

方药研究

汉防己丹参制剂抗肝纤维化的血清学及病理组织学对照研究

程明亮¹ 丁一生¹ 冷祥康² 杨京¹ 罗天永¹
罗永芳¹ 田苗¹ 陆荫英¹ 刘琴¹ 吴君¹

摘要 本研究采用由汉防己、丹参等制成的汉丹制剂治疗肝纤维化30例,对照组30例用垂盆草冲剂。结果表明,治疗组病人肝功能及肝纤维化状况有明显改善,透明质酸水平由 $184.0 \pm 42.2 \text{ ng/ml}$ 降至 $85.0 \pm 38.4 \text{ ng/ml}$,层粘蛋白水平由 $420.0 \pm 68 \mu\text{g/L}$ 降至 $112.1 \pm 31.3 \mu\text{g/L}$,III型前胶原水平由 $148.5 \pm 46.7 \mu\text{g/L}$ 降至 $81.4 \pm 32.6 \mu\text{g/L}$,治疗组与对照组比较有极其显著性差异($P < 0.01$)。初步认为,汉丹制剂对肝纤维化有抑制作用。

主题词 肝/病理学 防己/治疗应用 丹参/治疗应用

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化发展的必经途径。它的发生和发展直接影响预后。尽管肝纤维化不可逆转的论点逐渐被否认,但对其治疗仍是世人关注而又棘手的问题。近年来中医中药治疗肝纤维化已充分显示了广阔的前景,本研究采用血清学及病理组织学方法,验证汉丹制剂对肝纤维化的治疗作用。

1 临床资料

病人60例,男50例,女10例。治疗组与对照组各30例,两组男女分配均等,病程和年龄上无明显差异。肝纤维化的诊断:在慢性肝炎的基础上(慢性肝炎诊断符合1990年上海全国肝炎会议修订标准)^[1],有谷丙转氨酶(ALT)、白球蛋白比值(A/G)及蛋白电泳、血清透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、层粘蛋白(Laminin, LN)及III型前胶原(Precollagen type III, PCIII)异常,肝病理组织学检查有纤维化的改变。各项指标属于正常者,不列入研究之列。

2 治疗及观察方法

治疗组予汉丹制剂。汉丹制剂是由汉防己、丹参、

赤芍、黄芪、银杏叶5味中药制成的冲剂,每次15g,开水冲服,每日3次,连服3个月。对照组服垂盆草冲剂。垂盆草冲剂由垂盆草制成。每次10g,用法同上,疗程同治疗组。治疗组与对照组除常规统一服用Vit C、Vit E、齐墩果酸外,不加用其他抗肝纤维化药物。

观察项目:症状和体征包括乏力、纳差、腹胀、肝区疼痛、肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、肝脾肿大。肝功能包括ALT、白蛋白、球蛋白及蛋白电泳。乙型肝炎病毒标记物,包括HBsAg、HBcAg、HBeAg、抗-HBs、抗-HBc、抗-HBe以及HBV-DNA。肝纤维化血清学指标:HA、LN、PCIII。在治疗前及疗程结束时,采血3ml,超低温保存,一次备检。病理学检查:经病理学诊断25例,治疗前后行2次肝活检8例,主要观察治疗前后病理组织学上纤维化的变化情况。

3 疗效分析

3.1 疗效判断标准:患者的症状体征改善,肝功能恢复正常,ALT $< 40 \text{ u/L}$,白蛋白 $> 35.1 \text{ g/L}$,球蛋白 $< 30 \text{ g/L}$,HA $< 100 \text{ ng/ml}$,LN $\leq 120 \mu\text{g/L}$,PCIII $< 100 \mu\text{g/L}$,病理学检查示,肝纤维组织减少,弓形纤维和多细胞板改善。

3.2 血清白蛋白、球蛋白及蛋白电泳变化比较:治疗组30例中,病人白蛋白于治疗4、8、12周后,恢复正常例数分别为6、8和16例,白蛋白水平分别是 $35.59 \pm 3.82 \text{ g/L}$ 、 $36.72 \pm 7.09 \text{ g/L}$ 、 $39.35 \pm 5.41 \text{ g/L}$ 。治疗12周后,球蛋白有24例恢复正常(球蛋白 $< 30 \text{ g/L}$)。治疗后蛋白电泳白蛋白上升,从治疗前 $49.25 \pm 8.59\%$ 上升为 $58.53 \pm 6.67\%$ 。对照组30例中,白蛋白于4、8和12周后恢复正常例数为4、6和9例,其水平分别为 $31.92 \pm 3.7 \text{ g/L}$ 、 $32.67 \pm 4.19 \text{ g/L}$ 、 $33.2 \pm 6.01 \text{ g/L}$,球蛋白下降不明显,仅有5例恢复正常。经治疗后蛋白电泳白蛋白稍有上升,由治疗前 $48.93 \pm 8.64\%$,上升为 $51.37 \pm 8.17\%$ 。治疗组与对照组相比,血清白蛋白复常率有显著差异($P < 0.05$)。

3.3 HA、LN、PCIII变化比较:附表表示,两组病例经过

1 贵阳医学院附属医院,贵州省贵阳市贵医街28号(550004)

2 贵州省安顺地区医院

收稿日期:1996-08-05;修回日期:1997-02-02

治疗后,治疗组 HA、LN、PCIII 水平均大幅度下降(P 均 <0.01),对照组仅 HA 下降显著($P<0.05$) 治疗后治疗组与对照组相比,3 项指标有极其显著差异(P 均 <0.01)。

附表 两组治疗前后 HA、LN、PC III 变化比较

分组	例数	HA (ng/ml)	LN (μ g/L)	PC III (μ g/L)
治疗组				
治前	30	184.0 $\pm$ 42.2	420.0 $\pm$ 68.0	148.5 $\pm$ 46.7
治后	30	85.0 $\pm$ 38.4* Δ	112.1 $\pm$ 31.3* Δ	81.4 $\pm$ 32.6* Δ
对照组				
治前	30	186.0 $\pm$ 40.2	418.6 $\pm$ 59.3	146.7 $\pm$ 42.0
治后	30	163.1 $\pm$ 35.8 Δ	396.5 $\pm$ 56.4	136.8 $\pm$ 40.6

治疗前后自身比较 $\Delta P<0.05$; $\Delta P<0.01$

* 两组比较 $P<0.01$

3.4 症状和体征的变化比较:治疗组与对照组服药 3 个月后,乏力、纳差、腹胀、肝区不适等症状及肝病面容、肝掌、肝脾质地大小等体征方面均获改善,但两组间各症状体征消失率比较,无明显差异($P>0.05$)。

3.5 乙型肝炎病毒感染标记物的变化比较:治疗前两组均有乙型肝炎病毒感染标记物阳性者,其中 HBsAg、抗-HBc 阳性者,治疗组 14 例,对照组 15 例;HBsAg、抗-HBc、HBeAg、HBV-DNA 阳性者,治疗组 12 例,对照组 11 例;HBsAg、抗-HBc、HBeAg 阳性者,治疗组 4 例,对照组 4 例。治疗 3 个月后,治疗组与对照组 HBsAg 阴转各 2 例,HBeAg、HBV-DNA 阴转,治疗组 12 例,对照组 9 例;HBcAg 阴转 2 例,均为治疗组病例。

3.6 病理学检查比较:治疗前后行肝活检共 8 例,其中治疗组 6 例,对照组 2 例。治疗组治前肝活检示门管区或沿肝小叶延伸纤维增生 6 例,可见弓形纤维形成及多细胞板 4 例,初步假小叶形成 2 例;治后有 3 例沿肝小叶延伸增生的纤维基本消失,2 例弓形纤维及假小叶获得明显改善,周边纤维减少,并见有较多新生的肝细胞出现,1 例变化不明显。对照组 2 例,治疗前后肝活检对比无明显变化。

4 讨论

近年来,随着医学分子生物学的应用,人们对肝纤维化的基础及临床进行了广泛深入的探讨,并取得了许多实质性的进展^[2]。已故国际知名肝病学者 Popper 教授曾指出,谁能阻断或延缓肝纤维化的发生,谁就将治愈大多数慢性肝病。对于慢性肝炎肝纤维化的治疗,鉴于目前尚无理想的治疗西药,我国医务工作者广泛开展了中药抗肝纤维化的实验与临床研究,为临床治

疗提供了许多经验。中医认为慢性肝炎、肝硬化的临床证候错综复杂,但其基本病机是正衰邪盛,湿热未尽,气滞血瘀,关键是血瘀。

由此提出了“活血化瘀”、“通络养肝”的治疗原则。根据上述理论,国内车建途等^[3]曾用汉防甲素治疗肝硬化 33 例,用药 3 个月至半年后 III 型胶原肽有明显的降低,提示汉防己甲素对肝纤维化有抑制或逆转的作用。马学惠等^[4]发现丹参能降低大鼠肝纤维化中胶原蛋白的含量,增加尿中羧基肽酶的排泄量。杨大国等^[5]重用赤芍治疗慢性肝炎肝纤维化,显效率为 74.8%。作者本人亦曾先后应用活血化瘀中药治疗早期肝硬化 16 例、慢性活动性肝炎肝纤维化 20 例,获得较好疗效^[5,6]。本课题选用了目前较为公认的考核抗肝纤维化药物疗效的血清学指标透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII),动态观察治疗前后肝功能变化及肝纤维化的病理学改变。研究结果提示,汉丹制剂可能有抑制胶原蛋白合成,促使肝内纤维组织软化,促进胶原分解的作用,其作用机制正在进一步研究中。

5 参考文献

- 1 第六届全国病毒性肝炎会议修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华内科杂志 1991;30(1): 10.
- 2 程明亮,等主编. 肝纤维化的基础研究及临床. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,1996.
- 3 车建途,等. 治疗肝纤维化药物. 中华消化杂志 1993;13(1): 50.
- 4 马学惠,等. 丹参对肝纤维化重吸收的作用. 中西医结合杂志 1988;8(3): 161.
- 5 杨大国,等. 重用赤芍治疗慢性肝炎纤维化前后肝穿组织学比较. 中国中西医结合杂志 1994;14(4): 207.
- 6 程明亮,等. α 基因工程干扰素和汉丹冲剂治疗早期肝硬化的组织学研究. 中国中西医结合杂志 1995;15(5): 300.
- 7 程明亮,等. 汉丹必妥治疗慢性活动性肝炎肝纤维化的临床研究. 中国中西医结合杂志 1996;16(7): 431.

注:本课题系贵州省科委重点项目基金资助,项目号(1993)2037 号

• 书 讯 •

《125 种常见病穴位疗法秘验》由重庆市巴南区中医院温木生医师和香港国际自然疗法研究会主席麦燕琼博士长期合作,在从众多文献和经验中验证筛选出有效穴位疗法,结合自己临床经验编写而成。本书初步尝试解决了临床医生为一种病有从众多处方和方法哪些最有效而无所适从的难题,对 125 种疾病的穴位疗法的具体治疗方法和体会作了详尽介绍,收录了 27 种穴位疗法 300 个处方和验案,每病精选有独特疗效处方数则供临床参考。内容丰富、方法新颖、简便有效,切实可行,有较高实用价值。每册邮购价 18 元。另有《中医群星医论》12 元,《实用药茶疗法》8 元。购 5 册以上优惠 20%。欲购者请汇款至重庆市巴南区中医院(631320)温木生 收,款到寄书。