

• 临床论著 •

抗纤保肝汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究

梁铁军¹ 张 伟² 张才擎¹ 贾新华² 王 哲¹

内容提要 目的: 研究抗纤保肝汤的临床疗效及作用机理。方法: 慢性乙型肝炎患者 81 例, 随机分为治疗组(54 例)和对照组(27 例), 分别给予抗纤保肝汤及一般保肝药物治疗 6 个月, 观察两组患者治疗前后血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(G-Ⅳ)、层粘蛋白(LN)、转化生长因子 β_1 (TGF β_1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平, 肝功能变化及肝脏病理组织改变。结果: 治疗组临床各症状缓解率明显优于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组患者血清 HA、PCⅢ、G-Ⅳ、LN、TGF β_1 、TNF- α 显著下降, 肝功能明显改善, 与对照组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 肝脏活组织病理检查证实肝纤维组织减少。结论: 抗纤保肝汤具有显著抗肝纤维化作用。

关键词 抗纤保肝汤 肝纤维化 肝活检

Clinical Study on Treatment of Liver Fibrosis in Patients of Hepatitis B by Kangxian Baogan Decoction LIANG Tie-jun, ZHANG Wei, ZHANG Cai-qing, et al *Shandong Provincial Hospital, Jinan (250021)*

Objective: To explore the clinical effect and therapeutic mechanism of Kangxian Baogan Decoction (KXBGD) on liver fibrosis caused by chronic hepatitis B. **Methods:** Eighty-one patients with chronic hepatitis B were divided into two groups randomly. The 54 patients in the treated group were treated by KXBGD and the 27 patients in the control group were treated by conventional liver protecting treatment. Serum levels of hyaluronic acid (HA), procollagen type III (PCⅢ), collagen type IV (G-Ⅳ), laminin (LN), transforming growth factor β_1 (TGF β_1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured before and after treatment, meanwhile, liver function and pathological changes of liver tissues were observed. **Results:** The total effective rate in the treated group was significantly higher than that in the control group. Serum levels of HA, PCⅢ, G-Ⅳ, LN, TGF β_1 and TNF- α in the treated group obviously reduced after treatment, and the liver function got better with significant difference as compared with those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Pathological examination of liver biopsy showed that the fibrous tissue in the liver reduced. **Conclusion:** KXBGD has a definite effect of anti-liver fibrosis.

Key words Kangxian Baogan Decoction, liver fibrosis, liver biopsy

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展的共同通道, 终止或逆转肝纤维化是治疗各种慢性肝病的关键, 我们用抗纤保肝汤治疗肝纤维化, 取得明显效果, 现报告如下。

临 床 资 料

按照慢性肝炎诊断标准及病理筛选标准⁽¹⁾, 从 1999~2001 年间来我院住院的 362 例慢性乙型肝炎

患者中选择 81 例患者行肝活检, 随机(应用随机数字表, 0~53 入治疗组, 54~80 入对照组, 大于 80 的舍去)分成两组, 治疗组 54 例, 男 39 例, 女 15 例; 年龄 21~69 岁, 平均(45.3±8.2)岁; 病程 5~20 年, 平均(9.2±5.4)年; 肝纤维化严重程度(S): S₁ 期 14 例, S₂ 期 22 例, S₃ 期 13 例, S₄ 期 5 例; 血清 HBsAg 阳性者 46 例, HBV-DNA 阳性者 8 例。对照组 27 例, 男 19 例, 女 8 例; 年龄 23~71 岁, 平均(47.2±9.1)岁; 病程 7~22 年, 平均(9.8±6.1)年; 肝纤维化严重程度(S): S₁ 期 8 例, S₂ 期 10 例, S₃ 期 6 例, S₄ 期 3 例; 血清 HBsAg 阳性者 19 例, HBV-DNA 阳性者 6 例, 抗

1. 山东省立医院(济南 250021); 2. 山东中医药大学附属医院

HBcIgM 阳性者 2 例。两组患者性别、年龄、病情及病程经统计学处理差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组用抗纤保肝汤进行治疗,该方由丹参 20g 桃仁 20g 当归 20g 赤芍 20g 柴胡 20g 鳖甲 20g 黄芪 20g 鸡血藤 15g 水飞蓟 15g 苦豆子 15g 生地 10g 甘草 10g 组成。每日 1 剂,水煎,分 2 次服;对照组给予维生素 C、肝泰乐等一般保肝药物治疗。两组均以 0.5 年为 1 个疗程。

2 观察指标

2.1 血清学检查 肝功能〔丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)〕、总胆红素(TBIL)、肾功能检查。血清透明质酸(HA)、Ⅱ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(G-Ⅳ)、层粘蛋白(LN)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量测定,采用放免分析法(PIA,试剂盒由海军医学研究所提供)。血清转化生长因子 β_1 (TGF β_1)含量测定,采用酶联免疫吸附法(ELISA,试剂盒由深圳晶生公司提供)。

2.2 肝脏病理 经皮肝脏穿刺活组织检查术(1秒法)采集肝组织,石蜡包埋后连续切片,分别行常规 HE 染色、胶原纤维 Masson 染色、网状纤维 Gomori 氏法染色、T 细胞、B 细胞、Kupffer 细胞、 α -平滑肌抗原(α -SMA)免疫组化染色观察肝脏病变,并参考 Knodell 炎症计分及 Chevallire 肝纤维化计分方法⁽²⁾对每例患者的肝组织统一进行评分。

3 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验。

结 果

1 临床症状缓解率 治疗组:乏力 89.8%(44/49 例)、厌食 80.6%(25/31 例)、腹胀 79.3%(23/29 例)、尿黄 81.0%(17/21 例)、便溏 75%(12/16 例)、肝区不适 80.8%(38/47 例);对照组依次为 70.8%(17/24 例)、52.9%(9/17 例)、50%(8/16 例)、45.4%(5/11 例)、28.6%(2/7 例)、58.3%(14/24 例)。治疗组

临床各症状缓解率与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

2 肝功能及 TBIL 变化 见表 1。治疗组治疗后血 ALT、AST、TBIL 较治疗前下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),ALB 较治疗前升高($P < 0.05$),与对照组治疗后比较,差异有显著性($P < 0.05$);对照组治疗前后血 ALT、AST、TBIL、ALB 改变不明显($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后肝功能及 TBIL 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)
治疗	124.70 \pm 60.42	120.24 \pm 58.33	33.12 \pm 16.72	32.62 \pm 6.76
(54)后	90.31 \pm 40.52** Δ	95.21 \pm 48.74* Δ	25.23 \pm 12.44*	36.26 \pm 7.84* Δ
对照	130.11 \pm 62.72	136.27 \pm 30.32	32.27 \pm 17.24	33.10 \pm 6.32
(27)后	116.12 \pm 51.32	120.52 \pm 50.36	28.26 \pm 13.45	32.21 \pm 7.17

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$;()内数据为例数

3 肝脏病理组织的改变情况 见表 2。治疗组治疗后肝脏组织炎症计分及纤维化计分较治疗前下降($P < 0.05$),且与对照组治疗后比较,差异有显著性($P < 0.05$);对照组治疗前后变化不显著($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后肝脏组织炎症及纤维化计分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	炎症计分	纤维化计分
治疗	54	8.16 \pm 4.72	8.43 \pm 6.29
治后	54	6.28 \pm 3.46* Δ	5.84 \pm 5.23* Δ
对照	27	8.23 \pm 4.23	8.27 \pm 6.12
治后	27	8.10 \pm 3.74	8.49 \pm 5.76

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 血清肝纤维化指标变化 见表 3。治疗组各项指标较治疗前下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且与对照组治疗后比较,差异有显著性($P < 0.05$)。对照组治疗前后各指标变化不显著。

治疗组治疗后肝脏组织活检与治疗前对比表明:肝内沉积的纤维组织明显减少,肝小叶纤维隔变细变窄,假小叶变的不典型,肝细胞变性有不同程度减轻,碎屑样坏死及桥接坏死明显改善,可见新生肝细胞(见图 1~4)。对照组治疗前后肝脏病理组织无明显变化。

5 不良反应 经抗纤保肝汤治疗 0.5 年,所有患者肾功能检查与治疗前比较无明显变化,也未发现其他不良反应。

表 3 两组治疗前后血清肝纤维化指标测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HA	PCⅢ	G-Ⅳ (μ g/L)	LN	TGF β_1	TNF- α (pg/L)
治疗	54	301.43 \pm 135.74	187.51 \pm 73.22	106.33 \pm 34.21	121.14 \pm 27.73	160.23 \pm 34.72	96.32 \pm 38.43
治后	54	180.21 \pm 110.33** Δ	155.01 \pm 67.74* Δ	91.24 \pm 27.63* Δ	97.71 \pm 23.52** Δ	145.41 \pm 32.63* Δ	79.82 \pm 29.27* Δ
对照	27	292.42 \pm 136.32	197.27 \pm 76.43	110.23 \pm 29.76	129.23 \pm 26.23	169.41 \pm 35.83	100.43 \pm 36.25
治后	27	240.23 \pm 113.62	188.15 \pm 66.93	105.16 \pm 28.24	110.15 \pm 24.35	161.36 \pm 33.91	94.35 \pm 30.52

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

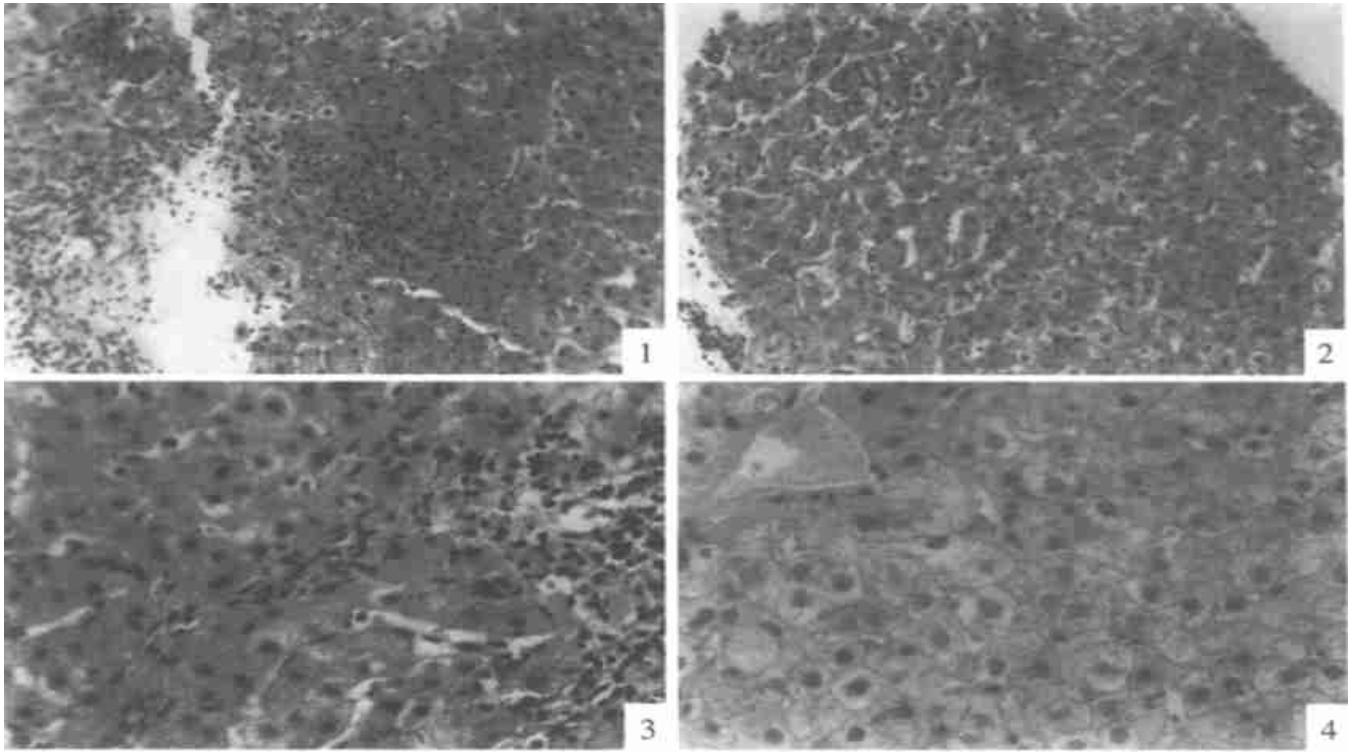


图 1 治疗前肝组织汇管区扩大,肝小叶间纤维组织增生,纤维间隔增宽,大量炎细胞浸润,小叶界板破坏,呈碎屑样坏死及桥状变性坏死;HE×200 图 2 抗纤保肝汤治疗后肝小叶间纤维组织增生明显减轻,碎屑样坏死明显改善,炎细胞浸润明显减轻;HE×200 图 3 治疗前肝小叶间纤维组织增生,纤维间隔增宽,肝细胞核溶解,小叶界板不整齐,炎细胞浸润;HE×400 图 4 抗纤保肝汤治疗后肝小叶间纤维组织不明显,肝细胞基本正常,炎细胞浸润基本消失;HE×400

讨 论

肝纤维化是各种慢性肝病的病理改变,是发展至肝硬化的必经阶段,早期阻断和逆转肝纤维化,是防治肝炎后肝硬化的关键。肝纤维化的中医学病机主要是瘀血内蕴,痰瘀互结,治疗以活血化瘀为主,兼以益气养血柔肝、滋补肝肾。中医药治疗肝纤维化有良好疗效^[3]。血清中 HA、PC III、G-IV、LN、TGFβ₁、TNF-α 是判断肝纤维化和肝内炎症的有效指标。本研究表明抗纤保肝汤可显著降低上述肝纤维化指标,肝脏病理组织学分析也见肝纤维化及炎症计分明显降低,部分患者治疗后肝小叶的纤维间隔变细变窄,甚至已形成假小叶的早期肝硬化结节消失,表明抗纤保肝汤可明显减轻乃至逆转肝纤维化。现代药理研究表明:丹参、桃仁、赤芍可显著抑制肝星状细胞(HSC)的活化与增殖,抑制HSC的细胞外基质(ECM)的生成^[4];柴胡、黄芪可显著抑制细胞I型胶原蛋白生成及mRNA表达,促进正常及急性损伤肝细胞的DNA合成及ALB生成量,降低慢性损伤肝细胞异常增多的ALT、AST活性,

促进慢性损伤肝细胞功能向正常转化;鳖甲、水飞蓟、苦豆子、甘草能抑制纤维增生刺激因子,抑制枯否氏细胞(KC)旁分泌和HSC自分泌激活HSC的途径,抑制活化的KC及HSC的血管内皮生长因子生成,从而抑制肝窦毛细血管化^[5]。因此,本方可能从多环节、多层次、多靶点抗肝纤维化,是治疗肝纤维化的有效药物。

参 考 文 献

1. 病毒性肝炎诊断标准. 中华传染病杂志 1995; 13(4): 242—247.
2. 王泰龄, 王宝恩, 张怀宏, 等. 中药复方制剂对慢性肝炎肝纤维化治疗作用的病理研究. 胃肠病学和肝脏病学杂志 1998; 14(7): 36—38.
3. 沈吉云, 李大斌, 杨国平. 活血化瘀治疗肝纤维化概况. 辽宁中医杂志 1999; 26(11): 529—530.
4. 王宝恩. 肝纤维化的中医中药治疗. 中华肝脏病杂志 2001; 9(2): 120—121.
5. 孙永红, 任利, 张书文, 等. 中药抗肝纤维化临床研究概况. 国医论坛 1999; 14(6): 46—48.

(收稿: 2001-12-14 修回: 2002-02-03)