

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.19.011

稀莖二黄汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者 40 例临床观察

史文丽, 张晓锋, 李建宇, 刘飞飞*

(中国人民解放军第三〇二医院, 北京市丰台区西四环中路 100 号, 100039)

摘要 **目的** 观察稀莖二黄汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 的临床疗效。 **方法** 将 80 例 PBC 患者随机分为治疗组和对照组各 40 例。对照组给予熊去氧胆酸胶囊 13 ~ 15 mg/(kg · d), 每日 3 次; 复方甘草酸苷片, 每次 50 mg, 每日 3 次, 治疗 2 周。治疗组在对照组治疗基础上加用稀莖二黄汤治疗, 每日 1 剂, 两组疗程均为 24 周。观察两组治疗后 12 周及治疗后 24 周临床疗效、中医证候积分、肝功能指标水平。 **结果** 治疗后 12 周及 24 周, 两组中医证候积分较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组较对照组中医证候积分降低更显著 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组临床疗效完全反应率明显高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰转肽酶 (GGT)、总胆红素 (TBIL) 及总胆汁酸 (TBA) 值在治疗后 12 周及 24 周均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后 12 周及 24 周治疗组 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL 及 TBA 均较对照组同时时间显著降低 ($P < 0.01$)。治疗后 24 周, 治疗组血清白蛋白 (ALB) 较治疗前明显上升 ($P < 0.05$), 与对照组同期比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 **结论** 稀莖二黄汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化能明显改善症状及肝功能, 优于单用熊去氧胆酸, 且远期疗效好。

关键词 原发性胆汁性肝硬化; 熊去氧胆酸; 稀莖二黄汤; 抗线粒抗体

原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 是一种自身免疫性肝病, 其病变主要为肝内细小胆管的慢性非化脓性的破坏性炎症, 由于长期持续性的肝内胆汁淤积, 最终演变成成为再生结节不明性肝硬化^[1]。临床以皮肤瘙痒、黄疸、肝脾肿大特点。熊去氧胆酸是目前治疗 PBC 的有效药物^[2]。我们采用熊去氧胆酸加用稀莖二黄汤治疗 PBC 患者, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断参考《原发性胆汁性肝硬化的管理. 美国肝病研究学会诊治指南》^[3]: ①与胆汁淤积相关的血清生物化学改变: 碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰转肽酶 (GGT) 等升高且无其他解释 (B 超检查: 胆道系统正常), 抗线粒抗体 (AMA) 阳性 (滴度 $\geq 1:40$) 或 AMA-M2 亚型阳性, 则基本可确诊为 PBC; ②AMA 或 AMA-M2 阴性者, 则应做

抗核抗体 (ANA)、抗平滑肌抗体及免疫球蛋白检查, 肝活检符合 PBC 病理改变。

中医诊断标准依据《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准 (试行方案)》^[4] 中的黄疸、胁痛、臌胀、虚劳的诊断标准。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准并且血清 AMA 或 AMA-M2 亚型阳性; 年龄 20 ~ 65 岁; AMA 或 AMA-M2 亚型阴性, 但肝组织病理学检查符合 PBC 诊断。首次症状发作或实验室检查异常确诊后, 1 周内使用本方案有关药物治疗 (如熊去氧胆酸、复方鳖甲软肝片等); B 超示无门静脉高压、腹腔积液等肝硬化失代偿表现; 总胆红素 (TBIL) $\leq 170.0 \mu\text{mol/L}$; 血清白蛋白 (ALB) $\geq 34 \text{ g/L}$; 患者知情同意。

1.3 排除标准

肝炎病毒感染、长期饮酒及接触毒物或服用具有肝损害药物者; Child-pugh 分级评分^[5] > 13 分者; 合并感染、消化道大出血、大量顽固性腹水、肝肾综合征、肝性脑病等终末期并发症者; 血小

* 通讯作者: luojunli@188.com, 13651165805

板 $< 60 \times 10^9 / L$; 合并肿瘤及严重心、肾等系统脏器疾病者; 妊娠或哺乳期妇女; 自身免疫性肝炎 (PBC-AIH) 重叠综合征、PBC 第 I 及 IV 阶段患者。

1.4 一般资料

收集 2005 年 6 月至 2013 年 6 月中国人民解放军第三〇二医院中西医结合肝病中心 80 例 PBC 患者, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组中男 4 例, 女 36 例; 年龄 20 ~ 61 岁, 平均 (43.71 ± 12.20) 岁; 病程 0.9 ~ 12 年, 平均 (5.00 ± 3.11) 年; AMA 或 AMA-M2 阳性患者 32 例, AMA 或 AMA-M2 阴性而肝组织病理学检查符合 PBC 诊断患者 8 例。对照组中男 3 例, 女 37 例; 年龄 20 ~ 63 岁, 平均 (45.32 ± 11.59) 岁; 病程 0.5 ~ 12.3 年, 平均 (5.50 ± 3.52) 年; AMA 或 AMA-M2 阳性患者 33 例, AMA 或 AMA-M2 阴性而肝组织病理学检查符合 PBC 诊断患者 7 例。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

对照组给予熊去氧胆酸胶囊 (优思弗胶囊, 德国 Losan pharma GmbH 生产, 每粒 250 mg, 批号 H20050181), 15 mg / (kg · d), 餐后口服, 每日 3 次。复方甘草酸苷片 (美能, 日本米诺发源制药株式会社研制生产, 每片 25 mg, 批号 06089) 口服, 每次 50 mg, 每日 3 次, 疗程 2 周 (治疗后的前两周) 之后停用。

治疗组在对照组基础上加用稀莪二黄汤, 组成: 稀莪草 15 g, 生地黄 30 g, 黄芩片 20 g, 水煎服, 每日 1 剂, 分两次服。

两组疗程均为 24 周。治疗期间停服其他药物, 忌食生冷辛辣食品, 忌饮酒。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 中医证候积分^[6] 分别观察两组治疗前后症状和体征: 乏力、皮肤瘙痒、黄疸、纳差、肝区不适和面色晦暗、肝掌、蜘蛛痣、胁下积块, 按无、轻、中、重分别计为 0、1、2、3 分, 各项症状和体征评分相加即为中医证候积分。

2.2.2 实验室指标 治疗前、治疗 12 周、治疗 24 周分别检测两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、ALP、GGT、ALB、TBIL、总胆汁酸 (TBA) 水平。

2.3 临床疗效判定标准

参照《自身免疫性肝病基础与临床》^[7] 有关标

准, 完全反应: 临床症状和体征消失或显著改善, 治疗后 AST 和 GGT、ALP 水平下降 $\geq 50\%$ 以上; 部分反应: 主要临床表现有部分改善, 但仍未达到满意的缓解者, 肝功能生化指标在治疗前后 AST 和 GGT、ALP 水平下降 $\geq 30\%$ 但 $< 50\%$; 无反应: 临床症状无改善或加重, 肝功能生化指标在治疗前后 AST 和 GGT、ALP 水平下降 $< 30\%$ 以上; 复发: 完全反应后, 症状重现, 伴血清 AST 和 GGT、ALP 水平升高。

2.4 统计学方法

采用 SASS 9.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较用 F 检验; 计数资料组间比较采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗组治疗 12 周、24 周时的完全反应率均明显优于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组 PBC 患者临床疗效比较 例 (%)

组别	时间	例数	完全反应	部分反应	无反应	复发
治疗组	治疗 12 周	40	32 (80.00)	8 (20.00)	0	0
	治疗 24 周	40	35 (87.50)	5 (12.50)	0	0
对照组	治疗 12 周	40	21 (52.50)	19 (47.50)	0	0
	治疗 24 周	40	25 (62.50)	11 (27.50)	2 (5.00)	2 (5.00)

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 2 示, 两组中医证候总积分较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组治疗 12 周及治疗 24 周与对照组同时间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组优于对照组。

表 2 两组 PBC 患者治疗前后不同时间中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
治疗组	40	18.63 $\pm$ 3.36	11.56 $\pm$ 2.24 ^{*△}	6.51 $\pm$ 1.93 ^{**△△}
对照组	40	19.23 $\pm$ 3.12	15.82 $\pm$ 2.13 [*]	8.32 $\pm$ 2.14 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3.3 两组患者治疗前后肝功能指标比较

表 3 示, 两组 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL 及 TBA 值在治疗 12 周及 24 周均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$); 治疗 12 周及 24 周治疗组 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL 及 TBA 均较对照组同期明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗 12 周后时, 两组 ALB 均无明显上升, 差异无统计学

表 3 两组 PBC 患者治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
治疗组	治疗前	40	146.42 ± 62.44	169.23 ± 44.74	465.33 ± 86.54	335.54 ± 87.91
	治疗 12 周	40	45.23 ± 21.51 ^{*△}	65.14 ± 21.92 ^{*△}	126.62 ± 64.31 ^{*△△}	103.02 ± 40.32 ^{*△△}
	治疗 24 周	40	40.34 ± 11.22 ^{**△△}	36.82 ± 8.51 ^{**△△}	113.14 ± 20.23 ^{**△△}	78.52 ± 26.63 ^{**△}
对照组	治疗前	40	157.53 ± 65.64	172.82 ± 45.13	453.62 ± 96.32	324.81 ± 76.64
	治疗 12 周	40	63.64 ± 55.61 [*]	79.33 ± 21.74 [*]	163.43 ± 74.31 ^{**}	128.54 ± 44.21 [*]
	治疗 24 周	40	53.04 ± 12.13 ^{**}	44.54 ± 9.23 ^{**}	150.54 ± 24.62 [*]	38.82 ± 13.11 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 (续) 两组 PBC 患者治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALB (g/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	治疗前	40	40.21 ± 5.82	95.93 ± 42.41	78.41 ± 26.64
	治疗 12 周	40	41.13 ± 5.64	45.72 ± 16.74 ^{*△△}	36.83 ± 11.62 ^{*△△}
	治疗 24 周	40	42.61 ± 3.23 ^{*△△}	24.11 ± 10.83 ^{**△△}	22.22 ± 10.34 ^{**△△}
对照组	治疗前	40	40.81 ± 4.63	88.63 ± 49.62	85.24 ± 49.63
	治疗 12 周	40	38.92 ± 4.84	66.62 ± 26.74 [*]	43.43 ± 9.91 [*]
	治疗 24 周	40	40.02 ± 4.21	42.52 ± 12.03 ^{**}	38.82 ± 13.11 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

意义 ($P > 0.05$)。治疗 24 周后, 治疗组 ALB 较治疗前明显上升 ($P < 0.05$), 与对照组同期比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4 讨论

PBC 的发病机制尚不十分明确, 大多数患者早期的症状不明显。西医对于 PBC 的治疗也缺乏特异的治疗措施, 如免疫抑制剂及激素等联合治疗虽有一定疗效, 但存在争议^[8]。目前国内外多数研究认为, 熊去氧胆酸可改善患者肝功能并延缓疾病进程, 它主要是通过调节免疫、细胞保护及促进胆汁分泌来发挥作用, 成为公认的具有明确治疗作用的药物^[9], 但临床应用中发现, 对改善 PBC 患者乏力、瘙痒等症状方面效果不显著, 抗肝纤维化指标作用也欠佳, 不能真正改善患者的远期生存率。而对熊去氧胆酸治疗无应答者的生存率明显降低, 需其他药物辅助治疗^[2,10]。

美国肝病学会推荐 3 个月为评价症状的时间^[11], 本研究中治疗组治疗 12 周和 24 周中医证候积分的改善明显优于对照组。其次是联合用药显著改善 PBC 患者的肝功能, 尤以改善 ALP、GGT、TBIL 更显著, 早期联用效果更好, 可利于远期疗效。并且可以提高血清 ALB (治疗组第 24 周时明显升高), 说明肝脏合成功能恢复。

PBC 归属于中医学“黄疸”、“胁痛”、“臌胀”、“虚劳”等范畴。其病机为本虚瘀毒, 本是正气虚弱, 以肝肾虚、阴虚为主; 标是热湿瘀毒胶结, 阻塞肝络所致。故当以清热解毒、滋阴养血、

凉血活血为大法。豨莶二黄汤以黄芩清湿热、实热、血热、瘀热为君药, 一药四用, 豨莶草助黄芩清湿热, 化瘀血为臣药, 生地助黄芩清血热为佐药, 三药相伍, 从而使湿浊化、热毒清、阴血复、气血调畅, 肝得滋养, 肝复如常^[12]。研究发现, 黄芩能抑制异常免疫, 抗炎抗变态反应, 抗脂质过氧化以及保肝降酶等功效^[13]; 豨莶草也能直接抑制异常的免疫反应、抗过敏及保肝降酶、防止肝纤维化等功能^[13]; 生地黄调控免疫 (既增强细胞免疫, 又降低体液免疫), 提高体内激素水平以及保肝之作用^[13-14]。综观全方, 不仅具有清热泻火、燥湿凉血、活血化瘀之功效, 更有能抑制异常免疫反应, 调控免疫, 降低免疫复合物引起的血管炎的作用。

总之, 本研究以熊去氧胆酸联合豨莶二黄汤治疗 PBC, 在改善肝功能、临床症状以及阻断 PBC 病情进展等方面, 优于单用熊去氧胆酸。

参考文献

- [1] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 448.
- [2] Parés A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid [J]. Gastroenterology, 2006, 130(3): 715-720.
- [3] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines [J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013.

- 张育轩,危北海. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案) [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237-238.
- Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections [J]. J Med virol, 2006, 78(2): 459-465.
- 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: 10-11.
- 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝病基础与临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 110-111, 191-192.
- 韩荔芬, 林春. 原发性胆汁性肝硬化研究进展小鼠疗效分 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2003(51): 179-180.
- 李林, 钟德珍, 钟德雄. 中西医结合诊治胆汁性肝硬化

- 32 例临床观察 [J]. 北京中医, 2002, 21(5): 287-288.
- 朱疆依, 李增山, 晏伟, 等. 熊去氧胆酸治疗不同临床分期原发性胆汁性肝硬化的 2 年随访观察 [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(10): 735-739.
- Moriyasu F, Nishida O, Ban N, et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hypertension [J]. Gastroenterology, 1986, 90(3): 710-717.
- 史文丽. 自身免疫性肝炎病案 [J]. 中医杂志, 2008, 49(10): 948-949.
- 史文丽. 三物黄芩汤在自身免疫性肝病中临床新用 [J]. 中医杂志, 2010, 51(增刊): 110-111.
- 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草精华 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 1964-1970, 1682-1693, 1738-1749.

Clinical Observation on *Xixian Erhuang Decoction* Combined with Ursodeoxycholic Acid for 40 Cases of Primary Biliary Cirrhosis

SHI Wenli, ZHANG Xiaofeng, LI Jianyu, LIU Feifei

(302 Hospital, PLA, Beijing 100039)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with *Xixian Erhuang Decoction* for primary biliary cirrhosis (PBC). **Methods** Eighty cases of PBC were randomized into the treatment group and control group, with 40 in each. The control group was given 13 to 15 mg/kg (kg·d) UDCA Capsules and 50mg Compound Glycyrrhizin Tablets three times daily for 2 weeks. The treatment group was added with *Xixian Erhuang Decoction* one dose daily. The treatment lasted for 24 weeks. The efficacy, TCM syndrome scores and liver function were observed in both groups after 12-week and 24-week treatment. **Results** The total TCM syndrome scores in both groups were significantly decreased after 12-week and 24-week treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The complete response rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBIL) and total bile acid (TBA) were significantly decreased in both groups after 12-week and 24-week treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.01$). The albumin level was significantly increased in the treatment group after 24-week treatment ($P < 0.05$), with a significant difference between groups ($P < 0.01$). **Conclusion** The combo therapy of UDCA and *Xixian Erhuang Decoction* is effective for PBC. It can obviously relieve symptoms and improve liver function with a better long-term effect as compared with single application of UDCA.

Keywords primary biliary cirrhosis; ursodeoxycholic acid; *Xixian Erhuang Decoction*; anti-mitochondrial antibodies

(收稿日期: 2014-02-25; 修回日期: 2014-03-28)

[编辑: 叶晨]

欢迎邮购医学光盘

四大经典 VCD 《黄帝内经》《伤寒论》《金匱要略》《温病学》全套 2500 元, 其中《金匱要略》单套 800 元, 其余每套 600 元。四大基础 VCD 《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套 2700 元, 单套 700 元。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社; 收款人: 北京医海林音像书店, 邮编: 100700, 联系人: 张伟平, (010) 64014411-3036; 叶晨, (010) 64013162。