

益肝消 散抗慢性肝炎肝纤维化临床研究

★ 唐 蕊 (上海中医药大学 2001 级博士 上海 200021)

★ 李金华 黄存垣 (江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:观察益肝消散对慢性肝炎肝纤维化的临床疗效及毒副作用,初步探讨其对慢性肝炎肝纤维化的防治作用及最佳治疗证型。方法:选用符合入选条件慢性病毒性肝炎患者 50 例,随机分成 2 组,治疗组 30 例,服用益肝消散,辅以常规护肝西药;对照组 20 例,除不用益肝消散外,余与治疗组同。2 组均以 3 个月为一疗程,观察治疗前后肝纤维化指标及反映临床疗效指标变化。结果:治疗组 30 例,临床有效率 80%;对照组 20 例,临床有效率 50%。两者比较有显著性差异($P<0.05$);肝功能指标及肝纤维化指标治疗后均明显改善($P<0.01$),且优于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。降低肝纤维化指标疗效,以湿热中阻、肝郁脾虚、瘀血阻络证较其余两型为优。结论:益肝消散对慢性病毒性肝炎有较好治疗效果,对慢性肝炎肝纤维化有阻逆作用,较佳治疗证型为湿热中阻、肝郁脾虚与瘀血阻络证。

关键词:肝炎;肝纤维化;益肝消散;抗肝纤维化;临床研究

中图分类号:R 512.6 **文献标识码:**A

肝纤维化是一切慢性肝病向肝硬化发展的必经阶段,也是最后可以逆转的阶段^[1]。在我国,肝炎病毒特别是乙肝和丙肝病毒的持续感染,是肝纤维化的主要病因。在当前仍无有效方法根治原发病的情况下,减轻纤维化反应便成为十分重要的治疗目标^[2]。导师李金华教授和黄存垣教授在总结前人经验,结合自己多年临床体会的基础上,拟定益肝消散复方合剂。该方通过实验研究发现可明显改善 DMN 诱导鼠肝损伤模型的血清学指标及肝脏病理组织学变化。本课题旨在将该方验之于临床,研究该方药的临床效果及其抗肝纤维化作用。

1 临床资料

1.1 病例来源 本课题所选病例为江西中医学院附属医院消化科及南昌市传染病院提供的住院或门诊病例以及中医学院中医系门诊病例。受试对象均为慢性病毒性肝炎患者,治疗组 30 例,对照组 20 例。

1.2 病例选择标准 (1)符合 2000 年 9 月西安中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案·慢性肝炎的诊断标准》^[3]。(2)肝纤维化血清学指标异常。(3)排外酒精、血吸虫及药物等因素所致肝纤维化。(4)排除慢

性肾病、结缔组织病、内分泌性疾病及其它炎性疾病。

1.3 辨证标准 采用 1991 年 2 月天津会议制定的《病毒性肝炎中医辨证标准》(试行)^[4]。

1.4 疗效标准 采用 1991 年 2 月天津会议制订的《病毒性肝炎中医疗效判定标准》^[5]。

1.5 一般资料 见表 1。两组患者性别、年龄、病情相近,经统计学处理,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组一般资料对比

	性别		病程/年			年龄/岁			病情		
	男	女	<3	3~10	>10	<30	30~50	>50	轻	中	重
治疗组	23	7	14	11	5	8	17	5	11	14	5
对照组	15	5	9	7	4	6	11	3	8	9	3

1.6 主要观察项目 (1)临床症状、体征。(2)血、尿、大便常规,心电图,肝、肾功能。(3)影像学检查(B:超肝脾大小,门静脉、脾静脉宽度)。(4)肝纤维化指标:透明质酸(HA)、层粘蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C),试剂盒由上海海军医学研究所提供。

症状、体征每周询问、检查一次,肝功能一般每月检查一次,其它项目均治疗前、后各检测一次,并详细记录在科研病例中。

2 治疗方法

治疗组以益肝消癥散为基本方加减,辅以常规护肝、支持西医疗法。对照组除不用益肝消癥散外均与治疗组同。

两组均以3个月为一疗程,一般观察1~2个疗程,未滿3个月者不列入统计病例。

益肝消癥散组成:生黄芪15g,田三七3g,鳖甲20g,青木香12g,生山楂12g,土茯苓15g,鸡内金

12g,虎杖12g,蛇舌草12g,马鞭草12g,紫丹参15g,干枸杞12g,菟丝子12g。加减法:气虚者,重用黄芪,再加太子参;阴虚者,加北沙参或西洋参;脾虚者,重用山楂,再加白术;湿热者,加重蛇舌草、虎杖,再加半边莲;瘀血者,重用鳖甲。

3 结果

3.1 症状、体征变化 见表2。

		乏力	胁痛	纳减	腹胀	恶心呕吐	舌苔黄腻	肝病容	蜘蛛痣	肝肿大	脾肿大
治疗组	有效	20*	15*	18*	21*	6 [△]	8 [△]	4 [△]	5 [△]	3 [△]	1 [△]
	无效	6	6	3	4	0	3	3	3	4	5
对照组	有效	7	7	8	6	3	1	4	3	1	1
	无效	10	9	10	11	2	4	3	4	5	4

注:经 χ^2 检验,与对照组比较,* $P<0.05$, $\Delta P>0.05$ 。

3.2 肝功能变化 见表3。

表3 两组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

		治疗前	治疗后	P
ALT/U	治疗组	97.10 \pm 48.60	50.67 \pm 19.60**	>0.05
	对照组	96.15 \pm 34.46	57.45 \pm 17.90**	
AST/U	治疗组	78.13 \pm 32.16	46.37 \pm 10.68**	>0.05
	对照组	77.35 \pm 21.24	56.85 \pm 18.38**	
ALB/g·L ⁻¹	治疗组	36.71 \pm 3.31	39.93 \pm 2.06**	<0.01
	对照组	36.32 \pm 3.08	36.76 \pm 2.50 [△]	
GLB/g·L ⁻¹	治疗组	32.25 \pm 2.99	28.87 \pm 1.96**	<0.01
	对照组	31.85 \pm 2.19	31.78 \pm 2.42 [△]	
GGTP	治疗组	101.50 \pm 35.76	65.30 \pm 18.50**	<0.01
	对照组	100.75 \pm 41.89	86.95 \pm 30.30**	

注:治疗前后比较用配对 t 检验,两组治疗前后差值比较用成组 t 检验。与同组治疗前相比,** $P<0.01$,* $P<0.05$, $\Delta P>0.05$ 。

3.3 肝门静脉及脾静脉内径改变 见表4。

表4 治疗前后肝门静脉及脾静脉、管径变化

		肝门静脉/mm	脾静脉/mm
治疗组	治疗前	11.77 \pm 1.56	9.57 \pm 2.46
	治疗前后差值	0.53 \pm 1.09*	0.60 \pm 1.24*
对照组	治疗前	11.60 \pm 1.59	9.50 \pm 2.36
	治疗前后差值	0.10 \pm 1.0 [△]	0.20 \pm 0.68 [△]
P		>0.05	>0.05

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$, $\Delta P>0.05$ 。

表7 治疗前后两组中医证型与肝纤维化指标的关系($\bar{x} \pm s$)

证型	例数	HA	PCⅢ	LN	IV-C
肝郁脾虚	15	162.20 \pm 23.88	148.47 \pm 24.84	145.07 \pm 20.52	99.67 \pm 20.16
湿热中阻	18	217.72 \pm 50.15***	185.56 \pm 26.85***	160.67 \pm 35.58***	102.56 \pm 19.39
瘀血阻络	10	256.10 \pm 44.33*** ^{△△}	174.00 \pm 22.65*** [△]	169.70 \pm 26.85*** [△]	101.00 \pm 17.87
肝肾阴虚	5	173.40 \pm 19.82* [△] #	158.60 \pm 22.03* ^{△△} #	158.60 \pm 10.63* [△] #	102.80 \pm 28.87
脾肾阳虚	2	175.00 \pm 18.00	168.00 \pm 3.00	150.00 \pm 7.00	99.50 \pm 1.50
P		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

注:证型间相互比较,与肝郁脾虚组相比,* $P>0.05$,** $P<0.05$,*** $P<0.01$;与湿热中阻组相比, $\Delta P>0.05$, $\Delta\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta\Delta P<0.01$;与瘀血阻络组相比,# $P>0.05$,## $P<0.05$,### $P<0.01$ 。

3.7 治疗组各证型血清肝纤维化指标变化 见表8。

3.4 综合疗效比较 见表5。两组资料经 χ^2 检验,差异有显著性意义($P<0.05$),治疗组优于对照组。

组别	例数	有效	无效	有效率(%)
治疗组	30	24	6	80
对照组	20	10	10	50

3.5 血清肝纤维化指标变化 见表6。

表6 两组治疗前后肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

纤维化指标		治疗前	治疗后	P
HA	治疗组	203.9 \pm 52.13	141.93 \pm 39.31**	<0.01
	对照组	200.65 \pm 54.70	195.20 \pm 47.65 [△]	
PCⅢ	治疗组	169.53 \pm 25.65	129.50 \pm 25.65**	<0.01
	对照组	167.50 \pm 33.20	159.00 \pm 37.09 [△]	
LN	治疗组	157.60 \pm 26.58	127.23 \pm 17.87**	<0.01
	对照组	156.50 \pm 31.50	150.50 \pm 23.06 [△]	
IV-C	治疗组	101.13 \pm 11.57	84.70 \pm 12.58**	<0.01
	对照组	101.25 \pm 28.63	93.95 \pm 18.60 [△]	

注:与同组治疗前比较, $\Delta P>0.05$,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3.6 中医证型与血清肝纤维化指标的相关性 见表7。

表 8 治疗组治疗前后各证型肝纤维化指标变化($\bar{x} \pm s$)

证型	例数		HA	PCⅢ	LN	IV-C
肝郁脾虚	9	治疗前	164.44 ± 26.77	149.00 ± 17.00	147.33 ± 13.30	100.44 ± 14.14
		治疗后	122.89 ± 24.37**	113.67 ± 14.63**	119.33 ± 8.99**	80.00 ± 12.55**
湿热中阻	11	治疗前	219.09 ± 46.04	183.82 ± 25.36	159.90 ± 39.20	102.27 ± 7.77
		治疗后	137.00 ± 34.65**	142.27 ± 18.40**	122.27 ± 15.81**	82.09 ± 9.45**
瘀血阻络	6	治疗前	257.33 ± 45.82	178.00 ± 18.42	168.33 ± 11.59	100.00 ± 6.05
		治疗后	190.00 ± 40.05**	151.33 ± 23.40**	148.83 ± 17.16**	95.16 ± 11.38*
肝肾阴虚	3	治疗前	172.00 ± 20.54	163.33 ± 21.74	158.67 ± 8.18	101.33 ± 10.53
		治疗后	158.00 ± 11.58 [△]	143.00 ± 14.17*	118.67 ± 2.05**	88.00 ± 14.17 [△]
脾肾阳虚	1	治疗前	167.00	165.00	157.00	101.00
		治疗后	131.00	158.00	149.00	83.00

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $\Delta P > 0.05$ 。

3.8 毒副作用 治疗组治疗前后,三大常规、心电图及肾功能均示无明显异常,仅 1 例患者首剂出现腹泻,但无呕恶及胃脘不适等消化道症状,次日续服后未再出现腹泻,考虑为个体对药物反应性差异所致,余未观察到任何毒副作用。

4 讨论

肝纤维化是多种原因所致的慢性肝病向肝硬化发展的前奏和必经阶段,肝细胞损伤是始动因素,肝星形细胞的激活是肝纤维化发生的核心环节,而肝内炎症活动性及损伤因素的持续存在则决定其不断发展^[5-7]。从中医学认识角度,认为该病致病之由多端,但由气滞渐而血瘀则是其基本的病机演变,期间又有正气虚衰与湿热、风寒、痰浊、疫毒之协同作用,使瘀中夹寒、夹热、夹湿、夹痰、夹虚,呈现纷繁错杂之病因病机。导师执简驭繁,提出“湿热瘀毒阻滞气机,正虚气郁与湿热瘀毒并存”为肝炎肝纤维化病机的学术思想。认为主病在肝,涉及脾胃,久则伤肾,所谓“不离于肝亦不止于肝”^[8],确立益气活血软坚、清解湿热瘀毒之基本治法,继而拟定益肝消癥散复方合剂,以黄芪、鳖甲为主药,《珍珠囊》云:“黄芪甘温纯阳,可益元气。”鳖甲为血肉有情之品,专入肝经血分,《本草汇言》言其“入肝,统主厥阴血分为病……厥阴血闭邪结,渐至寒热,为痞胀,为癥瘕”,两药合用,共奏益气活血软坚散结之功,辅以丹参、田三七养血活血,效专力宏;次以疏肝理气、健脾和胃之青木香、鸡内金、生山楂以及清热解毒祛湿之土茯苓、蛇舌草、虎杖、马鞭草,分别从行气消散及清利疏导而收清解之功,使瘀化结散毒解湿除;另外辅以补肾柔肝之菟丝子、干枸杞,与疏肝理气之品相合而收体用并调之功,缓缓以图之。纵观全方,将清热解毒、益气健脾、活血化瘀、滋补肝肾、祛湿散结诸法融合一起,寓攻与补、清与温、动与静、升与降、燥与润于一体,使攻而不伤正,滋而不腻邪,共奏益气活血、软坚消癥、理气健脾和胃、清解湿热瘀毒之功。现代

药理研究亦表明^[9]:黄芪、鳖甲、丹参、田三七、枸杞、菟丝子等均有抗肝纤维组织增生的作用。

从其结果来看,表 3 示,治疗组可降低 ALT、AST、GGTP、GLB,升高 ALB,提示其作用机制可能在于抑制肝脏炎症活动,修复肝细胞,改善肝功能,这些作用在动物实验中亦得到证实^[3];表 6 资料显示,治疗后,治疗组肝纤维化 4 项指标均明显降低($P < 0.01$),与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。提示:益肝消癥散有确切的抗肝纤维化作用。肝纤维化 4 项指标均是细胞外基质(ECM)的有效成分,其中 HA 是反映肝纤维化趋势的敏感指标,对判断肝纤维化的敏感性、特异性和正确性均达 90%^[10];PCⅢ是Ⅲ型胶原的前体,随肝纤维化程度加重,PCⅢ浓度递增^[11];IV-C 和 LN 均为反映基底膜转化的敏感指标^[12]。分别而言,IV-C 反映肝脏胶原合成情况^[13],而 LN 升高程度与肝脏纤维化和炎症程度呈正相关,是反映肝脏纤维增生的指标之一^[14]。4 项指标联合检测,一定程度上可以比较确切地反映肝纤维化程度。表 7 中资料表明:治疗前 4 项指标中,除 IV-C 外,余 3 项指标五证型比较,均有显著性差异($P < 0.01$)。证型间两两比较:肝郁脾虚证 HA、PCⅢ、LN 均明显低于湿热中阻与瘀血阻络证($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。提示:肝郁脾虚组患者可能处于肝纤维化形成初期,此阶段患者正气未伤,脏腑气血受损较轻,肝纤维化程度亦较轻,故三项指标呈低值。但与肝肾阴虚组无显著性差异($P > 0.05$)。瘀血阻络证中 HA 值明显高于其它各证型(脾肾阳虚组未列入统计)。HA 主要经肝脏降解,在慢性肝病时含量升高,且与肝脏损伤程度、肝纤维化活动度相关^[12],认为瘀血阻络证可能处于肝纤维化中、晚期,该阶段正气受伤,气血瘀结,脏腑功能明显受损,肝纤维化程度较深,故反映其的指标呈现高值。另外,湿热中阻证的 PCⅢ值高于瘀血阻络外的其它证型(不包括脾肾阳虚型)($P < 0.01$ 或 P

<0.05)。血清 PCⅢ值是反映肝纤维化活动性的指标^[11],考虑湿热中阻证可能居于肝纤维化的活跃期,湿热稽留可能是肝纤维化形成的重要启动因子,这与张氏报道类同^[15]。而 IV-C 值在治疗前各证型无显著性差异($P>0.05$),这与李氏^[16]报道脾肾阳虚型 IV-C 值高于其它证型,瘀血阻络证 IV-C 高于肝郁脾虚证不符。表 8 资料表明:肝郁脾虚证与湿热中阻证 4 项指标治疗后均明显下降($P<0.01$);瘀血阻络证中 HA、PCⅢ、LN 治疗后明显下降($P<0.01$),IV-C 明显下降($P<0.05$);肝肾阴虚证中仅 PCⅢ与 LN 较治疗前下降($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。说明益肝消癥散对于湿热中阻、肝郁脾虚、瘀血阻络三证型疗效较好,而脾肾阳虚型因例数太少,未作统计学处理,故该方最佳适应证型仍待进一步临床验证。综上,益肝消癥散对慢性病毒性肝炎有较好治疗效果;对慢性肝炎肝纤维化有阻逆作用;较佳治疗证型为湿热中阻、肝郁脾虚与瘀血阻络证。

本课题由于时间关系,所收集的病例数较少,观察时间短,加之研究虽采取宏观症征与微观指标相结合,但整体观察水平尚不够深入;对该方药的作用机理,虽经动物实验作部分证实,但对其在肝纤维化形成网络中多位点、多环节的作用,仍多以推测为主,有待于从细胞分子水平作进一步的证实。

参考文献

- [1]钱绍斌. 肝纤维化(肝硬化)的可逆性[J]. 中华消化杂志, 1995 (15):251
- [2]王吉耀. 关于肝纤维化研究的一些现状及展望[J]. 中华消化杂

- 志, 1998, 18(6):323
- [3]2000 年西安中华医学会传染病与寄生虫病学会. 肝病学会联合修订病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324
- [4]中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医疗效判定标准(试行)[J]. 中医杂志, 1992, 33(6):373
- [5]蔡卫民, 陈峰. 近年来肝纤维化主要新进展(上)[J]. 临床肝胆病杂志, 1998, 14(2):65
- [6]李石. 肝纤维化发生机制[J]. 中华消化杂志, 1999, 19(1):48
- [7]杨文卓, 曾民德. 肝纤维化的发生机制及病理生理[J]. 国外医学, 2000, 20(4):216
- [8]曾伟刚. 郭志远教授从五脏论治慢性肝病的经验[J]. 辽宁中医杂志, 1996(5):208
- [9]黄泰康. 常用中药成分与药理手册[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1994. 506
- [10]高峰. 细胞外间质成分与肝病关系的研究[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(22):110
- [11]Niemelao, Ristelil, Sotaniemi EA. Serum basement membrane and pattern III procollagen-related antigens in primary liver cirrhosis[J]. Hepatology, 1985(5):38
- [12]程书权, 张自富, 赵永伟. 血清 HA、PCⅢ、LN、IV-C 联合检测对慢性肝病的诊断价值探讨[J]. 中医实用内科杂志, 1999, 19(1): 30
- [13]崔东来, 姚希贤. 肝纤维化的血清学检测[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(6):683
- [14]罗瑞虹. 肝纤维化的血清学诊断[J]. 国外医学·内科学分册, 1999, 26(5):209
- [15]张俊富, 崔丽安. 慢性肝炎及肝硬化辨证分型与血清肝纤维化指标的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 1995, 5(4):20
- [16]李筠, 余为芸, 王林杰, 等. 中医证型与肝炎患者血清肝纤维化指标及肝脏病理关系的研究[J]. 新中医, 1999, 31(2):36

(收稿日期:2003-10-13)

Clinical Study on Resisting Fibrosis Caused by Chronic Hepatitis with YGXZS

TANG Binxin, LI Jinhua, HUANG Chunyuan

(Shanghai University of TCM, Shanghai 200021)

Abstract Objective: Observing the effect and side-effect of YiGanXiaoZhengSan (YGXZS) on fibrosis caused by chronic hepatitis and evaluating the anti-fibrosis impact of YGXZS, meanwhile, to study the relation between the syndrome classification and liver fibrosis indexes. Method: 50 patients with hepatic fibrosis of chronic hepatitis were divided into the treated group and the control group randomly, the treated group including 30 cases were treated with YGXZS, the efficacy was compared with that of 20 cases treated with common western medicine of protecting liver. Duration of treatment were 3 months. After treatment the serum indexes of hepatic function and hepatic fibrosis were detected. Result: The level of serum HA, PCⅢ, LN, IV-C in the treated group decreased remarkably ($P<0.01$), control group had no obvious change of these indexes ($P>0.05$). There was significant difference between the two groups ($P<0.01$). Conclusion: YGXZS can treat chronic hepatitis and delay and ease the development of hepatic fibrosis.

Key Words: Chronic hepatitis; Hepatic fibrosis; YGXZS; Anti-fibrosis; Clinical study