

疏肝益脾合剂治疗早期肝硬化临床研究

Clinical Study on Treating Early Cirrhosis with Soothing Liver and Benefiting Spleen Mixture

陈小莉 Chen Xiao-li

仙居县中医院 浙江 仙居 317300

Xianju Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xian Ju, Zhejiang, China 317300

摘要:目的: 探讨疏肝益脾合剂治疗早期肝硬化的临床效果。方法: 将符合标准的 42 名患者采用随机数字表法随机分为治疗组 22 例与对照组 20 例。早期肝硬化患者治疗组口服疏肝益脾合剂, 1 剂/d, 每次 300 mL, 早、晚服 2 次, 3 月为 1 疗程; 对照组口服安络化纤丸, 每次 6 g, 2 次/d, 3 月为 1 疗程。结果: 显效 17 例, 好转 4 例, 无效 1 例, 有效率 95.45%; 对照组, 显效 10 例, 好转 3 例, 无效 7 例, 有效率为 65.00%。两组透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及Ⅳ型胶原(ⅣC)变化结果比较, 两组治疗前后门静脉主干内径、脾脏厚度比较, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。结论: 疏肝益脾合剂有保护肝细胞、恢复肝功能、降低转氨酶、抗肝纤维化的作用, 对早期肝硬化的治疗疗效显著。

Abstract: Objective: To observe the clinical therapeutic effect of Soothing Liver and Benefiting Spleen Mixture on treating cirrhosis in early stage. Methods: Treatment group of early cirrhosis patients was given 1 Soothing Liver and Benefiting Spleen Mixture per day with a dosage of 300ml in the morning and evening for 3 months as a course of treatment; control group was given 6g of Anluohuaxian Pill every time twice a day for the same period. Results: Among 22 cases in the treatment group, 17 were markedly effective, 4 improved and 1 was ineffective. Therefore, total effective rate was 95.45%. In control group of 20 cases, 10 were remarkably effective, symptoms of 3 cases were ameliorated and 7 were in vain, effective rate was 65.00%. Moreover, the treatment group was superior to control group in terms of HA, LN, PCⅢ and CIV as well as the main portal vein diameter and spleen thickness. Conclusion: Soothing Liver and Benefiting Spleen Mixture enables to protect hepatocyte, restore liver function, decline transaminase and prevent hepatic fibrosis. Therefore, it has a conspicuous effectiveness for treatment of early cirrhosis.

关键词: 早期肝硬化; 疏肝益脾合剂; 安络化纤丸

Key words: early cirrhosis; Shuganyipi Mixture; Anluohuaxian pill

中图分类号 CLC number: R259.752 文献标识码 Document code: A 文章编号 Article ID: 1674-8999(2011)11-1373-03

肝硬化是一种常见的由不同病因引起的肝脏慢性、进行性、弥漫性病变, 是在肝细胞广泛变性和坏死基础上产生肝脏纤维组织弥漫性增生, 并形成再生结节和假小叶, 导致正常肝小叶结构和血管解剖的破坏, 病变逐渐进展^[1]。我院从长时间的临床中总结出治疗早期肝硬化的有效方剂疏肝益脾合剂, 应用于临床, 取得了较好的疗效。疏肝益脾合剂以解毒祛瘀、疏肝益脾中药组成, 针对早期肝硬化肝郁脾虚、气滞血瘀、痰凝的病机, 立法组方, 由 10 味中药组成, 具有解毒祛瘀、疏肝益脾的作用。前期研究证明, 疏肝益脾合剂具有恢复肝功能, 调节免疫力, 抗肝纤维化, 其疗效可靠。

为进一步验证其疗效, 拟采用随机临床疗效观察的方法, 与安络化纤丸平行对照, 进行疗效检验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

42 例均来自 2009 年 2 月至 2010 年 9 月浙江省台州市仙居县中医院的早期肝硬化患者, 其中门诊患者 29 例, 住院患者 13 例, 均符合肝硬化代偿期西医诊断标准及中医证候标准。

42 例患者中医辨证分型均为肝郁脾虚、气滞血瘀型, 均能符合《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)》^[2]的诊断标准。按年龄、性别、病程、病情及中医辨证分析采用随机法分为治疗组(疏肝益脾合剂组)和对照组(安络化纤丸组)。其中治疗组 22 例, 对照组 20 例。治疗组男 16 例, 女 6 例; 年龄 18-60 岁。对照组, 男 15 例, 女 5 例; 年龄 19-60 岁。两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P < 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗组: 治疗组患者口服疏肝益脾合剂, 方药组成: 醋柴胡 12 g, 生白术 15 g, 郁金 15 g, 丹参 30 g, 茵陈 30 g, 炒枳实 15 g, 半边莲 30 g, 瓜蒌皮 15 g, 川厚朴 15 g, 鸡内金 15 g。

辨证加减: 黄疸加金钱草 30 g, 大黄 10 g, 广木香 9 g; 便血者加地榆炭 15 g; 胃中嘈杂加海螵蛸 20 g; 纳差者加炒谷、麦芽各 15 g, 焦山楂 15 g。1 剂/d, 每次 300 mL, 早晚服 2 次, 疗程为 3 月。

对照组: 口服安络化纤丸(森隆药业生产), 主要成分为地黄、三七、水蛭、地龙、牛黄、白术等, 每次 6 g, 2 次/d, 3 月为 1 疗程。对照组除用一般支持疗法外, 不再使用保肝降酶

法治疗。

1.3 药物安全性观察

一般体格检查,体温、脉搏、呼吸频率、血压、心、肝、脾、肺、肾方面的体格检查,治疗前后各 1 次,随访 0.5 a。

血常规、小便常规、大便常规、肾功能、心电图,治疗前后各 1 次。

1.4 疗效观察

中医证候学观察(症状、舌象、脉象等)其程度用记分法表示,于治疗前后各治疗 1 次。腹胀、胁胀痛、胁刺痛、神疲乏力、纳呆、小便短赤、便溏、便秘、齿、鼻下出血、浮肿、黄疸。无症状记 0 分;有症状但不影响工作和生活记 1 分;有症状,影响工作和生活,休息后可减轻记 2 分;有症状,影响工作和生活,休息后不减轻记 3 分。

治疗前后 15 d 均需检测肝功能五项:谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TB)、白蛋白(ALB)、白蛋白/球蛋白(ALB/gELO),肝功能五项检测以速率法检测酶 ALT、AST 两项,使用自备试剂检测 TB、ALB、ALB/gELO,方法为终点法;血清蛋白电泳用电泳法(以上检测有仙居县中医院检验科完成)。血清纤维化四项透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(IVC)采用放射免疫分析法测定。

治疗前后均经腹部 B 超探察门脉主干内径及脾脏厚度。

肝功能指标每 28 d 记录 1 次,随访 0.25-0.5 a。肝纤全套及肝、胆、脾 B 超结果,于治疗前后各记录 1 次,随访 0.5 a。

1.5 不良反应观察

表 3 早期肝硬化两组治疗前后肝功能生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(U/L)	ALB(g/L)	A/G
治疗组	治疗前	22	121. 73 ± 17. 52	116. 43 ± 17. 72	40. 07 ± 9. 08	41. 30 ± 5. 05	1. 45 ± 0. 30
	治疗后	22	46. 63 ± 16. 63	48. 33 ± 11. 73	21. 10 ± 7. 86	45. 37 ± 4. 03	1. 65 ± 0. 21
对照组	治疗前	20	115. 73 ± 16. 09	110. 00 ± 15. 65	34. 60 ± 6. 35	41. 83 ± 5. 25	1. 41 ± 0. 24
	治疗后	20	56. 07 ± 16. 03	56. 30 ± 12. 18	31. 43 ± 7. 46	41. 93 ± 5. 10	1. 43 ± 0. 21

注:治疗后,治疗组 ALT、AST、TBIL、ALB 治疗后与治疗前组内比较均差异极显著($P < 0.01$),治疗组 A/G 治疗后与治疗前组内比较差异显著($P < 0.05$);治疗组 TBIL、A/G 与对照组治疗后组间比较差异极显著($P < 0.01$)。

2.4 两组治疗前后 HA、LN、PCⅢ及 IVC 的比较

见表 4。

表 4 早期肝硬化两组 HA、LN、PCⅢ及 IVC 变化结果比较($\bar{x} \pm s$) ($\mu\text{g/mL}$)

组别	时间	n	HA	LN	PCⅢ	IVC
治疗组	治疗前	22	487.70 ± 108.71	165.53 ± 22.76	82.23 ± 19.96	109.30 ± 30.68
	治疗后	22	256.30 ± 92.47	111.10 ± 13.01	46.80 ± 10.84	73.40 ± 24.88
对照组	治疗前	20	454.50 ± 89.63	156.47 ± 22.45	75.30 ± 19.90	101.33 ± 25.01
	治疗后	20	306.53 ± 61.71	120.40 ± 14.10	56.97 ± 16.05	87.13 ± 18.18

注:HA、LN、PCⅢ及 IVC 治疗组治疗后与治疗前相比有极显著差异($P < 0.01$),治疗组 HA、LN、PCⅢ及 IVC 与对照组治疗后比较有显著差异($P < 0.05$)。

2.5 两组治疗前后门静脉主干内径脾脏厚度比较

见表 5。

2.6 不良反应比较

两组病例均无不良反应发生。

观察服药后受试对象新出现的症状和体征,重点观察消化道症状及肾功能情况,并与观察者固有症状的相别,在服药前后及过程中做记录。

2 结果

2.1 两组病例疗效比较

见表 1。

表 1 早期肝硬化两组治疗前后的疗效比较 例(%)

组别	n	显效	好转	无效	有效率
治疗组	22	17	4	1	(95.45)
对照组	20	10	3	7	(65.00)

注:U=2.13,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后症状积分变化比较

见表 2。

表 2 早期肝硬化两组治疗前后症状积分变化比较($\bar{x} \pm s$) (分)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	22	8.63 ± 1.85	3.20 ± 1.95
对照组	20	8.17 ± 1.78	5.10 ± 3.18

注:治疗组治疗后临床积分(8.63 ± 1.85)分降至(3.20 ± 1.95)分,与治疗前组内比较, $P < 0.01$;与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后肝功能生化指标比较

见表 3。

表 5 早期肝硬化两组治疗前后门静脉

主干内径脾脏厚度比较($\bar{x} \pm s$) (cm)

组别	时间	n	门静脉主干内径	脾脏厚度
治疗组	治疗前	22	1.45 ± 0.11	4.94 ± 0.62
	治疗后	22	1.38 ± 0.09	4.18 ± 0.60
对照组	治疗前	20	1.47 ± 0.09	4.88 ± 0.63
	治疗后	20	1.45 ± 0.08	4.83 ± 0.59

注:治疗组门静脉主干内径与治疗前组内比较及治疗后比较差异显著($P < 0.05$);治疗组脾脏厚度治疗后与治疗前组内比较及与对照组间比较差异极显著($P < 0.01$)。

2.7 死亡率比较

治疗组与对照组患者,在治疗结束时,无 1 例死亡。

2.8 安全性比较

血常规、大便常规、小便常规、肾功能、心电图,治疗组与对照组比较,两组治疗前后比较均无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

肝硬化是临床常见病、多发病,常见于病毒性肝炎后。其早期肝硬化代偿期,病理表现为肝纤维化,肝功能异常程度较轻,但是发展到一定程度后演变成肝硬化失代偿期或者发展为肝细胞癌。

肝纤维化(HF)为各种慢性肝病发展至肝硬化过程中共有的病理组织学变化。是由于各种慢性肝损伤引起的肝脏细胞外基质合成或降解减少的结果。国内外的研究都证明了肝纤维化是一个非静止的动态过程,可因致病因子而加快,也可因适当的治疗而减慢。

中医对早期肝硬化的病因认识:从辨证与辨病相结合的角度指出积聚的起因与西方医学对早期肝硬化的认识相近。可以参考中医“黄疸”“疫毒”“胁痛”“积聚”“臌胀”等病^[3-4]。病变部位范畴主要在肝脾两脏,所以重视疏肝益脾。疏肝益脾合剂组方原则及临床疗效分析如下。

疏肝益脾合剂方药组成:醋柴胡、生白术、郁金、丹参、茵陈、炒枳实、半边莲、瓜蒌皮、川厚朴、鸡内金等 10 味中药组成。针对早期肝硬化的发病机理,在中医辨证论治的基础上重用疏肝理气药,方中醋柴胡为君,茵陈、炒枳实、郁金、丹参、半边莲、生白术、川厚朴、瓜蒌皮为臣药,鸡内金为佐药。柴胡条达肝气而疏肝解郁,酸入肝,引药入肝经;生白术为补气健脾要药,能补脾、胃之气,与枳实配伍有消痞之妙。炒枳实破气除胀、消导导滞,行气之力较猛;郁金疏肝行气解郁;炒枳实、郁金助柴胡疏肝解郁。茵陈苦泄下降,退黄疸;半边莲清热解毒,利尿消肿;二药合用可除湿热,退黄疸。瓜蒌皮化痰,利气宽胸散结。厚朴燥湿消痰,下气除满。沈孔庭认为厚朴辛苦温燥,入脾胃二经,散滞调中,推为首剂。丹参通行血脉,功擅活血祛瘀,血为气之母,血能养气,血能载气,血能行气;鸡内金运脾消食。全方共奏疏肝益脾、活血化痰、祛瘀之功效。

现代药理研究表明,柴胡有保护肝脏,促进肝脏中脂质代谢的作用,使肝脏内氧化脂质含量降低,减少氧自由基和其他自由基对肝脏的损害;同时细胞色素 P-450 系统或其他结合酶系统功能,使肝脏对毒物的代谢增强,从而保护肝脏^[5]。柴胡皂苷具有促进肝细胞增殖,使肝细胞内 DNA 含量呈上升趋势^[6]。日本学者对柴胡皂苷进行了大量研究,证实柴胡皂苷有抗炎、促进蛋白合成、增加肝糖原、改善高脂血症及防治脂肪肝等作用^[7]。白术多糖能增加胸腺和脾脏质量,对抗环磷酰胺所致白细胞减少,增强腹腔巨噬细胞吞噬功能,促进淋巴细胞转化和溶血素的生成,具有全面免疫增强作用^[8]。白术内酯类成分(白术内酯 I、II)具有抗炎、抗肿瘤作用^[9-11],该类成份还具有调节胃肠道功能和促进营养物质吸收的功能,尤以白术内酯 I 作用明显。双白术内酯对豚鼠离体心房肌有负性肌力和负性频率作用^[12]。

温郁金注射液具有极其明显的降低 GPT 活性的作用,对肝功能有明显的恢复作用,同时有明显降低 WBC 和升高 RBC、Hb 含量和总蛋白量的作用^[13];还可通过诱导肝脏微粒

体细胞色素 P-450,提高肝脏对趋肝毒物的生物转化机能,增强肝脏的解毒作用,减轻毒物对肝脏的破坏^[14]。

丹参含二萜醌类和酚性成份。现代药理研究,丹参有抗乙肝病毒作用,对 HBV-DNA 有高度抑制作用^[15]。茵陈具有显著的保肝作用,能使四氯化碳(CCl₄)损伤的肝细胞活力明显提高,四氯化碳(CCl₄)体外损伤的原代培养大鼠肝细胞模型培养液中 ALT 含量明显降低^[16]。现代研究表明,瓜蒌有扩张冠状动脉,增加血流量,提高耐缺氧能力^[17],降低血清胆固醇、抗菌、抗癌等多种作用^[18]。

综上所述,疏肝益脾合剂针对早期肝硬化肝郁脾虚气滞血瘀型从以下几个方面发挥治疗作用:保护肝细胞、恢复肝功能、降低转氨酶、抗肝纤维化。

参考文献:

- [1]白晶,徐力.中医药对癌症恶病质的治疗分析[J].中医学报,2010,25(2):216-218.
- [2]肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)[J].中国中西医结合杂志,1994,14(4):260.
- [3]郑其进,李佑桥.肝纤维化中医药治疗临床探讨[J].中医学报,2010,25(3):432-433.
- [4]岳煜,薛博瑜.肝纤维化中医药研究进展[J].中医学报,2010,25(6):1244-1245.
- [5]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):67-68.
- [6]陈爽,袁长恩,杨美娟.柴胡皂甙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):21-25.
- [7]同心.柴胡皂甙其甙元的抗炎作用和改善脂质代谢作用的研究[J].国外医学中医中药分册,1996,18(1):42.
- [8]汤新慧.白术多糖对小鼠免疫功能的影响[J].中医研究,1998,11(2):7.
- [9]Endo K,Toguchi T,Toguchi F. Antiinflammatory principles of Atractylodes[J]. Chem Pharm Bull,1979,27(9):2954.
- [10]汤得芳,郝玉珩,刘佐雅.平江白术根茎挥发油的成分及其抑瘤作用研究[J].药学通报,1984,19(9):43.
- [12]蒲含林,王正濂,黄巧娟.双白术内酯对豚鼠离体心房肌的作用[J].中国药理学通报,2000,16(1):60.
- [13]梁得年.温郁金 1 号与 2 号注射液对小鼠心、肝、脾脏器 cAMP 含量的影响[J].中医学报,1986,14(1):40.
- [14]刘宝林.温郁金 1 号注射液对小鼠肝微粒体细胞色素 P-450 和脂质过氧化作用的影响[J].中药通报,1988,13(1):46.
- [15]杨鉴英,刘燕玲,刘锡宝.中药抗肝病毒的实验研究[J].中西医结合杂志,1989,9(8):494.
- [16]熊玉兰,周钟鸣,王彦礼.茵陈有效成分对四氯化碳损伤的原代培养大鼠肝细胞的作用[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(1):32.
- [17]贝伟剑.太子栝楼和栝楼的药理作用比较[J].湖南中医药导报,1996,2(1):37-39.

收稿日期:2011-06-20

作者简介:陈小莉(1980-),女,湖北老河口人,医学硕士,主要从事中医肝病临床研究。Tel:15857629875。

编辑:程延安

• 1375 •