中英文一致, 不能使用英文缩写。