

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.07.014

健软四苓汤联合西药治疗慢性乙型肝炎重度黄疸患者 38 例临床观察

张英凯*, 张 冰, 张 敏

(玉林市中医院, 广西壮族自治区玉林市玉州区人民东路 805 号, 537000)

摘要 目的 观察健软四苓汤联合西药治疗慢性乙型肝炎重度黄疸的临床疗效。方法 将 74 例慢性乙型肝炎重度黄疸患者随机分为治疗组 38 例和对照组 36 例。两组均采用护肝降酶、抗病毒等基础治疗及对症治疗, 治疗组加用健软四苓汤治疗, 每日 1 剂; 对照组加用丁二磺酸腺苷蛋氨酸静脉滴注, 每次 1000 mg, 每日 1 次, 两组均治疗 4 周后观察临床疗效。比较两组治疗前后总胆红素 (TBiL)、内毒素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、凝血酶原活动度 (PTA) 的水平及黄疸持续时间。结果 治疗组总有效率为 94.74%, 对照组为 61.11%, 治疗组总有效率明显优于对照组 ($P < 0.01$)。两组患者治疗后 TBiL、ALT、血浆内毒素、TNF- α 、IL-6 水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组治疗后 TBiL、血浆内毒素、TNF- α 、IL-6 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组患者黄疸持续时间显著短于对照组 ($P < 0.05$)。结论 健软四苓汤联合西药治疗慢性乙型肝炎重度黄疸效果显著, 可明显改善肝功能, 缩短黄疸持续时间。

关键词 慢性乙型肝炎; 重度黄疸; 健软四苓汤

慢性乙型肝炎重度黄疸指慢性乙型肝炎患者血浆中总胆红素 (TBiL) $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 者。慢性乙型肝炎患者出现黄疸, 提示肝细胞坏死, 如病情持续发展, 可进展为重型肝炎危及生命。中医学对慢性乙型肝炎重度黄疸以往多从“湿、热、毒、瘀”论治, 多因肝病日久, 正气已衰, 正不胜邪, 邪毒炽盛而成, 邪毒更损正气, 以致正气大伤。我们应用扶正祛邪法, 采用健脾益气、理气活血、软肝化积、利湿退黄中药健软四苓汤结合西药治疗慢性乙型肝炎重度黄疸, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准与中医辨证标准

西医诊断标准参照中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会制定的《病毒性肝炎防治方案》^[1] 中重度慢性乙型肝炎的诊断标准制定: 有明显或持续的肝炎症状, 如乏力、纳差、腹胀、尿黄、便溏等, 伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大并排除其他原因, 且无门脉高压症者; 实验室检查血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和/或门冬氨酸氨

基转移酶 (AST) 反复或持续升高、白蛋白降低或 A/G 比值异常、丙种球蛋白明显升高。除前述条件外, 凡白蛋白 (ALB) $\leq 32 \text{ g/L}$, 总胆红素 (TBiL) 大于 5 倍正常值上限, 40% < 凝血酶原活动度 (PTA) < 60%, 胆碱酯酶 $< 2500 \text{ U/L}$, 4 项指标中有 1 项达上述程度者。

中医辨证标准参照国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》^[2]。湿困脾胃证: 身目俱黄, 黄色晦滞, 头身困重, 胸脘痞闷, 恶心纳少, 腹胀, 大便溏垢, 苔腻微黄, 脉弦滑或濡缓。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; TBiL $\geq 171.0 \mu\text{mol/L}$; 年龄 18 ~ 65 岁; 入院前 6 个月内未接受过抗病毒药物治疗; 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

妊娠或哺乳期妇女; 嗜肝病毒感染、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝炎、脂肪肝、代谢性肝病、HIV 感染等; 肝外梗阻性黄疸; 有心脑血管、肺、肾、内分泌和血液系统等严重原发性疾病者。

1.4 一般资料

74 例研究对象均为 2010 年 6 月至 2013 年 10

* 通讯作者: 13557750920@139.com, 13557750920

月玉林市中医院住院的慢性乙型肝炎重度黄疸患者,按照随机数字表法分为治疗组 38 例与对照组 36 例。治疗组男 32 例,女 6 例;年龄 22 ~ 58 岁,平均 (42.26 ± 4.51) 岁;病程 12 ~ 24 个月,平均 (18.15 ± 6.20) 个月。对照组男 31 例,女 5 例;年龄 19 ~ 60 岁,平均 (40.28 ± 3.90) 岁;病程 9 ~ 24 个月,平均 (16.90 ± 7.56) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗:两组均采用护肝降酶、抗病毒等基础治疗及对症治疗。静脉滴注异甘草酸镁(江苏正大天晴药业股份有限公司生产,批号 20100329、20110836,每支 10 ml,含异甘草酸镁 50 mg),每次 150 mg,每日 1 次。同时口服恩替卡韦分散片(江苏正大天晴药业股份有限公司生产,批号 20100320、20110603,每片 0.5 mg),每次 0.5 mg,每日 1 次,白蛋白水平低下或凝血酶原时间明显延长者,输入血白蛋白或新鲜血浆,隔日或每日 1 次。

治疗组在基础治疗同时加用健软四苓汤,处方:黄芪 20 g,炒白术 10 g,山药 20 g,北柴胡 12 g,赤芍 15 g,葛根 20 g,炒山楂 12 g,茯苓 15 g,猪苓 15 g,车前草 15 g,砂仁 6 g,豆蔻 9 g,薏苡仁 30 g,每日 1 剂,分 2 次口服。

对照组在基础治疗同时注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸静脉滴注(意大利雅培制药公司生产,批号 20091208、20110702,每支 500 mg),每次 1000 mg,每日 1 次。两组疗程均为 4 周。

2.2 观察指标及方法

观察治疗前后两组患者肝功能(TBil、ALT、ALB)、凝血功能(PTA)、血浆内毒素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的变化情况。肝功能指标测定采用日立全自动化学发光仪进行;IL-6、TNF- α 水平检测采用单克隆抗体夹心

(ELISA)法,试剂盒由美国 GeneMay 公司提供,严格按照说明书操作。观察两组黄疸持续时间,治疗后评价临床疗效。

2.3 疗效判定标准

参照文献《中医病证诊断疗效标准》^[9]拟定。显效:用药后 4 周内 TBil 降至正常或低于 51.3 mmol/L,其他症状消失;有效:用药后 4 周内 TBil 降至 171.0 mmol/L 以下,其后逐渐降至正常或小于 51.3 mmol/L,其他症状减轻;无效:未达到上述标准者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件处理数据,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内及组间比较采用 t 检验,计数资料采用 $Ridit$ 分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 两组慢性乙型肝炎重度黄疸患者临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	38	29 (76.32)	7 (18.42)	2 (5.26)	36 (94.74)
对照组	36	5 (13.89)	17 (47.22)	14 (38.89)	22 (61.11)

3.2 两组患者治疗前后肝功能、PTA、血浆内毒素、TNF- α 、IL-6 比较

表 2 示,两组患者治疗后 TBil、ALT、血浆内毒素、TNF- α 、IL-6 水平均明显下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组治疗后 TBil、血浆内毒素、TNF- α 、IL-6 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.3 两组患者黄疸持续时间比较

治疗组黄疸持续时间为 (41.2 ± 13.4) 天,对照组为 (62.2 ± 10.5) 天,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组明显短于对照组。

表 2 两组慢性乙型肝炎重度黄疸患者治疗前后肝功能指标及 IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TBil (μ mol/L)	ALT (U/L)	ALB (g/L)	PTA (%)	血浆内毒素 (EU/ml)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
治疗组	治疗前	38	250.6 ± 82.5	320.8 ± 82.2	31.6 ± 2.8	53.6 ± 9.3	1.8 ± 1.3	230.8 ± 109.4	210.5 ± 107.2
	治疗后	38	32.7 ± 10.5 ^{***△}	50.3 ± 7.9 ^{**}	40.2 ± 2.4	72.0 ± 9.7	0.8 ± 0.7 ^{*△}	98.0 ± 86.2 ^{**△}	95.2 ± 81.4 ^{**△}
对照组	治疗前	36	262.3 ± 79.1	341.8 ± 78.3	32.0 ± 3.1	52.4 ± 8.1	1.9 ± 1.2	213.3 ± 111.9	221.4 ± 110.8
	治疗后	36	99.7 ± 15.5 [*]	89.0 ± 6.8 ^{**}	38.5 ± 2.7	76.0 ± 8.9	1.5 ± 1.2 [*]	170.1 ± 88.3 [*]	175.4 ± 79.5 [*]

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

4 讨论

研究证明, 出现重度肝炎时, 易合并内毒素血症^[82], 并且出现以 TNF 为核心的细胞因子网络失调。内毒素、细胞因子可通过多种途径导致肝细胞的损伤^[95], 对肝脏形成二次打击, 加重肝细胞的坏死, 促使重症肝炎的形成, 并引起炎症远端组织损伤, 严重者导致多器官衰竭。因此, 迅速控制肝脏炎症, 清除内毒素、细胞因子, 迅速降低病毒载量是治疗的关键。

慢性乙型肝炎重度黄疸属中医学“黄疸”、“胆黄”范畴。黄疸的病因为感受外邪, 饮食所伤, 脾胃虚寒以及积聚转化而发病, 病机为湿邪阻滞中焦或瘀血阻滞胆道, 以致胆汁不循常道, 溢于肌肤而发病。健软四苓汤是在云南省名中医苏涟教授的经验方健脾软肝方的基础上, 配合五苓散去辛热的桂枝而成。苏老师认为肝郁、脾虚、血瘀是慢性乙型肝炎最基本的病理变化。前期研究证明该方有抗炎及抗肝纤维化的作用^[4-5]。健软四苓汤中黄芪、炒白术健脾益气为君药; 柴胡、赤芍、葛根理气活血为臣药; 佐以山药健脾, 炒山楂行气化瘀;

茯苓、猪苓、车前草、薏苡仁利水渗湿, 砂仁、豆蔻醒脾化湿。丁二磺酸腺苷蛋氨酸具有多靶点护肝和退黄作用, 故本研究选择其为阳性对照药。

本研究结果显示, 采用健软四苓汤联合西药治疗慢性乙型肝炎重度黄疸, 疗效肯定, 能改善肝功能, 缩短黄疸持续时间, 清除细胞因子。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8 (6): 324.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [3] 顾长海, 王宇明. 肝功能衰竭 [M]. 人民卫生出版社, 2002.
- [4] 陈文慧, 唐阁, 马洁, 等. 健脾软肝方及拆方对 CCl₄ 肝纤维化大鼠脂质过氧化的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2007, 30 (4): 34-37.
- [5] 陈文慧, 魏东, 唐阁, 等. 福尔肝健脾软肝方及拆方对 CCl₄ 肝纤维化大鼠肝功能的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2006, 29 (4): 13-16.

Clinical Observation on *Jianruan Siling Decoction* (健软四苓汤) Combined With Western Medicine for 38 Chronic Hepatitis B Patients With Severe Jaundice

ZHANG Yingkai, ZHANG Bing, ZHANG Min

(TCM Hospital of Yulin City, Guangxi Zhuang Autonomous Region 537000)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of *Jianruan Siling Decoction* (健软四苓汤) combined with western medicine on chronic hepatitis B patients with severe jaundice. **Methods** Totally 74 patients were randomized into the treatment group of 38 cases and control group of 36 cases. Both groups were given basic and symptomatic treatment. The treatment group was added with *Jianruan Siling Decoction* (健软四苓汤) one dose daily. The control group was added with intravenous infusion of 1000mg succinic acid ademetonine once daily. The therapeutic effect was observed after 4-week treatment. The levels of total bilirubin (TBiL), endotoxin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and alanine aminotransferase (ALT), prothrombin activity and duration of jaundice were observed before and after treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group was 94.74% and 61.11% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.01$). The levels of TBiL, ALT, endotoxin, TNF- α and IL-6 were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of TBiL, endotoxin, TNF- α and IL-6 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The duration of jaundice in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combo therapy of *Jianruan Siling Decoction* (健软四苓汤) and western medicine is effective for chronic hepatitis B patients with severe jaundice and can improve hepatic function and shorten the duration of jaundice.

Keywords chronic hepatitis B; severe jaundice; *Jianruan Siling Decoction* (健软四苓汤)

(收稿日期: 2013-11-25; 修回日期: 2014-01-05)

编辑: 王利菊