

## 证的研究

# 二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化中医方证研究

王磊<sup>1</sup> 刘平<sup>1</sup> 慕永平<sup>1</sup> 李风华<sup>1</sup> 龙爱华<sup>1</sup> 顾宏图<sup>2</sup> 陈高峰<sup>1</sup>

**摘要** 目的:探讨二甲基亚硝胺(DMN)大鼠肝纤维化的中医方证。方法:腹腔注射法制备 DMN 大鼠肝纤维化模型,分别采用 5 首不同功效的经典方治疗两周,观察各组大鼠肝组织病理学、羟脯氨酸(Hyp)含量及肝功能变化。结果:造模 4 周后大鼠形成典型小结节性肝硬化,6 周后模型组大鼠肝组织损伤较 4 周时有所缓解。与 6 周模型组相比,茵陈蒿汤组大鼠肝组织病理变化、Hyp 含量及肝功能均显著改善( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );黄芪汤组大鼠肝组织病理变化、Hyp 含量亦显著改善( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论:茵陈蒿汤、黄芪汤能够有效逆转 DMN 大鼠肝纤维化,成型期 DMN 肝纤维化大鼠的主要中医方证为湿热、瘀热内蕴兼气虚。

**主题词** 肝纤维化/中医药疗法

**Study on TCM Recipe and Syndrome of Dimethylnitrosamine-induced Hepatic Fibrosis in Rats**

Wang Lei, Liu Ping, Mu Yongping, et al.

(Institute of Hepatic Disease, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203)

**Objective:** To probe into TCM recipe and syndrome of dimethylnitrosamine(DMN)-induced hepatic fibrosis of the rat. **Methods:** DMN rat hepatic fibrosis model was prepared by intraperitoneal injection of DMN, and they were respectively treated with 5 classical recipes with difference functions for 2 weeks. Changes of pathology of the hepatic tissue, hydroxyproline(Hyp) content and hepatic function were investigated. **Results:** 4 weeks after modeling, typical micronodular cirrhosis formed, and 6 weeks after modeling, the hepatic injury in the model group had some remission as compared with that at 4 weeks. Compared with the model group at 6 weeks, pathologic changes of the hepatic tissue, Hyp content and hepatic function improved significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) in the Inchenhao Decoction group; pathologic changes of the hepatic tissue and Hyp content in the Huangqi Decoction group improved significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Inchenhao Decoction and Huangqi Decoction can effectively reverse DMN-induced hepatic fibrosis of rats; damp-heat, stagnation of heat in the interior with qi-deficiency are main TCM syndromes of DMN hepatic fibrosis rat at the formative stage.

**Key Words** Hepatic fibrosis/TCM therapy

目前在中医药防治肝纤维化研究领域,围绕单方单药进行药效学及机理探讨的研究较多,尚缺乏针对中医基本病机的不同功效方剂的对照研究<sup>[1,2]</sup>。我们基于肝炎后肝硬化“血瘀阻络、气阴两虚、湿热内蕴”的中医基本证候病机及“以方测证”的思维方法,采用 4 个经典方剂即益气的黄芪汤、养阴的一贯煎、清热利湿的茵陈蒿汤及破血下瘀的下瘀血汤,以国外报道较多的小柴胡汤为对照,治疗二甲基亚硝胺(DMN)诱导的大鼠肝纤维化,探讨该模型的中医方证病机。

## 1 材料

1.1 动物:清洁级 Wistar 雄性大鼠 133 只,体重 150~180g,购自中国科学院上海实验动物中心(动物

合格证号:SCXK 沪 2003-0003),于上海中医药大学实验动物中心清洁区饲养、造模、治疗,自由饮食。

1.2 试剂:DMN 购自日本东京化成株式会社,批号:MAL05;羟脯氨酸(Hyp)标准品购自日本ナカテイエスク株式会社,批号:MIR8282。

1.3 药物:下瘀血汤(大黄、土鳖虫、桃仁)、茵陈蒿汤(茵陈、生大黄、栀子)、黄芪汤(黄芪、甘草、大枣)及一贯煎(生地黄、麦冬、当归、枸杞子、沙参、川楝子)所用药物均购自上海华宇药业有限公司,有明确的原产地,经生药学专家鉴定后,按原方的配伍比例和制法统一由上海中医药大学附属曙光医院国家中医药管理局中药制剂中心一次制备后真空干燥、冷藏备用,同时保存生药样品备查。各方中药物均按原方剂用量(65kg 成人的一日量),对照药物小柴胡汤购自日本ツムラ株式会社(TJ-9 颗粒剂,成人每日用量 7.5g)。

## 2 方法

2.1 模型制备:用生理盐水将 DMN 稀释为 0.5% 的溶液,模型组大鼠 119 只以 2ml/kg 体重剂量于每周前 3 天连续腹腔注射,共 4 周。正常对照组大鼠 14 只腹

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划重点项目(90409020)、上海市自然科学基金重点项目(02JC14024)、上海市教育委员会 E-研究院建设计划项目(E03008)、上海市重点学科建设项目(Y0302)。

1 上海中医药大学肝病研究所,上海市浦东新区蔡伦路 1200 号(201203)(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 上海中医药大学附属曙光医院

收稿日期:2005-10-20;修回日期:2006-01-05

腔注射等量生理盐水。

2.2 分组与治疗:于造模 2 周后分别处死正常对照组大鼠 3 只、模型组大鼠 4 只,造模 4 周后分别处死正常对照组大鼠 3 只、模型组大鼠 6 只,与做治疗前动态观察。造模完成后,模型组大鼠因肝衰竭死亡 18 只,将剩余模型大鼠随机分为模型对照组( 16 只)、下瘀血汤组( 15 只)、茵陈蒿汤组( 15 只)、一贯煎组( 15 只)、黄芪汤组( 15 只)及小柴胡汤组( 15 只)。分组后模型对照组、黄芪汤组、一贯煎组、下瘀血汤组、茵陈蒿汤组分别有 1、1、2、2、3 只大鼠死亡。各治疗组于第 5 周起按 65kg 成人临床用量的 8 倍量,即下瘀血汤 0.36g/kg 体重(相当于生药 3.2g/kg 体重)、茵陈蒿汤 0.695g/kg 体重(相当于生药 4.185g/kg 体重)、黄芪汤 0.935g/kg 体重(相当于生药 4.923g/kg 体重)、一贯煎 2.628g/kg 体重(相当于生药 7.938g/kg 体重)、小柴胡汤颗粒剂 0.923g/kg 体重,分别用蒸馏水稀释,以 10ml/kg 大鼠体重的剂量灌胃给药,每日 1 次,共计 2 周。正常对照组剩余大鼠( 8 只)与模型对照组大鼠以同体积生理盐水灌胃。

2.3 样品采集与处理:实验结束后,各组大鼠按 2ml/kg 体重剂量腹腔注射 2%戊巴比妥钠,麻醉后仰卧位固定,打开腹腔,经下腔静脉采血,摘取肝、脾,称重后,于肝脏最厚一叶切取 1.0cm×1.0cm 肝组织 2 块,4% 中性甲醛固定,用于病理标本制备,其余肝组织装管于-70℃保存。所采血液 4℃静置 3 小时后,3000 转/分钟,离心 30 分钟,分离血清,-70℃保存备用。

2.4 观测指标与方法:造模、治疗期间密切观察大鼠的体重、进食、毛色、活动度及死亡情况。治疗结束时观察大鼠肝、脾的色泽、质地及形态,测量大鼠的体重、肝重、脾重及腹水,并计算肝重/体重、脾重/体重的比值。

肝组织病理学观察:肝组织常规脱水、包埋、切片( 4Hm 厚),分别做 HE 及天狼猩红染色,光镜观察肝组织病理学变化并拍照、扫描。胶原纤维增生程度分期标

准:0 期:正常肝脏,无明显胶原纤维增生;Ⅰ期:胶原纤维增生,中央静脉和门脉区有少量星状胶原纤维束放散,但无间隔形成;Ⅱ期:胶原纤维增生,中央静脉和门脉区结缔组织变厚,由此向四周伸出纤维索,形成不完全间隔;Ⅲ期:胶原纤维大量增生,有个别菲薄的完全间隔形成,或较厚的不完全间隔即将形成假小叶;Ⅳ期:胶原纤维大量增生,完全纤维间隔较厚,假小叶大量形成。

肝组织 Hyp 含量测定:参照 Jamall 法<sup>[3]</sup>测定肝组织 Hyp 含量。

肝功能检测:血清丙氨酸氨基转移酶( ALT) 活性、天冬氨酸氨基转移酶( AST) 活性、白蛋白( ALB) 含量、碱性磷酸酶( ALP) 活性、谷氨酰转酞酶( GGT) 活性及血清总胆红素( TB) 按照南京建成生物制品研究所试剂盒说明书测定。

2.5 统计学方法:采用 SPSS11.5 统计软件。计量资料以 ANOVA 程序进行单因素方差分析,q 检验,并用 LSD 进行两两比较。等级资料采用 Ridit 分析。

### 3 结果

3.1 各组大鼠体重、肝重、脾重及肝重/体重、脾重/体重比值比较:表 1 示,2 周模型组肝重/体重比值显著高于 6 周模型组(  $P<0.01$ ),提示大鼠肝脏在纤维化形成过程中存在从肿胀到缩小的动态变化。茵陈蒿汤组大鼠的肝重高于 6 周模型组和其他治疗组,但差异无显著性意义。

3.2 各组大鼠腹水发生率比较:造模 2 周时模型大鼠无腹水,4 周时腹水发生率为 83%,6 周时腹水发生率仍高达 73.33%。各治疗组中,一贯煎组大鼠的腹水发生率最低( 46.15%),其次为茵陈蒿汤组( 50%)。

3.3 各组大鼠肝功能比较:表 2 示,与正常对照组比较,各模型组大鼠的血清 ALT、AST、ALP、GGT 活性及 TB 含量自 2 周起显著升高,至 4 周时达到高峰(  $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),6 周时肝功能较 4 周时有

表 1 各组大鼠体重、肝重、脾重及肝重/体重、脾重/体重比较(  $\bar{x}\pm s$  )

| 组别     | 鼠数 | 体重( g )        | 肝重( g )     | 脾重( g )     | 肝重/体重( $\times 10^{-2}$ ) | 脾重/体重( $\times 10^{-3}$ ) |
|--------|----|----------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| 正常对照组  | 8  | 304.63±28.36** | 9.30±1.14*  | 1.00±0.21** | 3.05±0.0012**             | 3.29±0.00600**            |
| 2 周模型组 | 4  | 175.50±11.12** | 8.84±0.99   | 0.92±0.16** | 5.02±0.0030**             | 5.22±0.00073**            |
| 4 周模型组 | 6  | 181.33±20.78** | 5.39±1.28** | 1.29±0.29   | 2.95±0.0047               | 7.08±0.00670**            |
| 6 周模型组 | 15 | 238.33±26.98   | 7.51±1.60   | 1.57±0.34   | 3.13±0.0048               | 6.57±0.00120              |
| 黄芪汤组   | 14 | 239.14±20.90   | 7.30±1.90   | 1.64±0.26   | 3.01±0.0060**             | 6.89±0.00120**            |
| 一贯煎组   | 13 | 236.00±21.57   | 7.62±1.67   | 1.62±0.34   | 3.20±0.0050**             | 6.85±0.00110**            |
| 下瘀血汤组  | 13 | 225.62±28.44   | 6.66±1.36   | 1.40±0.16   | 2.93±0.0039**             | 6.30±0.00110**            |
| 茵陈蒿汤组  | 12 | 231.08±35.14   | 8.19±2.18   | 1.60±0.29   | 3.49±0.0049**             | 6.98±0.00110**            |
| 小柴胡汤组  | 12 | 224.85±29.22   | 6.72±1.41   | 1.31±0.13   | 2.85±0.0069               | 6.04±0.00120**            |

Copyright © 1994-2022 China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

与 6 周模型组比较, \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$

表 2 各组大鼠肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 鼠数 | ALT (U/L)                     | AST (U/L)                     | ALB (g/L)                   | ALP (金氏单位/100ml)               | GGT (U/L)                     | TB( $\mu$ mol/L)           |
|--------|----|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 正常对照组  | 8  | 34.43 $\pm$ 13.78**           | 72.78 $\pm$ 9.44**            | 30.42 $\pm$ 1.32**          | 25.27 $\pm$ 3.55**             | 19.06 $\pm$ 4.85**            | 4.29 $\pm$ 1.39**          |
| 2 周模型组 | 4  | 60.33 $\pm$ 7.31 $\Delta$     | 82.55 $\pm$ 9.42 $\Delta$ **  | 29.28 $\pm$ 2.70 $\Delta$ * | 71.05 $\pm$ 1.34 $\Delta$      | 23.13 $\pm$ 4.62 $\Delta$     | 8.78 $\pm$ 2.42 $\Delta$ * |
| 4 周模型组 | 6  | 88.99 $\pm$ 17.95 $\Delta$ ** | 137.43 $\pm$ 12.81 $\Delta$   | 22.81 $\pm$ 2.28 $\Delta$ * | 117.35 $\pm$ 15.24 $\Delta$ ** | 47.50 $\pm$ 11.92 $\Delta$ ** | 13.07 $\pm$ 3.88 $\Delta$  |
| 6 周模型组 | 15 | 56.51 $\pm$ 13.97 $\Delta$    | 122.21 $\pm$ 16.41 $\Delta$   | 25.75 $\pm$ 2.70 $\Delta$   | 78.09 $\pm$ 11.91 $\Delta$     | 28.27 $\pm$ 5.94 $\Delta$     | 12.75 $\pm$ 3.30 $\Delta$  |
| 黄芪汤组   | 14 | 43.87 $\pm$ 15.72 $\Delta$ *  | 103.20 $\pm$ 24.40 $\Delta$ * | 26.06 $\pm$ 4.82 $\Delta$   | 58.67 $\pm$ 12.78 $\Delta$ **  | 23.17 $\pm$ 4.99 $\Delta$ *   | 14.33 $\pm$ 2.99 $\Delta$  |
| 一贯煎组   | 13 | 58.37 $\pm$ 11.40 $\Delta$    | 101.97 $\pm$ 26.80 $\Delta$ * | 24.49 $\pm$ 3.23 $\Delta$   | 52.30 $\pm$ 12.50 $\Delta$ **  | 16.92 $\pm$ 5.99 $\Delta$ **  | 11.29 $\pm$ 3.65 $\Delta$  |
| 下瘀血汤组  | 13 | 58.72 $\pm$ 20.04 $\Delta$    | 125.44 $\pm$ 21.26 $\Delta$   | 25.86 $\pm$ 2.67 $\Delta$   | 72.69 $\pm$ 21.84 $\Delta$     | 24.48 $\pm$ 11.54 $\Delta$    | 12.22 $\pm$ 3.97 $\Delta$  |
| 茵陈蒿汤组  | 12 | 39.89 $\pm$ 17.23 $\Delta$ *  | 89.53 $\pm$ 16.64 $\Delta$ ** | 28.65 $\pm$ 2.73 $\Delta$ * | 66.06 $\pm$ 8.93 $\Delta$ **   | 23.19 $\pm$ 5.34 $\Delta$ *   | 9.47 $\pm$ 3.40 $\Delta$ * |
| 小柴胡汤组  | 15 | 49.16 $\pm$ 15.88 $\Delta$    | 121.98 $\pm$ 24.94 $\Delta$   | 25.24 $\pm$ 4.27 $\Delta$   | 56.76 $\pm$ 14.66 $\Delta$ **  | 32.88 $\pm$ 12.95 $\Delta$    | 11.87 $\pm$ 3.90 $\Delta$  |

与正常对照组比较, $\Delta P<0.01$ ;与 6 周模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

所改善,但差异无显著性意义。与 6 周模型组比较,茵陈蒿汤组与黄芪汤组血清 ALT、AST、ALP、GGT 活性显著下降( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),同时茵陈蒿汤组 TB 含量显著下降( $P<0.05$ ),ALB 含量明显增高( $P<0.05$ );一贯煎组除 AST、ALP、GGT 活性显著下降外( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),其他指标无明显变化。

3.4 各组大鼠肝组织 Hyp 含量与肝脏胶原增生分期比较:表 3 示,与 6 周模型组比较,茵陈蒿汤组与黄芪汤组大鼠肝组织 Hyp 含量显著降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),其中茵陈蒿汤组较 6 周模型组下降了 38.9%。对胶原增生程度进行 Ridu 分析显示,各治疗组中只有茵陈蒿汤组的 95% 置信区间在 0.5 之下,与 6 周模型组比较差异有显著性意义。

表 3 各组大鼠肝组织 Hyp 含量及肝脏胶原增生程度分期比较

| 组别     | 鼠数 | Hyp( $\mu$ g/g 湿肝重)  | 胶原增生程度分期(例) |   |    |     |    |
|--------|----|----------------------|-------------|---|----|-----|----|
|        |    |                      | 0           | I | II | III | IV |
| 正常对照组  | 8  | 202.91 $\pm$ 17.75** | 8           | 0 | 0  | 0   | 0  |
| 2 周模型组 | 4  | 281.83 $\pm$ 29.61** | 0           | 0 | 0  | 4   | 0  |
| 4 周模型组 | 6  | 666.02 $\pm$ 131.81  | 0           | 0 | 0  | 3   | 3  |
| 6 周模型组 | 15 | 615.70 $\pm$ 136.11  | 0           | 0 | 3  | 8   | 4  |
| 黄芪汤组   | 14 | 517.81 $\pm$ 99.47*  | 0           | 0 | 6  | 7   | 1  |
| 一贯煎组   | 13 | 592.56 $\pm$ 93.65   | 0           | 0 | 1  | 10  | 2  |
| 下瘀血汤组  | 13 | 633.55 $\pm$ 93.10   | 0           | 0 | 2  | 9   | 2  |
| 茵陈蒿汤组  | 12 | 455.09 $\pm$ 64.92** | 0           | 0 | 7  | 5   | 0  |
| 小柴胡汤组  | 15 | 541.21 $\pm$ 135.00  | 0           | 0 | 4  | 10  | 1  |

与 6 周模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

3.5 各组大鼠肝组织病理学观察结果比较:HE 染色标本显示,2 周、4 周模型组大鼠肝组织出现较广泛的肝细胞浊肿、小叶中心性出血及灶状坏死,伴单核细胞浸润,纤维组织大量增生;6 周时肝细胞肿胀及炎细胞浸润减轻,肝细胞再生明显,纤维间隔较 4 周时变细,仍有散在出血。茵陈蒿汤组、黄芪汤组及一贯煎组肝细胞变性、坏死、出血、炎细胞浸润均有较明显的改善。天狼猩红染色标本显示造模 2 周时胶原纤维即已广泛增生,造模 4 周时形成较粗大的完全间隔,由汇管区向小

叶内伸展、分割、包绕肝组织形成大量假小叶。6 周时大鼠纤维组织增生程度减轻,仍存在完全间隔。茵陈蒿汤组与黄芪汤组大鼠纤维组织增生明显减轻,纤维间隔变窄、疏松,多为不完全间隔。

4 讨论

与 CCl<sub>4</sub> 造模相比,采用 DMN 制备的实验性肝纤维化模型造模周期短,肝纤维化形成后相对稳定,用于中医药治疗性研究更具实际意义<sup>[4]</sup>。本实验中,大鼠肝纤维化成型后其肝脏缩小,脾脏肿大,大多数大鼠出现腹水,部分大鼠伴有明显的出血倾向;组织病理学结果显示,DMN 诱导的大鼠肝纤维化以小叶中心性的出血性坏死、炎细胞浸润、肝窦壁增厚、间质细胞大量增生、胶原纤维广泛增生沉积为特征。染毒 2 周时肝纤维化基本形成,4 周时 50% 的大鼠已经形成典型的小结节性肝硬化;在肝纤维化成型,终止造型刺激 2 周后(实验第 6 周),模型大鼠肝脏重量仍显著低于同期正常大鼠,且肝功能显著异常,与文献[5]报道基本一致。与模型对照组比较,茵陈蒿汤组及黄芪汤组大鼠肝细胞变性、坏死明显减轻,炎细胞浸润减少,弥漫性纤维组织增生程度亦显著减轻,尤以茵陈蒿汤组的改善效果为著。肝组织 Hyp 含量亦是茵陈蒿汤组最低,肝功能的改善效果同样以该方最佳,不仅 ALT、AST、ALP 活性和 TB 含量显著降低,而且该组大鼠的 ALB 及肝脏重量均已出现较明显的增加趋势,充分显示出清热利湿的茵陈蒿汤对 DMN 大鼠肝纤维化的治疗优势。此外,益气的黄芪汤对该模型亦有显著的治疗作用,但综合效果不及茵陈蒿汤;一贯煎的特点仅是降低 ALP、GGT 作用显著,对大鼠肝组织 Hyp 含量及肝组织病理学结果改善不明显。“以方测证”,提示成型期 DMN 肝纤维化大鼠的中医主要证候病机为湿热、瘀热内蕴,兼气虚。

下瘀血汤组与小柴胡汤组大鼠的脾脏重量有降低的趋势,但对肝组织病理学的改善不明显,其中下瘀血汤组大鼠肝组织的出血似有加重趋势,肝脏重量较模

型对照组进一步下降。而我们同期的另一项研究即采用不同功效的方剂干预治疗 CCl<sub>4</sub> 大鼠肝硬化成型阶段的结果表明,5 个方剂中下瘀血汤的疗效最为突出,而茵陈蒿汤却无明显作用。提示不同发病机制的同一疾病动物模型具有中医临床治疗该疾病不同功效方剂的方证病态学基础。

方剂是理、法、药的结合体,有效的经方大都与其特定的证候病机有较明确的对应关系(即方证相应)<sup>[6]</sup>。采用针对疾病中医证候病机的不同功效的代表性方剂,对同一疾病的不同动物模型或同一模型的不同病理阶段进行动态观察,可能是中西医病证结合,探索中医辨证论治病态治疗学的有效途径。

## 滋阴清肝消瘰方配合瘰灵酊治疗成年女性痤疮 52 例

李智珍\* 池凤好\* 范瑞强\*

痤疮是一种毛囊与皮脂腺的慢性炎症性疾病。我科自 2005 年 6 月~2006 年 1 月运用自拟滋阴清肝方配合瘰灵酊治疗成年女性痤疮患者 52 例,疗效显著,现报告如下。

### 1 临床资料

1.1 诊断标准:(1)西医诊断标准:青春期开始发病,好发于面部、上胸及背部等皮脂腺发达部位,对称分布。皮损为毛囊性丘疹,黑头粉刺、胞疱、结节、脓肿,伴有皮脂溢出,呈慢性经过。(2)中医辨证诊断标准:属于阴虚火旺、肝经郁热型。主要症状:面部见红色或暗红色丘疹、粉刺,或小脓疱、结节、疤痕。舌红苔黄或苔少,脉细弦或弦数。次要症状:①月经前皮疹加重、月经前乳房胀痛、月经不调;②口干、口苦、耳鸣、心烦、失眠、多梦、大便干,小便黄。具备以上主要症状+次要症状①中的 1 项以上或主要症状加次要症状②中的 2 项以上者即可诊断为该证。

1.2 纳入及排除标准:符合中西医诊断标准,就诊前 2 周内没有使用过治疗痤疮药物,可以追踪观察的 18~50 岁女性患者,并且经过“三度四级分类法”评价后属于中度Ⅲ级痤疮患者,纳入临床观察。排除对酒精过敏者,有肝、肾、心损害影响药物在体内代谢者,怀孕和哺乳期妇女,不愿意参与/合作者,或患有精神病未能合作者及严重的聚合型痤疮及轻度痤疮患者。

1.3 一般资料:治疗组 52 例,年龄 18~36 岁,平均(25.45±4.45)岁;病程 2~84 个月,平均(26.4±18.5)个月。对照组 48 例,年龄 19~50 岁,平均(26.67±7.06)岁;病程 1~96 个月,平均(25.6±18.0)个月。两组临床资料具有可比性( $P>0.05$ )。

### 2 治疗方法

治疗组选用江阴天江药业有限公司生产的单味中药免煎颗粒,配成滋阴清肝消瘰方颗粒(由女贞子、墨旱莲、柴胡、丹参等组成)口服,每次 1 剂,加热开水 200ml,溶解后温服,每天 1 次;同时以瘰灵酊外搽皮损,早晚各 1 次。对照组给予江苏省苏州立达制药有限公司生产的美满霉素胶囊,每次 1 粒(50mg),口服,每天 2 次;同时以瘰灵酊外搽皮损,早晚各 1 次。两组均

### 参考文献

- 张琴,刘平,陈惠芬,等. 肝炎肝硬化中医证候特点的多元分析. 中西医结合肝病杂志,2003,13(2):69~72.
- 刘平. 重视“证据”质量,大力推进中西医结合肝病研究. 中国中西医结合杂志,2004,24(1):8~10.
- Jamall IS, Finelli VN, Que Hee SS. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues. Anal Biochem, 1981, 112(1):70~75.
- 刘平,胡义扬,刘成海,等. 扶正化痰方抗二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化作用及其对脂肪细胞的影响. 中国中医药科技,1997,4(2):99~101.
- Jezequel AM, Mancini R, Rinaldesi ML, et al. A morphological study of the early stages of hepatic fibrosis induced by low doses of dimethylnitrosamine in the rat. J Hepatol, 1987, 5(2):174~181.
- 黄煌. 论方证相应说及其意义. 江苏中医药,1998,19(8):3~5.

以 4 周为 1 个疗程。

### 3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:治愈:皮疹消退,或仅遗留少许色素沉着,症状消失;显效:皮疹大部分消退,症状明显减轻;有效:皮损部分消退,症状显著改善;无效:皮疹消退不明显,或临床症状反见恶化。

3.2 两组临床疗效比较:治疗组 52 例,其中痊愈 4 例,显效 14 例,好转 26 例,无效 8 例,总有效率为 84.6%;对照组 48 例,其中痊愈 5 例,显效 13 例,好转 25 例,无效 5 例,总有效率为 89.6%。两组临床疗效比较,差异无显著性意义( $P>0.05$ )。

3.3 不良事件:治疗组共有 7 例发生药物不良事件,其中 3 例出现轻度腹痛腹泻,4 例咽痛;7 例中有 3 例因不良事件退出研究,4 例症状较轻者继续治疗;上述症状停药后均可消失。对照组共有 9 例发生不良事件,其中 1 例出现皮肤瘙痒,其余 8 例均为头晕欲呕;9 例中有 6 例因不良事件退出研究,3 例继续治疗;上述症状停药后均可消失(两组因不良事件退出研究者,均不计入总例数)。

### 4 讨论

中医认为,肝肾同源,女子的经、孕、产、乳都与肝、肾两脏密切相关。如果肾阴不足,相火过旺,一方面虚火上炎灼肺,引起肺热血热;另一方面肾阴不足,水不涵木,可导致肝阴不足,肝经郁热。肝经郁热,肝失疏泄,气机不畅,脏腑功能紊乱,情志失调,湿、热、痰、瘀乃生,更易发为痤疮。月经前阴血下聚于胞宫,阳热虚火浮越于上而致经前痤疮皮损增多加重。我们提出用滋阴清肝调冲任的方法治疗女性痤疮,自拟滋阴清肝消瘰方,方中女贞子、墨旱莲为传统古方二至丸,其中女贞子甘苦清凉,滋肾养肝;墨旱莲甘酸微寒,养阴凉血,两药共同起到滋阴清肝的作用,是为君药。柴胡、丹参疏肝清热凉血,诸药合用共同起到滋阴清肝,凉血解毒、调理冲任之功效。现代药理研究证实,女贞子、墨旱莲含有雌激素样的物质,促进雌激素的分泌。另外实验研究证明:女贞子、墨旱莲具有抑制金黄色葡萄球菌的作用。丹参具有温和的雌激素活性,同时也有抗炎的作用。

\* 广东省中医院皮肤科,广州市大德路 111 号(510120)

收稿日期:2006-10-08