

临床研究

化痰益肝汤治疗糖尿病药物性肝病 72 例临床观察

呼永河* 李 静* 周 静*

摘要 目的:观察化痰益肝汤治疗糖尿病药物性肝病的疗效。方法:将 129 例患者随机分成两组,治疗组 72 例服用化痰益肝汤,对照组 57 例服用保肝药物,观察治疗前后肝功能、血浆凝血酶原时间(PT)、尿素氮(BUN)及症状共 3 个疗程。结果:治疗组总有效率、痊愈率与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);两组肝功能、BUN 及症状明显改善,治疗组优于对照组($P < 0.01$);PT 无明显变化。治疗中未发现副作用。结论:表明化痰益肝汤对肝损害确有一定的修复作用。

主题词 肝炎,中毒性/中药疗法 降血糖药/副作用 @ 化痰益肝汤

近来在临床中发现,糖尿病药物性肝病的发病率在 0.1%~0.5% 左右^[1],呈逐年上升趋势,表现为肝细胞变性、坏死、胆汁淤积、细胞内微脂滴沉积等,严重时可见慢性肝炎、肝硬化等。自 1996 年 3 月~2000 年 9 月,笔者采用化痰益肝汤治疗降糖药物引起的肝损害 72 例,取得满意疗效。现总结如下。

1 临床资料

129 例患者均为住院患者,符合 WHO 糖尿病诊断标准。伴有不同程度的肝损害,先前没有肝病和肝肾功能不全病史。

糖尿病药物性肝病的西医诊断标准按医学科学国际标准组织委员会于 1989 年巴黎议定的药物性肝病的命名标准^[2]为:(1)按肝功能检查异常确定诱发肝病的命名,有组织学资料者可命名为肝硬化、慢性肝病、肝坏死或肝炎等;无组织学资料者称为肝损害,并以肝生化检查结果为准。(2)若丙氨酸氨基转移酶(ALT)或结合胆酸(CB)单项升高,并超过正常值上限的 2 倍,或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)都升高,其中有一项超过正常值上限的 2 倍,可定为肝损害;当 ALT 单独超过 2 倍或 $ALT/ALP \geq 5$,应称为肝细胞性损害;当 ALP 单独超过 2 倍或 $ALT/ALP < 2$,称为淤胆型肝炎;当 ALT 和 ALP 均超过 2 倍, ALT/ALP 值为 2~5 时,定为混合性肝损害。(3)若酶活性升高持续在 3 个月以

内,则为急性肝损害;如 3 个月以上者则为慢性肝损害;有黄疸者,注射维生素 K 后凝血酶原浓度仍低或时间仍延长超过 50%,或伴有肝性脑病者为严重肝损害;在几天或几周内迅速发展或肝性脑病及凝血障碍者是为暴发性肝损害。中医诊断标准按国家中医药管理局 1995 年 1 月实施的《中医病证诊断疗效标准》为根据。

按出现肝损害的时间随机分组,其中治疗组 72 例,男性 45 例,女性 27 例;年龄 23~76 岁,平均 52.9 ± 8.3 岁;病程 3~28 年,合并脑梗塞 9 例,肾病 26 例,眼病 22 例,周围神经炎 32 例,高血压 27 例,高脂血症 29 例,糖尿病性膀胱病 4 例,口服降糖药物治疗的 65 例,使用胰岛素的 7 例。对照组 57 例,男性 33 例,女性 24 例;年龄 21~77 岁,平均 57.4 ± 6.8 岁;病程 5~31 年;合并脑梗塞 6 例,肾病 15 例,眼病 12 例,周围神经炎 19 例,糖尿病足 10 例,高脂血症 26 例,口服降糖药物治疗 53 例,使用胰岛素 4 例;治疗组和对照组的一般资料比较大体一致差异无显著性,具有可比性。

从不同种类降糖药物引发药物性肝病的发病率统计:磺脲类药物为 73.65%、双胍类药物为 51.83%、 α -葡萄糖苷酶抑制剂为 19.37%、胰岛素为 2.27%。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组治疗期间降糖药物用量用法不变。治疗组应用化痰益肝汤,组成:青皮 25g,前胡 12g,茯苓 15g,旋覆花 12g,香附 15g,柴胡 20g,熟大黄 10g,白芍 15g,党参 10g,五味子 8g。乏力甚者加炙黄芪 15g;腹胀甚者加大腹皮 10g、木香 12g;纳差甚者加佩兰 10g、炒麦芽 20g、白术 12g;恶心甚者加半夏 12g、竹茹 15g;口干苦甚者加石斛 12g、天花粉 15g;发热甚者加白花蛇舌草 15g、败酱草 15g;黄疸甚者加茵陈 20g、黄连 10g、栀子 12g;大便溏薄甚者加苍术 12g、厚朴 10g。加水 600ml,煎至 200ml,每日 1 剂,分 2 次分别在早餐、晚餐 15 分钟后即服。

对照组服用维生素 C 0.1g、维生素 E 100mg、复合维生素 B₁ 片及肝泰乐片 0.2g,每日 3 次。10 天为 1 个疗程,共计 3 个疗程。

* 天津中医学院第一附属医院内分泌科,天津市南开区鞍山

西道 314 号(300193)

收稿日期:2001-03-03;修回日期:2001-04-10

表 1 两组患者治疗前后 TBIL、DBIL、IBIL、PT 及症状计分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	IBIL($\mu\text{mol/L}$)	PT(s)	症状计分
治疗组	72	治疗前	28.42 $\pm$ 13.10	7.27 $\pm$ 2.12	17.85 $\pm$ 7.54	12.39 $\pm$ 0.26	6.27 $\pm$ 1.61
		治疗后	9.56 $\pm$ 1.73* Δ	2.94 $\pm$ 0.38*	6.83 $\pm$ 0.67* Δ	11.53 $\pm$ 0.12	2.40 $\pm$ 1.17* Δ
对照组	57	治疗前	26.85 $\pm$ 12.62	7.64 $\pm$ 1.56	18.34 $\pm$ 7.29	11.74 $\pm$ 0.58	6.35 $\pm$ 1.04
		治疗后	14.95 $\pm$ 2.34*	3.18 $\pm$ 0.47*	11.44 $\pm$ 1.62*	11.70 $\pm$ 0.43	4.76 $\pm$ 1.41*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 两组患者治疗前后 TP、ALB、ALT、AST、ALP、GGT、BUN 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TP	ALB	ALT	AST	ALP	GGT	BUN
			(g/L)			(IU/L)			
治疗组	72	治前	54.6±3.75	29.3±2.74	143.6±26.90	63.7±12.4	213.2±39.6	80.7±15.6	9.33±0.70
		治后	70.3±4.57*	45.2±4.61**	30.4±3.61**△△	28.5±5.9*△	35.7±17.5**△△	46.6±7.34*	4.82±0.62*
对照组	57	治前	53.4±3.61	28.8±2.56	157.4±28.3	57.9±16.2	208.9±33.5	84.2±17.4	10.53±0.78
		治后	64.4±3.89*	37.9±3.84*	37.2±4.25**	31.7±5.47*	63.4±22.8**	55.9±6.87*	3.96±0.67*

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 观察项目:治疗前及每个疗程后抽取静脉血 1 次,观察肝功能指标包括 ALT、AST、ALP、 γ -谷氨酰转酞酶(GGT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、TBIL、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)及血浆凝血酶原时间(PT)、尿素氮(BUN)等。并以肝功能、PT、BUN 的异常程度以及乏力、腹胀、纳差、恶心、口干苦、发热、黄疸、大便溏薄等为依据,进行临床症状综合评分,有 5 个以上症状或肝功能重度异常者(有 1 项超出正常值 2 倍以上)为 3 分,有 3~4 个症状或肝功能中度异常者(有 1 项超出正常值在 1~2 倍之间)为 2 分,有 2 个或 2 个以下症状或肝功能轻度异常者(有 1 项超出正常值在 1 倍以下)或 PT、BUN 有 1 项升高者为 1 分。

2.3 检测方法:PT 采用血凝仪法,仪器采用法国 STA 全自动血凝仪;其余指标检测,仪器为美国 BICKMANCX-7 全自动生化分析仪。

2.4 统计学处理:计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:基本痊愈:临床症状痊愈,化验指标均在正常值内,肝功能恢复正常,随访半年未复发者;有效:临床症状痊愈或明显好转,化验指标均在正常值内,肝功能恢复正常的,随访半年内有 1 项观察指标异常者;无效:临床症状改善不明显,肝功能异常者,或病情较前有所加重者。

3.2 疗效分析:治疗结果显示:治疗组基本痊愈为 40 例(55.56%),显效为 28 例(38.89%),无效为 4 例(5.55%),总有效率为 94.45%;对照组基本痊愈为 21 例(36.84%),显效为 27 例(47.36%),无效为 9 例(15.8%),总有效率为 84.20%;两组之间的痊愈率、总有效率比较差异有显著性($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

3.3 两组病例治疗前后 TBIL、DBIL、IBIL、PT 及症

状计分比较:表 1 示,两组病例自身治疗后 TBIL、DBIL、IBIL 及症状计分明显减少,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.01$);两组之间比较,治疗组的下降幅度明显大于对照组($P < 0.01$)。表明化痰益肝汤能够明显改善胆红素代谢及临床症状。治疗前后 PT 均在正常值内,无显著改变。

3.4 两组病例治疗前后 TP、ALB、ALT、AST、ALP、GGT、BUN 比较:表 2 示,治疗组治疗前后比较,TP、AST、GGT、BUN 降低幅度明显($P < 0.05$),ALP、ALT、ALB 降低幅度非常显著($P < 0.01$);对照组治疗前后比较,TP、ALB、AST、BUN、GGT 降低幅度明显($P < 0.05$),ALT、ALP 降低幅度非常显著($P < 0.01$)。两组之间比较:治疗组的 ALP、ALT 和 AST 较对照组的降低幅度明显($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。表明化痰益肝汤对损伤的肝细胞具有明显的修复作用。

3.5 降糖药物导致各种生化指标异常出现的频率:生化指标异常出现的频率由多到少分别为 ALT、ALP、TBIL、IBIL;AST、GGT、DBIL;ALB、TP;BUN。在治疗期间未发生毒副作用。

4 讨论

糖尿病药物性肝病属于中医学“积聚、黄疸、肝气郁”范畴,《世补斋医书》云:“人身正气犹土也,郁气犹水也,土不缺则水不积,正气不虚,则气不停”,《丹溪心法·附余》云:“脾土之阳受伤,转输之官失职,胃虽受谷,不能运化,水不渗利,气不行宣,清浊相混,隧道壅滞,气化浊血,瘀郁而成热”,我们认为:肝性喜条达;消渴之人以“阴虚燥热”在先,药物入胃,脾胃已虚,气机难调,脾不升清降浊,日久聚湿化痰,痰瘀入血致使脾运化失健,肝胆疏泄失职则见脾滞肝郁,外毒在内不得宣泄,最后导致肝木失养,肝血不足。究其病机为痰瘀瘀滞。在治疗上宜行气化痰,益肝利胆健脾。药物选用

青皮消痰利气破滞之药,兼和中疏肝,入肝散邪,入脾除痰,平下焦肝气,引诸药入厥阴之分;前胡专降在肝之痰;茯苓健脾除湿,消痰积;旋覆花下气消痰,散通瘀血;香附入肝胆经,专解气郁逐瘀,易开肝胆之滞涩;柴胡泻肝胆之痰结,散诸经血凝气聚,助香附开郁疏肝;熟大黄荡涤痰涎瘀血,调中推陈致新;白芍可升可降,能泻能散,能补能收,能于土中泻木,妙在平肝以利肝胆之气,合香附、柴胡解郁;五味子收肺金以平肝木,保肾水以滋肝木;党参统调脏腑气血,少佐他药,相济成功。肝气郁而不疏,犹木受郁(痰、血)而萎,日久则肝血不足犹木枯槁不荣,以青皮、前胡、旋覆花祛其痰瘀,茯苓渗其湿,白芍、香附、柴胡疏其气,熟大黄荡其积滞,五味子平其性,党参助其功,诸药协奏调行气血、祛痰解郁、益肝利胆健脾,达肝胆之气勃勃则百木挺拔繁荣,脏腑各安。

现代中药药理研究已证明,党参能改善肠胃消化吸收功能,增加食欲,促进蛋白质合成,降低血胆固醇含量和纤维增生,明显减轻肝脂肪变及肝坏死^[3,4];白芍能对抗 AST、ALT,降低过氧化脂质和血清游离脂肪酸,其作用机制在于抑制过氧化脂质的产生及其对肝细胞的破坏、从膜机制上稳定肝细胞^[5,6];五味子,不仅能降低血清 ALT,对肝细胞形成亦有保护作用,还能促进肝糖原和蛋白质合成,有抗氧化作用,能提高肝微粒体细胞色素 P-450 含量,增强肝脏的解毒功能^[7,8];柴胡其主要成分柴胡皂甙能抑制 ALP 活性和 TC、TG、TBIL、DBIL 的增加及肝细胞坏死、炎症细胞浸润,对肝细胞膜有直接保护、稳定作用,提高肝内酶

活性增强,有利于对药物的代谢^[7];旋覆花所含绿原酸及咖啡酸成分具有促进胆汁分泌作用^[3];茯苓可增强免疫,促进细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,降低 ALT^[7];大黄能够显著降低肝组织中出现的脂滴及纤维化、微粒体肿胀、嵴明显下降、粗面内质网破坏、核糖体脱落,还可降低 TC、TG、BUN 及过氧化脂质水平,可促进胆汁分泌^[5]。

我们通过临床观察化痰益肝汤加减治疗糖尿病药物性肝病的疗效,肝功能恢复及症状改善明显优于对照组,确有行气血、祛痰逐瘀、益肝健脾作用,能够保肝利胆,对损伤的肝细胞具有一定的促进修复、再生作用。故在临床上应早期服用。但在抗肝纤维化作用方面值得进一步研究。

参考文献

- 1 沈雅舟主编. 糖尿病慢性并发症. 上海:上海医科大学出版社,1999:322.
- 2 叶维法,钟振义,叶红军. 肝胆病诊断学. 天津:天津科学技术出版社,1996:493-495.
- 3 王大观主编. 本草经义疏. 北京:人民卫生出版社,1995:28,326.
- 4 黄学武,宁卫兵. 健脾疏肝法治疗化疗所致药物性肝损害 21 例疗效观察. 黑龙江中医药,1999,116(6):13-14.
- 5 黄泰康主编. 常用中药成分与药理手册. 北京:中国医药科技出版社,1994:748-749,277-278.
- 6 徐明,马晓平,马晓红,等. 中药配合抗乙肝 IRNA 肌注治疗乙肝 15 例临床观察. 中国医药学报,1998,26(2):11-12.
- 7 王本祥主编. 现代中药药理学. 天津:天津科学技术出版社,1995:1390-1394,129-134,529-530.
- 8 姜忠晶,苗桂玲. 浅论五味子对肝脏的作用. 黑龙江中医药,1999,114(4):59.

请按医生处方使用 and 购买 注意事项请见说明

国药准字FX20001196号 京药广审(文)第2001060272号

廉价治乙肝,心服口服

有效 抗病毒药物+非特异免疫调节剂+特异性免疫刺激剂,协同打破HBV免疫耐受。

经济 每月医药费仅100元左右,适合众多乙肝病毒携带者。

主治 慢性乙型肝炎、乙型肝炎病毒携带者等疾病的免疫治疗。

乙肝病毒携带者治疗新方案

——左旋咪唑搽剂联合疗法

新型外用的免疫调节剂——盐酸左旋咪唑搽剂(原名涂布剂)

资料备案

KAIHWA

福建省福州凯华药业有限公司

通讯地址:北京市三源里邮局3号信箱 邮政编码:100027

联系电话:010-84514123、84514125、0591-3714940 网址:www.kaihwa.com

诚征县级独家合作门诊



广告编号:200112-18