

散瘀消癥汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化[※]

● 黄晨昕^{1,2*} 夏于芳² 钱祥夕²

摘要 目的:验证散瘀消癥汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效与安全性。方法:采用随机、阳性对照、单盲设计方法,60 例患者按 2:1 随机分为 2 组。均给予基础保肝治疗。治疗组 40 例予散瘀消癥汤,日 1 剂,早晚煎服。对照组予大黄虫胶囊 4 粒,口服 2 次。均以 12 周为 1 疗程,连续治疗 2 疗程。结果:2 组患者治疗前各项比较,差异无统计学意义,具有可比性。治疗 24 周后,治疗组总有效率 87.5%;与对照组(总有效率 60.0%)相比, $P < 0.05$ 。与治疗前相比,2 组 HA、LN、PC-III、IV-C 均有降低(治疗组 $P < 0.001$,对照组 $P < 0.01$ 或 0.05),但治疗前后差值 2 组间比较, $P < 0.01$ 。治疗第 24 周,肝功能主要指标 AST、ALT、GGT、ALP、TBIL、ALB、PT,较之治疗前,治疗组改善明显($P < 0.01$),对照组除 TBIL、ALP 外($P < 0.05$),其余多数指标改善不著($P > 0.05$)。观察过程中未发现明显不良反应。结论:散瘀消癥汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化安全、有效。

关键词 慢性乙型肝炎 肝纤维化 散瘀消癥汤 活血化瘀 老中医经验

散瘀消癥汤是全国第四批老中医药专家学术经验继承工作指导老师谢兆丰老中医所创制的用于治疗慢性肝病的系列验方之一,也是体现谢师诊治慢性肝病化瘀思想的代表方。为评价其疗效及安全性,采用随机对照研究方法,运用本方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,取得良好效果,总结如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料 60 例患者按 2:1 随机分为 2 组。治疗组 40 例,男 33 例、女 7 例,年龄 31 ~ 53 岁、平均 (42.93 ± 5.03) 岁,病程 2.5 ~ 12 年、平均 (6.74 ± 2.05) 年;对照组 20 例,男 16 例、女 4 例,年龄 30 ~ 50 岁、平均 (41.55 ± 5.35) 岁,病程 3 ~ 11 年、平均 $(6.93$

$\pm 1.84)$ 年。2 组患者年龄分布、性别构成、婚姻状况、病程、病情等级、肝肾功能、肝纤维四项及中医证候等经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断与纳入标准 参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[1]、《中药新药临床研究指导原则(病毒性肝炎)》^[2] 拟定。①符合乙型肝炎肝纤维化的诊断标准,近期病情未见明显加重;②无其他肝炎、无严重并发症及其他疾病患者;③年龄在 18 ~ 60 岁;④依从性好,且近 3 月内未接受抗病毒药物及免疫调节剂治疗者可纳入本研究。

1.3 治疗方法 2 组均给予基础治疗,即甘利欣 150mg,po,tid 及肌苷 0.4,po,tid。治疗组给予散瘀消癥汤 1 剂/d,按医嘱要求水煎 2 次,早晚分服。处方:鳖甲(先煎)30g、穿山甲(先煎)10g、牡蛎(先煎)30g、地鳖虫 10g、炙黄芪 30g、莪术 10g、三棱 10g、赤芍 10g、丹参 20g、红花 10g、柴胡 8g、玄胡索 10g、青皮 10g、陈皮 10g、木香 8g、白芍 10g、苦参 15g。随症适当加减。对照组口服大黄虫胶囊(吉林省健今药业股份有限公司生产,国药准字:Z19990064),2 次/d,4 粒/次。均以 12 周为 1 疗程,连用 2 疗程。

※基金项目 江苏省科技厅“科技基础实施建设计划”专项(No:BM2009903)

* 作者简介 黄晨昕,男,主任医师,南京中医药大学 2008 级博士研究生。全国第四批老中医药专家学术经验继承人。研究方向:内科疑难病证的中医治疗。发表论文 40 余篇。主持省、市级科研课题 4 项,获市科技进步奖 3 项。

• 作者单位 1. 南京中医药大学(210029);2. 江苏省姜堰市中医医院(225500)

1.4 观察方法与指标 采用单中心、随机、实验对照及自身对照、单盲的研究方法,试验前严格设计研究方案,观察过程中注意控制各种可变因素,观察 24 周,随访 12 周。观察指标:①肝功能,包括天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酸转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT);②肝纤维四项,含血清透明质酸(HA)、III 型前胶原(PC-III)、IV 型胶原(IV-C)、层粘蛋白(LN)。

1.5 统计学处理 运用 SPSS15.0 for windows 分析处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效标准 参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[1] 拟定。①显效:肝纤维化血清学标志物(HA、

PC-III、IV-C、LN)两项以上测定值较治疗前下降 $\geq 50\%$ 或恢复正常;血清肝功能指标基本恢复正常,证候明显改善。②有效:肝纤维化血清学标志物(HA、PC-III、IV-C、LN)有任何两项测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$;血清肝功能指标改善,证候改善。③无效:未达到有效标准者。总有效率 = 显效率 + 有效率。

2.2 结果 2 组患者均完成治疗与观察,无失访。2 组总有效率比较见表 1,肝功能比较见表 2,肝纤四项比较见表 3。

表 1 2 组综合疗效比较例数(n·%)

	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	40	14(35.0)	21(52.5)	5(12.5)	87.50*
对照组	20	3(15.0)	9(45.0)	8(40.0)	60.00

注:与对照组相比,*: $P < 0.05$ 。

表 2 2 组肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	组别	n	治疗前	治疗 24 周	治疗前后差值
AST (U/L)	治疗组	40	289.1 \pm 164.6 [□]	152.89 \pm 140.11**	136.21 \pm 65.54 ^{△△}
	对照组	20	271.3 \pm 121.6	210.42 \pm 128.97 [#]	60.88 \pm 34.52
ALT (U/L)	治疗组	40	274.4 \pm 160.3 [□]	145.64 \pm 136.00**	128.74 \pm 63.03 ^{△△}
	对照组	20	256.5 \pm 118.9	199.26 \pm 125.24 [#]	57.24 \pm 32.89
GGT (U/L)	治疗组	40	221.4 \pm 123.7 [□]	115.59 \pm 103.55**	105.84 \pm 55.29 ^{△△}
	对照组	20	207.2 \pm 116.9	161.30 \pm 116.95 [#]	45.85 \pm 28.60
ALP (U/L)	治疗组	40	151.3 \pm 62.3 [□]	76.77 \pm 54.97**	74.48 \pm 34.40 ^{△△}
	对照组	20	138.8 \pm 41.8	105.81 \pm 48.93*	32.99 \pm 19.93
TBIL(mol/L)	治疗组	40	18.52 \pm 3.65 [□]	14.09 \pm 6.01**	-4.32 \pm 6.02 [△]
	对照组	20	18.57 \pm 4.42	15.25 \pm 5.34*	-3.32 \pm 3.84
ALB (g/L)	治疗组	40	38.40 \pm 3.14 [□]	46.46 \pm 18.28**	8.02 \pm 18.32 [△]
	对照组	20	38.80 \pm 3.72	39.71 \pm 9.17 [#]	0.91 \pm 9.64
PT (s)	治疗组	40	12.13 \pm 1.43 [□]	9.24 \pm 4.13**	-2.89 \pm 4.04 [△]
	对照组	20	11.97 \pm 1.24	10.59 \pm 2.83 [#]	-1.38 \pm 2.57

注:与对照组相比,□: $P > 0.05$,△: $P < 0.05$,△△: $P < 0.01$;与治疗前相比,#: $P > 0.05$,*: $P < 0.05$,**: $P < 0.01$ 。

表 3 2 组肝纤四项比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

项 目	组别	n	治疗前	治疗 24 周	治疗前后差值
HA	治疗组	40	342.65 \pm 86.88 [□]	171.19 \pm 97.31**	171.46 \pm 67.14 ^{△△}
	对照组	20	354.15 \pm 80.46	267.13 \pm 108.64**	87.02 \pm 56.05
PC-III	治疗组	40	318.25 \pm 84.26 [□]	159.38 \pm 92.27**	158.87 \pm 63.98 ^{△△}
	对照组	20	379.70 \pm 79.04	256.50 \pm 105.31**	83.20 \pm 53.47
IV-C	治疗组	40	210.05 \pm 56.84 [□]	104.62 \pm 59.19**	105.43 \pm 42.80 ^{△△}
	对照组	20	199.00 \pm 56.47	150.70 \pm 64.54*	48.30 \pm 31.22
LN	治疗组	40	256.50 \pm 60.36 [□]	128.46 \pm 73.53**	128.04 \pm 47.53 ^{△△}
	对照组	20	244.65 \pm 47.32	184.71 \pm 68.54**	59.94 \pm 37.13

注:与对照组相比,□: $P > 0.05$,△△: $P < 0.01$;与治疗前相比,*: $P < 0.05$,**: $P < 0.01$ 。

3 讨 论

中医学中并无肝纤维化之病名,现多将其归入“痞积”、“臌胀”、“胁痛”、“积聚”、“肝积”等病证范畴。其发病机理,薛氏等^[3]认为其主要病因是湿热疫毒入侵和正气不足,基本病机是热毒瘀结,肝脾损伤。刘氏、胡氏^[4,5]统计近年发表的 38 篇论文计 3800 余例临床报告,发现气滞血瘀和气虚血瘀分别占 27% 和 23%,为肝纤维化的主要临床证型,因而认为活血化瘀应是治疗肝纤维化的基本大法。

谢师认为,肝为藏血之脏,其体为血,其用为气,血赖气而行。病初肝气郁滞,气滞而血瘀,继而久病不愈,死血内着,渐成癥积。瘀血内阻是乙肝肝纤维化的病理关键。因此,谢师宗《内经》“疏其血气,令其条达”之旨,立活血散瘀消癥之法,创散瘀消癥汤,旨在使癥积消、瘀血祛、新血行、气机畅。

方中鳖甲“主心腹癥瘕时积……”(《本经》),软坚散结;炮山甲“善窜,专能行散,通经络,达病所”(《本草从新》),活血通经;牡蛎化痰软坚散结;地鳖虫“主血积癥瘕,破坚,下血闭”(《本经》),共为方中之主药。黄芪之用,缘由久病正虚,“邪之所凑,其气必虚”,且气为阳主动、血属阴主静,血不能自行,必赖气之推动,气旺推动有力,则血行畅矣,亦为主药。臣以莪术、三棱相伍,又得丹参、红花、赤芍,共辅主药以增散瘀消癥之力。气为血之帅,气行则血行,气滞则血瘀。故既伍柴胡引药入肝,复加元胡、青皮以期气血俱畅。肝病日久,病及于脾胃,脾胃气机失调,运化受阻,故方中配以木香、陈皮,使中焦气机升降有序,脾胃之土得以松疏,稼穡正常,肝病易愈。病久肝血渐亏,且处方重剂破瘀,有损血耗血之嫌,故佐以白芍养血柔肝,以免邪去正伤。方中苦参,“主心腹气结,癥瘕积聚,黄疸”(《神农本草经》),此为辨病而用,为佐药。诸药合方,共奏疏肝行气,破血祛瘀,软缩肝脾,消癥散结之功。

研究表明^[6],鳖甲可通过抗肝细胞损伤及抑制肝纤维化过程中的炎症反应等作用以阻止肝纤维化的发生。黄芪总提取物能显著降低由肝枯否细胞条件培养基刺激的 HSC 增殖和胶原的产生^[7]。黄芪抑制肝细胞 ICAM-1 的表达,对 HSC 增殖和胶原产 TG 有明显抑制作用,可减少总胶原及 I、III、IV 型胶原在肝内的沉积^[8]。丹参能够降低 I、III 胶原表达水平,抑制细胞合成,并具有抗氧化作用,能清除具有肝细胞毒性的氧自由基,促进已形成的肝胶原纤维降解和重

吸收^[9]。柴胡通过直接抑制 HSC TMP-1 的基因表达,起到抗肝纤维化的作用^[10]。苦参既可通过抗病毒、抗炎、抗脂质过氧化^[11,12],保护肝细胞间接减轻肝纤维化程度;又可降低 TGF- β 1 mRNA 表达水平,抑制 TIMP 分泌^[13],阻断 HSC 活化、增殖的信号传导而直接干预肝纤维化的形成。

本观察显示,各中医证型之间疗效无统计学差异($P>0.05$)。随访 12 周与治疗第 24 周时相比差异无统计学意义($P>0.05$),表示脱离治疗后一定时间内病情未见反复或加重。观察中未见明显不良反应。综上,散瘀消癥汤治疗乙肝肝纤维化安全、有效。

本研究由于条件及时间所限,样本量尚不够大,随访时间亦不够长,也未能开展病理组织活检、门静脉血流动力学检测等,今后将以此为基础,进一步完善研究方案,改进剂型,深化临床研究,积极开展动物试验,努力探索其作用机制,为人类健康作出贡献。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.《肝纤维化中西医结合诊疗指南》[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,16(5):316-320.
- [2] 郑筱萸.《中药新药临床研究指导原则》[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002,143.
- [3] 薛博瑜,顾学兰.肝纤维化的病机认识和辨证论治[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版),2001,17(2):76.
- [4] 刘成海,刘平,胡义扬,等.中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展[J]. 世界科学技术杂志,2007,9(2):112-113.
- [5] 胡义扬.肝纤维化的中医药治疗及其特点[J]. 中国中西医结合杂志,2005,13(1):10-11.
- [6] 唐有为,姚希贤.益肝康对实验性肝纤维化大鼠肝细胞的保护作用及超微结构观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2002,10(2):76-78.
- [7] 宋少刚,杨雁,陈敏珠,等.黄芪总提取物对大鼠肝星状细胞增殖及产生胶原的影响[J]. 中国临床药理学及治疗学,2001,6(2):111-113.
- [8] 黄贤,戴立里.黄芪与肝纤维化的研究[J]. 医学综述,2004,10(5):281-282.
- [9] 王晓玲,刘平,刘成,等.丹酚酸 A 对成纤维细胞活力、增生及胶原合成的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2000,10:24-25.
- [10] 郑丽娜,韩涛,王宝恩,等.柴胡对肝星形细胞胶原降解作用的体外研究[J]. 天津医药,2001,31(4):235-237.
- [11] 李继强,陈索喧,曾民德,等.氧化苦参碱抗乙型肝炎病毒的体外实验研究[J]. 中华消化杂志,2001,21(9):550-552.
- [12] 沈镭,路伦根,曾民德,等.氧化苦参碱注射液对 CCL4 诱导大鼠肝纤维化的治疗作用[J]. 肝脏,2003,8(1):35-36.
- [13] 施光峰,李谦,翁心华,等.苦参素对大鼠肝纤维化肝脏金属蛋白酶-1 和 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响[J]. 中华肝脏病学杂志,2004,12(1):56.