

补气健脾中药对抗结核药物所致肝损害的预防作用

崔岩飞 李鳧坚

(浙江省中西医结合医院, 浙江省杭州市环城东路 208 号, 310003)

[摘要] **目的** 根据中医“扶土抑木”理论, 探讨补气健脾中药对抗结核药物所致肝损害的预防作用。 **方法** 100 例肺结核患者随机分为两组, 每组 50 例, 均在抗结核药物治疗的基础上口服凯西莱片护肝, 治疗组加服补气健脾中药, 两组疗程均为 4 周, 观察两组患者药物性肝损害的发生率及药物性肝损害患者治疗前后的肝功能, 包括血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)及总胆红素(TBil)的变化。 **结果** 治疗组药物性肝损害发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。两组药物性肝损害患者 ALT、AST 均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组 TBil 异常例数及严重程度均低于对照组, 但由于例数少, 无法进行统计学比较。 **结论** 补气健脾中药可降低药物性肝损害的发生率。

[关键词] 扶土抑木; 药物性肝损害; 抗结核药; 补气健脾; 预防

Protection of Herbal Medicines to Tonify Qi and Strengthen the Spleen on Antituberculous Liver Damage

CUI Yanfei, LI Fujian

(Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003)

ABSTRACT **Objective** To explore the protective effect of herbal medicine to tonify qi and strengthen the spleen on liver damage induced by antituberculous according to the TCM theory “reinforce the earth to reduce the wood”. **Methods** The 100 tuberculosis patients randomized into two groups, 50 in each, all took antituberculosis drugs with the liver-protecting medicine, Tiopronin, and the herbal medicines to nourish qi and strengthen the spleen were administered to those in the treatment group. Incidence of liver damage and the changes of liver function including serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBil) were observed for four weeks. **Results** In the treatment group, the incidence of liver damage was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). ALT and AST in both groups were significantly higher ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The abnormal TBil cases and their severity of the treatment group were less than those in the control group, but there was no enough cases for statistical comparison. **Conclusion** The treatment with herbal medicines to tonify qi and strengthen the spleen reduces the incidence of liver damage.

Key Words Reinforce the earth to reduce the wood; Drug-induced liver damage; Antituberculosis drug; Tonify qi and strengthen the spleen; Protection

2000 年我国进行的第四次全国结核病流行病学抽样调查显示, 全国有活动性肺结核患者约 451 万^[1]。抗结核药所致肝损害是抗结核治疗过程中最常见的不良反应之一, 也是造成结核病治疗中断的重要原因, 因此, 预防肝损害将有助于结核病的治疗。我们于 2007 年 6 月~2009 年 1 月根据中医“治未病”、“扶土抑木”理论, 对补气健脾中药预防抗结核药所致肝损害作用进行了观察, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

肺结核诊断标准按照中华医学会结核病学分会《肺结核诊断和治疗指南》^[2]进行。中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3], 辨证为脾虚证, 症见: 体倦乏力、食少纳呆、气短、舌淡、苔白, 脉细等。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 所有病例均为临床确诊的初治或复治肺结核患者, 符合肺结核诊断标准; 年龄 18~70 岁; 需要多药联合抗结核治疗; 能够按要求规律服用抗结核药物治疗; 无基础肝脏疾病(通过乙型肝炎病毒标志物检测、肝脏 B 超等检查, 并询问病史排除); 中医辨证为脾虚证; 知情同意, 自愿受试, 能够接受中药治疗。

排除标准: 妊娠或哺乳期妇女; 抗结核药物以外原因引起的肝功能异常者; 合并严重的心血管、肝脏、肾脏、血液学病变、肺脏疾病或影响其生存的严重疾病, 如肿瘤或艾滋病等。

1.3 一般资料

本研究为成组设计, 100 例患者采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组男 34 例, 女 16 例; 年龄 18~70 岁, 平均(40.3±2.9) 岁; 病程 0.5~25 个月, 平均(8.3±2.7) 个月。对照组男 38 例, 女 12 例; 年龄 18~70 岁, 平均(43.2±3.3) 岁; 病程 0.5~28 个月, 平均(9.1±3.1) 个月。两组患者性别、年龄、病程等

临床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

两组患者均采用正规抗结核治疗, 其中初治肺结核患者采用 2HRZE/4HR 方案抗结核治疗, 复治采用 2HRZES/1HRZE/5HRE (H: 异烟肼, R: 利福平, Z: 吡嗪酰胺, E: 乙胺丁醇, S: 链霉素) 方案治疗^[2]。两组患者在抗结核治疗基础上均同时服用凯西莱片 (河南新谊药业公司生产, 批号: 080210) 每次 0.1g, 每日 3 次, 常规护肝治疗。治疗组加服补气健脾中药, 方剂组成: 党参 10g, 炒白术 10g, 茯苓 10g, 甘草 5g, 山药 20g, 炒山楂 10g, 炒麦芽 10g。随症加减, 湿重者加薏苡仁 30g、佩兰 10g、藿香 10g; 呕吐者加姜半夏 10g、竹茹 10g。每日 1 剂, 水煎, 早晚分服。两组疗程均为 4 周。

2.2 观察指标

所有患者每周检测肝功能, 包括血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL) 等, 共观察 4 周。其中 ALT、AST、TBiL 任何 1 项大于正常值上限即定义为肝损害。患者一旦出现肝功能异常立即终止本试验。比较两组患者药物性肝损害的发生率及血清 ALT、AST、TBiL 的变化。

2.3 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计软件, 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者药物性肝损害发生情况比较

治疗组 50 例共发生肝损害 8 例, 发生率 16%, 对照组 50 例发生肝损害 17 例, 发生率 34%, 两组患者肝损害发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明补气健脾中药可显著降低抗结核药物所致肝损害的发生率。

3.2 两组药物性肝损害患者 ALT、AST、TBiL 变化比较

治疗组 8 例肝功能异常患者中, 5 例出现 ALT 异常, 4 例出现 AST 异常, 1 例出现轻度 TBiL 异常。对照组 17 例肝功能异常患者中, 12 例出现 ALT 异常, 10 例出现 AST 异常, 4 例出现 TBiL 异常, 其中 3 例为轻度异常 (正常范围高值 2 倍以内), 1 例出现严重黄疸 (TBiL 高达 269 $\mu\text{mol/L}$)。

表 1 示, 与本组治疗前比较, 治疗组患者抗结核治疗后, ALT、AST 明显升高 ($P < 0.05$), 对照组 ALT、AST 亦明显升高 ($P < 0.01$)。与对照组治疗后比较, ALT、AST 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组 1

例 TBiL 异常患者治疗前为 13 $\mu\text{mol/L}$, 治疗后为 25.20 $\mu\text{mol/L}$; 对照组 4 例 TBiL 异常患者治疗前为 (12.11 $\pm$ 5.36) $\mu\text{mol/L}$, 治疗后为 (99.33 $\pm$ 113.13) $\mu\text{mol/L}$ 。治疗组 TBiL 异常例数及严重程度均低于对照组, 但由于例数少, 无法进行统计学比较。

表 1 两组肝功能异常患者抗结核治疗前后 ALT 及 AST 变化比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT	AST
治疗组	治疗前	23.20 $\pm$ 13.05 (5)	15.50 $\pm$ 5.57 (4)
	治疗后	82.80 $\pm$ 48.96 (5) *	108 $\pm$ 70.14 (4) *
对照组	治疗前	15.25 $\pm$ 6.38 (12)	17.40 $\pm$ 4.17 (10)
	治疗后	149.17 $\pm$ 119.94 (12) **	145.70 $\pm$ 113.96 (10) **

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 括号内为例数

4 讨论

在目前抗结核治疗中, 需要采用 3 种以上抗结核药联合应用的方案, 其中所含的异烟肼、吡嗪酰胺、利福平均有不同程度的肝损伤作用, 联用则增加肝毒性, 加之抗结核治疗所需疗程长, 更容易发生药物性肝炎, 甚至重症肝炎^[4]。临床报道抗结核药物性肝炎的发生率可达 17.2%~25%^[5]。抗结核药所致肝损害是造成抗结核治疗中断的主要原因之一, 进一步临床观察发现, 抗结核药所致肝损害主要发生在开始抗结核治疗的 4 周内^[6]。因此, 抗结核治疗之初, 如何预防肝损害的发生, 对于提高结核病的治愈率将大有帮助。

抗结核药所致肝损害属于中医的“药物毒”、“胁痛”、“黄疸”等范畴, 其病因是由于外来邪毒直中脏腑所致, 病变部位在于肝, 但与脾胃有密切的关系。肝郁气滞, 易导致脾胃运化失常。而脾虚不运, 水湿不化, 日久化热, 湿热互结阻滞气机又能使肝胆失于疏泄。中医五行理论认为, 肝属木, 脾属土, 木土之间存在着相克乘侮的制约关系, 木强则克土, 土虚则木乘, 扶土则可以抑木。《难经·七十七难》曰: “见肝之病, 则知肝当传之于脾, 故先实其脾气。”

四君子汤是临床常用的益气健脾基础方剂, 本研究所用方剂即在四君子汤基础上加健脾化湿药物组成, 使脾胃之气健旺, 气血生化有源, 有利于肝气平和。本研究结果表明, 根据中医“扶土抑木”理论, 对辨证为脾虚的结核患者在抗结核治疗同时服用补气健脾中药, 可显著降低药物性肝损害的发生率, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 未发生明显不良反应。两组发生肝功能异常的患者与治疗前比较 ALT、AST 值均显著增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

关于两组患者发生肝功能异常的严重程度, 对比

(下转第 998 页)

LN 热瘀证的病理类型的分布情况与非热瘀证相比不存在差异。但热瘀证组肾组织 AI 明显高于非热瘀证组,而两组肾组织 CI 不存在统计学差异。说明 LN 热瘀证与肾脏病理的活动相关。现代医学认为,免疫反应介导凝血启动,因此,我们还检测了 LN 患者肾组织局部的凝血纤溶情况,发现热瘀证组 FRA 沉积程度强于非热瘀证组,tPA、PAI-1 肾组织的阳性强度显著高于非热瘀证组。在正常肾组织中,tPA 广泛表达于肾小球毛细血管襻、远端集合管及小部分远曲小管,而肾小球毛细血管襻及小血管有少量 PAI-1 蛋白表达^[7],我们的研究证实,各型 LN 肾组织中均存在 tPA 和 PAI-1 过度表达,与研究相符^[13]。热瘀证 tPA 表达明显增加可能系 PAI-1 的增加而呈代偿性增加以降解纤维蛋白等细胞外基质。说明热瘀证患者肾脏病理的活动和肾脏局部凝血、纤溶异常表现的更加严重。免疫损伤、肾脏局部凝血/纤溶障碍是慢性进展性肾损伤的重要机制,因此,我们对 LN 热瘀证患者在强化免疫抑制治疗的同时,还应当加强抗凝、促纤溶药物的使用。给予中医药治疗时,若能结合中药药理,选择具有抑制免疫反应、抗凝、促纤溶作用的清热解毒、活血化瘀中药,可能治疗更有帮助。

参考文献

- [1] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923.
- [2] 王丽萍, 杨丽丽, 张勇, 等. 狼疮肾炎热瘀证与临床病理的相关性研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(1): 36-38.

- [3] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11): 1271-1277.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑) [M]. 1993: 219.
- [5] 第二次全国肾病专题学术讨论会. 慢性肾炎辨证分型、诊断、疗效评定标准[J]. *陕西中医*, 1989, 9(1): 封四.
- [6] 血瘀证研究国际会议. 血瘀证诊断参考标准[M]. 北京: 学苑出版社, 1990: 281.
- [7] Weening JJ, D'Ágati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(2): 241-250.
- [8] Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10(9): 1620-1628.
- [9] 马宏, 王翠玲. 肾病幼鼠肾组织尿激酶型纤溶酶原激活物及其抑制物 mRNA 与蛋白表达的特点和 ACEI 干预的影响[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(5): 292-295.
- [10] 柯凌. 叶任高教授治疗狼疮性肾炎的思路与经验[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2001, 2(4): 190-191.
- [11] 阳晓, 魏毅, 叶任高, 等. 狼疮方对慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型的作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(基础理论特集): 74-77.
- [12] 刘玉宁, 邓跃毅, 王立红. 陈以平教授治疗狼疮性肾炎的经验[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2002, 4(8): 437-438.
- [13] 洪寅峰, 张志刚, 高山. 狼疮性肾炎中 uPA 和 PAI-1 的表达及其意义[J]. *上海医学*, 2001, 24(3): 169-172.

(收稿日期: 2009-04-09, 修回日期: 2009-08-10)

[编辑: 叶晨]

(上接第 995 页)

两组治疗后的数据后发现, 对照组 ALT、AST 数据高于治疗组, 但无统计学差异, 考虑与病例数太少有关。治疗组 TBiL 异常例数及严重程度均低于对照组, 但由于病例数少, 无法进行统计学比较。

预防抗结核药所致肝损害, 临床常见做法是在抗结核治疗的同时加用保肝药物, 如水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、甘草酸制剂等, 起到了一定的预防效果^[7]。临床上许多肺结核患者发病之初常伴有消瘦、乏力、纳差、舌质淡、脉细等脾胃虚弱表现, 所以若在抗结核治疗之初应用中医理论, 给予中药补气健脾化湿等干预措施, 使脾胃功能正常, 肝气平和, 可减少药物性肝损害的发生。

参考文献 (C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

- [1] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000 年全国结

核病流行病学抽样调查报告[J]. *中国防痨杂志*, 2002, 24(2): 71-102.

- [2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(2): 70-74.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364.
- [4] 张培元. 应重视肝脏疾患时抗结核药物肝损害[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21(11): 643-644.
- [5] 陈佳怀, 许卓磐. 汕头市区 1998-2002 年初治涂阳肺结核患者抗结核治疗引起肝损害情况分析[J]. *中国防痨杂志*, 2004, 26(4): 242-244.
- [6] 赵良义, 谢晓燕, 沈颜红, 等. 结核病患者用药依从性的调查分析[J]. *中国药房*, 2005, 16(17): 1311-1313.
- [7] 曲延文, 郭颖, 赵桂东, 等. 抗结核药所致肝损害发生机制及防治[J]. *中国防痨杂志*, 2001, 23(1): 56-58.

(收稿日期: 2009-04-02, 修回日期: 2009-07-06)

[编辑: 叶晨]