

七味化纤汤对慢性乙型肝炎患者抗纤维化作用的临床及组织学研究

唐金模^{*} 陈国良^{*}

摘要 目的:观察七味化纤汤对慢性乙型肝炎(慢性乙肝)患者肝纤维化的疗效。方法:选择慢性乙肝患者162例,随机分成两组,治疗组在一般护肝治疗同时加服七味化纤汤,每日1剂,分3次口服;对照组在一般护肝治疗的同时加服复方丹参滴丸,每次10粒,每日3次,疗程均为3个月。观察治疗前后临床症状、肝功能、肝纤维化指标及肝组织学(24例)的变化。结果:治疗后两组患者临床症状、血清丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、血清总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)及肝纤维化4项指标均明显改善,但治疗组改善程度优于对照组,经统计学处理,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。24例治疗前后两次肝穿者,经两组肝脏纤维化及炎症积分比较,治疗后两组病例均有组织学改善,经统计学处理,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但治疗组改善程度优于对照组。结论:七味化纤汤具有良好的抗肝纤维化作用。

主题词 肝炎,乙型,慢性/中医药疗法 肝纤维化/中医药疗法 @ 七味化纤汤

在慢性肝炎患者的治疗中,抗纤维化治疗是非常重要的一个方面,西医治疗目前尚无理想的方法^[1]。已有资料显示,传统中医药在抗肝纤维化方面有独到的效果,但尚未形成公认的治疗方案^[2,3]。因此,进一步探索中药抗纤维化最合理的组方具有重要意义。本中心应用自拟的七味化纤汤进行抗肝纤维化治疗,取得了比较满意的疗效,现报告如下。

1 临床资料

研究病例均为本中心2000年12月~2002年7月间住院或门诊病例共162例(其中门诊65例,住院97例)。所有病例的诊断均参照2000年9月全国病毒性肝炎防治方案(西安会议)制定的慢性乙肝的诊断标准进行^[4]。其中经肝穿病理活检78人次,有24例在治疗前后进行两次活检。所有纳入病例均排除合并其它肝炎病毒感染、自体免疫肝病、酒精肝、脂肪肝、Wilson病、慢性心衰等疾病者,治疗前均未用抗纤维化的中药、西药等治疗。

所有病例按随机原则分为两组。对照组78例(轻度21例,中度45例,重度12例),男性61例,女性17例,年龄 37 ± 11 岁;治疗组84例(轻度22例,中度47

例,重度15例),男性64例,女性20例,年龄 39 ± 13 岁。经统计学分析,两组病例治疗前临床资料差异无显著性,具有可比性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:对照组常规应用一般护肝治疗(口服甘利欣、复方益肝灵、复合维生素B、维生素E及肝泰乐等),同时加复方丹参滴丸10粒,每日3次口服。治疗组一般护肝治疗同对照组,同时加七味化纤汤治疗。方法为每日1剂,煎两次取汁,混合后每日均分3次口服。疗程均为3个月。七味化纤汤由黄芪、赤芍、丹参、当归、柴胡、醋鳖甲、炙甘草等组成。随证加减:肝胆湿热,症见身目发黄,胸闷纳呆,小便黄赤,舌质红、苔黄腻,脉浮数或弦数,加七寸金、栀子根、绵茵陈、大黄;肝郁脾虚,症见肝区不适,腹胀纳少,便溏不爽,舌质晦暗,苔白或腻,脉弦缓,加郁金、白术、玉米须、薏苡仁、茯苓;肝肾阴虚,症见胁肋隐痛,口干咽燥,夜难入寐,舌红少苔,脉弦细数,加旱莲草、女贞子、枸杞子、酸枣仁;血络郁滞,症见肝掌、蜘蛛痣、鼻衄、齿衄,甚则皮下瘀点瘀斑,舌质紫暗或瘀斑,加莪术、桃仁、穿山甲、茜草根等。

2.2 观察指标及检测方法

临床症状:包括疲乏、纳呆、腹胀及肝区不适等,显著改善或消失为有效,无明显改善为无效。

肝功能:包括丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、血清总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB),以美国贝克曼公司生产的全自动生化仪检测。

肝纤维化指标:包括血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ⅣC),均采用放射免疫法,用上海海研医学生物技术中心提供的试剂盒,严格按说明书由专人操作检测。

病理:肝组织在超声引导下用美国DARD自动活检枪配套16G切割针进行肝穿刺获得,长度2cm,甲醛固定后送病理常规检查。

肝活检组织学评估参照半定量计分系统(SSS)进行^[5]:

炎症计分 = $P + L + 2 \times (PN + BN)$

纤维化计分 = $L + P + 2 \times (N \times W)$

(P:汇管区炎症或纤维化;L:小叶内炎症或纤维

^{*} 福建省厦门市中医院肝病治疗中心2区,厦门市镇海路12号(361001)

收稿日期:2002-12-08;修回日期:2003-02-09

表 1 两组治疗前后临床症状有效率比较(%)

组别	例数	疲乏	纳呆	腹胀	肝区不适
对照组	78	72.13(44/61)	81.94(59/72)	60.32(38/63)	58.57(41/70)
治疗组	84	88.46(69/78)*	94.74(72/76)*	81.48(66/81)**	80.00(52/65)*

与对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后肝功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组 别		例数	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)
对照组	治疗前	78	167.23±34.83	163.71±32.24	61.74±19.23	34.07±1.27
	治疗后	78	50.21±14.03 [*]	47.14±16.33 [*]	30.13±5.39 [*]	34.94±1.35
治疗组	治疗前	84	177.34±31.21	162.53±32.21	63.39±20.35	33.17±1.12
	治疗后	84	29.62±13.27 ^{*△}	25.43±15.34 ^{*△}	17.42±3.72 ^{*△}	42.11±1.07 ^{*△}

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 3 两组治疗前后血清肝纤维化指标检测结果比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别		例数	HA	LN	PC III	NC
对照组	治疗前	78	314.23±98.24	174.13±43.27	189.87±90.43	137.03±21.12
	治疗后	78	157.43±65.27*	135.17±38.27*	157.45±33.21*	96.31±18.53*
治疗组	治疗前	84	327.32±107.21	177.53±37.14	193.32±47.43	140.22±27.16
	治疗后	84	92.12±44.37*△	103.21±30.41*△	119.17±40.13*△	67.15±19.07*△

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 4 两组肝纤维化及炎症计分比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	肝纤维化计分	炎症计分
对照组	治疗前	8	12.24±3.41	11.05±3.14
	治疗后	8	9.15±2.13 [*]	6.83±2.23 ^{**}
治疗组	治疗前	16	12.86±3.53	11.54±3.55
	治疗后	16	6.07±1.14 ^{**△}	4.19±1.07 ^{**△}

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

化;PN:碎屑状坏死;BN:桥接坏死;N:纤维间隔数量;W:纤维间隔宽度)

统计学处理:所有计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,临床症状改善率的比较用 χ^2 检验,组间计量资料比较用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 治疗前后两组临床症状、肝功能变化比较:表 1 示,治疗后治疗组疲乏、纳呆、腹胀、肝区不适等症状改善率均高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。表 2 示,两组治疗后肝功能均有改善(P 均 < 0.01),但治疗组改善程度优于对照组($P < 0.01$)。

3.2 治疗前后两组肝纤维化指标变化比较:表 3 示,两组治疗后肝纤维化指标均有改善(P 均 < 0.01),但治疗组改善程度优于对照组($P < 0.01$)。

3.3 两组肝脏纤维化及炎症记分比较(按 Knodell 标准):表 4 示,治疗后两组病例组织学均有改善,肝纤维化计分及炎症计分与治疗前比较,差异均有显著性(P

< 0.05 或 $P < 0.01$),但治疗组改善程度优于对照组($P < 0.01$)。

3.4 不良反应:经 2 年的临床应用,除个别患者大便次数增多至每日 2~3 次外,未见其它毒副作用。

4 讨论

慢性肝炎的主要病因病机为毒侵、正虚、气郁、血阻,这四者相互联系,相互影响,共同决定本病的发生、发展和转归。正气不扶则毒邪难祛,毒邪不祛则正气难扶,郁不解则血难通,血不行则气必滞^[6]。七味化纤汤正是以此为立论依据,采取解毒、补虚、活血三法并用。方中以黄芪、当归、炙甘草益气养血,柔肝健脾以扶正;赤芍凉血解毒,清肝退黄以祛邪;丹参、醋鳖甲、柴胡活血软肝散结,疏肝理气解郁;共奏扶正祛邪之功。现代药理研究证实,丹参、赤芍、当归等活血化瘀药具有改善微循环,保护肝细胞的作用,能纠正肝脏微循环障碍,清除自由基,抑制细胞膜脂质过氧化,减轻肝细胞变性坏死,消除肝纤维化的诱发因素,增强胶原酶活性,促进胶原降解,从而阻断肝纤维化进程;黄芪、炙甘草、醋鳖甲、柴胡可提高细胞免疫功能,调节体液免疫,抑制纤维增生,促进纤维吸收,从而达到逆转肝纤维化的作用^[2,6]。

肝纤维化是肝脏对病理损伤的一种反应,是多数慢性肝病的病理学基础。近年来,国内外学者对肝纤维化的发生机制、调节因素进行了大量的研究,取得了长

足进步,认为肝纤维化是可逆的^[1-7]。国内中医界众多学者从不同角度对本病的病因病机进行了大量论述,认为肝纤维化的病理过程是一个动态变化过程,即由实而虚,由表及里,由气入血,由轻到重的过程,是沿“湿—热—毒—瘀—虚”行进的过程。湿热疫毒残留难尽是启动因子和持续因素,正气虚弱是内因和转归,瘀血阻络是病理基础,久病必虚,肝病传脾,久病及肾是必然病理演变过程,故治疗肝纤维化亦应循此规律多方面用药^[8]。本研究在七味化纤汤的基础上,结合中医整体理论进行辨证论治,随证化裁,以期对症下药,提高疗效。

丹参是抗纤维化作用研究最多的中草药,也是公认有一定疗效的药物。复方丹参滴丸的主要成分为丹参、三七、冰片等,有较好的抗纤维化作用^[9]。但由于其成分简单,作用层次靶点单一,故仍不够理想。七味化纤汤加味治疗,具有作用多向性、多层次、多靶点的优势。经2年的临床应用证明,七味化纤汤在改善临床症状及肝功能、减轻肝纤维化方面有明显疗效。经对比研究证实,其临床效果明显优于复方丹参滴丸。在整个用

药过程中,未见患者有明显不良反应。故认为此方剂值得临床推广应用。

参考文献

- 1 黄自平. 病毒性肝炎肝硬化的发生机理. 临床肝胆病杂志, 1998, 14(1): 1-4.
- 2 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. 世界华人消化杂志, 1999, 7(1): 99-102.
- 3 韩经寰. 抗肝纤维化治则与中医方药的探索. 中西医结合杂志, 1984, 4(2): 74.
- 4 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. 传染病信息, 2000, 13(4): 143-148.
- 5 王泰龄, 刘霞, 周元平, 等. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度积分方案. 中华肝病杂志, 1998, 6(4): 195-197.
- 6 邹金生. 活血药治疗乙型病毒性肝炎初探. 中西医结合肝病杂志, 2000, (增刊): 24.
- 7 Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? Gut, 2000, 46: 433-446.
- 8 白宇宁, 白兆芝. 乙型肝炎肝纤维化病因病机研究概况. 山西中医, 2001, 17(2): 55-56.
- 9 沙琪, 程慧桢, 谢秀英. 复方丹参滴丸治疗活动性肝硬化 47 例. 中西医结合肝病杂志, 1999, 9(6): 50.

阴阳并举调理脾胃法的临床应用体会

范言磊¹ 蔡小平²

我们根据李东垣“善治病者, 唯在调脾胃”之说, 在临床工作中无论脾胃自病还是它脏致病, 皆时时处处注意保护胃气, 照顾胃气, 明显改善预后, 提高了疗效。对脾胃自病者, 单纯的脾气虚或胃阴虚治之较易, 而阴阳俱虚者, 治之较难, 我们采用阴阳并举调理脾胃法治疗, 疗效卓著, 现选临床病案 3 例加以讨论。

例 1: 丁某, 男, 58 岁。患者 1997 年 4 月因食管癌行手术治疗, 术后出现厌食、恶心、呃逆频频, 稍食不久, 不吐即泻, 伴有气短懒言、自汗、盗汗、口干舌燥、面色黄白、形体瘦削、舌质光红无苔、两脉沉细。辨证: 呕吐(气阴两亏型)。治以益气养阴、和胃降逆。方药: 沙参 6g, 生山药 6g, 扁豆 6g, 麦冬 6g, 石斛 6g, 炙枇杷叶 6g, 旋覆花 6g, 生麦芽 6g, 半枝莲 10g, 生甘草 3g。每日 1 剂, 水煎少量频服, 5 剂后, 患者脘中觉适。服至 18 剂, 呃停呃止, 腹泻已止, 食欲转佳。服至 44 剂, 面有起色, 气短、自汗、盗汗等症消失, 体力有所恢复, 停药观察。

例 2: 张某, 男, 52 岁。患者脘部冷痛, 伴有嘈杂、腹胀 8 年。8 年前, 因工作紧张, 寒暖失调, 饥饱失常, 出现脘部冷痛、胃中嘈杂、口干咽燥、脘胀作酸、呃逆等, 在某医院做胃镜诊为十二指肠球部溃疡。多处中西药治疗效果不佳来诊。精神差, 面白颧赤, 舌体薄、质稍红有裂纹、苔少, 两脉细弱。辨证: 胃脘痛(阴阳

两亏、阴虚较甚)。治法: 温脾益胃、理气止痛。方药: 太子参 9g, 白术 9g, 炮姜 3g, 麦冬 9g, 石斛 9g, 佛手 6g, 炒麦芽 6g, 炙甘草 5g。每日 1 剂, 水煎两遍, 早晚分服。服上方 6 剂, 胃痛减, 脘部觉暖。15 剂诸症基本消失。上方扩大 15 倍量, 研面, 炼蜜为丸, 每丸 6g, 早晚各 1 丸, 上药服完后, 面色红润, 症状消失而告痊愈。

例 3: 赵某, 男, 58 岁。患者腹泻 18 年, 时作时止, 每因饮酒、劳累、受凉而作。近 1 年来加重, 大便日 3~4 次, 时带脓血, 里急后重, 脘部冷痛, 纳差, 每日饮食仅 200g 左右, 伴有四肢倦怠乏力。某医院作乙状结肠镜并病理诊断为慢性结肠炎。它法治疗效欠佳来诊。四诊所见: 神志清楚, 神气不足, 面黄形瘦, 舌质淡红、无苔, 语声低, 两脉沉细而迟。辨证: 痢疾(阴阳两亏, 以阳虚为主)。治法: 温脾阳, 养胃阴, 兼清热止痢。方药: 红参 6g, 焦白术 9g, 炮姜 5g, 黄连 3g, 石斛 9g, 当归 9g, 秦皮 9g, 炙甘草 5g。上方服至 18 剂, 饮食见增, 脓血便已止, 便次减为每日 2 次, 面色好转。上方加冬虫夏草 3g, 扩大 15 倍量, 研面, 炼蜜为丸, 每丸 5g, 每服 1 丸, 日 2 次, 开水送服以善其后。并嘱其勿过劳, 注意保暖, 避免情志刺激, 忌食生冷、辛辣之品。

体会: 脾胃阴阳两虚为临床常见病证。多由饥饱失常、寒暖失调、情志不遂、失治、误治导致脾气、脾阳虚, 久致阳损及阴; 或由汗、吐、下或温热香燥药太过、失治、误治形成阴虚, 久之阴虚及阳, 均形成阴阳两虚证。治疗应做到补阳不伤阴, 补阴不碍阳, 方能取得良好的疗效。

1 河南省濮阳市中医院(457000)

2 河南省中医院

收稿日期: 2002-11-11