

## 临床研究

## 小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究

陈丹丹<sup>1,2</sup> 龚作炯<sup>1</sup>

(1. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060; 2. 湖北省荆门市第一人民医院, 湖北 荆门 448000)

【摘要】 目的 观察小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法 将不使用任何抗病毒药物、免疫调节剂和其他抗肝纤维化治疗药物, 仅予以常规护肝治疗的 120 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分为对照组(A 组)、大黄䗪虫丸组(B 组)和小柴胡汤组(C 组) 3 组均治疗 4 个月, 治疗前后分别检测其肝功能、肝纤维化指标及乙肝病毒标志物等。结果 3 组肝功能和血清肝纤维化指标均有明显改善, 但 C 组改善更明显, C 组乙肝病毒标志物、乙肝病毒复制转阴率也优于 A 组、B 组。结论 小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效确切。

【关键词】 小柴胡汤; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化

【中图分类号】 R0512.62

【文献标识码】 B

【文章编号】 1008-8849(2011)31-3928-03

肝纤维化(HF)是指肝脏纤维结缔组织的过度沉积, 是纤维增生和分解不平衡的结果, 是慢性肝炎向肝硬化发展的可逆阶段<sup>[1]</sup>。阻断和延缓肝纤维化的发展是治疗慢性肝病的重要策略。最新研究发现肝纤维化甚至早期肝硬化都是可以逆转的, 因而促进了抗肝纤维化药物的研究。临床上西药抗病毒治疗肝纤维化能有效地抑制病毒复制, 促使肝病患者长期缓解, 但 HBeAg 甚至 HBsAg 血清阴转不等于治愈; 对慢性 HBV 感染者采用单纯抗病毒治疗不能达到最终目的; 加之 IFN- $\gamma$  应答率低、不良反应大、核苷酸类似物停用后易迅速复发, 均是西药治疗肝纤维化的缺点。中医学注重整体观念和辨证论治, 其主要优势是抗纤维化及以活血化瘀为主的整体治疗, 在提高疗效、减少复发或改善症状等方面有独到之处, 体现了中医药在抗肝纤维化方面的优势<sup>[2]</sup>。笔者用中药制剂小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者 40 例, 疗效较好, 现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月—2010 年 12 月在武汉大学人民医院感染科就诊患者 120 例, 均符合下列条件<sup>[3]</sup>: ①血清乙肝标志物中(HBsAg、抗-HBe、HBeAg、抗-HBe、HBV-DNA)有 2 项以上阳性。②B 超检查肝实质回声异常, 门静脉主干内径增宽、血流速度减慢, 肝内管系走行扭曲及脾肿大。③血清肝纤维化指标中透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、层黏蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII)有 2 项以上异常或经肝穿刺病理学检查证实有肝纤维化。④排除合并丙、丁型病毒性肝炎者和合并先天性、酒精性、免疫性、药物性肝炎者, 排除高血压、糖尿病、肾脏疾病等可能对肝纤维化指标有影响的疾患。⑤治疗前 3 个月未进行抗病毒治疗或使用抗纤维化的药物。随机分为 3 组: A 组 40 例, 男 18 例, 女 22 例; 年龄 22~58 岁, 平均 42.3 岁; 病程 6 个月~8 a。B 组 40 例, 男 25 例, 女 15 例; 年龄 23~56 岁, 平均 39.5 岁; 病程 8 个月~9 a。C 组 40 例, 男 21 例, 女 19 例; 年龄 20~59 岁, 平均 41.2 岁; 病程 9 个月~10 a。3 组一般资料经统计学处理均无显著性差异( $P$  均  $>0.05$ ), 具有可比性。

1.2 治疗方法 3 组均不使用任何抗病毒药、免疫调节剂和其他抗肝纤维化治疗药物。在此基础上, A 组仅予以常规护肝治疗; B 组在常规护肝治疗的基础上予以大黄䗪虫丸 3.0 g/次, 每日 2 次口服。C 组在常规护肝治疗的基础上予以小柴胡汤浓缩煎剂口服, 方药组成: 柴胡 15 g、黄芩 9 g、半夏 9 g、生姜 9 g、炙甘草 9 g、大枣 12 g、人参 9 g, 每日 1 剂, 水煎分早、晚 2 次温服。3 组均以 4 个月治疗为观察期限。

1.3 观察指标 治疗前后分别检测以下指标: ①肝功能, 包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB); ②肝纤维化指标(HA、LN、PCIII、IV-C); ③不良反应; ④HBV 标志物和 HBV-DNA。

1.4 统计学处理 将所得资料进行整理, 用 Excel 建立数据库, 采用 SPSS 13.0 软件分析, 组间资料比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

2.1 治疗前后肝功能比较 3 组治疗后 ALT、AST、TBil 均较治疗前明显改善( $P$  均  $<0.05$ ), 其中 C 组效果最为明显; 但治疗后 3 组患者 ALB 及 GLB 均未见明显好转。见表 1。

2.2 治疗前后肝纤维化指标比较 B 组、C 组均较治疗前好转( $P$  均  $<0.05$ ), C 组效果优于 B 组。见表 2。

2.3 治疗后 HBV 标志物和 HBV-DNA 变化 C 组治疗后 HBsAg 阴转 0 例, HBeAg 阴转 25 例, HBV-DNA 阴转 14 例; B 组治疗后 HBsAg 阴转 0 例, HBeAg 阴转 8 例, HBV-DNA 阴转 4 例; A 组治疗后 HBsAg 阴转 0 例, HBeAg 阴转 1 例, HBV-DNA 阴转 0 例。C 组 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转情况明显优于 B 组和 A 组( $P$  均  $<0.05$ )。

2.4 不良反应 A 组治疗后有 1 例出现恶心, 2 例出现头昏、睡眠障碍, 不良反应发生率为 8%; B 组治疗后有 2 例出现腹胀、腹泻, 1 例出现恶心, 1 例出现睡眠障碍, 不良反应发生率为 10%; C 组治疗后未见明显不良反应, 不良反应发生率为 0%。

表1 3组治疗前后肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	ALT/( IU/L)	AST/( IU/L)	TBil/( $\mu$ mol/L)	ALB/( g/L)	GLB/( g/L)
C组	40	治疗前	148.34 $\pm$ 76.05	166.52 $\pm$ 12.98	72.28 $\pm$ 12.59	31.03 $\pm$ 8.35	33.15 $\pm$ 5.21
		治疗后	62.25 $\pm$ 36.25 <sup>①</sup>	79.08 $\pm$ 27.45 <sup>①</sup>	29.19 $\pm$ 15.42 <sup>①</sup>	31.07 $\pm$ 2.58	32.18 $\pm$ 3.20
B组	40	治疗前	149.04 $\pm$ 68.09	172.22 $\pm$ 23.56	69.38 $\pm$ 30.80	33.11 $\pm$ 4.25	35.38 $\pm$ 4.27
		治疗后	120.24 $\pm$ 31.31 <sup>①②</sup>	131.35 $\pm$ 30.25 <sup>①②</sup>	49.65 $\pm$ 23.65 <sup>①②</sup>	32.06 $\pm$ 4.12	34.25 $\pm$ 6.31
A组	40	治疗前	138.86 $\pm$ 76.35	168.39 $\pm$ 19.31	69.23 $\pm$ 31.25	32.86 $\pm$ 4.21	34.26 $\pm$ 5.691
		治疗后	112.35 $\pm$ 38.34 <sup>①②</sup>	143.22 $\pm$ 16.56 <sup>①②</sup>	51.47 $\pm$ 32.66 <sup>①②</sup>	32.25 $\pm$ 4.16	33.96 $\pm$ 6.21

注: ①与本组治疗前比较  $P < 0.05$ ; ②与C组治疗后比较  $P < 0.05$ 。

表2 3组治疗前后血清肝纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$   $\mu$ g/L)

组别	n	时间	HA	LN	PCⅢ	Ⅳ - C
C组	40	治疗前	441.42 $\pm$ 148.52	174.5 $\pm$ 60.31	150.38 $\pm$ 77.82	221.29 $\pm$ 116.30
		治疗后	159.63 $\pm$ 87.20 <sup>①</sup>	101.62 $\pm$ 44.25 <sup>①</sup>	87.29 $\pm$ 39.86 <sup>①</sup>	113.15 $\pm$ 50.23 <sup>①</sup>
B组	40	治疗前	432.28 $\pm$ 145.61	181.37 $\pm$ 69.83	139.12 $\pm$ 66.02	216.21 $\pm$ 127.82
		治疗后	272.33 $\pm$ 122.25 <sup>①②</sup>	144.29 $\pm$ 55.24 <sup>①②</sup>	103.1 $\pm$ 47.60 <sup>①②</sup>	170.07 $\pm$ 116.89 <sup>①②</sup>
A组	40	治疗前	420.31 $\pm$ 143.65	179.32 $\pm$ 65.28	145.26 $\pm$ 71.89	220.09 $\pm$ 117.21
		治疗后	395.31 $\pm$ 129.22 <sup>②</sup>	172.15 $\pm$ 61.38 <sup>②</sup>	143.56 $\pm$ 70.35 <sup>②</sup>	209.30 $\pm$ 115.24 <sup>②</sup>

注: ①与本组治疗前比较  $P < 0.05$ ; ②与C组比较  $P < 0.05$ 。

为0。C组不良反应发生率明显低于A组和B组( $P < 0.05$ )。

3 讨 论

我国慢性肝病中以慢性乙型肝炎最多,这类肝炎因肝炎病毒复制,刺激了人体的免疫系统,造成免疫淋巴细胞在清除病毒时误伤肝细胞,产生肝脏内炎症,诱导了纤维组织增生,导致肝纤维化。随着疾病进展,肝纤维化可导致肝衰竭及门脉高压性大出血,威胁生命。肝纤维化是肝硬化的前期病变、是可逆的,而肝硬化是肝纤维化进一步发展的结果,是不可逆的,并且早期肝纤维化是可以通过药物逆转的<sup>[4]</sup>。因此,对HBV携带者进行早期有效干预对减轻炎症活动、阻断或延缓肝纤维化的发展具有重要意义。

小柴胡汤是传统的保肝名方,其主要成分是柴胡、黄芩、人参、半夏、炙甘草、生姜、大枣,加用丹参、黄芪,具有疏肝和胃、补气健脾作用。本研究结果表明,在予以常规护肝治疗后患者肝功能中ALT、AST、TBil有明显好转,其中小柴胡汤这一作用最佳;但3组治疗后ALB、GLB水平均无明显改变。在改善患者肝纤维化指标方面,小柴胡汤组及大黄䭩虫丸组作用明显,且小柴胡汤组效果优于大黄䭩虫丸组;常规护肝组在改善患者纤维化方面无明显作用。小柴胡汤组乙肝表面标志物转阴率明显高于大黄䭩虫丸组及对照组。以上结果与文献[5-6]报道一致。

在抑制肝纤维化研究方面发现,小柴胡汤能显著升高血浆支链氨基酸与芳香族氨基酸的比值,降低血清转氨酶,证实该方有显著的防治肝纤维化的作用<sup>[7]</sup>。张琪等<sup>[8]</sup>研究表明,肝纤维化发生时,I、Ⅲ型胶原含量显著增高,小柴胡汤能减轻大鼠肝纤维化及CCl<sub>4</sub>所致肝细胞变性坏死的程度,下调I、Ⅲ型胶原的表达。现有研究表明小柴胡汤抗肝纤维化的

机制在于抑制肝星形细胞激活、肝内胶原的合成及肝内型前胶原mRNA的表达<sup>[9-10]</sup>。小柴胡汤可降低血小板源生长因子(PDGF)、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )的活性,而这两种因子是参与肝纤维化形成的重要细胞因子<sup>[11-13]</sup>。怡悦<sup>[14]</sup>认为小柴胡汤抑制肝纤维化作用与肝细胞损害抑制作用及伊东细胞生成胶原抑制作用的参与有关。

本研究结果显示,小柴胡汤可显著改善肝功能及肝纤维化指标,乙肝病毒标志物及HBV-DNA阴转率较高,表明小柴胡汤能减轻甚至逆转肝纤维化,并具有不良反应少、使用安全等优点,值得临床进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 马峥,江一平,李娅娅,等.慢性肝炎肝纤维化的中医药治疗现状[J].江西中医药,2010,41(2):67-70  
[2] 王辉.中医治疗肝纤维化的临床研究进展[J].实用肝脏病杂志,2004,7(4):243-245  
[3] 陈潇潇,陆伦根.肝纤维化的临床研究进展[J].肝脏,2008,13(4):338-340  
[4] 沈雁冰,郑纯梅.早期肝纤维化药物治疗的现状与展望[J].临床肝胆病杂志,2008,24(1):73-75  
[5] 刘燕.抗肝炎中药研究概况[J].新疆医科大学学报,2005,28(7):686-687  
[6] Chiang LC,NS LT,Liu LT,et al. Cytotoxicity and anti-hepatitis Brims activities of saikosaponins from Bupleurum species[J]. Planta Med,2003,69(8):705-709  
[7] 帅峰.中药小柴胡汤对肝纤维化大鼠MMPs与TIMPs mRNA的影响[J].安徽医药,2009,13(2):139-141  
[8] 张琪,田宇彬.小柴胡汤对实验性肝纤维化模型大鼠肝组织中I、Ⅲ型胶原表达干预研究[J].山东中医药大学学报,2005,29(6):316-318

# 解剖型锁定钢板治疗不稳定型桡骨远端骨折疗效观察

朱 辉 袁 锋 俞光荣

( 同济大学附属同济医院 ,上海 200065)

【摘要】 目的 探讨解剖型锁定钢板治疗不稳定型桡骨远端骨折的临床疗效。方法 35 例( 36 侧) 不稳定型桡骨远端骨折患者应用解剖型桡骨远端掌侧锁定钢板治疗。结果 30 例患者获得随访 ,随访时间为 6 ~ 15 个月 ,平均 8.4 个月。X 线片示所有患者骨折达到骨性愈合 ,无术后感染、内固定松动、背侧肌腱激惹、正中神经刺激症状发生。患者腕关节活动度平均为背伸 57° ,掌屈 63° ,旋前 70° ,旋后 75°。根据 Sarmiento 改良的 Garland&Werley 评分方法评定疗效:优 15 侧 ,良 12 侧 ,可 4 侧 ,优良率为 87%。结论 解剖型掌侧锁定钢板为多种类型的桡骨远端骨折提供了一种新的特别的内固定选择 ,且骨折复位、固定满意 ,患者腕关节功能预后良好。

【关键词】 桡骨骨折; 骨折固定术; 内固定器; 解剖型掌侧锁定钢板

【中图分类号】 R683.41

【文献标识码】 B

【文章编号】 1008 - 8849( 2011) 31 - 3930 - 03

桡骨远端骨折是全身最常见的骨折之一 ,其发生率约占急诊骨折患者的 17%<sup>[1]</sup>。随着高能量损伤的增多 ,50% 以上桡骨远端骨折累及下尺桡关节( DRUJ) 和桡腕关节面<sup>[2]</sup>。近年来 ,随着社会发展和人们生活水平的提高 ,桡骨远端骨折逐渐受到医患双方的普遍重视 ,尤其是涉及桡骨远端关节面的骨折 ,治疗不当易出现肢体短缩、腕关节畸形、功能障碍、创伤性关节炎及腕管综合征等并发症。目前对于不稳定型桡骨远端骨折多主张手术治疗 ,三柱生物学理论<sup>[3]</sup>的提出和锁定钢板的应用 ,为桡骨远端骨折的手术治疗带来了全新的观念。2009 年 7 月—2010 年 8 月 ,笔者应用强生公司生产的解剖型桡骨远端掌侧锁定钢板治疗不稳定型桡骨远端骨折患者 35 例 ,现分析报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 本组 35 例共 36 侧骨折( 1 例为双侧骨折) ,左腕 15 侧 ,右腕 21 侧;男 19 例 ,女 16 例;年龄 27 ~ 81 岁 ,平均 52 岁;致伤原因:摔伤 21 侧 ,高处坠落伤 7 侧 ,交通伤 5 侧 ,运动相关损伤 3 侧。根据腕关节正、侧位 X 线片和三维 CT 将骨折按 AO/ASIF 分型: A 型 12 侧( A2 型 3 侧 ,A3 型 9 侧) ,B 型 5 侧( B1 型 1 侧 ,B2 型 2 侧 ,B3 型 2 侧) ,C 型 19 侧( C1 型 11 侧 ,C2 型 6 侧 ,C3 型 2 侧) 。均为新鲜骨折 ,受伤至手术时间 1 ~ 12 d ,平均 3 d。

1.2 手术方法 手术在臂丛麻醉或全身麻醉下进行。患者取仰卧位 ,患肢外展置于手术附台上 ,上臂扎止血带。取前臂远端 Henry 切口 ,显露深面的旋前方肌和桡骨远端裸区。近

旋前方肌桡侧止点处 ,行“L”形切开。根据骨折类型 ,确定桡骨远端的显露范围 ,一般不在掌侧行腕关节切开探查。向尺侧显露掌侧月骨关节面和乙状切迹。如果桡骨茎突骨折块存在移位 ,可向桡背侧行骨膜下剥离 ,协助复位上述骨折块。复位复杂关节内骨折的顺序为: 从掌侧月骨关节面开始 ,向桡侧、背侧扩展 ,其中桡骨掌面尺侧角( 掌侧乙状切迹) 的对合对 DRUJ 的解剖尤为重要。此部分骨折块容易受到韧带和关节囊等结构的牵拉而发生旋转 ,可抬起并复位关节内压缩的骨折块 ,通过轴向牵引、向掌侧按压掌骨、尺偏腕关节等方法间接复位。C 臂机确认复位后 ,克氏针临时固定维持骨折复位。选取适当长度的解剖型锁定钢板 ,置入时尽量使解剖型锁定钢板靠近桡骨远端软骨下骨。C 臂机确认钢板位置良好后 ,由远端尺侧角开始 ,首先固定位于中柱的月骨关节面骨折块 ,然后依次置入其他螺钉。骨折越复杂 ,所需的锁定螺钉数量越多<sup>[4]</sup>。为防止远端锁定螺钉突破背侧骨皮质 ,选用较实际测量值短 2 mm 的锁定螺钉。如果干骺端向背侧成角难于矫正 ,可先复位关节面骨折块 ,将钢板远端先固定于远端骨块上 ,然后于钢板干部椭圆孔内置入皮质骨螺钉 ,利用解剖型锁定钢板本身的弧度矫正背侧成角。分别于标准侧位和 20° 斜位下 ,经 C 臂机确认螺钉未进入腕关节。骨折固定后 ,通过检查前臂置于旋前、旋后位时 DRUJ 的活动度 ,判断 DRUJ 的稳定性。对于大多数 DRUJ 在旋前、旋后、中立位均存在不稳定且合并尺骨茎突基底部骨折的患者 ,可通过固定尺骨茎突而达到恢复稳定性的目的。对于极少数骨折固定后仍残留

[9] 田宇彬 ,帅峰 ,孙桂荣 ,等. 小柴胡汤对实验性肝纤维化大鼠 TIMP - 1 mRNA 表达的影响 [J]. 青岛大学医学院学报 ,2004 ,40( 3) : 224 - 226

[10] Liu J ,Manheimer E ,Tsutani K ,et al. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochran hepatobiliary systematic review of randomized trials [J]. Am J Gastroenterol 2003 98: 538 - 544

[11] Ono M ,Miyamura M ,Kyotani S ,et al. Effect of Sho-saiko-to extract on HGF and TGF - beta levers of intraorgans in liver injured rats after

partial hepatectomy [J]. J Pharm Pharmacol 2000 52: 111 - 118

[12] 周光德 ,赵景明. 细胞外基质在肝内代谢与肝纤维化形成 [J]. 世界华人消化杂志 2002 ,10( 1) : 57 - 59

[13] Iredale JP. Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver fibrosis [J]. Int J Biochem Cell Biol 1997 29: 43 - 54

[14] 怡悦. 小柴胡汤对猪血清诱发大鼠肝纤维化模型的抑制作用 [J]. 国外医学中医中药分册 ,1999 21( 4) : 24

【收稿日期】 2011 - 04 - 05