

补阳还五汤抗肝纤维化 52 例临床研究

朱莹¹ 袁伟建² 姚红艳¹

摘要 目的:观察经典方补阳还五汤抗肝纤维化的临床疗效及作用机理。方法:肝硬化患者 100 例,随机分为两组,治疗组 52 例,对照组 48 例,对照组予以普通的护肝治疗,治疗组在此基础上加用补阳还五汤治疗 3 个月,观察治疗前后两组患者主要症状及丙氨酸转氨酶(ALT)的改善率,血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、N 型胶原(N-C)、层粘蛋白(LN)水平的改变。结果:治疗组的临床症状改善率达 61.4%~82.9%,ALT 复常率达 72.4%,而对照组则分别为 27.8%~61.7%、44.4%。两组比较,差异有显著性($P<0.05$)。治疗后治疗组血清 HA、PCⅢ、N-C、LN 水平显著低于对照组($P<0.05$)。结论:补阳还五汤有抗肝纤维化的作用。

主题词 肝纤维化/中医药疗法 补阳还五汤/治疗应用

目前认为肝纤维化是各种慢性肝病后肝硬化发展过程中不可避免的组织病理学改变^[1],而抗肝纤维化治疗也一直是肝硬化治疗的难点之一。大量的研究表明,血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、N 型胶原(N-C)、层粘蛋白(LN)等项检测可反映胶原合成状态^[2]。本研究拟观察补阳还五汤对上述肝纤维化指标水平的影响,探讨补阳还五汤治疗肝硬化的效应和机理,从而为进一步阐明该方治疗肝硬化提供依据。

1 临床资料

1.1 病例选择:根据 1995 年 5 月全国传染病寄生虫病学术会议讨论修订的病毒性肝炎及肝纤维化修订标准^[3]选取病人。

排除病例:(1)肝癌及严重心、脑、肾疾患;(2)精神病患者、妊娠或哺乳期妇女。

1.2 一般资料:观察 1998 年 3 月~2001 年 9 月我院及湘雅医院门诊及住院病人 100 例,分组先按性别、年龄分层,然后各层再用单盲法随机分为两组。治疗组 52 例,男 39 例,女 13 例;年龄 20~65 岁,平均 44.6 岁;病程 5~20 年,平均 7.8 年。46 例为 HBV 感染所致,1 例为 HCV 感染所致,5 例为酒精性肝硬变。肝功能异常者 36 例,其中,ALT40~150U/L 者 29 例,A/G 比值<1 者 19 例。对照组 48 例,男 37 例,女 11 例;年龄 21~65 岁,平均 45.8 岁;病程 6~22 年,平均 8.2 年。42 例为 HBV 感染所致,1 例为 HCV 感染所致,5 例为酒精性肝硬变。肝功能异常者 33 例,其中,

ALT40~150U/L 者 27 例,A/G 比值<1 者 17 例。两组患者性别、年龄、病情及病程均经统计学处理,差异无显著性,具有可比性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组予补阳还五汤(黄芪 50g,当归 10g,川芎 6g,赤芍 12g,桃仁 10g,红花 6g,地龙 6g)水煎,每日 1 剂,分两次服。同时给予对照组的常规治疗。对照组予以维生素 E(浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产,批号为 19971214、19980416、20001015),每次 0.1g,每日 1 次。21-金维他(杭州民生制药厂,批号为 970618、000619),每次 1 片,每日 2 次。同时给予 10%葡萄糖注射液 500ml 加 ATP400mg、辅酶 A 100U、10%氯化钾注射液 10ml 静脉滴注,每日 1 次。两组患者均不用其它任何抗纤维化的药物和免疫调节剂。两组均以 2 个月为 1 个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床症状:观察病人主要的临床症状及体征,如乏力、肝区不适、腹胀、黄疸、恶心、厌食的缓解情况。

2.2.2 血清学检验:两组患者治疗前后的血清学指标统一检测,包括乙肝五项、HBV-DNA、HCV 抗体、胆红素、白蛋白、球蛋白、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、HA、PCⅢ、N-C、LN,用放免法测定,试剂盒分别由上海海军医学科学研究所和日本富士化学公司提供,放免测定器为 G911 型自动免疫计数器。

2.2.3 两组患者治疗前后的血、尿及大便常规。

2.3 统计学方法:计数资料采用 t 检验;计量资料采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 临床症状及体征:表 1 示,两组治疗后主要的临床症状及体征较治疗前显著缓解($P<0.05$),治疗后治疗组与对照组比较,差异有显著性($P<0.05$)。

3.2 肝功能变化:治疗组 52 例患者中,血清 ALT 升高 29 例,治疗后复常 21 例(72.4%)。对照组 48 例患者,血清 ALT 升高 27 例,治疗后复常 12 例(44.4%),

表 1 两组治疗前后临床症状及体征的变化(例)

组别	例数	乏力	肝区不适	腹胀	黄疸	厌食	恶心
治疗组	疗前	52	47	44	40	36	44
	疗后	52	8	17	15	7	10
对照组	疗前	48	44	40	36	33	40
	疗后	48	20	28	26	16	21

1 湖南中医学院附属第二医院消化内科,长沙市蔡锷北路 185 号(410005)

2 湘雅医院消化内科

表2 两组患者治疗前后血清HA、LN、PCⅢ、N-C测定结果比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HA	LN	PC Ⅲ	N-C	
治疗组	治疗前	52	490.2±253.5	153.7±54.2	240.1±105.8	110±53.8
	治疗后	52	210.3±179.6*·△	116.3±37.8*·	150.3±99.2*·	57.0±48.7*·
对照组	治疗前	48	461.1±262.3	158.3±60.7	247.1±110.4	101.5±54.7
	治疗后	48	343.5±205.0*	140.2±48.1	192.7±102.3	87.0±53.2

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

两组比较, 差异有显著性($P < 0.05$)。

3.3 两组治疗前后血清肝纤维化指标测定结果比较: 表2示, 治疗组治疗后血清肝纤维化指标HA、LN、PCⅢ、N-C均较治疗前显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而对照组仅有HA治疗后有显著降低($P < 0.05$), 此项指标两组治疗后比较差异有显著性($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.4 药物不良反应: 经补阳还五汤治疗3个月, 所有患者血、尿、大便常规及血清BUN、Cr治疗前后无变化, 也无明显不良反应。

4 讨论

肝纤维化是慢性肝病共有的病理特征, 是各种病因导致肝硬化的病理基础, 肝纤维化是可逆性病变, 肝硬化则不可逆^[4], 因此阻断及逆转肝纤维化是治疗肝硬化乃至减少肝癌发生的关键, 而西药对肝纤维化的治疗尚缺乏理想的药物和方法, 目前认为有一定疗效的药物如干扰素等, 副作用大, 费用高, 疗效尚不确切。为此在本研究中以临床的常规治疗作为对照来观察补阳还五汤抗肝纤维化的作用。中医学认为, 肝硬化属中医“症瘕”、“臌胀”之范畴, 从中医辨证来看, 早期肝硬化往往是以气虚血瘀或其他证型兼有血瘀为常见。因此, 我们采用益气活血之法, 选用经典方补阳还五汤治疗。该方出自于《医林改错》, 为清代王清任所创, 原为治疗中风及中风后遗症的要方, 但依据其益气活血的原理, 取其“补”、“通”兼施之功, 我们将其用于抗肝纤维化的治疗, 也取得了良好的疗效。方中黄芪健脾益气, 当归补血活血, 川芎、赤芍、桃仁、红花、地龙活血化瘀。而现代研究亦表明, 黄芪中的黄芪皂甙具有抗肝损

伤的作用, 能减轻肝中毒引起的病变^[5], 且黄芪尚有防治肝纤维化的作用, 可抑制体外培养的成纤维细胞, 并可激活胶原蛋白的降解^[6], 当归的有效成分阿魏酸钠的作用, 是使TXA₂/PGI₂水平趋于正常, 减轻了TXA₂对低温保存肝脏的损伤作用, 增强了PGI₂的保护作用^[7]。赤芍的有效成分芍药甙能改善肝脏微循环, 降低门脉压力, 促进肝纤维化组织学改变^[8]。诸药合用, 共奏益气活血之功效。本研究表明, 补阳还五汤可较好地改善临床症状及肝功能, 并对血清肝纤维化4项指标均有显著的降低作用, 且安全无明显副作用。提示其在阻断和逆转肝纤维化方面有重要的临床意义。

参考文献

- 1 段钟平, 王宝恩, 王泰岭, 等. 复方861冲剂治疗乙型肝炎肝纤维化. 中华肝病杂志, 1999, 7(1): 38-40.
- 2 病毒性肝炎防治方案(试行). 中华内科杂志, 1995, 34(11): 788-791.
- 3 中华医学会传染病寄生虫病学术会议. 病毒性肝炎防治方案. 病毒性肝炎诊断标准. 中华传染病杂志, 1995, 13(4): 241-247.
- 4 安永, 江正辉. 肝纤维化防治研究现状及展望. 中西医结合肝病杂志, 2001, 10(6): 1-2.
- 5 徐银娣. 黄芪皂甙抗实验性肝损伤的作用. 药理学, 1992, 27(6): 401-403.
- 6 吴晶新, 朱小新, 王智辉, 等. 活血化瘀中药对肝硬化患者血清Ⅲ型前胶原肽的影响. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(4): 298-300.
- 7 赵伟, 程颖, 刘永峰, 等. 当归对大鼠肝脏低温保存影响的实验研究. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(6): 347-349.
- 8 程明亮, 吴亚云, 黄科夫, 等. 基因工程干扰素与中药制剂并用抗乙型肝炎肝纤维化的临床研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(8): 453-455.

(上接第116页)

骨髓造血功能的恢复重建。

参考文献

- 1 Maciejewski JP, Salleri C, Sato T, et al. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34 cells of patients with aplastic anaemia. Br J Haematol, 1995, 91(1): 245-252.
- 2 孙伟正, 罗梅宏, 李海霞, 等. 补髓生血冲剂对慢性再生障碍性贫血患者血清可溶性Fas、肿瘤坏死因子、白细胞介素-2表达作用的影响. 中医杂志, 2001, 42(9): 546-547.

- 3 张之南, 沈悌主编. 血液病诊断及疗效标准. 第2版. 北京: 科学出版社, 1998: 34-36.
- 4 Scopes J, Bagnara M, Gordon-Smith EC, et al. Haemopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anaemia. Br J Haematol, 1994, 86(2): 427-430.
- 5 王树庆, 张圣明, 李建华, 等. 中西医结合治疗对慢性再生障碍性贫血患者红细胞寿命及膜蛋白的影响. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(5): 262-264.
- 6 舒颀君, 孙汉英, 董凌莉, 等. 川芎嗪对免疫再障小鼠骨髓细胞CD34抗原表达的影响. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(2): 87-89.