

小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 110 例

陈丹丹^{1,2}, 龚作炯^{1*}

(¹ 武汉大学人民医院感染科 湖北 武汉 430060; ² 荆门市第一人民医院感染科 湖北 荆门 448000)

肝纤维化是慢性肝炎向肝硬化发展的可逆阶段^[1]。随着疾病进展可导致肝衰竭及门脉高压性大出血,威胁生命。中医药在提高疗效、减少复发或改善症状等方面有独到之处^[2]。我科用中药制剂小柴胡汤治疗肝纤维化取得较好疗效,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

我科 009 年 1 月-2010 年 1 月慢性乙型肝炎肝纤维化患者 110 例,男 61 例,女 49 例,年龄 20~59 岁,平均 41 岁,病程 6 月~10 年,常规护肝治疗后随机分为:对照组、大黄蛰虫丸组和小柴胡汤组。3 组一般资料经统计学处理无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。排除高血压、糖尿病、肾脏疾病,治疗前 3

个月未抗病毒治疗或使用抗纤维化的药物^[3]。

1.2 方法

大黄蛰虫丸组予以大黄蛰虫丸(3.0g/次,2 次/d)。小柴胡汤组予以小柴胡汤浓缩煎剂(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,水煎,1 剂/d,早、晚温服)。疗程 4 月。

治疗前后分别检测:(1)肝功能:丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶(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)HBV 标志物:HBV-DNA。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件分析,组间资料比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

表 1 三组治疗前后肝功能的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(mmol/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)
小柴胡汤组	36	治疗前	150.34 ± 77.05	166.52 ± 12.98	72.28 ± 12.59	31.03 ± 8.35	33.15 ± 5.21
		治疗后	63.31 ± 38.15 ^{▲*}	79.08 ± 27.45 ^{▲*}	29.19 ± 15.42 ^{▲*}	31.07 ± 2.58	32.18 ± 3.20
大黄蛰虫丸组	38	治疗前	159.04 ± 70.09	172.22 ± 23.56	69.38 ± 30.80	33.11 ± 4.25	35.38 ± 4.27
		治疗后	110.24 ± 30.12 [▲]	131.35 ± 30.25 [▲]	49.65 ± 23.65 [▲]	32.06 ± 4.12	34.25 ± 6.31
对照组	36	治疗前	148.26 ± 78.54	168.39 ± 19.31	69.23 ± 31.25	32.86 ± 4.21	34.26 ± 5.69
		治疗后	109.35 ± 45.26 [▲]	143.22 ± 16.56 [▲]	51.47 ± 32.66 [▲]	32.25 ± 4.16	33.96 ± 6.21

注:与各组治疗前比较,▲ $P<0.05$;与对照组、大黄蛰虫丸组治疗后比较,* $P<0.05$

表 2 三组治疗前后血清肝纤维化指标的变化($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>		HA	LN	PCⅢ	IV-C
小柴胡汤组	36	治疗前	441.42 ± 148.52	174.5 ± 60.31	150.38 ± 77.82	221.29 ± 116.30
		治疗后	159.63 ± 87.20 ^{▲*}	101.62 ± 44.25 ^{▲*}	87.29 ± 39.86 ^{▲*}	113.15 ± 50.23 ^{▲*}
大黄蛰虫丸组	38	治疗前	432.28 ± 145.61	181.37 ± 69.83	139.12 ± 66.02	216.21 ± 127.82
		治疗后	272.33 ± 122.25 [▲]	144.29 ± 55.24 [▲]	103.1 ± 47.60 [▲]	170.07 ± 116.89 [▲]
对照组	36	治疗前	420.31 ± 143.65	179.32 ± 65.28	145.26 ± 71.89	220.09 ± 117.21
		治疗后	395.31 ± 129.22	172.15 ± 61.38	143.56 ± 70.35	209.30 ± 115.24

注:与各组治疗前比较,▲ $P<0.05$;与对照组、大黄蛰虫丸组治疗后比较,* $P<0.05$

2 结果

2.1 肝功能变化

3 组患者肝功能 ALB 及 GLB 无明显变化,ALT、

AST、TBIL 均较治疗前明显改善($P<0.05$),其中小柴胡汤组效果最为明显($P<0.05$),见表 1。

2.2 肝纤维化指标变化

对照组治疗前后肝纤维化指标无明显变化($P>0.05$)。大黄蛰虫丸组和小柴胡汤组均较治疗前好转($P<0.05$),其中小柴胡汤组效果较大黄蛰虫

* [通讯作者] 龚作炯,医学博士,博士后。主任医师、教授、博士生导师。

丸组为佳($P < 0.05$) ,见表2。

2.3 HBV 标志物变化

3组治疗后 HBsAg 阴转率均为0例, HBeAg 阴转率及 HBV-DNA 阴转率小柴胡汤组(25例和14例)明显优于大黄蛰虫丸组(8例和4例)和对照组(1例和0例)($P < 0.05$)。

2.4 不良反应

对照组1例出现恶心,2例出现头昏、睡眠障碍;大黄蛰虫丸组2例出现腹胀、腹泻,1例出现恶心,1例出现睡眠障碍;小柴胡汤组中在治疗后未见明显不良反应。

3 讨论

慢性乙型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,致使肝纤维化。肝纤维化是肝硬化的前期病变,可以通过药物逆转^[4],而肝硬化是肝纤维化进一步发展的结果,不可逆。对 HBV 携带者,早期有效干预可减轻炎症活动,阻断或延缓肝纤维化的发展。

小柴胡汤是传统的保肝药物,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,小柴胡汤组 ALT、AST、TBIL,肝纤维化指标改善程度和乙肝表面标志物转阴率明显优于大黄蛰虫丸组及对照组($P < 0.05$),与国内外报道一致^[5-6]。

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,防治肝纤维化的作用显著^[7]。马跃荣等^[8]观察了小柴胡汤对 iP 二甲基亚硝基胺和猪血清所致的两种实验性鼠肝纤维化模型的抗纤维化作用,结果显示小柴胡汤可降低肝脏 I、III型胶原和增加肝视黄基棕榈酸盐(RP)含量,且在预先给予小柴胡汤后作用更明显。另有研究表明^[9],小柴胡汤能减轻大鼠肝纤维化及 CCL4 所致肝细胞变性坏死的程度,下调 I、III型胶原的表达。

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^[10-11],降低血小板源生长因子、转化生长因子- $\beta 1$ 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^[12]。怡悦^[13]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。小柴胡汤能减缓由 DMN、PS 诱导的肝纤维化模型大鼠纤维化的进展,使肝内维甲类化合物含量趋于正常肝脏水平,并能抑制肝内

胶原量的增生和肝内 α -SMA 的表达^[11]。

本研究表明,小柴胡汤可显著改善肝功能及肝纤维化指标,减轻甚至逆转肝纤维化,对乙肝病毒标志物及 HBV-DNA 阴转率也有明显改善,并具有副作用少、使用安全等优点。

[关键词] 小柴胡汤;慢性乙型肝炎;肝纤维化

[中图法分类号] R575.2 [文献标识码] B

[文章编号] 1006-9674(2011)01-083-02

[参 考 文 献]

- [1] 钱绍诚. 肝纤维化(肝硬化)的可逆转[J]. 中华消化杂志, 1995, 15(5): 251-252.
- [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 & 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, Ng LT, Liu LT, et al. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from Bupleurum species[J]. Planta Med, 2003, 69(8): 705-709.
- [7] 郑丽娜, 韩 涛, 钱绍诚, 等. 复方小柴胡汤对实验性肝纤维化鼠血浆氨基酸代谢及转氨酶的影响[J]. 天津医科大学学报, 1999, 5(1): 19-20.
- [8] 马跃荣, Ichiro Shimizu, Susumu Ito, 等. 小柴胡汤对鼠实验性肝纤维化的影响[J]. 泸州医学院学报, 1997, 20(2): 81-86.
- [9] 张 琪, 田彬彬. 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(4): 316-318.
- [10] Bachem MG, Meyer D, Schafer W, et al. The response of rat liver perisinusoidal lipocytes to polypeptide growth regulator changes with their transdifferentiation into myofibroblast-like cells in culture[J]. J Hepatol, 1993, 18(1): 40-52.
- [11] Liu J, Manheimer E, Tsutani K, et al. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(3): 538-544.
- [12] 周光德, 赵景明. 细胞外基质在肝内的代谢与肝纤维化的形成[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(1): 57-59.
- [13] 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] 2010-10-16

(本文编辑: 朱佩筠)