

软坚化瘀方联合解毒消痞散内服外敷治疗乙型肝炎早期肝硬化临床研究

吕震, 陈晓蓉

上海市公共卫生临床中心中医科, 复旦大学附属公共卫生临床中心(上海 金山 201508)

【摘要】 目的 观察验方软坚化瘀方联合解毒消痞散外敷治疗瘀血阻络型乙型肝炎早期肝硬化的临床疗效。方法 将符合纳入标准的 80 例瘀血阻络型乙型肝炎早期肝硬化患者随机分为对照组、内服组、外敷组、联合组, 每组各 20 例。对照组予恩替卡韦片口服, 内服组予软坚化瘀方及恩替卡韦片内服, 外敷组予解毒消痞散外敷及恩替卡韦片口服, 联合组予软坚化瘀方内服联合解毒消痞散外敷及恩替卡韦片口服; 每组疗程均为 6 个月。观察肝功能、肝纤维化指标变化情况, 并评价临床疗效。结果 对照组、外敷组、内服组、联合组总有效率分别为 45.0%、55.0%、60.0%、90.0%, 其中联合组疗效明显优于其他 3 组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 各组治疗后 ALT、AST 及肝纤维化指标 HA、LN、PIIP、IV-C 均较治疗前差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且联合组改善程度优于其他 3 组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 软坚化瘀方内服联合解毒消痞散外敷治疗瘀血阻络型乙型肝炎早期肝硬化, 能改善患者临床症状, 并可保肝降酶、抗肝纤维化。

【关键词】 早期肝硬化; 乙型肝炎; 瘀血阻络; 中医药疗法; 软坚化瘀方; 解毒消痞散; 临床研究

【中图分类号】 R657.3⁺1; R512.6⁺2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-1334(2012)10-0030-04

Clinical study on oral administration of “Ruanjian Huayu Decoction” with external application of “Jiedu Xiaopi Powder” in treating early HBV-related cirrhosis of blood-stasis obstruction

LV Zhen, CHEN Xiao-rong

Shanghai Public Health Clinical Center, Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University

Abstract: Objective To observe and evaluate the therapeutic efficacy of “Ruanjian Huayu Decoction” with external application of “Jiedu Xiaopi Powder” in the treatment of early HBV-related cirrhosis of blood-stasis obstructing type. **Methods** A total of 80 early HBV-related cirrhosis patients diagnosed with blood-stasis obstruction were randomly divided into four groups: control group treated with entecavir only, internal application group treated with “Ruanjian Huayu Decoction” orally and entecavir, external application group treated with entecavir and point application of “Jiedu Xiaopi Powder”, and integrated group with internal application of “Ruanjian Huayu Decoction”, external application of “Jiedu Xiaopi Powder” and entecavir. After 6-month treatment, the changes of the clinical symptoms and syndromes, liver function, indexes of liver fibrosis were observed. **Results** The total effective rate was 90.0% in integrated group, which was significantly higher than those in control group, internal application group and the external application group (45.0%, 55.0% and 60.0%) ($P < 0.05$, $P < 0.01$). All groups had significant improvement in ALT, AST and indexes of liver fibrosis after the treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the difference of integrated group was superior to the other three groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** “Ruanjian Huayu Decoction” with external application of “Jiedu Xiaopi Powder” have positive effects on protecting liver, lowering transaminase and fighting fibrosis for early HBV-related cirrhosis of blood-stasis obstruction.

Keywords: early cirrhosis; hepatitis B; blood-stasis obstruction; Chinese medicine; “Ruanjian Huayu Decoction”; “Jiedu Xiaopi Powder”; clinical research

乙型肝炎肝硬化是由乙肝病毒引起、以肝组织弥漫性纤维化、假小叶形成和再生结节形成为特征的慢性肝病, 是我国常见疾病之一。研究表明^[1-2], 早期肝纤维化, 甚至已形成再生结节和纤维隔的前期肝硬化改变可能逆转。因此, 积极探索延缓甚至逆转早期肝

硬化的治疗方法是目前的研究重点。我们运用经验方软坚化瘀方内服联合解毒消痞散外敷治疗乙型肝炎早期肝硬化取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 西医诊断标准 参照中华医学会肝病学分会及感染病学分会《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]、中华医学会传染病及寄生虫学会《病毒性肝炎防治方案》^[4]拟定。①符合以下任何 1 项: 血清 HBsAg 阳性, 血清 HBV DNA 阳性, 肝内 HBcAg 和/或 HBsAg 阳性或 HBV DNA 阳性; ②B 超检查表现: 肝实质回声增强, 肝表面不光

【基金项目】 上海市科委“创新行动计划”中药现代化专项资助项目(10DZ1974300)。

【作者简介】 吕震, 男, 硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合防治肝病的临床研究工作。

【通讯作者】 陈晓蓉, 女, 硕士生导师, 主任医师。

E-mail: xiaorong3chen@yahoo.com.cn

滑,边缘变钝,肝脏、脾脏可增大,肝表面尚无颗粒状,实质尚无明确结节样改变;③属 Child-Pugh A 级,肝功能谷丙转氨酶(ALT)或谷草转氨酶(AST) ≥ 2 ULN;④肝纤维化指标血清透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、III 型前胶原肽(PIIP)、层粘连蛋白(LN)中至少 2 项异常或任意 1 项指标高于正常值的 2 倍以上。

1.1.2 中医诊断标准 参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[5]中瘀血阻络证型拟定。主症:①胁痛如刺,痛处不移;②腹大坚满,按之不陷而硬;③腹壁青筋暴露;④胁下积块(肝或脾肿大);⑤舌质紫暗,或有瘀斑瘀点;⑥唇色紫褐。次症:①面色黧黑或晦黯;②头、项、胸腹红点赤缕;③大便色黑;④脉细涩或芤;⑤舌下静脉曲张。具备主症 2 项及次症 1 项即可明确诊断。

1.1.3 纳入标准 符合上述西医、中医诊断标准;年龄 18~65 岁;无恩替卡韦相对或绝对禁忌证;半年内未应用过其他抗病毒药物;同意并签署知情同意书。

1.1.4 排除标准 合并其他嗜肝病毒感染的肝炎,长期饮酒史或其他慢性重型肝炎者;合并肝癌、肝性脑病、消化道出血、慢性肝衰竭、肝肾综合征、肝肺综合征,以及心脑血管、肺、肾、内分泌和造血系统严重原发性疾病者;精神病患者;妊娠或准备妊娠以及哺乳期妇女;失代偿期肝硬化者。

1.2 一般资料 80 例观察对象均为 2011 年 3 月至 2011 年 9 月上海市公共卫生临床中心中医科门诊或住院患者。采用 SPSS 20.0 统计软件编程实现完全随机设计分组,方法如下:全部入选病例按就诊顺序从 1 到 80 编号。运行 SPSS 20.0,产生观察单位编号(number)和随机数字(random),并将全部随机数字从小到大编序号(rank),按预先规定的序号 1~20 为对照组;序号 21~40 为内服组;序号 41~60 为外敷组;序号 61~80 为联合组。对照组中男性 15 例,女性 5 例;平均年龄(42.40 ± 9.93)岁;平均病程(9.84 ± 1.75)年。内服组中男性 17 例,女性 3 例;平均年龄(43.70 ± 8.52)岁;平均病程(9.24 ± 2.38)年。外敷组中男性 15 例,女性 5 例;平均年龄(42.00 ± 7.96)岁;平均病程(10.14 ± 3.20)年。联合组中男性 16 例,女性 4 例;平均年龄(43.85 ± 8.86)岁;平均病程(9.71 ± 3.26)年。4 组患者年龄、性别、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法 对照组:口服恩替卡韦(商品名:博路定,中美上海施贵宝公司,规格:0.5 mg/片,0.5 mg/次,1 次/d。

内服组:口服恩替卡韦 0.5 mg/次,1 次/d;服用软坚化痰方(组成:鳖甲 10 g,莪术 10 g,白花蛇舌草 30 g,

黄芪 15 g,石见穿 15 g,鸡血藤 15 g)。每日 1 剂,浓煎取汁 400 ml,早晚各服 200 ml。

外敷组:口服恩替卡韦 0.5 mg/次,1 次/d;外敷解毒消痞散(土鳖虫 10 g、莪术 10 g、三七 3 g、生大黄 10 g、广木香 6 g、冰片 2 g,研末,200 目筛过滤后置入密封袋备用),每次取 6 g,用醋调成糊状填充于内径 2.5 cm 的穴位贴中,敷于肝俞穴、期门穴,隔日 1 次,每次敷 12 h。

联合组:口服恩替卡韦 0.5 mg/次,1 次/d;内服软坚化痰方,用法同内服组;外敷解毒消痞散,用法同外敷组。

各组疗程均为 6 个月。

1.4 观察方法

1.4.1 实验室指标 治疗前后分别检测肝功能、肝纤维化指标。肝功能指标:采用罗氏 modular P800 生化分析仪及配套试剂检测,包括 ALT、AST、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB);肝纤维化指标:采用 Lumino 发光免疫分析仪及配套试剂检测,包括透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原肽(PIIP)、IV 型胶原(IV-C)。

1.4.2 疗效标准 参考《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]、《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[5]拟定。显效:症状和体征明显改善,ALT、AST、肝纤维化指标恢复正常;有效:症状和体征明显好转,ALT、AST、肝纤维化指标下降 50% 以上;无效:未达到有效指标或恶化者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 安全性 治疗前后分别检测血常规、尿常规、粪常规、肾功能及心电图,试验期间观察记录不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 试验数据采用 SPSS 20.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;等级资料采用 Ridit 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 对照组、外敷组、内服组、联合组总有效率分别为 45.0%、55.0%、60.0%、90.0%。联合组与其他各组间疗效比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$) (表 1)。

表 1 各组临床疗效比较(例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	20	2	7	11	45.0
外敷组	20	4	7	9	55.0
内服组	20	5	7	8	60.0
联合组	20	12	6	2	90.0

2.2 肝功能变化情况 各组治疗前后组内比较,ALT、

AST 水平差异有统计学意义 ($P < 0.01$), TBil、ALB、GLB 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合组与其

他 3 组治疗后组间比较, ALT、AST 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) (表 2)。

表 2 各组肝功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)
对照组 ($n=20$)	治疗前	103.60 \pm 23.65	107.05 \pm 19.39	33.93 \pm 8.99	31.96 \pm 3.96	27.83 \pm 4.00
	治疗后	46.74 \pm 10.56 ***	49.38 \pm 11.88 ***	29.96 \pm 5.77	34.60 \pm 3.06	30.05 \pm 5.64
内服组 ($n=20$)	治疗前	101.85 \pm 16.30	112.95 \pm 15.61	32.00 \pm 8.06	32.82 \pm 5.14	30.35 \pm 6.12
	治疗后	39.24 \pm 5.68 ***	40.71 \pm 5.29 ***	28.02 \pm 5.96	35.63 \pm 4.34	28.15 \pm 3.94
外敷组 ($n=20$)	治疗前	107.60 \pm 21.88	110.25 \pm 22.65	30.53 \pm 10.84	34.52 \pm 4.40	29.35 \pm 4.75
	治疗后	43.94 \pm 6.15 ***	43.03 \pm 6.81 ***	27.21 \pm 5.25	35.59 \pm 3.72	28.30 \pm 4.26
联合组 ($n=20$)	治疗前	98.65 \pm 22.60	105.00 \pm 18.61	32.43 \pm 8.40	34.31 \pm 4.20	29.20 \pm 3.49
	治疗后	26.75 \pm 15.44 **	29.70 \pm 8.78 **	28.07 \pm 6.66	36.77 \pm 3.07	28.44 \pm 5.06

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与联合组治疗后比较 # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。下同。

2.3 肝纤维化指标变化情况 各组治疗前后组内比较,HA、LN、PIIP、IV-C 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);联合组与其他 3 组治疗后组间比较,

HA、LN、PIIP、IV-C 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) (表 3)。

表 3 各组肝纤维化指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

组别		HA	LN	PIIP	IV-C
对照组 ($n=20$)	治疗前	212.97 \pm 77.18	84.43 \pm 12.34	60.34 \pm 39.03	156.87 \pm 56.33
	治疗后	139.34 \pm 60.94 ***	63.92 \pm 5.49 ***	39.64 \pm 10.11 * ##	105.49 \pm 44.75 ***
内服组 ($n=20$)	治疗前	240.99 \pm 71.55	88.63 \pm 13.39	59.87 \pm 34.09	160.06 \pm 45.83
	治疗后	97.60 \pm 27.26 ***	35.64 \pm 6.53 ***	33.44 \pm 13.80 ***	85.39 \pm 20.30 ***
外敷组 ($n=20$)	治疗前	201.31 \pm 81.31	87.98 \pm 13.03	52.42 \pm 35.25	147.59 \pm 59.61
	治疗后	97.04 \pm 43.95 **	35.10 \pm 3.37 ***	37.99 \pm 10.15 * ##	88.98 \pm 34.54 ***
联合组 ($n=20$)	治疗前	213.29 \pm 63.25	85.99 \pm 13.79	56.29 \pm 36.32	156.37 \pm 46.37
	治疗后	58.96 \pm 34.81 **	22.59 \pm 4.13 **	20.44 \pm 7.27 **	55.47 \pm 7.56 **

2.4 不良反应 各组患者治疗前后血常规、尿常规、粪常规及肾功能、心电图检测均无明显异常变化。外敷组和联合组在治疗过程中出现皮肤红肿、轻度瘙痒等,均可耐受,延长给药间隔,分别有 3 例和 1 例患者、局部涂抹皮炎平膏后症状消失。

3 讨论

肝纤维化/肝硬化可归属于中医学“积证”范畴。我们认为,湿热疫毒是肝纤维化/肝硬化的始发病因和持续因素,人体正气虚弱是内因,而瘀血阻络则是其主要病理特征,贯穿于本病始终。研究表明,瘀血的本质是纤维结缔组织的增生与变性,及微循环障碍^[6],而血瘀证的轻重程度与肝纤维化之间呈相关关系^[7];活血化瘀法能够抑制结缔组织异常增生,并能促进已增生的结缔组织吸收和分解,从而达到治疗肝纤维化的目的^[8-9]。

软坚化瘀方由鳖甲、莪术、白花蛇舌草、黄芪、石见穿、鸡血藤组成。方中莪术功善破血行气、消积止痛,鳖甲长于软坚散结、滋阴潜阳。二者相辅相成,共为君药。白花蛇舌草清热解毒、消痈散结,石见穿活血化瘀、散结消肿。二者助君药破血行滞,共为臣药。鸡血

藤行血养血、舒筋活络,黄芪扶正补虚、补气生血,均为佐药。

解毒消痞散由土鳖虫、莪术、生大黄、三七、木香、冰片组成。方中土鳖虫破血逐瘀,莪术消癥化积,共为君药;生大黄活血逐瘀,三七化瘀生新,共为臣药;木香疏肝利胆,冰片清热解毒,俱为佐药。食醋味酸、性微温,可引诸药入肝经,增强入血收敛、散瘀止痛作用,是为使药。诸药合用,祛瘀与养血同施,刚柔相济,活血而无耗血之虑,行气又无伤阴之弊,使脉络畅通,血行流畅,共奏疏肝通络之功。中药外敷,既可刺激穴位,又能使有效成分通过经络直达病所,达到疏肝理气、活血化瘀、软坚散结之功效。

抗病毒治疗可抑制 HBV 复制,减轻肝脏组织炎症坏死,减轻或逆转肝纤维化,从而减缓或阻止疾病向失代偿期肝硬化、终末期肝病、肝细胞癌发展,延缓或减少肝移植需求。因此,抗病毒治疗是抗肝纤维化治疗的基础^[3]。恩替卡韦具有抗病毒作用强、耐药率低的特点,可减轻肝脏炎症,使肝星状细胞(HSC)的活化和增殖得到抑制,并使细胞外基质(ECM)合成减少、降解加速,起到抗肝纤维化的作用^[10-12]。研究表明^[13],恩

替卡韦联合中药可改善乙肝肝硬化患者临床症状及肝纤维化。

本研究结果表明,对照组、外敷组、内服组、联合组总有效率分别为 45.0%、55.0%、60.0%、90.0%,其中联合组疗效明显优于其他各组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。各组治疗后 ALT、AST 及肝纤维化指标 HA、LN、PIIIP、IV-C 均较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),且联合组改善优于其他 3 组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。提示软坚化瘀方内服联合解毒消痞散外敷治疗瘀血阻络型乙型肝炎早期肝硬化,能改善患者的临床症状,并有保肝降酶及抗肝纤维化功效,疗效优于较单一的治疗方法,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 586-587.
- [2] Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth[J]. J Hepatol 2004; 40(5): 860-867.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(1): 40-56.
- [4] 中华医学会传染病与肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中国肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.

- [5] 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.
- [6] 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: 229.
- [7] 盛国光, 朱清静, 徐建良, 等. 肝炎肝硬化失代偿期患者中医证型临床特点分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(1): 38-40.
- [8] 雷娜, 郑仕中, 陆茵. 活血化瘀类中药防治肝纤维化的机制及研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 265-268.
- [9] 张斌. 中药抗肝纤维化的细胞机制[J]. 中西医结合肝病杂志, 1997, 7(4): 249-252.
- [10] Julander JG, Colonna RJ, Sidwell RW, et al. Characterization of antiviral activity of entecavir in transgenic mice expressing hepatitis B virus[J]. Antiviral Res 2003; 59(3): 155-161.
- [11] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [12] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1011-1020.
- [13] 裴建红. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙肝肝硬化临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(1): 41-43.

编辑: 刘芳

收稿日期: 2012-04-12

(上接第 29 页)

照组; 血清胃蛋白酶原浓度增加, 提示抑萎灵能促进胃黏膜的修复, 改善其功能。

参考文献:

- [1] 张声生, 牧童, 姜良铎. 慢性萎缩性胃炎癌前病变中医药防治研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(6): 376-378.
- [2] 李春婷, 俞晶华. 中医药治疗胃癌前病变的研究概况[J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(4): 259-261.
- [3] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2006, 11(11): 674-684.
- [4] 顾建国, 乔天渊, 张卫国, 等. 健脾清热化瘀法治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(3): 43-45.
- [5] 乔慧洁, 储亚庚, 潘林福. 纾萎方治疗慢性萎缩性胃炎临床观察

[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(5): 51-53.

- [6] 曾志荣, 胡品津. 血清胃蛋白酶原、血清胃泌素-17 与抗幽门螺杆菌 IgG 抗体在萎缩性胃炎及胃癌筛查中的应用价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(1): 46-48.
- [7] Aoki K, Misumi J, Kimura T, et al. Evaluation of cut-off levels for screening of gastric cancer using serum pepsinogens and distribution of levels of serum pepsinogen I, II and of PGI/PGII ratios in a gastric cancer case-control study[J]. J Epidemiol, 1997(7): 143-151.
- [8] 代峰, 吴家胤. 肿瘤相关物质 TSGF、血清胃蛋白酶原 I、糖蛋白抗原 72.4 对胃癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(3): 140-143.

编辑: 肖元春

收稿日期: 2012-05-22