

四逆散加味治疗肝纤维化的临床疗效观察※

● 王 付* 尚立芝[▲] 苗小玲 甘陈菲 张慧娜

摘 要 目的:观察四逆散加味治疗肝纤维化的临床疗效。方法:将肝纤维化患者 200 例随机分成对照组和治疗组,每组 100 例,两组均实施常规保肝治疗,治疗组在常规治疗基础上加用四逆散加味,治疗 3 个月后,观察患者血清肝功能、肝纤维化及肝脾 B 超等指标的变化。结果:治疗组与对照组的总有效率分别是 96%、81%,两组间差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。治疗后,治疗组较对照组在肝功能、肝纤维化指标及肝脾 B 超等指标方面均有显著改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:四逆散加味协同治疗肝纤维化,可显著提高临床疗效。

关键词 四逆散 肝纤维化 临床观察 肝功能

肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理基础,是肝硬化的必经阶段,阻断与逆转肝纤维化已被作为防治肝硬化的一个新的热点。本课题组应用四逆散加味^[1]协同治疗肝纤维化,观察患者临床症状、血清肝功能生化指标和肝纤维化指标,现报道如下。

1 材料

1.1 一般临床资料 选择 2004 年 01 月至 2010 年 12 月间,河南中医学院第三附属医院门诊诊治肝纤维化患者 220 例,其中男 120 例,女 100 例,年龄(38.4 ± 10.1)岁,平均病程(12.7 ± 5.4)年。将患

者随机分成对照组和治疗组各 110 例,两组在性别、年龄、病程方面无显著性差异,为预防试验过程中的病例消耗,每组按选择病例的 10% 作为增补数额,即 $200 \times 10\% = 20$ 例,本研究所需病例数 $200 + 20 = 220$ 例,每组剔除脱落病例 10 例,用于统计分析的样本含量为对照组和治疗组各 100 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《病毒性肝炎防治方案》^[2]与《中药新药治疗病毒性肝炎的临床指导原则》^[3,4],拟定诊断标准:①症状:既往具有慢性病毒性肝炎病史,或急性肝炎病程迁延史超过半年,而目前有较明显的肝炎症状,如乏力、纳差、腹胀、胁痛等;②体征:可有肝病面容、肝脾区扣痛阳性,可有肝脾肿大,可有肝掌,蜘蛛痣等;③肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、或门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,或血清白蛋白降低,白球蛋白比值异常;④血清肝纤维化指标:血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII)、IV 型胶原(CIV),4 项血清指标中 2 项以上异常或任意 1 项指标高于正常值的 2 倍以上。B 超检查:肝实质回声增强、增粗,肝脏表面不光滑,边缘变钝;肝、脾可增大;但肝表面尚无颗粒状,肝实质尚无结节样改变。

1.2.2 中医诊断标准 参照诊断标准^[5-6],主症:①肝病面容;②舌质暗红或隐青或紫暗,舌边有瘀点

※ 基金项目 河南省科学技术厅科技攻关项目(No:0424420047),郑州市科技领军人才项目(No:112PLJRC360)

* 作者简介 王付(又名王福强),男,教授,研究生导师,河南省高校优秀骨干教师,河南省教育厅学术技术带头人,国家科技奖励评审专家,国家中医药管理局中医师资格认证中心命题专家,任河南中医学院经方研究所所长、方剂学科(国家中医药管理局及河南省重点学科)带头人兼学科主任,河南省方剂专业委员会主任委员。发表学术论文 200 余篇,出版著作 40 余部,临床诊治多种疑难杂病。

▲ 通讯作者 尚立芝,女,医学硕士,副教授,硕士生导师。从事病理学与病理生理学教学及相关科研工作,研究方向:经方配伍中药药理研究。E-mail: lzshang2001@yahoo.com.cn。

● 作者单位 河南中医学院(450008)

或瘀斑,舌下脉络迂曲,脉弦或涩;③胁肋刺痛;④肋下痞块。次症:①脘腹胀满;②饮食减退;③倦怠乏力;④蜘蛛痣;⑤肝掌。具备主症中3项者,或者具备主症2项及次症2项以上者,即属本证。

1.3 纳入标准 符合以上中西医诊断标准,年龄18~65岁之间,均可纳入为临床研究观察病例。

1.4 排除标准 ①重型肝炎、肝昏迷前期,肝硬化失代偿期合并消化道出血、腹水、肝性脑病等严重并发症者以及肝癌患者;②合并心脑血管、肺、肾和造血系统等严重原发性疾病或肿瘤及精神异常患者;③年龄在18岁以下或65岁以上者,妊娠或哺乳期妇女,近期使用过抗焦虑、抗抑郁药物患者,过敏体质者;④凡不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效,资料不全等影响疗效判断者;⑤西药抗病毒治疗或停用未到半年以上者或同时应用其他同类药物治疗该病者。

1.5 药物 四逆散加味方药由柴胡、芍药、枳实、炙甘草、人参、白术、茯苓、鳖甲各10g,穿山甲5g组成。上述药物均购自河南中医学院第三附属医院,并经中药教研室鉴定。

1.6 试剂 测定血清HA、I型胶原(CI)、PCIII、CIV、LN的放免分析试剂盒均为北京北方生物技术研究所产品(编号分别为s20083010, G18TLB, 11060747, S20090004, G09PJA)。

2 方法

2.1 治疗方法 两组均给予常规护肝治疗,治疗组同时口服四逆散加味,水煎服,日1剂,分早晚2次,疗程3个月。

2.2 观察指标

2.2.1 肝功能观察 于治疗前、后分别取两组患者血液样本,用自动生化仪检测血清ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、白球比值(A/G)指标。

2.2.2 肝纤维化血清学指标观察 于治疗前、后分别取两组患者血液样本,采用放射免疫法检测肝纤维化血清学指标,包括血清HA、LN、PCIII、IV型胶原。

2.2.3 B超检查及不良反应 B超检查肝、脾。治

疗前后一般体格检查,血、尿、粪常规检查,肾功能,心电图各检查1次。

2.3 疗效判定标准 参照《病毒性肝炎防治方案》^[1]与文献^[7,8]制定。(1)显效:症状及体征基本消失,B超指标稳定不变或恢复正常,肝功能、肝纤维化血清学指标正常或原值下降50%以上,疗效指数减少70%,以上各项指标稳定3个月以上;②有效:症状及体征有所改善,B超指标稳定不变,肝功能指标正常或原值下降(或上升)25%以上,肝纤维化血清学指标原值下降25%以上,疗效指数减少30%,以上各项指标稳定3个月以上;③无效:症状及体征无改善,肝功、B超及肝纤维化血清学指标无变化,甚至加重,疗效指数减少不足30%。疗效指数计算按公式:疗效指数 $n = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] \times 100\%$ ^[9]。

2.4 统计学方法 采用SPSS13.0进行数据分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 临床疗效 对照组与治疗组临床疗效比较,治疗组总有效率与对照组相比较,经Ridit检验, $u = 3.015, P = 0.00254$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

表1 两组临床疗效评价比较(例)					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	100	44	37	19	81%
治疗组	100	63	33	4	96%

注:与对照组比较, $P < 0.01$

3.2 肝功能指标 两组治疗前后肝功能指标比较,治疗后,与对照组比较,治疗组AST($P < 0.01$)、ALT($P < 0.01$)下降极显著优于对照组;GGT($P < 0.01$)显著低于对照组;A/G显著增加($P < 0.05$)。见表2。

表 2 两组治疗前后血清 AST,ALT,GGT,A/G 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时期	AST($U \cdot L^{-1}$)	ALT($U \cdot L^{-1}$)	GGT($U \cdot L^{-1}$)	A/G
对照组	100	治疗前	185.23 \pm 35.51	223.37 \pm 52.14	132.22 \pm 8.17	0.87 \pm 0.15
		治疗后	89.52 \pm 31.29 ²⁾	76.15 \pm 23.29 ²⁾	66.50 \pm 3.31 ¹⁾	1.23 \pm 0.31 ¹⁾
治疗组	100	治疗前	183.27 \pm 48.28	219.31 \pm 52.37	136.59 \pm 6.51	0.85 \pm 0.35
		治疗后	71.39 \pm 47.59 ²⁾⁴⁾	50.38 \pm 34.71 ²⁾⁴⁾	58.70 \pm 4.57 ²⁾³⁾	1.35 \pm 0.21 ¹⁾³⁾

注:与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$,下表同

3.3 血清肝纤维化指标 两组治疗前后血清肝纤维化指标比较,治疗组治疗前后比较,治疗后 HA、PCIII、LN 较治疗前极显著降低($P < 0.01$),CIV 显著降低

表 3 两组治疗前后血清 HA,PCIII,CIV 和 LN 含量比较($\bar{x} \pm s, \mu g \cdot L^{-1}$)

组别	例数	时期	HA	PCIII	CIV	LN
对照组	100	治疗前	249.13 \pm 33.28	108.37 \pm 17.58	112.09 \pm 9.23	238.57 \pm 24.49
		治疗后	201.22 \pm 43.51 ¹⁾	85.32 \pm 9.53 ²⁾	95.31 \pm 22.43 ¹⁾	160.78 \pm 20.522
治疗组	100	治疗前	243.21 \pm 28.19	110.72 \pm 12.31	115.11 \pm 7.13	241.29 \pm 41.34
		治疗后	128.54 \pm 23.79 ²⁾⁴⁾	65.39 \pm 15.34 ²⁾³⁾	72.53 \pm 15.36 ¹⁾³⁾	135.28 \pm 32.28 ²⁾⁴⁾

3.4 B 超检查 治疗组治疗前后肝、脾 B 超各项指标比较,治疗组治疗前后右肝斜径、门静脉直径、脾脏指数均下降($P < 0.05$),对照组治疗前后亦显著下降

表 4 两组治疗前后 B 超影像学检查比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时期	右肝斜径(cm)	门静脉直径(cm)	脾脏指数
对照组	100	治疗前	17.18 \pm 7.21	1.45 \pm 0.21	38.71 \pm 14.21
		治疗后	13.78 \pm 3.5	1.32 \pm 0.12 ¹⁾	28.32 \pm 11.53 ¹⁾
治疗组	100	治疗前	16.98 \pm 8.25	1.44 \pm 0.23	37.88 \pm 17.13
		治疗后	12.98 \pm 3.15	1.37 \pm 0.12 ¹⁾	27.19 \pm 14.46 ¹⁾

4 讨论

本课题组在深入研究《伤寒论》中著名方四逆散功效基础上,结合前期临床研究,创制并证实了四逆散加味为治疗肝纤维化的有效经验方^[10-12]。有关肝纤维化的成因,中医学认为肝气不畅,经脉郁滞,脾气虚弱,正气不足所致。本方由四逆散(柴胡、枳实、白芍、炙甘草)加人参、白术、茯苓、鳖甲、穿山甲而成。方药功效疏肝理气,健脾益气,软坚散结,突破了过去以活血化瘀为主的治法。本方依据“气行则血行,气滞则血瘀”,“正气存内,邪不可干”,从而在肝纤维化治疗方面不只以活血化瘀为主,而以疏肝健脾为主,体现了“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的科学性。方中柴胡疏肝理气;枳壳降泄浊气;白芍益血缓急,甘草益气缓急;加味人参、白术、茯苓健脾益气,生化气

血,渗利祛邪;鳖甲、穿山甲软坚散结;与柴胡、枳壳、白芍、甘草相配伍,既疏肝又健脾,达到扶正祛邪之作用。

本研究结果显示,四逆散加味与对照组比较,四逆散加味显著提高临床疗效($P < 0.01$),提示四逆散加味能显著改善临床症状。与对照组比较,治疗组可极显著降低 AST($P < 0.01$)、ALT($P < 0.01$),显著降低 GGT($P < 0.01$),能显著提高血清白/球蛋白比值($P < 0.05$)。说明四逆散加味能显著改善肝功能,具有明显的保肝护肝作用。B 超检查显示,治疗组治疗前后右肝斜径、门静脉直径、脾脏指数均下降(均 $P < 0.05$),对照组治疗前后亦显著下降($P < 0.05$)。对纤维化指标的作用显示,治疗组治疗前后比较,治疗后 HA、PCIII、LN 较治疗前极显著降低($P < 0.01$),

(下转第 36 页)

治疗特色。中医具有鲜明的人文特征,“医乃仁术”深刻地反映了科学与人文的融合。“夫道者,上知天文,下知地理,中知人事。”经方医学家黄煌教授^[1]指出:“西医是治疗人的病,中医是治疗病的人。”而中医药学绵延千年的成功,正是在于对人文的关注,对人的生命价值高度尊重与认同,将治病和“治人”结合,有效融入中国社会生活。中医药传统文化教育可以基于“病的人”的理念构建,从而有效融入中医药院校教育。

2.2 将“察人”与“治人”有效融合的设计理念 中医药的社会医学属性为传统文化教育开展提供了适合的平台。正如上所述,基于“病的人”理念要求将病人的体质、症状、体征、精神状态与行为及生存质量、社会心理与文化构成等作

为有机整体加以考虑。这与英美加“全人”理念不谋而合。传统文化教育与中医药院校教育的最佳融合点就在于对“病的人”的全面认识。因此其力量基点应植于中国传统文化的深厚土壤,不断吸收遵循传统文化中的思想观念、思维方式及技术理念和操作规范,通过介绍传统人文中取象比类、意向概念、直觉判断、类比推理等思考问题的处理方法,训练中医大学生理解,掌握,运用中医学特有的思维方式,从而以传统人文与中医学相融的思维优势全面理解人体,生命活动,心理特征,精神状态及文化社会属性,从而真正运用整体思维和辨证理念正确辨识病证,遣方用药,避免单纯性“阴阳”,“精气神”等抽象空洞的观念灌输和理论

解释。

3 结论

医学人文学家梅人郎教授曾说:“学习的整合性是一个值得向往的目标,这样的目标是得到专业本身充分支持的。”借鉴西方医学人文“全人”视角及中医整体观的思维模式,将传统文化教育与中医药院校教育紧密融合,赋予中医药传统文化教育以时代特色与价值将是一种全新和有效的尝试。

参考文献

- [1]黄 煌. 经方的魅力[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:6.
- [2]梅人郎. 英国莱斯特大学华维克医学院新学习模块的实践与评价[J]. 复旦教育论坛,2004,2(5):14-15,33.

(上接第 44 页)

CIV 显著降低($P < 0.05$),治疗后,治疗组与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。提示四逆散加味有显著减低肝纤维化指标的作用,从而其有明显的抗纤维化作用。有关其详细机制,有待深入研究。

参考文献

- [1]王 付,尚立芝,苗小玲,等. 四逆散加味辨治肝纤维化的探索与实践[J]. 中医药通报,2011,10(6):
- [2]中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [3]SFDA. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:247-251.
- [4]中华医学会传染病与寄生虫病学会肝病分会. 病毒性肝炎防

- 治方案[J]. 中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
- [5]王伯祥. 中医肝胆病[M]. 北京:中国医药科技出版社,1993.
- [6]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治疗指南[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,4(6):551-555.
- [7]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:378-379,383-384,143-150.
- [8]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.
- [9]王道春. 自拟保肝化纤汤治疗肝纤维化临床观察[J]. 中华中医药杂志,2011,26(1):878-880.
- [10]王 付. 经方临证答疑[M]. 北京:人民军医出版社,2009:133.
- [11]王 付. 运用四逆散方证的若干问题[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(10):289.
- [12]王 付. 四逆散合方辨治肝胆病证[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,15(19):300.