

扶正解毒颗粒抗镍暴露肝损伤 31 例临床研究

吕晓云¹ 赵健雄¹ 滕玉莲²

摘要 目的:研究扶正解毒颗粒抗镍暴露肝损伤的临床疗效及其对血镍、肝功能、血象、心电图、B超、X线的影响。方法:将60例患者随机分为两组,治疗组31例采用扶正解毒颗粒合用门冬氨酸钾镁、促肝细胞生长素治疗;对照组29例仅用门冬氨酸钾镁、促肝细胞生长素治疗,疗程均为1周。观察血清镍、肝功能及血象、心电图等变化。结果:治疗组临床疗效、降镍作用、肝功能、异常血象、X线、B超及心电图的改善均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:扶正解毒颗粒具有显著抗镍暴露肝损伤的作用。

主题词 肝疾病/中医药疗法 @ 扶正解毒颗粒 @ 肝损伤

Clinical Study on Treatment with Fuzheng Jiedu Granule in 31 Cases of Hepatic Injury Induced by Nickel Exposure

Lu Xiaoyun¹, Zhao Jianxiong¹, Teng Yulian²

(1. Institute of Integrated TCM and Western Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000; 2. School Hospital of Lanzhou University)

Objective: To observe the clinical therapeutic effect of Fuzheng Jiedu Granule (FJG) on hepatic injury induced by nickel exposure, and effects on serum nickel content, liver functions, blood cell, electrocardiogram, and findings of B-ultrasonography and X-ray.

Methods: 60 cases were randomly divided into two groups, treatment group ($n=31$) and control group ($n=29$). The treatment group were treated with FJG combined with potassium-magnesium aspartate and hepatocyte growth-promoting factor, and the control group only with potassium-magnesium aspartate and hepatocyte growth-promoting factor. All of them were treated for 4 weeks. Changes of above indexes were investigated. **Results:** The treatment group was superior to the control group in the therapeutic effect on symptoms and signs, and in the improvement of the above indexes ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** FJG plays a significant role in antagonizing hepatic injury induced by nickel exposure.

Key Words Hepatic diseases/TCM therapy; @ Fuzheng Jiedu Granule; @ Hepatic injury

镍是一种人体必需的微量元素,但过量的镍又会导致心、肝、肾等多器官的毒性损害,后果严重。我们采用中西医结合疗法治疗镍暴露肝损伤31例,疗效满意,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:60例均为甘肃金川公司职工医院住院患者,符合:(1)接镍作业史5年以上。(2)接镍前体检无异常。(3)血清镍异常升高。(4)治疗前1年内不同时间复查丙氨酸氨基转移酶(ALT)3次异常,大于正常值上界(45U/L)3~5倍。(5)具有不同程度的乏力,肝区不适,肝、脾肿大等临床表现。(6)近6个月内未用任何免疫调节剂、金属螯合剂治疗。除外病毒性、酒精性肝炎及肝良性、恶性肿瘤病例。以随机数字表法分为两组。治疗组31例,男28例,女3例,年龄27~52岁,平均 (38.4 ± 6.2) 岁,接镍史6~31年,平均 (17.7 ± 4.9) 年;对照组29例,男27例,女2例,年龄28~49岁,平均 (36.8 ± 7.7) 岁,接镍史7~29年,平均 (16.5 ± 5.1) 年。两组患者年龄、性别、接镍史等差异

均无显著性($P>0.05$),具有可比性。另选同地区非接镍人群中15例作为健康对照组。

1.2 辨证标准:镍暴露肝损伤患者除有肝病常见症状、体征如胁痛、乏力、肝脾肿大、黄疸等外,还可兼见头晕、不寐、胸闷、心烦、心悸等其他表现。本研究依据第6版《中医内科学》(人民卫生出版社出版)中“胁痛”、“黄疸”、“郁证”、“虚劳”等辨证分型标准,将镍暴露肝损伤归纳为以下3种主要证型:(1)气虚血亏:神疲乏力,头晕目眩,面色无华,动则气促,自汗心悸,舌质淡、苔薄白,脉细弱或沉细。(2)肝郁脾虚:胁肋胀闷,胀痛,暖气易怒,脘腹痞满,纳呆,便溏,舌体胖、边有齿痕、质淡、苔薄白或白腻;身、目、尿黄,恶心呕吐,舌苔黄腻。(3)肝脾血瘀:胁痛,痛有定处,甚可扪及包块,拒按,面色晦暗,舌紫暗,脉弦涩或弦紧。证型构成比:治疗组气虚血亏型11例(35.5%),肝郁脾虚型7例(22.6%),肝脾血瘀型13例(41.9%);对照组依次为10例(34.5%)、8例(27.6%)和11例(37.9%)。两组比较差异无显著性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组均给予基础治疗,即静脉滴注门冬氨酸钾镁(辽宁丹东制药厂生产,批号01586)30ml,肌肉注射促肝细胞生长素(广东阳江制药有限公司生

1 兰州大学中西医结合研究所,甘肃省兰州市东岗西路199号(730000)

2 兰州大学附属医院

收稿日期:2004-12-24;修回日期:2005-04-11

产,批号 X-67)40mg,每日 1 次;治疗组在此基础上,加用扶正解毒颗粒(兰州佛慈制药有限公司生产,赵健雄教授主持研制,由黄芪、当归、丹参、莪术、枸杞子、连翘、茯苓等组成,袋装,每袋 15g)每次 15g,每日 3 次,口服。两组疗程均为 4 周。

2.2 检测指标及方法:肝功能、血象按试剂盒要求操作[肝功能、血象测试盒分别由北京北方精细化学品有限公司(2001108)及上海南方精密化学品有限公司(20011113)提供],血镍用原子吸收仪石墨炉法测定。

2.3 统计学方法:采用 SPSS 8.0 统计软件,计量资料用 t 检验、 F 检验;计数资料用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 两组治疗前后主要症状、体征改善情况比较:表 1 示,治疗组对胁下疼痛、胸胁胀满、腹胀、乏力、纳差、肝肿大、脾肿大等症状、体征的改善均优于对照组,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.2 两组各中医证型疗效比较:表 2 示,治疗组各证型之间比较,疗效差异无显著性($P>0.05$);3 种证型的疗效比较,治疗组均优于对照组($P<0.05$)。

3.3 两组治疗前后血镍变化比较:表 3 示,两组治疗后血镍水平均有所下降($P<0.05$),且治疗组下降更为明显($P<0.05$)。

3.4 两组治疗前后血象变化比较:表 4 示,治疗组治疗后外周血象明显改善($P<0.05$),表明扶正解毒颗粒可以升高白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)以及中性粒细胞(N)比例。

表 1 两组治疗前后主要症状、体征改善情况比较[例(%)]

症状、体征	治疗组(31 例)		对照组(29 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胁下疼痛	27(87.1)	1(3.2)**	25(86.2)	11(37.9)
胸胁胀满	24(77.4)	2(6.5)*	19(65.5)	13(44.8)
烦躁易怒	7(22.5)	2(6.5)	8(27.6)	4(13.8)
腹胀	19(61.3)	3(9.7)*	17(58.6)	12(41.4)
乏力	25(80.6)	2(6.5)**	23(79.3)	14(48.3)
纳差	23(74.2)	3(9.7)**	26(89.6)	18(62.1)
黄疸	14(45.2)	0	11(37.9)	2(6.8)
肝肿大	18(58.1)	0*	15(51.7)	7(24.1)
脾肿大	16(51.6)	2(6.5)*	14(48.3)	11(37.9)

与对照组治疗后比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 2 两组各证型疗效比较[例(%)]

中医证型	治疗组(31 例)		对照组(29 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
气虚血亏	11(35.5)	2(6.5)*	10(34.5)	7(24.1)
肝郁脾虚	7(22.6)	1(3.2)*	8(27.6)	5(17.2)
肝脾血瘀	13(41.9)	3(9.7)*	11(37.9)	8(27.6)

与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

表 3 两组治疗前后及健康对照组血镍水平比较($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	31	0.98 $\pm$ 0.11 $\blacktriangle$	0.98 $\pm$ 0.13 $\triangle$
对照组	29	0.61 $\pm$ 0.15 $\blacktriangle$	0.96 $\pm$ 0.12*
健康对照组	15	0.63 $\pm$ 0.12	—

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\triangle P<0.05$;与健康对照组比较, $\blacktriangle P<0.05$

表 4 两组治疗前后及健康对照组外周血象比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	WBC($\times 10^9$)	N(%)	Hb(g/L)
治疗组	治疗前	31	4.18 $\pm$ 5.7 $\blacktriangle$	22.8 $\pm$ 5.4 $\blacktriangle$	9.2 $\pm$ 2.3 $\blacktriangle$
	治疗后	31	7.24 $\pm$ 10.2*	57.9 $\pm$ 9.3*	12.7 $\pm$ 3.9*
对照组	治疗前	29	4.43 $\pm$ 8.1 $\blacktriangle$	32.9 $\pm$ 7.3 $\blacktriangle$	8.9 $\pm$ 4.5 $\blacktriangle$
	治疗后	29	5.14 $\pm$ 6.9	36.3 $\pm$ 5.4	9.3 $\pm$ 6.1
健康对照组	—	15	7.86 $\pm$ 9.6	61.3 $\pm$ 7.3	13.8 $\pm$ 6.4

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与健康对照组比较, $\blacktriangle P<0.01$

表 5 两组治疗前后及健康对照组心电图指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	P-R 间期(S)	ST 段(mV)	T 段(mV)
治疗组	治疗前	25	0.056 $\pm$ 0.01 $\blacktriangle$	0.066 $\pm$ 0.003 $\blacktriangle$	0.58 $\pm$ 0.081 $\blacktriangle$
	治疗后	25	0.049 $\pm$ 0.008	0.045 $\pm$ 0.011*	0.37 $\pm$ 0.102*
对照组	治疗前	23	0.055 $\pm$ 0.009 $\blacktriangle$	0.062 $\pm$ 0.006 $\blacktriangle$	0.54 $\pm$ 0.094 $\blacktriangle$
	治疗后	23	0.051 $\pm$ 0.004	0.059 $\pm$ 0.008	0.49 $\pm$ 0.112
健康对照组	—	15	0.043 $\pm$ 0.007	0.049 $\pm$ 0.007	0.39 $\pm$ 0.063

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与健康对照组比较, $\blacktriangle P<0.05$

表 6 两组治疗前后 X 线、B 超改善情况比较[例(%)]

影像学指标	治疗组(31 例)		对照组(28 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
右肺下阴影	15(48.4)	1(3.2) $\blacktriangle$	13(44.8)	7(24.1)
左肺下阴影	9(29.0)	4(12.9)	11(37.9)	6(19.4)
肺纹理粗重	16(51.6)	3(9.7) $\blacktriangle$	14(48.3)	9(31.0)
肝纹理不清	5(8.6)	2(6.5) $\blacktriangle$	22(75.8)	14(48.3)
肝光点增粗	8(25.8)	3(9.7) $\blacktriangle$	9(31.0)	6(20.7)
肝内胆管扩张	11(35.5)	2(6.5) $\blacktriangle$	11(37.9)	8(27.6)
肝硬变	3(9.7)	3(9.7)	2(6.5)	2(6.5)

与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P<0.05$

3.5 两组治疗前后心电图变化比较:表 5 示,治疗组治疗后 ST 段及 T 段均有显著改善($P<0.05$),表明扶正解毒颗粒可以改善异常心电图。

3.6 两组治疗前后部分影像学指标改善情况比较:表 6 示,两组治疗后部分影像学指标均有改善,但治疗组较对照组改善更为明显($P<0.05$)。

3.7 两组治疗前后肝功能改善情况比较:表 7 示,两组治疗后肝功能均有显著改善($P<0.05$),且治疗组对肝功能[ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)和 γ -L-谷氨酰转氨酶(GGT)]的改善较对照组更为明显($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 7 两组治疗前后肝功能改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBL(μ mol/L)	ALB(g/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)
治疗组	治疗前	31	216.6 $\pm$ 24.3 $\blacktriangle$	64.5 $\pm$ 17.9 $\blacktriangle$	22.8 $\pm$ 5.4 $\blacktriangle$	32.8 $\pm$ 4.2 $\blacktriangle$	168.8 $\pm$ 22.9 $\blacktriangle$	87.2 $\pm$ 11.1 $\blacktriangle$
	治疗后	31	41.1 $\pm$ 3.9 $\triangle$	39.6 $\pm$ 7.8 $\triangle$	15.5 $\pm$ 2.3 $\triangle$	43.3 $\pm$ 5.8 $\triangle$	81.4 $\pm$ 17.6 $\triangle$	47.6 $\pm$ 8.1 $\triangle$
对照组	治疗前	29	221.2 $\pm$ 21.7 $\blacktriangle$	159.8 $\pm$ 19.2 $\blacktriangle$	21.9 $\pm$ 5.6 $\blacktriangle$	32.1 $\pm$ 6.9 $\blacktriangle$	159.8 $\pm$ 24.3 $\blacktriangle$	89.7 $\pm$ 12.2 $\blacktriangle$
	治疗后	29	103.4 $\pm$ 37.2 $\triangle$	84.2 $\pm$ 15.7 $\triangle$	20.5 $\pm$ 4.8	33.3 $\pm$ 3.1	135.6 $\pm$ 9.4 $\triangle$	78.4 $\pm$ 5.8
健康对照组	—	15	32.2 $\pm$ 4.6	29.2 $\pm$ 3.7	14.9 $\pm$ 2.9	45.0 $\pm$ 4.7	75.6 $\pm$ 13.2	37.4 $\pm$ 7.3

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\triangle P < 0.01$; 与健康对照组比较, $\blacktriangle P < 0.01$

4 讨论

镍毒内侵,久伏血分,正气受伐,气虚血亏,又损肝碍脾,气机失调,而致气滞、血瘀、湿阻,表现出正虚邪恋、虚实夹杂之病机,其临床证候纷杂,但总属“虚劳”、“胁痛”、“黄疸”、“郁证”等范畴。“正气存内,邪不可干”,故针对病机,提出补气养血、疏肝解郁、活血化瘀、利湿解毒之法,创扶正解毒颗粒。方中选用黄芪、当归、枸杞子益气养血,扶正固本;当归、丹参、莪术补血活血,消瘀散结;连翘、茯苓利湿解毒。全方配伍严谨,结合现代医学保肝疗法,固本扶正,祛邪解毒,标本兼治。

治疗组临床症状、体征改善明显优于对照组。患者症状、体征的改善程度与血镍水平下降的程度相平行,一方面验证了动物实验中扶正解毒颗粒的“驱镍”作用^[1],另一方面,结合证型疗效对照,治疗组 3 种证型较对照组均有良好疗效,充分体现了中医学辨证论治的优越性。

扶正解毒颗粒可明显促进患者肝功能的改善。动物实验发现,伴随着镍盐摄入量的增加,肝组织、血液中 ALT 迅速增高^[2],随后出现肝脏病理学、TBIL、ALB、A/G 的异常变化和一系列肝病表现。扶正解毒颗粒通过复杂的多元作用机制可使血镍水平下降^[1],减轻镍对肝组织、细胞的直接或间接损伤,继而修复受损组织、细胞,促进其重要生理功能的恢复而消除各种临床症状、体征。故可认为,扶正解毒颗粒具有一定的逆转受损肝脏异常形态结构的作用。

扶正解毒颗粒具有改善异常造血功能的作用。镍通过诱发特殊的免疫反应如细胞毒反应,诱导机体脂质过氧化反应及与此相关联的细胞因子的产生^[3],对造血干细胞、粒细胞 DNA 和染色体的毒性损伤等机制导致造血功能低下。实验发现,镍可以引起小鼠外周血红细胞升高, WBC 总数、粒细胞比例及 Hb 含量减低。黄芪、当归等扶正补血类中药可明显改善外周血象,尤以升白细胞作用更明显^[4],其后的临床研究亦得到了同样的结果^[5]。本研究中,我们观察到 WBC 总数、Hb 及粒细胞减少患者在 60 例肝病患者中占有很大的比例,经扶正解毒颗粒治疗后, WBC 总数、Hb 含

量及粒细胞比例均显著提高,表明扶正解毒颗粒可调节免疫,促进机体造血功能,改善缺血状态,抑制镍对中性粒细胞 DNA 和染色体的毒性损伤,保护和促进粒细胞的生成,此作用亦与扶正解毒颗粒益气养血、扶正固本理论相符合。

扶正解毒颗粒亦可减轻镍的心脏毒性损害。过量的镍进入机体,可通过干扰正常微量元素平衡而致其他二价元素如 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 等缺乏,或通过与其他元素的拮抗作用,影响与这些金属离子相关生物酶的活性,如心肌细胞 $Na^{+}-K^{+}-ATP$ 酶、 $Ca^{2+}-ATP$ 酶和线粒体酶活力下降,导致心肌细胞利用能量功能障碍, ATP 生成不足,心肌缺氧,影响心肌电活动,在心电图上表现为 P—R 间期延长, ST 段抬高, T 波升高,心律失常等^[6]。本研究 60 例患者中有 45 例心电图出现类似异常改变,治疗后,扶正解毒颗粒组异常心电图改善率明显高于对照组。但对 P—R 间期,两组疗效不显著,与动物实验研究结果不一致。其机理与扶正解毒颗粒可调节微量元素失衡有关,亦与扶正解毒颗粒中活血化瘀药物当归、丹参、莪术改善心脏微循环,增强心肌氧供、血供,调脂,调节血压及抗心脏脂质过氧化损伤等多种作用机制有关^[7]。

参考文献

- 赵健雄,王学习,朱玉真,等.硫酸镍对大鼠肝肾微量元素的影响及中医药的防治作用.世界元素医学,2000,7(1):46~48.
- 王坤,胡世洪,苏海翔,等.羰基镍吸入性染毒后大鼠组织及血清含镍量和酶谱的动态观察.中华劳动卫生职业病杂志,1990,8(1):43~44.
- Chen CY, Huang YL, Lin TH. Association between oxidative stress and cytokine production in nickel-treated rats. Arch Biochem Biophys, 1998,356(2):127~132.
- 曹从云,赵健雄,张武德,等.扶正补血冲剂治疗硫酸镍所致造血功能障碍的实验研究.现代康复,1999,3(1):98~100.
- 田翠贞,白国旺,张子理,等.扶正补血冲剂治疗镍作业区免疫和造血功能降低 60 例临床报告.实用中西医结合杂志,1997,10(21):2131~2132.
- 赵健雄,朱玉真,王学习,等.中医药防治硫酸镍对大鼠心脏微量元素及心电图影响的实验研究.中华实用中西医杂志,2000,13(6):1031~1032.
- 陈可冀.血瘀证与活血化瘀研究.上海:上海科学技术出版社,1990:217~229.