

益气活血解毒化痰方治疗慢性乙型肝炎 肝纤维化患者 49 例临床观察

齐 京* 徐春军 温庆祥

首都医科大学附属北京中医医院感染科、核医学科,北京市东城区美术馆后街 23 号,100010)

* 通讯作者: qijing62@yahoo.cn, (010)52176608

[摘要] 目的 评价益气活血解毒化痰方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法 将 95 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分为试验组 49 例和对照组 46 例,两组均予常规治疗,在此基础上试验组口服益气活血解毒化痰方煎剂 200ml,每日 2 次,对照组口服复方鳖甲软肝片,每次 4 片,每日 3 次。3 个月为 1 个疗程,两组均治疗 2 个疗程。观察两组患者临床证候积分、症状、体征、肝纤维化血清学检测指标、S 指数及超声影像学指标,评价临床综合疗效。结果 两组中医证候明显改善($P<0.01$),试验组治疗后证候积分明显低于对照组($P<0.05$)。试验组疲倦乏力、食欲不振、肝区不适症状改善率较对照组更明显($P<0.05$)。两组均能明显降低血清肝纤维化指标及 S 指数,缩小肝门静脉主干内径和脾脏指数($P<0.05$)。试验组总有效率 79.6%,对照组总有效率 60.9%,试验组临床疗效优于对照组($P<0.05$)。结论 益气活血解毒化痰方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效确切,明显优于复方鳖甲软肝片。

[关键词] 乙型肝炎;肝纤维化;S 指数;益气活血解毒化痰方

Effect of Yiqi Huoxue Jiedu Huatan Formula on Liver Fibrosis Caused by Chronic Hepatitis B: A Clinical Report of 49 Cases

QI Jing, XU Chunjun, WEN Qingxiang

(Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical effect of Yiqi Huoxue Jiedu Huatan Formula (Formula to reinforce qi, activate blood, remove toxins, and dissolve phlegm) on liver fibrosis in chronic hepatitis B. **Methods** Totally 95 patients were randomized into test group of 49 cases and control group of 46 cases. Both groups received conventional treatment, and the test group was additionally administered Yiqi Huoxue Jiedu Huatan Formula, 200ml each time, twice a day, whilst the control group administered Fufang Biejia Ruangan Tablet (Compound tablet containing turtle shell for softening the liver), 4 tablets each time, three times a day, 3 months as one course of treatment, totally 2 courses. TCM syndrome score, clinical symptoms and signs, serological indices of liver fibrosis, S index, and ultrasonic imaging were observed to evaluate comprehensively the clinical effect. **Results** Both groups were significantly improved in TCM syndromes ($P<0.01$), and after treatment the syndrome score of the test group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), the improvement rate of fatigue, poor appetite, and hepatalgia in the test group was superior to that of the control group ($P<0.05$). Both groups could decrease significantly the serological indices of liver fibrosis and S index, narrow the trunk diameter of hepatic portal vein, and reduce the spleen index ($P<0.05$). The total effective rate of the test group and the control group was 79.6% and 60.9% respectively, clinical efficacy of the test group was superior to the control group. **Conclusion** Yiqi Huoxue Jiedu Huatan Formula is effective in the treatment of liver fibrosis, significantly superior to Fufang Biejia Ruangan Tablet.

Key Words hepatitis B; liver fibrosis; S index; Yiqi Huoxue Jiedu Huatan Formula (Formula to reinforce qi, activate blood, remove toxins, and dissolve phlegm)

慢性肝脏疾病大多数可出现肝纤维化,肝纤维化一旦发生,可通过细胞因子或影响肝内微循环加剧炎症坏死过程,促进加速肝纤维化的发展,进一步发展形成肝硬化,因此,阻抑或逆转肝纤维化是慢性肝病治疗环节中重要措施之一。我们依据“气虚血滞络阻”论治肝纤维化的理论与临床观察经验^[1],在既往动物实验研究的基础上^[2-3],以慢性乙型肝炎

肝纤维化气虚血瘀证为研究对象,通过多维无创性评价指标结合 S 指数模型,观察评估益气活血解毒化痰方的疗效,旨在为建立完善乙型肝炎肝纤维化中医临床疗效评价指标提供临床依据。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

①符合 2000 年 9 月中华医学会传染病与寄生

虫病学分会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[4]慢性病毒性乙型肝炎诊断标准。②B 超检查:肝实质回声增强、增粗,肝脏表面不光滑,边缘变钝,肝脏、脾脏可增大。但肝表面尚无颗粒状,肝实质尚无结节样改变。③透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)4 项血清指标 2 项以上异常或任意 1 项指标高于正常值的 2 倍以上。④ $0.5 < S$ 指数 < 1.5 。

1.2 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]气虚血瘀证的诊断标准。①主症:倦怠乏力;面色晦暗;胁肋刺痛或肋下有痞块。②次症:神疲懒言;食欲减退;便秘或腹泻;面部或手掌赤红;身上可见蜘蛛痣。③舌脉:舌质淡或紫暗;舌边有瘀点或瘀斑,舌下脉络迂曲;脉弦或涩。上述辨证标准具有主症 1 项、次症 2 项及典型舌脉表现即符合气虚血瘀证。

1.3 纳入标准

①符合慢性轻、中度病毒性乙型肝炎肝纤维化西医诊断标准和中医气虚血瘀证标准。②年龄 18~65 岁。③患者知情同意。

1.4 排除标准

①重叠感染者。②合并酒精性或免疫性肝病者。③合并较严重内科疾病(心、肾、造血系统疾病)。④妊娠妇女,近期使用过抗焦虑、抗抑郁药物患者。⑤西药抗病毒治疗或停用未到半年以上者。⑥未按规定用药,无法判断疗效;资料不全影响疗效,影响安全性者。

1.5 一般资料

收集 2007 年 1 月至 2010 年 12 月在首都医科大学附属北京中医医院肝病科门诊治疗的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 100 例,剔除资料不全、未按规定用药等 5 例,符合研究要求的共 95 例。采用随机数字表法分为试验组和对照组,试验组 49 例,男 30 例,女 19 例,平均年龄(37.5 ± 5.1)岁,平均病程(12.5 ± 4.3)年;对照组 46 例,男 31 例,女 15 例,平均年龄(36.2 ± 6.6)岁,平均病程(10.9 ± 7.0)年。两组患者的年龄、性别、病程方面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

两组患者均采用常规基础治疗,甘草酸二铵肠溶胶囊(江苏正大天晴药业股份有限公司生产,批号:061011/080513/100316,规格:50mg/粒)每次

150mg,每日 3 次;复合维生素 B 片(北京双鹤药业股份有限公司生产,批号:200601108/20081202/20090607,规格:100 片/瓶)每次 2 片,每日 3 次。

试验组:在常规治疗的基础上口服益气活血解毒化痰方(药物组成:黄芪 30g、白芍 20g、丹参 15g、橘红 10g、草河车 15g、小蓟 20g、泽兰 20g)。由我院煎药室煎药机统一煎煮,200ml/袋,每次 1 袋,每日 2 次,早晚口服。

对照组:在常规治疗的基础上口服复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞中蒙药科技股份有限公司生产,批号:61105/80306/20090703,规格:0.5g/片)每次 2.0g,每日 3 次。两组均 3 个月为 1 个疗程,2 个疗程后观察疗效。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分与症状、体征评分标准 治疗前后参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[6],观察患者主要临床症状、体征:疲倦乏力、食欲不振、大便异常、肝区不适或胀或痛、面色晦暗、舌质暗、舌下静脉曲张,按无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。单项症状体征积分治疗后下降 1 分以上即为改善。

2.2.2 实验室指标 治疗前后检测总胆红素(TBil)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清白蛋白(Alb)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、血小板计数(PLT)、HA、LN、Ⅳ-C、PⅢP。

2.2.3 S 指数 $S \text{ 指数} = 1000 \times GGT / (PLT \times Alb^2)$,是适用于慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染患者的肝纤维化非创伤性诊断模型,由常规 GGT、PLT 和 ALB 实验室指标建立的简单组合,其分值越高,预测的肝纤维化程度越重。 $S \text{ 指数} \geq 0.5$ 预测存在明显肝纤维化的特异度为 86.2%, $S \text{ 指数} \geq 1.5$ 预测存在早期肝硬化的特异度为 97.7%,能较准确而方便地区分存在明显肝纤维化或早期肝硬化的慢性 HBV 感染患者^[7]。

2.2.4 B 超及不良反应 B 超检查肝脏回声,肝脾大小,门静脉、脾静脉内径。治疗前后一般体格检查,血、尿、便常规检查,肾功能,心电图各检查 1 次。

2.2.5 综合疗效判定标准 参照文献^[5]及文献^[6]拟定,显效:肝纤维化血清学标志物(Ⅳ-C、HA、PⅢP 及 LN 含量)2 项以上测定值较治疗前下降 $\geq 50\%$ 或恢复正常;血清肝功能指标基本恢复正常;证候明显改善。有效:肝纤维化血清学标志物有任何 2 项测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$;血清肝功能指标改善;证候改善。无效:未达到有效标准者。

2.3 统计学方法

运用 SPSS 10.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

试验组 49 例,显效 27 例,有效 12 例,无效 10 例,显效率为 55.1%,总有效率为 79.6%;对照组 46 例,显效 22 例,有效 6 例,无效 18 例,显效率为 47.8%,总有效率为 60.9%。两组临床疗效比较,治疗组优于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示,两组患者治疗后证候积分较治疗前明显改善($P<0.05$);试验组治疗后证候积分明显低于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)			
组别	时间	例数	积分
试验组	治疗前	49	5.03±2.34
	治疗后	49	2.41±1.36*△
对照组	治疗前	46	4.73±2.80
	治疗后	46	3.08±1.78*

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

3.3 两组患者治疗前后主要临床症状、体征比较

表 2 示,治疗后两组主要临床症状体征均消失或改善,试验组疲倦乏力、食欲不振、肝区不适症状改善率较对照组明显($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后症状、体征改善情况比较(例)						
组别	时间	疲倦乏力	食欲不振	大便异常	肝区不适 胀或痛	面色晦暗
试验组	治疗前	45	43	24	40	34
	治疗后	1	2	4	3	3
	改善率(%)	97.8*	93.0*	83.3	92.5*	91.1
对照组	治疗前	43	40	22	37	32
	治疗后	9	10	3	10	4
	改善率(%)	79.1	75.0	86.4	73.0	87.5

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3.4 两组患者治疗前后 S 指数比较

表 3 示,治疗后两组患者 S 指数均较治疗前明显下降($P<0.05$);两组治疗后比较,S 指数下降水平无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 两组患者治疗后 B 超影像学比较

表 4 示,治疗后两组门静脉直径较治疗前明显缩小,脾脏指数较治疗前显著降低($P<0.05$),右肝斜径较治疗前无明显变化($P>0.05$);治疗后两组间各项指标比较无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 S 指数比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	时间	例数	S 指数
试验组	治疗前	49	1.14±0.32
	治疗后	49	0.89±0.49*
对照组	治疗前	46	1.17±0.30
	治疗后	46	0.95±0.57*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

表 4 两组患者治疗前后 B 超影像学检查比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	时间	例数	右肝斜径 (cm)	门静脉直径 (cm)	脾肿指数
试验组	治疗前	49	15.7±2.7	1.41±0.11	35.7±14.0
	治疗后	49	14.5±3.1	1.36±0.09*	29.3±11.5*
对照组	治疗前	46	15.2±3.8	1.44±0.13	38.0±16.3
	治疗后	46	14.8±3.4	1.39±0.10*	31.9±11.9*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

3.6 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较

表 5 示,治疗后两组 HA、LN、PⅢP、Ⅳ-C 与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);试验组治疗后 HA 水平与对照组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

3.7 不良反应

两组患者均无明显药物不良反应,血、尿、便常规、心电图、肾功能指标未出现异常。

4 讨论

长期以来肝纤维化诊断并确定其程度主要依赖肝脏病理检查,但其创伤性、取样误差、观察者自身及观察者间偏倚等不足给临床应用造成许多不便。目前,国内外致力于研究无创性肝纤维化检查及其评估系统,寻找便捷的非创伤性替代指标成为研究热点。

表 5 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)						
组别	时间	例数	HA	LN	Ⅳ-C	PⅢP
试验组	治疗前	49	367.54±138.63	151.99±89.73	150.28±87.31	42.01±36.62
	治疗后	49	191.09±96.84**△	110.85±72.70*	119.54±52.70*	27.76±28.64*
对照组	治疗前	46	339.59±129.37	165.26±80.95	141.22±69.82	48.03±30.40
	治疗后	46	260.65±80.04**	130.82±64.64*	113.45±48.64*	32.17±29.70*

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

慢性乙型肝炎肝纤维化发病因素为湿热疫毒侵扰和正气不足脏腑功能失调的共同作用,基本病机为正虚血瘀^[6]。根据慢性肝炎肝纤维化的基本病因病机特点,结合临床经验,我们认为,慢性乙型肝炎肝纤维化是因虚而病,基本病机为正虚邪恋,气虚血滞,痰瘀毒阻络。治疗当扶正祛邪,扶正益气养血调补肝脾肾,着重强调补益脾气,恢复气血生化之源。祛邪注重通利肝经络脉,祛瘀化痰解毒清除肝络中瘀滞。以益气扶正补虚,活血祛瘀为主,辅化痰理气,解毒通络贯穿本病治疗的始终。本方重用黄芪为君,黄芪为补药之长,补气生血,气充脏腑功能增强,精血滋生,达邪托毒;气充帅血,活血通络,祛瘀散结;补气升阳,益三焦之气,通调水道利水消肿。其入脾经补脾气,防“土虚木贼”,确保气血生化之源;其入肺经补肺气,以金克木,制约肝脏之邪。白芍入肝脾血分养血,丹参益气养血活血,共助君药补气养血柔肝为臣。三药同用益气助肝用,养血荣肝体,扶正治本。泽兰辛散肝郁,芳香舒脾,统肝脾之血。配丹参既行肝脾之血活血散结通络,又疏肝和营不伤正。橘红理气和胃宽中化痰,合泽兰理脾和中,以保胃气存生机。草河车、小蓟清热凉血解毒利湿,清血分肝络之毒。综观全方,扶正祛邪,标本同治,气血兼顾,病证结合,扶正不助邪,活血化瘀并行,共起益气扶正,活血解毒化痰通络之功。

本研究以抗肝纤维化上市中成药复方鳖甲软肝片为对照药物,临床观察显示益气活血解毒化痰方与复方鳖甲软肝片均能明显改善肝纤维化患者证候($P<0.01$);益气活血解毒化痰方改善证候,缓解疲倦乏力、食欲不振、肝区不适症状较复方鳖甲软

肝片为优($P<0.05$);两组均能降低血清肝纤维化指标及 S 指数,缩小肝门静脉主干内径和脾脏指数($P<0.05$),缓解肝纤维化活跃状态,减轻肝纤维化严重程度,对肝纤维化形态学有一定的改善作用。两组治疗后临床疗效显示益气活血解毒化痰方作用优于复方鳖甲软肝片($P<0.05$)。观察结果从不同侧面反映了益气活血解毒化痰方的抗肝纤维化作用,临床使用安全。同时,借助 S 指数模型反应慢性 HBV 感染患者肝纤维化程度,评价乙型肝炎患者药物抗肝纤维化疗效较肝组织病理学检测更加简单、易行和安全,临床有重要的参考价值。

参考文献

- [1] 齐京,关幼波.益气活血解毒化痰治疗慢性丙肝的临床观察[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(9):46-48.
 - [2] 王芳,梁代英,齐京,等.益气活血解毒化痰方对实验性肝纤维化大鼠的胶原合成及 TGF- β 1 的影响[J].中华中医药杂志,2005,20(8):472-474.
 - [3] 王芳,齐京,梁代英,等.益气活血解毒化痰方对 DMN 诱导的大鼠肝纤维化的预防和治疗[J].北京中医药大学学报,2005,28(2):50-54.
 - [4] 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].中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
 - [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:378-379,383-384,143-150.
 - [6] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中西医结合肝病杂志,2006,16(5):316-320.
 - [7] 周琨,郑瑞丹,咸建春,等.从常规指标中建立肝纤维化非创伤性诊断模型[J].肝脏,2008,13(5):263-267.
- (收稿日期:2011-04-11;修回日期:2011-04-30)
- [编辑:侯建春]
- (上接第 1289 页)
- [3] 第二届全国活血化瘀研究学术会议修订.血瘀证诊断标准[J].中西医结合杂志,1987,7(3):129.
 - [4] 马晓娟,殷惠军,陈可冀.血瘀证与炎症相关性的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2007,27(7):669-672.
 - [5] 袁肇凯,黄献平,谭光波,等.冠心病血瘀证血管内皮细胞功能的检测分析[J].中国中西医结合杂志,2006,26(5):407-410.
 - [6] Das UN. Hypertension as a low-grade systemic inflammatory condition that has its origins in the perinatal period [J]. J Assoc Physicians India,2006,54:133-142.
 - [7] 成威,舒春明,周胜华.冠心病和高血压病的免疫机制进展[J].现代生物医学进展,2009,9(2):362-364.
 - [8] 宋卫华,党爱民,刘国仗.原发性高血压相关基因研究进展[J].中国分子心脏病学杂志,2005,5(2):500-502.
 - [9] Bulut Y, Faure E, Thomas L, et al. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through Toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway [J]. J Immunol, 2002, 168(3): 1435-1440.
 - [10] 韩娟,刘宏艳,肖照岑.黄芪活血功效刍议[J].云南中医中药杂志,2008,29(3):21-22.
 - [11] 杨玉荣,余锐萍,梁宏德. Toll-NF- κ B 信号途径及其介导的功能[J].细胞生物学杂志,2007,29(4):483-486.
- (收稿日期:2010-09-08;修回日期:2010-11-28)
- [编辑:邓媛]