

七味化纤汤联合熊去氧胆酸治疗Ⅱ、Ⅲ期脾虚血瘀型原发性胆汁性肝硬化的临床观察[※]

● 林立* 俞晓芳 陈国良[▲]

摘要 目的:探讨七味化纤汤联合熊去氧胆酸(UDCA)对Ⅱ、Ⅲ期脾虚血瘀型原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者的临床疗效。方法:将符合纳入标准的62例PBC患者随机分为治疗组和对照组各31例,治疗组给予七味化纤汤联合熊去氧胆酸(UDCA),对照组单独给予UDCA;治疗24周后比较两组患者临床症状改善和肝功能、免疫指标变化情况。结果:治疗24周后,治疗组总有效率为80.64%,对照组为61.29%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$);治疗组肝区胀痛、皮肤瘙痒、乏力等临床症状改善情况明显优于对照组($P < 0.05$);两组肝功能指标均明显改善,且治疗组优于对照组($P < 0.05$);两组免疫指标均明显降低,且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。结论:七味化纤汤联合UDCA可以明显减轻Ⅱ、Ⅲ期脾虚血瘀型原发性胆汁性肝硬化患者的临床症状,增加临床疗效,改善肝功能,降低免疫指标,有一定临床意义。

关键词 七味化纤汤 熊去氧胆酸 原发性胆汁性肝硬化 血清免疫抗体 肝功能

原发性胆汁性肝硬化(Primary Biliary Cirrhosis, PBC)是一种慢性进行性胆汁淤积性疾病,是以肝内小胆管进行性、非化脓性、破坏性炎症为特征,可发展至肝纤维化及肝硬化^[1-2]。熊去氧胆酸(UDCA)可以抑制异常的免疫反应,减轻淤积胆汁的毒性,是目前公认对PBC有效的药物。近年来大量研究发现中医药辨证施治治疗PBC取得一定疗效。本研究采用全国名老中医陈国良教授创制的七味化纤汤联合熊去氧胆酸(UDCA)治疗Ⅱ、Ⅲ期脾虚血瘀型原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者,现将临床观察结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年9月至2015年1月在

※基金项目 国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设科研专项资助项目(No. JDZX2012063);福建省卫生厅中医药科研专项课题(No. WST201217)

***作者简介** 林立,女,副主任医师,主要从事中医内科肝病的临床与科研工作。

▲通讯作者 陈国良,男,主任医师,硕士研究生导师,全国第五批老中医药专家学术经验继承工作指导老师。E-mail: chenguol@sina.com

•作者单位 福建中医药大学附属厦门市中医院(361009)

福建中医药大学附属厦门市中医院门诊及住院治疗的符合纳入标准的62例PBC患者作为研究对象,随机分为七味化纤汤联合UDCA治疗组(治疗组)、单用UDCA治疗组(对照组)。治疗组31例,男7例,女24例;其中年龄最小为25岁,最大为60岁,平均年龄(38.28±4.82)岁;病程最短者3个月,最长者12年,平均病程(30.32±6.98)月。对照组31例,男8例,女23例;其中年龄最小为26岁,最大为62岁,平均年龄(32.53±5.52)岁;病程最短者2个月,最长者11年,平均病程(31.14±7.21)月。两组年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断标准 参照2009年更新的美国肝病学会(AASLD)关于PBC诊断标准^[3]:①肝功能指标出现异常;②血清 γ -GT(γ -谷氨酰转肽酶)和ALP(碱性磷酸酶)水平高于正常值上限的两倍(PBCⅡ~Ⅲ期);③血清抗线粒体抗体(AMA)阳性和/或肝活检肝脏组织学有PBC的特异性病变;④排除药物性肝炎、酒精性肝炎、病毒性肝炎及其他自身免疫性肝损害。

1.3 中医辨证标准 PBC脾虚血瘀证目前尚无系统的中医诊断标准,故参考周仲瑛教授主编的《中医内科学》中相关疾病的中医证型及2006年《肝纤维化中西

医结合诊疗指南》^[4] 拟定:①面色晦暗,肝区不适或胀或痛,痛有定处,食欲不振,脘腹痞闷,神疲乏力;②舌质暗红,舌质偏红或有瘀斑、瘀点,边有齿印;③脉弦细或涩。

1.4 纳入标准 符合以上西医诊断标准及中医辨证标准,并具备以下条件:①确诊后4周内未使用相关药物;②初始治疗时血清总胆红素 $< 51 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,白蛋白 $> 35 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;③依从性好,自愿签署知情同意书者。

1.5 排除标准 ①伴有严重冠心病、肾功能不全、白血病等心、脑、肾以及造血系统严重病变者;②B超显示存在腹腔积液、门静脉高压等临床表现者;③伴有腹腔、肺部等严重感染者;④抑郁症等精神病患者;⑤无法长期按时服用中药,依从性差者。

1.6 治疗方法 两组患者均口服熊去氧胆酸胶囊(优思弗,德国 Falk 公司生产,250mg/粒)750mg/日,分3次口服。治疗组患者另加服中药七味化纤汤(组成:黄芪、丹参、赤芍、柴胡、醋鳖甲、当归、炙甘草等),每日1剂,水煎浓缩成100mL的袋装液2袋,分2次口服。两组疗程均为24周。

1.7 观察指标 ①记录两组患者治疗前后临床症状及

临床体征:肝区胀痛、食欲不振、乏力、皮肤瘙痒、脾大等;②比较两组患者治疗前后血清总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)等肝功能指标改变情况;③比较两组患者治疗前后血清免疫抗体IgM、IgG、IgA的变化。所有肝功能及血清免疫抗体均由肘静脉抽血检测,每份样本复测。

1.8 疗效标准^[5] ①显效:治疗后患者临床症状明显改善, γ -GGT、ALT、TBIL降低80%以上,或小于正常值上限2倍以下;②有效:治疗后患者临床症状有改善, γ -GGT、ALT、TBIL降低50%以上,或小于正常值上限2倍以下;③无效:未达到上述标准。

1.9 统计学方法 采用SPSS16.0软件进行数据处理,计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料比较采用 χ^2 检验,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效评价 治疗24周后,治疗组总有效率为80.64%,对照组为61.29%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗后疗效评价(n·%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	31	9(29.03)	16(51.61)	6(19.35)	80.64*
对照组	31	6(19.35)	13(41.93)	12(38.70)	61.29

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者临床症状改善情况 两组患者治疗后,主要临床症状均得到不同程度的改善,其中治疗组皮

肤瘙痒、肝区胀痛、乏力等临床症状改善情况明显优于对照组(均 $P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床症状改善情况(n·%)

组别	时间	皮肤瘙痒	肝区胀痛	食欲不振	乏力	脾大
治疗组 (n=31)	治疗前	19(61.29)	15(48.39)	8(25.80)	22(70.97)	4(12.90)
	治疗后	4(12.90)	4(12.90)	2(6.45)	7(22.58)	3(9.68)
	临床症状改善	15(48.39)*	11(35.48)*	6(19.35)	15(48.39)*	1(3.23)
对照组 (n=31)	治疗前	16(51.61)	12(38.71)	8(25.81)	18(58.06)	3(12.00)
	治疗后	10(32.26)	9(29.03)	3(9.68)	12(38.71)	3(12.00)
	临床症状改善	6(19.35)	3(9.68)	5(16.13)	6(19.35)	0(0.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者肝功能指标变化情况 两组患者治疗后血清TBIL、ALT、AST、 γ -GGT、ALP均显著降低,且

治疗组低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者肝功能指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TBIL($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	γ -GGT($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALP($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗组 (n=31)	治疗前	83.31 ± 52.21	98.49 ± 30.71	134.07 ± 49.91	193.01 ± 42.98	316.03 ± 52.33
	治疗后	31.07 ± 15.73* [▲]	38.33 ± 28.17* [▲]	54.30 ± 28.12* [▲]	83.39 ± 31.27* [▲]	101.18 ± 47.89* [▲]
对照组 (n=31)	治疗前	83.59 ± 56.86	96.73 ± 33.68	137.55 ± 34.98	202.97 ± 51.89	320.98 ± 53.88
	治疗后	54.11 ± 30.99*	70.19 ± 29.96*	84.01 ± 30.21*	137.99 ± 31.02*	188.01 ± 42.92*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[▲] $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者血清免疫指标变化情况 治疗后两组患者血清 IgM、IgG、IgA 均显著降低,且治疗组低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者血清免疫指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IgM($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgG($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgA($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗组 (n=31)	治疗前	2.98 ± 1.69	16.07 ± 5.88	3.61 ± 1.99
	治疗后	1.89 ± 1.75* [▲]	10.44 ± 6.65* [▲]	1.92 ± 1.70* [▲]
对照组 (n=31)	治疗前	2.89 ± 2.12	15.41 ± 5.72	3.58 ± 2.14
	治疗后	2.32 ± 1.92*	12.35 ± 6.15*	2.82 ± 2.41*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[▲] $P < 0.05$ 。

3 讨论

中医古籍中无 PBC 病名的记载,临床医家多根据其临床症状,归属于中医“黄疸”、“胁痛”、“癥瘕”等范畴。目前现代医学对于 PBC 尚无特效药物,国内越来越多的临床报道中药治疗 PBC,取得了满意的疗效。七味化纤汤是陈国良教授创制的抗肝纤维化经验方^[6],临床发现该方不仅适用于慢性肝炎肝纤维化,还适用于 II、III 期脾虚血瘀型 PBC 患者。陈国良教授提出 PBC 病机主要为湿热浊毒,蕴结伤肝,肝失疏泄,胆汁排泄不畅。肝脾相互为用,肝木不舒,乘侮脾土,脾虚运化失健,气血生化乏源,气病日久入血,瘀血内停而致本病。病机贯穿着“浊毒内壅—脾气虚损—瘀血内结”这一主线。张洁古云:“由于脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积……善治者,当先补虚,使气血旺,其积自消……不问何脏,先调其中,使能饮食,是治其本也。”本病为慢性病程,病机多为脾虚夹瘀,因此治疗 PBC 从脾论治,扶正化瘀是根本。七味化纤汤由黄芪、丹参、赤芍、柴胡、醋鳖甲、当归、炙甘草等 7 味药组成的。《金匱要略》载:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”故方中重用黄芪为君药,益气健脾,使气行则血行;近代关幼波教授提出“治黄必活血,血行黄易却”。方中以丹参、当归、赤芍为臣药,解毒活血,养血柔肝;柴胡疏肝理气,醋鳖甲软坚散结,共为佐药。诸药相和,以达到益气健脾、解毒活血、柔肝养血之功。现代药理研究证实方中赤芍、丹参、当归等凉血活血药具有改善肝脏微循环、稳定肝细胞膜作用,它们能清除自由基,抑制肝细胞膜脂质过氧化,减轻肝细胞变性坏死,减少肝纤维化的诱发因素,增

强肝脏各种胶原酶活性,促进胶原降解,从而阻断肝纤维化进程;柴胡、黄芪、炙甘草、醋鳖甲可提高机体细胞免疫功能,调节体液免疫,抑制肝纤维组织增生,促进肝纤维组织吸收,从而达到逆转肝纤维化作用^[7,8]。

本研究采用具有健脾活血解毒作用的七味化纤汤联合 UCDA 治疗 II、III 期脾虚血瘀型 PBC 契合 PBC 的中医病机,能提高临床疗效,值得推广应用。同时也有待进一步开展有关七味化纤汤疗效作用机制研究,以期为临床应用提供更多的依据。

参考文献

- [1] 贾继东,段维佳. 原发性胆汁性肝硬化的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(5):321-322.
- [2] Kawata, K., Kobayashi, Y., Gershwin, M. E. et al. The immunophysiology and apoptosis of biliary epithelial cells: Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. Clinical reviews in allergy & immunology, 2012, 43(3):230-241.
- [3] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines[J]. Hepatology 2000;31:1005-1013.
- [4] 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.
- [5] Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J et al. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2010, 52(1):349-359.
- [6] 唐金模,陈国良. 七味化纤汤对慢性乙肝患者抗肝纤维化作用的临床及组织学研究[J]. 中医杂志,2003,44(7):514-516
- [7] 李文,邹飞宇,查贻苏. 170 种中草药抗乙型肝炎病毒的实验研究[J]. 世界华人消化杂志 1999,7(1):99.
- [8] 邹金生. 活血药治疗乙型病毒性肝炎初探[J]. 中西医结合肝病杂志,2000,增刊:24.