

治疗后两月开始随访 12 个月,半年生存率为 85.34%,1 年生存期为 42.76%,中位生存期为 10.12 月。

讨 论 晚期原发性肝癌为患者感受外邪、七情等致肝病,久病耗气伤血,致正虚邪实,形成症瘕,常见肝区疼痛、黄疸、疲乏无力、纳呆腹胀、腹水、下肢肿等症状。治疗当以辨病与辨证相结合治疗,益气活血消症。黄芪威灵仙汤以当归补血汤和四君子汤加减扶正,加威灵仙、三七、白茅根祛邪为主方。其中重用黄芪加当归益气补血扶正,黄芪又有利水消肿之功效,缓解水肿症状。当归补血活血,调节机体免疫功能、具有抗癌作用。

实验显示当归补血汤经肠道进入体内后,具有一定的抑制肝癌细胞增殖的作用。白术、党参、茯苓为四君子汤去甘草,益气健脾,既防肝病传脾,又能维护气血生化之源—脾运化正常。因晚期原发性肝癌患者常有腹胀症状故去甘草。威灵仙在此主治症瘕积聚,利尿,止痛,治黄疸,浮肿,小便不利。《开宝本草》:主诸风,宣通五藏,去腹内冷滞,心隔痰水久积,症瘕瘕瘕气块,膀胱宿脓恶水,腰膝冷疼及疗折伤。威灵仙多糖可明显诱导肝癌细胞。三七有止血、保肝、抗肿瘤的作

用。《本草纲目》:“三七止血,散血,定痛”。并能防止大出血。白茅根《本经》:主劳伤虚羸,补中益气,除瘀血、血闭塞热,利小便。《滇南本草》:止吐血,衄血,治血淋,利小便,止妇人崩漏下血。在此组方用于主治凉血止血,预防吐血,衄血;并能扶正除瘀血、清热生津;并治水肿,黄疸。炙鳖甲、沉香、槟榔、冬瓜皮、冬瓜子组方治疗症瘕、胁下坚硬,并能行气、利水消肿。疼痛剧烈加制川乌、制草乌,白花蛇舌草、徐长卿、肉桂温经止痛、活血消症、镇痛。

参考文献

- [1] 孙 燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2009:5411.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:211.
- [3] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2003:47.
- [4] 张 杰, 杨旭东, 杨晓霞. 威灵仙多糖对人肝癌 Bel7402 细胞凋亡的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2011; 32(01):9-11.

(收稿 2012-09-26;修回 2012-10-25)

疏肝化瘀汤治疗肝纤维化 62 例

杨璞叶 杨 震[△] 刘蒲芳 杨 栋[▲] 西安市北方医院(西安 710043)

摘 要 目的:观察中药疏肝化瘀汤治疗肝纤维化的临床疗效。方法:将符合纳入标准的 124 例患者随机分为两组,其中治疗组、对照组各 62 例。治疗组予疏肝化瘀汤;对照组予扶正化瘀胶囊,两组疗程均为 3 月。观察治疗前后临床症状、肝功能(ALT、TBIL、PTA、CHE)、肝纤维化指标(HA、LN、PCIII、CIV)、上腹彩色 B 超等检查。结果:两组治疗后在腹胀积分、ALT、PTA、LN、PCIII、门静脉值、总体疗效优于对照,差异有显著性意义($P < 0.01$);两组患者其余观察指标治疗前后比较差异有显著性意义($P < 0.05$),组间比较无显著性意义($P > 0.05$)。结论:中药“疏肝化瘀汤”能明显改善患者的症状、肝功能及血清肝纤维化指标,降低增高的肝门静脉宽度值,疗效优于对照组。

主题词 肝纤维化/中医药疗法 疏肝 @疏肝化瘀汤

【中图分类号】 R657.31 【文献标识码】 A 【文章编号】 1000-7369(2013)01-0010-03

几乎所有的慢性肝病,均伴有肝纤维化这一病理变化^[1],而肝纤维化是其发展至肝硬化、肝癌的必经阶段,也是慢性肝炎、肝硬化等进一步发展、恶化的重要环节^[2]。国际现代肝病学的奠基人 Hans Popper 教授

曾强调指出“谁能预防和治疗肝纤维化,谁就能治愈大多数慢性肝病”^[3]。2005 年美国著名的肝纤维化研究专家 Scott L. Friedman 的专题报告中提出“不仅肝纤维化是可逆的,一定程度的肝硬化也是可逆的”^[4]观点,使肝纤维化研究成为肝病领域的新前沿。但西医目前仍无特效治疗。2010 年 12 月~2011 年 11 月我们采用疏肝化瘀汤治疗气滞血瘀型肝纤维化,取得明

[△]西安市中医医院(西安 710001)

[▲]解放军临潼疗养院第二疗养区(西安 710600)

显疗效,现报道如下。

临床资料 所选 124 例患者均为西安市北方医院感染科的门诊或住院患者,随机分为两组。治疗组 62 例,其中男 44 例,女 18 例;年龄 20~56 岁,平均 39.3 岁;病程 6 月~22 年;慢性乙型肝炎(中度)18 例,慢性乙型肝炎(重度)24 例,代偿期肝硬化 20 例。对照组 62 例,其中男 40 例,女 22 例;年龄 18~59 岁,平均年龄 38.8 岁;病程 5 月~19 年;慢性乙型肝炎(中度)19 例,慢性乙型肝炎(重度)22 例,代偿期肝硬化 21 例。两组年龄、性别、病程、临床表现、肝功、肝纤维化指标、B 超结果经统计学处理无明显差异($P>0.05$),具可比性。

诊断标准 西医诊断参照 2006 年中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的“肝纤维化中西医结合诊疗指南”制定的诊断要点。中医辨证标准结合全国中医药高等院校教材《《中医内科学》、《中药新药治疗病毒性肝炎临床研究指导原则》》制定。

纳入标准 西医诊断为慢性肝炎肝纤维化,中医辨证属气滞血瘀型者。

气滞血瘀型诊断标准:主症:①腹胀满;②胁肋刺痛。次症:①面色晦滞;②赤缕红斑;③胁下积聚;④暖气;⑤脉弦。凡是具备主症 2 项或主症 1 项加次症两项,脉象基本符合者。

排除标准 凡有以下情况之一者排除:① 出血倾向(凝血酶原时间 \geq 正常对照 3~5 秒)、血小板计数 $<50\times10^9/L$ 、出血时间多 10min、血友病;② 2 天前使用了非甾体类消炎药;③ 伴有病态肥胖、腹水、结核病等患者;④ 伴有严重心脑血管重要脏器功能损害者;⑤ 伴有慢性重型肝炎、原发性肝癌等严重肝病患者;⑥ 伴有各类精神异常不能配合治疗者;⑦ 妊娠及哺乳期妇女患者;⑧ 过敏体质。

治疗方法 治疗组:疏肝化瘀汤(柴胡、炒白芍、枳实、香橼、鸡内金、海螵蛸、地龙各 10g,炙甘草 6g,丹

参、炙鳖甲、茜草各 15g,百合 12g,大枣 18g 水煎),每次 150mL,饭前服用,疗程 3 月。

对照组:扶正化瘀胶囊(国药准字:Z20020073)口服,每次 1.5g,1d3 次,饭前温开水冲服,疗程 3 月。

疗效标准 采用 2002 年《纤维化组织学诊断标准及疗效评估专题研讨会纪要》中制定的疗效标准。显效:治疗后肝功能指标改善 80%以上;血清肝纤维化指标(HA、PC-Ⅲ、LN、IV-C)中任两项测定值较治疗前下降 80%,B 超项指标门静脉主干内径和脾厚度恢复正常。有效:肝功能指标改善 40%以上;血清肝纤维化指标(HA、PC-Ⅲ、LN、IV-C)有任何两项测定值较治疗前下降 40%;B 超指标门静脉主干内径或脾厚度缩小。无效:凡未达到有效标准者均为无效。

统计学方法 应用 SPSS 11.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间疗效比较采用 t 检验或 Kruskal-Wallis H 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

治疗结果 两组患者治疗前后主要症状评分分析 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后症状评分分析 $(\bar{x}\pm s, n_1=n_2=62)$

症状	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腹胀满	4.32 \pm 1.01	1.51 \pm 0.94 Δ \blacktriangle	4.03 \pm 0.97	2.47 \pm 0.68 Δ
肋刺痛	3.48 \pm 0.93	1.08 \pm 0.89 Δ	3.39 \pm 0.97	1.36 \pm 1.10 Δ
胁下积聚	2.53 \pm 0.89	0.81 \pm 0.43 Δ	2.61 \pm 1.03	0.91 \pm 0.34 Δ
面色晦滞	3.90 \pm 0.54	1.80 \pm 0.46 Δ	3.78 \pm 0.67	1.93 \pm 0.34 Δ
暖气	2.01 \pm 0.43	0.41 \pm 0.20 Δ	1.98 \pm 0.48	0.53 \pm 0.44 Δ
脉弦	1.05 \pm 0.31	0.42 \pm 0.36 Δ	1.09 \pm 0.40	0.48 \pm 0.29 Δ

注:各组治疗前后疗效比较, $\Delta P<0.01$;两组治疗后疗效比较, $\blacktriangle P<0.01$

由表 1 可见,两组各症状评分治疗前后的差异有统计学意义($P<0.01$),两组治疗后的疗效比较仅腹胀满评分组间差异有统计学意义($P<0.01$)。

两组患者治疗前后肝功能比较 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝功能的比较 $(\bar{x}\pm s, n_1=n_2=62)$

组别	时间	ALT(U/L)	TBIL(umol/L)	PTA(%)	CHE(U/L)
治疗组	治疗前	126.34 \pm 43.58	36.42 \pm 11.49	46.83 \pm 18.75	3643 \pm 1263
	治疗后	43.42 \pm 12.18 Δ \blacktriangle	14.31 \pm 4.37 Δ	64.20 \pm 20.10 Δ \blacktriangle	4826 \pm 1842 Δ
对照组	治疗前	115.20 \pm 39.76	34.24 \pm 10.38	45.12 \pm 19.38	3594 \pm 1251
	治疗后	76.58 \pm 34.32 Δ	16.89 \pm 5.89 Δ	56.23 \pm 22.53 Δ	4266 \pm 1547 Δ

注:两组治疗前后疗效比较, $\Delta P<0.05$;两组治疗后的疗效比较, $\blacktriangle P<0.05$

由表 2 可见,两组 ALT、TBIL、PTA、CHE 治疗前后的差异有统计学意义($P<0.01$),两组治疗后的疗效比较 ALT、PTA 组间差异有统计学意义($P<0.01$)。

两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标的比较($\bar{x} \pm s$, $n_1 = n_2 = 62$)

组别	时间	HA(ug/L)	LN(ug/L)	IV-C(ug/L)	PCⅢ (ug/L)
治疗组	治疗前	252.64±168.35	132.36±43.25	104.24±21.32	182.40±71.28
	治疗后	130.06±106.14 [△]	90.14±22.46 [△]	78.62±16.16 [△]	98.64±28.18 [△]
对照组	治疗前	248.38±149.82	129.75±36.70	95.46±19.22	178.63±51.19
	治疗后	142.32±100.12 [△]	100.42±20.86 ^{△▲}	82.14±16.87 [△]	128.12±44.84 ^{△▲}

注:两组治疗前后疗效比较, $\triangle P < 0.01$; 两组治疗后的疗效比较, $\blacktriangle P < 0.01$

由表 3 可见, 两组血清肝纤维化指标 HA、LN、IV-C、PCⅢ 治疗前后的差异有统计学意义($P < 0.01$), 两组治疗后的疗效比较 LN、PCⅢ 组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

两组患者治疗前后肝门静脉宽度、脾厚度比较见表 4。

表 4 两组患者前后肝门静脉宽度、脾厚度的比较($\bar{x} \pm s$, $n_1 = n_2 = 62$)

组别	时间	肝门静脉宽度(mm)	脾脏(mm)
治疗组	治疗前	12.8±1.4	44.0±4.4
	治疗后	10.0±0.8 [△]	39.8±4.6 [△]
对照组	治疗前	12.3±1.1	43.1±3.4
	治疗后	11.2±1.0 ^{△▲}	40.8±2.3 [△]

注:两组治疗前后疗效比较, $\triangle P < 0.01$, 两组治疗后疗效比较 $\blacktriangle P < 0.01$

由表 4 可见, 两组肝门静脉宽度、脾厚度治疗前后的差异有统计学意义($P < 0.01$), 两组治疗后的疗效比较肝门静脉宽度组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

治疗后的总体疗效 显效、有效、无效在治疗组分别为 23、29、10 例, 在对照组分别为 8、30、24 例, 治疗组和对照组总有效率分别为 83.8%、61.3%, 两组比较有统计学意义($P < 0.01$)。

不良反应 两组均未发现明显不良反应。

讨 论 肝纤维化是 HA、LN、PCⅢ、CIV 等肝脏 ECM 代谢失衡, 生成大于降解^[5]是其生化学基础。西医治疗肝纤维化的特点为: 靶点专一, 成本大, 且大多存在毒副作用。中医在该病的防治方面具有独特优势。Zeng MD 等报道复方扶正化瘀胶囊适用于“瘀血阻络, 肝肾不足”的肝纤维化患者^[6]。周光德等报道复方鳖甲软肝片适用于“瘀血阻络, 气阴亏虚”的慢性肝病肝纤维化患者^[7], 但目前患者中气滞血瘀型肝纤维化临床并不少见, 但针对此型的药物文献鲜有报道。

全国名老中医杨震教授认为, 本病气滞血瘀为病机关键, 病位在肝、脾, 治疗原则为疏肝理气、活血化瘀、通络健脾。因此, 将疏肝理气、活血化瘀两法联合使用, 结合健脾和胃, 从多途径、多层次、多靶点抗纤维化, 可提高抗肝纤维化的疗效。

疏肝化瘀汤处方组成: 柴胡、炒白芍、香橼、鸡内金、制鳖甲、海螵蛸、地龙、茜草等, 用于气滞血瘀型的慢性肝炎肝纤维化患者。方中柴胡、鳖甲疏肝化瘀为君药; 枳实、香橼疏肝理气; 茜草、丹参活血化瘀, 共为臣药; 茯苓、海螵蛸、鸡内金健脾和胃; 地龙化瘀通络; 百合、甘草、大枣甘缓和中, 共为佐药; 白芍引经药, 酸敛化阴, 防过于干燥为使药。全方着眼于气滞血瘀, 又着眼于脾虚, 虚实兼顾, 且补不壅中, 攻不伤正。对慢性肝炎肝纤维化气滞血瘀型疗效显著。

参考文献

- [1] 蒋 森. 中西医结合防治病毒性肝炎[M]. 太原: 山西人民出版社, 1980: 235.
- [2] Pinzani, K. Rombouts. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets[J]. Digestive and Live Diseases, 2004, 36: 231-242.
- [3] 程明亮, 刘三都. 肝纤维化的基础研究及临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1-50.
- [4] Friedman SL. Live fibrosis from bench to beside. J Hepatol. 2003, 38 suppl 1: S 38-S 53.
- [5] 周欢琴, 张 虹, 翁秀妹, 等. 肝硬化和肝癌患者血浆 MMP-3、TIMP-1、u-PA 和 u-PAR 水平与临床关系的研究[J]. 浙江检验医学, 2009, 7(2): 36-38.
- [6] Zeng MD, Lu LG, Mao YM, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 2892-2899.
- [7] 周光德, 李文淑, 赵景民, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的临床病理研究[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29: 563-564.

(收稿 2012-08-27; 修回 2012-09-20)