

清化瘀毒方治疗湿热瘀毒型酒精性肝硬化临床研究

王邦才¹, 朱奇雄², 王杰¹, 蒋雪定³, 许兴国¹, 丁静¹

(¹宁波市中医院, 宁波 315010; ²宁波市高新区梅墟医院, 宁波 315103; ³宁波市第二医院, 宁波 315010)

摘要: 目的: 观察清化瘀毒方治疗酒精性肝硬化的临床疗效。方法: 将60例符合酒精性肝硬化诊断标准及中医辨证属湿热瘀毒型患者按随机数字表法分为治疗组和对照组, 治疗组用清化瘀毒方, 对照组用复方鳖甲软肝片, 疗程3个月。观察患者治疗前后主要症状与体征、肝功能、血清肝纤维化指标的改变。结果: 治疗组患者治疗后, 临床症状与体征较治疗前均明显改善或消失, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。肝功能两组患者经治疗后均明显改善, 与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$); 组间比较, 治疗组ALT、AST、GGT、TBiL、ALB改善较对照组为优, 差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。血清肝纤维化指标两组HA、PC 治疗后改善明显, 与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$); C、LN治疗组治疗后改善明显, 与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$); 对照组治疗后改善不明显; 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。两组总疗效比较, 治疗组总有效率93.3%; 对照组总有效率66.7%。两组疗效经Ridit分析, $u=2.51$, $P<0.05$, 差异有统计学意义。说明清化瘀毒方治疗效果优于对照组。结论: 清化瘀毒方治疗酒精性肝硬化, 不但可以改善患者临床症状与体征, 恢复肝功能, 并能有效抗肝纤维化, 促进肝组织修复, 对酒精性肝硬化有较好疗效, 总有效率达93.3%。

关键词: 酒精性肝硬化; 清化瘀毒方; 病例对照研究

基金资助: 宁波市自然科学基金项目 (No.2009A610151)

Clinical study of Qinghua Yudu Formula on treating alcoholic hepatocirrhosis of dampness-heat toxic stasis syndrome

WANG Bang-cai¹, ZHU Qi-xiong², WANG Jie¹, JIANG Xue-ding³, XU Xing-guo¹, DING Jing¹

(¹Ningbo Municipal Hospital of TCM, Ningbo 315010, China; ²Mei Xu Hospital of Ningbo High-tech Zone, Ningbo 315103, China; ³The Second Hospital of Ningbo City, Ningbo 315010, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical therapeutic effect of Qinghua Yudu Formula on alcoholic hepatocirrhosis of dampness-heat toxic stasis syndrome. Methods: 60 cases accorded with diagnostic criteria of alcoholic hepatocirrhosis and TCM syndrome of dampness-heat toxic stasis were divided into treatment group and control group randomly. The treatment group was treated with Qinghua Yudu Formula while the control group was treated with Fufang Biejia Ruangan Tablet. The course of treatment was three months. And main symptoms and signs, hepatic function and serum index of liver fibrosis before and after treatment were detected. Results: After treatment, clinical symptoms and signs in treatment group got obviously improved or disappeared compared with before treatment, there were significant difference($P<0.05$). And there has significant difference compared with control group($P<0.05$). The hepatic function improved of the two groups after treatment compared with before treatment, and there were significant difference($P<0.01$). While the improvement of ALT, AST, GGT and TBIL in treatment group were significantly superior to those in control group($P<0.01$, $P<0.05$). The improvement of serum hepatic fibrosis index HA, PCIII of both groups made significant difference compared with that before treatment($P<0.05$, $P<0.01$). While the improvement of serum hepatic fibrosis index CIV, LN of treatment group made significant difference compared with that before treatment ($P<0.01$). There was also significant difference between the two groups on improvement of CIV and LN($P<0.05$, $P<0.01$). Total effective rate of treatment group was 93.3%, and control group was 66.7%. Analyzed by Ridit, $P<0.05$, $u=2.51$, the difference between the two group was significant, indicating that the therapeutic effect of Qinghua Yudu Formula was better than control group. Conclusion: On treating alcoholic hepatocirrhosis, Qinghua Yudu Formula made a good effect through improving clinical symptoms and signs, recovering hepatic function, resisting hepatic fibrosis and enhancing hepatic tissue repair. The total effective rate was 93.3%.

Key words: Alcoholic hepatocirrhosis; Qihua Yudu Formula; Case control study

Fund assistance: Natural Science Foundation of Ningbo (No.2009A610151)

通讯作者: 王邦才, 宁波市丽园北路819号宁波市中医院科教科, 邮编: 315010, 电话: 0574-87089019, E-mail: wbcnb@163.com

随着我国经济的发展,人民生活水平的提高,饮酒人数在逐年增多,有调查显示酒精性肝病在我国已是多发病与常见病,成为继病毒性肝炎后导致肝损害的第二大病因^[1]。本课题组从2009年起采用清化瘀毒方对湿热瘀毒型酒精性肝硬化进行随机对照前瞻性临床研究,取得了预期成果,现报告如下。

资料与方法

1. 一般资料 60例病例均为2009年1月至2011年12月宁波市中医院、宁波市高新区梅墟医院和宁波市第二医院肝病专科门诊患者。按随机数字表(根据TNT软件制表)分为治疗组、对照组各30例。治疗组男28例,女2例;年龄38-67岁,平均46.5岁;饮酒年限8-37年,平均11.4年;每日饮酒量折合乙醇摄入量>40g/d,平均163.7g。对照组男29例,女1例;年龄35-65岁,平均45.8岁;饮酒年限7-39年,平均10.9年;每日饮酒量折合乙醇摄入量>40g/d,平均159.2g。两组患者在性别、年龄、每日饮酒量、病程、临床表现及治疗前生化指标等比较,差异无统计学意义。

2. 诊断与纳入标准 西医诊断标准:依据2006年2月中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组修订的《酒精性肝病诊疗指南》^[2]。明确诊断为酒精性肝硬化:有长期饮酒史,一般超过10年,折合乙醇量男性 40g/d,女性 20g/d。出现肝损的临床表现(乏力、纳差、腹胀、恶心等)及血清学指标异常(肝功能异常,肝纤维化指标中有2项以上测定值异常)。B超检查提示肝硬化。排除病毒性、药物性、血吸虫性等可引起上述情况的疾病。

中医辨证标准:参考王伯祥等主编的《肝胆病中西医诊疗学》^[3]中酒精性肝病,中医辨证属于湿热蕴结与肝郁血瘀兼有者,笔者辨证为“湿热瘀毒型”。临床主要症状及体征:胁痛,大便干湿不调,腹胀,口苦,面部红丝赤癢,肝掌,舌质暗红或紫暗或有瘀斑,苔黄或黄腻。次要症状及体征:肋下痞块,乏力,纳差,面色晦暗,消瘦,脉弦涩。纳入标准:符合上述中、西医诊断与辨证标准者;年龄在25-70岁;签署患者知情同意书。

3. 治疗方法

3.1 基础治疗 两组患者治疗期间戒酒,禁止食用刺激性食物,适当增加营养;停用其它治疗本病症的药物;注意劳逸结合,保持良好的情绪,若丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)>2倍者,建议适当休息。

3.2 药物治疗 治疗组给予清化瘀毒方。主要药物组成:桃仁10g,制大黄10g,地鳖虫10g,炙鳖甲20g,赤小豆30g,生栀子15g,生地黄20g。由医院煎药室煎制,每日1剂,分早、晚2次饭后1h服用,每次250mL。3个月为1个疗程。对照组予复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞制药有限公司生产,批准文号:国药准字219991011,每次4粒,每日3次,口服。3个月为1个疗程。两组均服用1个疗程。

4. 观察项目

4.1 症状及体征 治疗前后观察临床症状与体征,采用计分法判断疗效。胁痛、面部红丝赤癢、肝掌、腹胀、口干苦、大便情况6项主症及舌象按6、4、2、0计分;乏力、纳差、脉象按3、2、1、0计分。

4.2 实验室检测 治疗前、中期、治疗结束各检测1次患者肝功能:丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil);肝纤维化指标:血清型前胶原氨基端肽(PC)、胶原(C)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)。另外,治疗前后各检测1次血、尿、大便常规,肾功能和心电图以监测患者用药的安全性。

4.3 影像学检查 治疗前后各检查1次B超或CT,分析它们的变化。

5. 疗效判断标准 根据2002年中华医学会肝病学分会肝纤维化学组制订的《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[4]修订如下:显效:临床症状、体征明显改善或消失,血清肝纤维化指标2项或以上测定值较治疗前下降50%,血清肝功能指标及肝脏超声提示基本恢复正常。有效:临床症状、体征改善,血清肝纤维化指标2项或以上测定值较治疗前下降25%,血清肝功能指

表1 两组患者治疗前后肝功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBil(umol/L)	AIB(g/L)
对照组	30	治疗前	147.29±51.48	141.79±48.36	352.35±121.29	30.84±9.63	32.14±3.95
	30	治疗后	65.37±19.73 ^{**}	81.58±21.74 ^{**}	116.28±47.81 ^{**}	17.15±7.25 ^{**}	36.21±3.26 ^{**}
治疗组	30	治疗前	142.56±43.28	143.51±42.92	369.74±124.62	31.49±8.26	31.82±4.31
	30	治疗后	38.17±11.54 ^{**}	46.73±12.25 ^{**}	76.83±32.56 ^{**}	13.27±5.19 ^{**}	38.58±3.72 ^{**}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $P<0.05$, $P<0.01$ 。下表同。

表2 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	例数	时间	HA	LN	PC	C
对照组	30	治疗前	279.81±186.93	165.17±56.30	179.67±73.14	93.29±41.17
	30	治疗后	192.58±113.65 [*]	147.85±47.36	198.84±52.69 ^{**}	80.42±16.15
治疗组	30	治疗前	284.57±193.62	162.20±54.38	182.52±78.64	94.35±40.86
	30	治疗后	152.16±109.54 ^{**}	98.34±36.51 ^{**}	97.35±54.82 ^{**}	65.78±15.43 ^{**}

标及肝脏超声提示较治疗前改善。无效:治疗前后各项观察指标无变化或加重者。

6. 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件对所有数据进行统计分析,计量资料用 t 检验,组间均衡性、有效率等比较用 χ^2 检验。等级资料采用 $Ridit$ 分析。

结果

1. 两组患者总体疗效比较 治疗组显效21例,有效7例,无效2例,总有效率93.3%;对照组显效11例,有效9例,无效10例,总有效率66.7%。两组疗效经 $Ridit$ 分析, $u=2.51$, $P<0.05$,差异有统计学意义。说明清化瘀毒方治疗效果优于对照组。

2. 治疗前后两组患者症状、体征计分变化比较 治疗组患者治疗后,临床症状与体征较治疗前均明显改善或消失,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组症状与体征治疗后亦有改善,但与治疗前比较,差异无统计学意义。组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3. 两组患者治疗前、后肝功能变化比较 结果见表1。由表1中可知两组患者治疗后肝功能均有明显改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$);组间比较;治疗组ALT、AST、GGT、TbIL改善与对照组比较有显著性差异($P<0.01$),治疗组ALB改善与对照组比较差异亦有统计学意义($P<0.05$)。

4. 两组患者治疗前、后肝纤维化指标变化比较 结果见表2。由表2中可知血清肝纤维化指标HA、PC 两组治疗后均较治疗前改善明显($P<0.05$, $P<0.01$);C、LN治疗组治疗后较治疗前改善明显($P<0.01$),对照组治疗后改善不明显;组间比较,治疗组HA、PC 改善与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组C、LN改善与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

5. 治疗组用药安全性监测结果 治疗组患者治疗后三大常规、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、心电图均正常,无毒副作用。治疗组有2例患者开始服药1周内有大便次数增多现象,1周后正常。

讨论

酒精性肝硬化是由于长期大量饮酒导致肝脏细胞缺氧、肝脏线粒体损伤,使体内谷胱甘肽含量降低和肝星状细胞活化,诱发胶原合成增加,直接或间接导致肝细胞变性、坏死及纤维化等损害作用发生,最终导致肝硬化发生。酒精性肝硬化可归属中医“酒疸、酒癖、积聚”等范畴,有着明确的致病因素,即酒热邪毒入侵所致。其基本病机缘由纵酒日久,酒湿浊毒,蕴而不化,聚而成瘀,酒湿毒瘀相互搏结,积而成块,损害肝脏而成酒癖。酒性刚烈,蕴积日久,易化热伤阴;肝为刚脏,体阴用阳,喜柔恶刚,酒性刚烈最易耗劫肝阴,使肝失柔和之体而为病。故酒精性肝硬化其病位主要在肝,可涉及脾胃,病机特点是酒毒、湿热、瘀血互结,耗损肝阴。针对其病机特点,着眼于祛除病理因素,治疗以清化瘀毒,养阴柔肝为法。清化瘀毒方由桃仁、大黄、地鳖虫、炙鳖甲、赤小豆、生栀子、生地黄7味药组成。方以张仲景的下瘀血汤为基,生栀子苦寒清化湿热,《本

草思辨录》谓其能涤瘀郁之热;配大黄、赤小豆清热利湿,使内郁湿热酒毒得从二便而泄,研究证实上三药能改善脂质代谢,减少内毒素吸收,抑制过氧化物形成和细胞因子分泌;桃仁、地鳖虫具活血化瘀,清化瘀浊之功,《本草纲目》载成无己言:“肝者血之源,血聚则肝气燥。肝苦急,急食甘以缓之”,桃仁之甘以缓肝散血,地鳖虫善破肝脏之瘀积,二药能提高SOD活性,消除自由基,抑制脂质过氧化,抑制肝星状细胞活化,抑制纤维组织增生,保护肝细胞结构与功能;生地黄、炙鳖甲养阴柔肝,软坚散结解酒毒,调节免疫功能。诸药相合具有清化瘀浊,活血消瘀,养阴柔肝,软坚散结的作用,本方消补兼施,祛邪而不伤正,切中病机而收良效。实验研究证实^[5]:酒精性肝硬化时清化瘀毒方能改善肝功能,下调血清中的肝纤维化指标,降低TGF- β 1和TIMP-1的表达,具有抗炎保肝、抗肝纤维化作用。本临床研究结果显示:本方治疗酒精性肝硬化能较好地改善患者临床症状及体征,恢复肝功能,对肝纤维化指标:PC、C、LN、HA有较强的调节作用,能降低球蛋白、提高白蛋白含量,从而起到保肝、阻断及有效逆转肝纤维化的作用。

参考文献

- [1] 庄辉.酒精性肝病的流行病学.中华肝脏病杂志,2003,11(11):689
ZHUANG Hui.Epidemiology of Alcoholic Liver Diseases.Chinese Journal of Hepatology,2003,11(11):689
- [2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病组.酒精性肝病诊疗指南.肝脏,2006,11(1):66-68
Chinese Medical Association Hepatology Subcommittee Fat Liver and Alcoholic Liver Group.Alcoholic Liver Disease Diagnosis Therapy Guide.Hepatology,2006,11(1):66-68
- [3] 王伯祥,张赤志,聂广,等.肝胆病中西医结合诊疗学.北京:中国中医药出版社,2000:262-263
WANG Bo-xiang,ZHANG Chi-zhi,NIE Guang,et al.Integrative Medical Diagnosis and Treatment of Hepatobiliary Diseases.Beijing:China Press of TCM,2000:262-263
- [4] 中华医学会肝病学会肝纤维化学组.肝纤维化诊断及疗效评估共识.中华肝脏病杂志,2002,10(5):327-328
Chinese Medical Association Hepatology Subcommittee Liver Fibrosis Group. Diagnosis and curative effect evaluation consensus on liver fibrosis.Chinese Journal of Hepatology, 2002,10(5):327-32
- [5] 王邦才,张宇,何国浓,等.清化瘀毒方对酒精性大鼠肝纤维化血清HA、LN、PC 含量及TIMP-1的影响.中华中医药杂志,2011,26(6):1404-1406
WANG Bang-cai,ZHANG Yu,HE Guo-nong,et al.Effect of Thanh hoa(Qinghua Yudu Fang) on blood plasma HA,LN,PCIII Levels and the expression of tissue inhibitor of metal protease-1(TIMP-1) of hepatic fibrosis rat.China Journal of TCM and Pharmacy,2011,26(6):1404-1406

(收稿日期:2012年2月8日)