

临床报道

桃仁提取物合虫草菌丝治疗 肝炎后肝硬化的观察

上海市中医药研究院肝硬化研究室

刘成 刘平 徐列明 朱剑亮

俞广声 薛惠明 洪嘉禾

指导: 王五润

通过临床与病理观察,我们发现应用桃仁提取物合虫草菌丝对肝炎后肝硬化具有较好的效果,现报告于下。

观察方法

一、观察对象和分组

共观察 85 例,其中应用桃仁提取物合虫草药虫草(冬虫夏草)菌丝胶囊加对症治疗 65 例为观察组,单纯用葡萄糖滴注加对症治疗 20 例为对照组。

观察组 65 例中男 48 例,女 17 例,年龄 28~71 岁,平均 48.4 岁,病程 4~10 年;对照组 20 例中男 15 例,女 5 例,年龄 30~65 岁,平均 47.2 岁,病程 3~12 年。两组患者均有明确的肝炎病史和/或 HBV 血标志阳性, B 超检查有典型肝硬化声象改变,并排除其他原因引起的肝硬化可能。观察组 65 例中有 29 例系经腹腔镜与病理学检查确诊。

二、治疗方法

观察组用 15% 桃仁提取物 10 毫升加入 5% 葡萄糖 500 毫升内静脉滴注,隔日一次,同时服用虫草菌丝胶囊(南通生化制药厂提供原料,自行加工),每日 4.5 克,分三次口服。有腹水者控制钠的摄入并酌情口服利尿剂,并发感染给予相应抗生素,出现脑病或上消化道出血按本院常规给予处理。对照组应用 25% 葡萄糖 10 毫升加入 5% 葡萄糖 500 毫升内静脉滴注,隔日一次。对症治疗与观察组一致。两组

疗程均为三个月。

三、观察项目和方法

血清白蛋白含量用 GEMSTAR 自动分析仪测定。淋巴细胞转化试验采用 ^3H -TdR 掺入法。T 淋巴细胞亚群检测,包括 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_8^+ ,采用荧光双抗体法,并测算 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值。IgG 与 IgA 含量采用免疫单扩散法。门静脉与脾静脉管径及脾脏体积用 B 型超声仪检查,脾脏体积用椭球体积计算法测算。腹腔镜检查与肝脏病理学检查按本院常规操作⁽¹⁾。

观察结果

一、治疗前后两组血清白蛋白的变化

治疗前两组的血清白蛋白含量均较正常人为低。观察组测定 65 例,其治疗前、治疗后均值和治疗前后的均差值分别为 3.65、3.92 和 0.27 ± 0.09 克%(均差值 $\pm$ 标准误,下同);对照组测定 20 例,分别为 3.64、3.82 和 0.18 ± 0.14 克%。结果表明,治疗后观察组血清白蛋白含量升高 ($P < 0.01$),对照组也有上升趋势,但无统计学意义。两组的治疗前后均差值相比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

二、治疗前后两组免疫学指标的变化

附表示,治疗前两组患者的末梢血液中淋转率、 CD_3^+ 、 CD_4^+ 均明显降低, CD_8^+ 尚在正常范围, $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值降低,血清中 IgG 与 IgA 含量明显增高。经治疗后观察组的淋转率、 CD_3^+ 和 CD_4^+ 均明显升高 ($P < 0.001$, $P <$

附表 两组治疗前后免疫学指标变化比较

检测项目	观察组	对照组
淋转率(cpm)	15535~18994 3459±467(54)***	15658~16967 1309±731(20)
CD ₈ ⁺ (%)	57.08~63.08 6.00±2.31(12)*	60.33~61.83 1.50±1.41(6)
CD ₄ ⁺ (%)	39.25~42.17 2.92±1.22(12)*	41.50~43.00 1.50±1.31(6)
CD ₈ ⁺ (%)	25.25~24.66 -0.59±0.60(12)	24.83~25.33 0.50±1.06(6)
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	1.56~1.72 0.16±0.05(12)**	1.67~1.70 0.03±0.07(6)
IgG(mg%)	2592~2027 -565±54(63)***	2335~2146 -189±84(20)*
IgA(mg%)	404.7~298.4 -106.3±11.5(63)***	393.6~370.1 -23.5±12.1(20)

注: (1) 表中数字上行为治疗前均值~治疗后均值, 下行为治疗前后均差值±标准误。

(2) 治疗前后相比: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

0.05 和 $P < 0.05$), CD_8^+ 无明显变化, CD_4^+/CD_8^+ 比值上升, IgG 和 IgA 含量明显降低(P 值均 < 0.001)。对照组除 IgG 含量明显下降($P < 0.05$)外, 其余指标均无明显变化。两组比较观察组免疫指标改善明显。

三、治疗前后观察组的门静脉、脾静脉管径及脾脏体积的变化

观察组中有 40 例患者治疗前测得门静脉管径为 15.10 ± 3.38 mm, 治疗后缩小了 0.43 ± 0.13 mm (均差值±标准误, $P < 0.01$); 34 例患者治疗前测得脾静脉管径为 10.85 ± 2.45 mm, 治疗后缩小了 0.71 ± 0.19 mm ($P < 0.001$); 34 例患者治疗前测得脾脏体积为 663 ± 38 cm³, 治疗后缩小了 161 ± 44.6 cm³ ($P < 0.01$)。

四、治疗前后观察组的病理形态学变化

观察组有 5 例患者进行了治疗前后腹腔镜观察及病理学检查。

腹腔镜观察: 治疗前腹腔镜下见肝脏有不同程度肿大, 色暗红或紫暗, 质地中或硬, 表面有弥漫性结节与纤维组织, 边缘钝, 镰状韧带轻度水肿 2 例, 网膜及肠系膜血管扩张或曲张。治疗后 3 例肝硬度有不同程度恢复, 色泽转红

或暗红, 肝表面纤维化略减少, 镰状韧带水肿消失, 2 例网膜血管曲张程度减轻。

光镜观察: 取肝脏组织作病理学观察。治疗前均有不同程度的肝细胞变性、再生和以淋巴细胞为主的炎症细胞浸润, 2 例肝细胞点状坏死; 因标本细碎, 切片过小, 5 例标本均未见完整假小叶, 仅见成纤维细胞、纤维细胞和胶原纤维、网状纤维增生, 形成纤维间隔; 4 例枯否氏细胞肥大增生。治疗后变性和再生与治疗前大致相同, 2 例淋巴细胞浸润消失, 枯否氏细胞肥大增生更明显, 4 例纤维间隔减少, 2 例肝窦明显扩张。

电镜观察: 病理学取材作电镜切片。治疗前肝细胞质电子密度下降, 粗面内质网多有脱颗粒现象, 池扩张, 少量线粒体肿胀, 形态不规则, 嵴减少或消失, 细胞核多不规则, 肝细胞再生活跃, 多数病例肝细胞间隙增宽, 内有较多的胶原纤维和增生增粗的微绒毛, 桥粒减少, 在肝细胞坏死区和毛细胆管内也可找到成束的胶原纤维, 狄氏间隙扩张, 2 例找到贮脂细胞, 胞质内有少量脂滴, 细胞周围有胶原纤维存在, 枯否氏细胞稍大, 胞质内有吞噬体, 有淋巴细胞和单核细胞浸润。治疗后 4 例胞质电子密度基本恢复正常, 粗面内质网脱颗粒现象和线粒体肿胀有不同程度的好转, 细胞核规则或比较规则, 肝细胞间隙变正常, 胶原纤维仅在毛细胆管中可见, 有较多肝窦扩张, 枯否氏细胞肥大, 内有较多吞噬体, 1 例在狄氏间隙发现含较多脂滴的贮脂细胞, 其周围未见胶原纤维, 炎症细胞浸润少见。

五、两组治疗后临床症状改善和副作用的观察

两组患者在疗程结束后, 临床症状多数获得不同程度的改善, 包括食欲增加、精神改善、体力增加、腹胀减轻或消失, 其中以观察组的改善更为明显。在治疗过程中未发现杏仁提取物与虫草菌丝有任何副作用。

讨 论

肝炎后肝硬化在祖国医学中属“症积”“臌

胀”范围,主要是肝脏受外邪侵袭,留而不去,致肝脏受损,肝络阻塞,血瘀气滞,使肝失条达和疏泄的功能,日久则肝病传脾,脾病及肾,最后导致肝脾肾三脏俱伤。血瘀气滞、正虚气弱是本病的病机特点,故活血化瘀同时扶正补虚为本病的基本治则。

桃仁提取物(主要成分为苦扁桃仁甙)是活血药桃仁的有效成分,实验研究证明该成分能改善肝脏血液动力学与微循环,并有抗肝纤维化的作用^(2~4)。虫草菌丝是扶正药冬虫夏草的人工培养物,二者具有相似的成分与药理作用^(5,6),能纠正机体的免疫功能^(7~9),并有提高肝炎后肝硬化患者血清白蛋白的作用⁽¹⁰⁾。我们曾应用桃仁提取物合虫草菌丝治疗血吸虫病肝纤维化获得十分满意效果,患者的临床表现、免疫机能、胶原代谢及病理形态均有不同程度的改善^(1,11~13)。鉴于肝炎后肝硬化与血吸虫病肝纤维化在中医理论中具有相同的病机与治则,因而我们仍选用此二种药作为肝炎后肝硬化的治疗药物。

血清白蛋白在肝脏中合成,是维持血浆渗透压的主要因素,其在血清中的含量一定程度上反映了肝脏的功能。本文中患者血清白蛋白低于正常值,表明肝脏已受到较明显的损害,经桃仁提取物合虫草菌丝治疗后,血清白蛋白含量增高,反映了药物对肝功能的改善产生了影响。

近年来,随着肝炎免疫病理学的进展表明,机体免疫功能的紊乱,在肝炎后肝硬化的形成与病情演变中起着重要作用。CD单克隆抗体检测T细胞亚群,不仅反映了机体细胞免疫水平,同时了解T细胞群内的平衡状态,是鉴定T细胞可靠的实验指标。研究资料表明,CD₄⁺减少与功能低下是肝硬化形成的原因之一,测定CD₄⁺、CD₈⁺及二者比值,对了解机体免疫状态及预后判断有参考意义。本文患者末梢血中检测的结果与有关文献不尽一致^(14,15),表现为CD₃⁺、CD₄⁺明显下降,CD₈⁺在正常范围内,CD₄⁺/CD₃⁺比值降低。CD₃⁺下降与淋转率下降呈一致性变化,提示

患者细胞免疫功能存在明显紊乱,突出表现为反映辅助性T细胞的CD₄⁺减少与功能低下。观察发现IgG与IgA显著升高,表明患者体液免疫处于亢进状态。经桃仁提取物合虫草菌丝治疗后,患者淋转率上升,CD₃⁺与CD₄⁺提高,CD₄⁺/CD₈⁺比值上升,IgG与IgA均显著下降,对照组除IgG下降外,其他指标均无明显改变,表明患者在桃仁提取物与虫草菌丝作用下,细胞免疫与体液免疫功能均获得较为明显的改善与调整,这无疑对改善肝脏功能,抑制和延迟疾病进展有积极的意义。

门静脉高压是影响肝炎后肝硬化预后的重要因素之一。声象图研究证明,门静脉及脾静脉管径与门静脉压力呈正相关⁽¹⁶⁾,与食道静脉呈一致性变化^(17,18)。本组患者门静脉和脾静脉管径均较文献中正常人明显增粗,反映了门静脉高压的存在。经桃仁提取物合虫草菌丝治疗后,肝、脾静脉的管径有所缩小,并与脾脏变化一致,提示药物对减低门静脉压力可能有效,这一结果对预防或减少食道静脉破裂出血有积极意义。

病理学检查是肝硬化诊断、判断疗效及预后最可靠的依据。本文对5例患者进行了治疗前后腹腔镜与病理学观察,发现了一些有价值的改变,表现为肝脏硬度、色泽、表面纤维间隔、镰状韧带水肿有好转迹象。网膜与肠系膜血管曲张减轻,这在一定程度上反映了门静脉压力下降,与B超观察门静脉和脾静脉管径变化的结果相一致。肝细胞变性改善、炎症细胞浸润减少和肝细胞超微结构好转,这可能与药物对肝细胞的保护作用有关。2例枯否氏细胞增大,有利于发挥清除肝脏坏死组织和有害物质的生物学作用。4例切片见纤维结缔组织减少,肝细胞间隙内胶原纤维减少,可能反映了有纤维化逆转的倾向。治疗前2例电镜发现贮脂细胞,细胞内脂滴均很少,治疗后发现1例贮脂细胞内有大量脂滴。目前研究认为贮脂细胞是潜在的成纤维细胞⁽¹⁹⁾,是小叶纤维化的细胞学基础⁽²⁰⁾,当贮脂细胞内脂滴密度低于20%时,贮脂细胞就成为向成纤维细胞过渡的

过渡细胞。本文观察1例贮脂细胞脂滴增多,虽属个例,但此种改变是可喜的。上述结果表明,经药物治疗后,肝脏病理形态获得一定程度的好转,这一改变可能是患者肝功能改善的病理学基础。

参 考 文 献

- (1) 张礼邦,等. 上海中医学院学报 1988; 2(2):22.
- (2) 上海中医学院晚期血吸虫病专题组. 一年多来对晚期血吸虫病肝硬化的临床和动物模型实验治疗的初步总结汇报. 全国血研会论文汇编. 1982.
- (3) 张静波,等. 上海中医药杂志 1985; (7):45.
- (4) 莫若明,等. 家兔血吸虫病性肝硬变的实验治疗. 上海中医学院科研论文汇编 1981; (2):25.
- (5) 高俊德,等. 中药通报 1981; 6(1):3.
- (6) 唐荣江,等. 中草药 1985; 16(11):9.
- (7) 黄明明,等. 中华器官移植杂志 1984; 5(2):58.
- (8) 孙云仪,等. 中成药研究, 1984; (2):22.
- (9) 张 力,等. 药学通报 1988; 23(9):521.
- (10) 刘 成,等. 上海中医药杂志, 1986; (6):30.
- (11) 王玉润,等. 上海中医学院学报 1987; 1(1):22.
- (12) 刘 平,等. 上海中医学院学报 1988; 2(1):22.
- (13) 刘 平,等. 上海中医学院学报 1989; 3(1):25.
- (14) 王江滨,等. 临床肝胆病杂志 1990; 6(1):26.
- (15) 吴本俨,等. 中华消化杂志 1989; 9(5):284.
- (16) Abdel-latif Z, et al. Evaluation of portal schistosomiasis using ultrasound. Clin Ultrasound 1981; 9(8):409.
- (17) 刘艳华,等. 江苏医学 1986; 12(2):63.
- (18) Hirayama C, et al. Pathobiology of hepatic fibrosis. Excerpta Medica Amsterdam-New York. 1985: 913.
- (19) McGee, et al. Lab Invest, 26:429.
- (20) 席与萍,等. 中华病理学杂志 1987; 16(2):87.

溃疡散对消化性溃疡 200 例止痛效果观察

福建省泉州市中医院 林 禾 禧

溃疡散是自拟的中药散剂,对消化性溃疡的止痛效果显著,并对促进溃疡面的愈合有一定作用。近一年来笔者与八家医院合作,用溃疡散共同验证 200 例患者,并与西药治疗组作了对照。现介绍如下:

一、临床资料:以胃部疼痛为主症的消化性溃疡患者 300 例,按 2:1 比例随机分为两组,中药组 200 例,西药组 100 例。中药组中胃溃疡 25 例,其中合并胃炎 4 例;十二指肠溃疡 148 例,其中合并各类胃炎 46 例,胃癌 1 例;经临床体检确诊但未作胃镜或钡餐造影者 27 例。西药组胃溃疡 14 例,其中合并胃炎 2 例;十二指肠溃疡 71 例,其中合并各类胃炎 22 例;经临床体检确诊但未作胃镜或钡餐造影者 15 例。

从疼痛程度来看,疼痛中度,呈痛苦面容,无坐卧不安者,中药组 159 例,西药组 82 例;疼痛重度,呈疼痛难忍,坐卧不安者,中药组 41 例,西药组 18 例。两组各项情况基本一致,具有可比性。

经辨证,中药组胃热证 78 例,胃寒证 75 例,寒热夹杂证 44 例,其他 3 例。

二、治疗方法:中药组单纯服用溃疡散。溃疡散由进口冰片、凤凰衣、元胡、芡实、海螵蛸、浙贝母组成,其重量比例为 3:10:10:33:33:33。以上药物去杂质,后五味药研细粉,过 120 目筛,加入研细的冰片混合成散剂,装瓶内备用。患者胃痛发作时,每次口服 3 克,用温开水送服。西药组每次口服片剂 654-2 10 mg,温水送服。

三、疗效分析:

1. 疗效标准:服药后 30 分钟内胃痛消失,观察 60 分钟胃痛不复发为显效;服药后 30 分钟内胃痛减轻一个级度,或服药后 60 分钟内胃痛消失为有效;服药后 60 分钟胃痛未见消失为无效。

2. 治疗结果及分析:中药组获显效 163 例(81.5%),有效 25 例(12.5%),无效 12 例(6.0%)。西药组获显效 46 例(46.0%),有效 39 例(39.0%),无效 15 例(15.0%)。中药组疗效明显优于西药组($P < 0.01$)。经分析,溃疡散对中、重度胃痛疗效基本一致,其显效率均在 80% 以上。中药组胃痛消失时间平均为 14.5 分钟,10 分钟内消失者占 53.7%。西药组胃痛消失时间平均为 21.9 分钟,10 分钟内消失者仅占 11.8%。溃疡散对胃溃疡的止痛显效率为 57.1%,对十二指肠溃疡的止痛显效率为 91.1%。溃疡散对胃热、胃寒、寒热夹杂证等消化性溃疡疗效基本一致。

四、体会:经临床观察来看,溃疡散对消化性溃疡引起的疼痛有良好的止痛效果,其疗效显著优于 654-2。本散剂长期服药无副作用,制酸效果良好,一般连续服用 1~2 月,对溃疡面的愈合或缩小,均有一定的作用。本散中含有冰片,个别患者难于入口,因此制剂有待进一步改进提高。

本工作得到许振宜、涂钟馨、王启章、黄英伟、许孙育、徐建生、周来兴、卓显良、陈诗途以及有关医师的协助,谨致感谢。