

茵陈蒿汤加味治疗药物性肝损伤 65 例

李保义*, 吕晓峰, 安春棉, 安凤霞
(邢台市人民医院, 河北 邢台 054001)

[摘要] 目的:观察茵陈蒿汤加味治疗药物性肝损伤(DILI)的临床疗效。方法:将 130 例 DILI 患者随机按数字法分为观察组和对照组各 65 例。两组均口服肌苷片 0.4 g/次,3 次/d,肝泰乐片 0.2 g/次,3 次/d。对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊,2 粒/次,3 次/d;观察组采用茵陈蒿汤加味,1 剂/d,疗程 4 周。每周监测肝功能变化、观察临床症状体征,检测治疗前后血清白细胞介素-10(IL-10)、 γ -干扰素(IFN- γ)水平。结果:治疗后观察组治愈率 95.23%,优于对照组的 63.07% ($P < 0.05$);治疗后观察组黄疸、乏力、纳差、恶心呕吐、皮肤疹痒、大便、胁痛及脘闷腹胀评分均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组丙氨酸氨基转移酶(ALT),谷草转氨酶(AST),总胆红素(TBIL)均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组血清 IL-10 高于对照组,IFN- γ 低于对照组 ($P < 0.01$)。结论:茵陈蒿汤加味可降低患者 ALT,AST,TBIL 水平,减轻黄疸、乏力、纳差等临床表现,提高临床治愈率,其作用机制可能与调节免疫功能有关。

[关键词] 药物性肝损伤; 茵陈蒿汤加味; 白细胞介素-10; γ -干扰素

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)20-0285-04

[doi] 10.11653/syfy2013200285

Yinchenhao Decoction Jiawei Treated 65 Cases of Drug-induced
Liver Injury's Clinical Study

LI Bao-yi*, LV Xiao-feng, AN Chun-mian, AN Feng-xia
(People's Hospital of Xingtai City, Xingtai 054001, China)

[Abstract] **Objective:** Observed the Yinchenhao decoction Jiawei treated drug-induced liver injury (DILI) clinical efficacy. **Method:** One hundred and thirty cases of DILI patients were randomly divided into observation group and control group grouping by digital method, each group had 65 cases. Both groups were oral inosine tablets of 0.4 g/time, 3 times/d. The Glucuro lactone tablets were oral of 0.2 g/time, 3 times/d. The control group was treated with polyene phosphatidylcholine capsules, 2 pills/time, 3 times/d. Observation group used Yinchenhao decoction Jiawei. 1 dose/d. Lasted for 4 weeks. Every week was monitoring of liver function change. We observed clinical symptoms signs. Before and after treatment we tested serum levels of interleukin-10 (IL-10), gamma-interferon (IFN-gamma) levels. **Result:** After treatment, the observation group, the cure rate was 95.23%, better than 63.07% of the control group ($P < 0.05$); After treatment, jaundice, fatigue, anorexia, nausea vomiting, skin rash itching, stool, hypochondriac pain and abdominal distension nausea scores were lower than the control group ($P < 0.01$); after treatment, alanine aminotransferase (ALT), glutamic-oxaloacetic transaminase (AST), bilirubin (TBIL) were lower than the control group ($P < 0.01$); after treatment, serum IL-10 was higher than control group, IFN-gamma was lower than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Yinchenhao decoction Jiawei could be reduced in patients with ALT, AST, TBIL level, reduced the clinical manifestations such as jaundice, fatigue, anorexia, improved the clinical cure rate, and its mechanism may be related with regulated immune function.

[Key words] drug-induced liver injury; Yinchenhao decoction Jiawei; interleukin-10; gamma-interferon

[收稿日期] 20130515(143)
[基金项目] 邢台市科技计划项目(2012ZZ031_13)
[通讯作者] *李保义,副主任医师,从事中西医结合肝病的临床防治工作,Tel:18200934956,E-mail:349987502@qq.com

药物性肝损伤(DILI)的发生率逐年增加,在美国国家DILI约占急性肝功能衰竭的30%~40%,近10年药物性肝损伤发生肝衰竭的比例仍在加大^[1],我国因病毒性肝炎的发病率高,DILI所占比例少,但其发病的绝对量并不少,数据显示大约1/100的病人在住院期间发生了药物性的肝损伤^[2],因此必须引起足够的重视。目前,对DILI治疗没有特效药物,主要通过对症治疗,给予维生素及辅酶类、解毒、抗炎、利胆等保肝药物,中医药在防治肝损伤方面有较好临床疗效和优势^[3-5]。笔者采用茵陈蒿汤加味治疗65例肝损伤取得了较好的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 130例患者均来自于邢台市人民医院2010年5月-2012年10月肝病科,其中抗结核药物所致51例,解热止痛药24例,中药17例,抗生素15例,化疗药物13例,抗真菌药物10例。随机按数字法分为观察组和对照组各65例。观察组男37例,女性28例;年龄18~75岁,平均(39.5±10.3)岁。对照组男40例,女性25例,年龄18~71岁,平均(40.3±11.9)岁。两组患者的性别、年龄、肝损害原因,肝功能,肝损害类型与程度等基线资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参考日本2004年的药物性肝损害诊断标准^[6],评分≥5,并结合以下临床资料:①平均用药1~4周(4d~8周),数月甚至更长服药史;②初发症状有发热、皮疹、皮肤瘙痒等;③末梢血嗜酸性粒细胞>6%;④肝内胆汁淤积或肝实质细胞损害的病理和临床征象;⑤各种病毒性肝炎的标志物均为阴性;⑥再次给药又发生肝损害。判断标准应具备①~⑥中任何2项。

肝损伤类型^[7]:①肝细胞损伤型:丙氨酸氨基转移酶(ALT)>2倍正常值上限或ALT/ALP>5;②胆汁淤积型:碱性磷酸酶(ALP)>2倍正常值上限或ALT/ALP≤2;③混合型:ALT和ALP均>2倍正常值上限且ALT/ALP介于2~5。

1.3 纳入标准 ①符合急性药物性肝损害的诊断标准;②年龄18~75岁;③无肝功能衰竭表现;④取得知情同意。

1.4 排除标准 ①各型肝炎病毒标志物阳性者,酒精性、自身免疫性、遗传性以及肝占位性病变者;②孕妇、哺乳期妇女及对本药过敏者;③合并心、脑、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者。

1.5 治疗方法 参照急性药物性肝损伤诊治建议

(草案)^[8],治疗需要停用和防止再使用引起肝损伤的药物,也应尽可能避免使用与致病药物在生化结构和(或)药物作用属于同一类的药物;加强支持疗法,维持内环境稳定,维护重要器官功能,促进肝细胞再生。具体治疗措施:清淡饮食,卧床休息;口服肌苷片(北京紫竹药业有限公司,批号20472),0.4g/次,3次/d,葡醛内酯片(河南润弘制药股份有限公司,批号10593)0.2g/次,3次/d。对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺非(北京)制药有限公司,批号10C028],2粒/次,3次/d,病情稳定后改为1粒/次;胆汁淤积或瘙痒患者采用熊去氧胆酸片(天津康宝天然药物有限公司,批号01846),2片/次,3次/d,口服。观察组采用茵陈蒿汤加味,以黄疸为主要表现者药物组成:茵陈20~30g,黄芩15g,生大黄3~6g^(后下),赤芍15g,栀子15g,车前草20g,泽泻15g,金钱草15g,五味子10g,焦山楂15g,白术15g,柴胡12g,枳壳12g,郁金12g,甘草6g。以乏力、纳差为主要表现者药物组成:茵陈20~30g,黄芩15g,白术15g,五味子6g,焦栀子15g,泽泻15g,茯苓20g,党参15g,黄芪20g,陈皮12g,砂仁6g^(后下),柴胡12g,枳壳12g,甘草6g。若皮肤瘙痒加地肤子15g,白鲜皮15g;胁肋疼痛严重者加姜黄15g;肝脾肿大者加牡丹皮10g,赤芍、丹参各15g。1剂/d,水煎分2次服用,疗程为4周。

1.6 观察指标 ①肝功能变化ALT,AST,TBIL,每周时行检测;②临床症状评分^[9]见表1。③血清白细胞介素-10(IL-10)、γ-干扰素(IFN-γ)检测,采用双抗体夹心法测定,试剂盒均由深圳晶美生物科技公司提供,批号4076/01063,治疗前后各检测1次。

1.7 疗效标准^[10] 治愈:所有临床症状消失,黄疸消退,ALT,AST,TBIL等实验指标完全正常;好转:临床症状明显好转,黄疸减轻,ALT,AST下降80%以上,TBIL下降60%以上;无效:临床症状无改善或加重,ALT,AST,TBIL等实验指标无明显改善或加重。

1.8 统计学方法 使用SPSS 17.0软件统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后观察组治愈率95.23%,对照组为63.07%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表 1 临床症状评分

症状	分	轻	中	重
黄疸	无	身目微黄	身目黄染,观之便知	身目黄染重
乏力	无	肢体稍倦,不影响日常工作	倦怠较甚可坚持轻体力劳动	四肢无力,不能胜任日常工作
纳差	无	食纳稍差,食量减少低于 1/3	食欲不佳,食量减少 1/3 以上	食量较病前减少 2/3 以
恶心呕吐	无	偶有恶心	时有恶心,偶有呕吐	频频恶心,经常呕
皮肤瘙痒	无	轻度,不影响休息	中度,影响休息	重度,有搔抓痕
大便	无	色稍浅	色灰白,持续 1~2 d	色灰白,持续 2 d 以上
尿色	淡黄	略深	色如浓茶	色如酱油
胁痛	无	隐隐作痛,不影响正常生活	影响生活	难以忍受
脘闷腹胀	无	餐后脘闷腹胀,30 min 内自行缓解	餐后脘闷腹胀,2 h 内自行缓解	持续脘闷腹胀

表 2 两组疗效比较 (n=65)

组别	治愈/例	好转/例	无效/例	治愈率/%
对照	41	18	6	63.07
观察	53	12	0	81.53 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

2.2 两组治疗前后 ALT,AST,TBIL 比较 两组治疗后 ALT,AST,TBIL 均较治疗前明显下降,观察组 ALT,AST,TBIL 均低于对照组,差异有统计学意义 (P<0.01),见表 3。

2.3 两组治疗前后临床症状评分比较 两组治疗后黄疸、乏力、纳差、恶心呕吐、皮肤瘙痒、大便、胁痛

表 3 两组治疗前后 ALT,AST,TBIL 比较 ($\bar{x}\pm s,n=65$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/ μ mol·L ⁻¹
对照	治疗前	219.7±30.27	205.4±26.52	82.4±17.03
	治疗后	56.1±19.93 ¹⁾	44.6±15.75 ¹⁾	14.7±5.51 ¹⁾
观察	治疗前	223.5±28.14	207.2±25.48	81.2±16.35
	治疗后	43.6±16.15 ^{1,2)}	30.3±12.59 ^{1,2)}	10.4±5.18 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾P<0.01;与对照组比较²⁾P<0.01(表 4~5 同)。

及脘闷腹胀等评分均较治疗前显著下降,观察组上述症状评分均低于对照组,差异有统计学意义 (P<0.01),见表 4。

表 4 两组治疗前后临床症状评分比较 ($\bar{x}\pm s,n=65$)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
黄疸	2.26±0.45	0.91±0.31 ¹⁾	2.25±0.42	0.77±0.27 ^{1,2)}
乏力	2.39±0.44	0.88±0.29 ¹⁾	2.42±0.41	0.65±0.22 ^{1,2)}
纳差	2.42±0.37	0.87±0.26 ¹⁾	2.45±0.39	0.54±0.20 ^{1,2)}
恶心呕吐	1.75±0.37	0.70±0.31 ¹⁾	1.77±0.37	0.45±0.15 ^{1,2)}
皮肤瘙痒	1.84±0.39	0.65±0.33 ¹⁾	1.82±0.36	0.34±0.17 ^{1,2)}
大便	1.83±0.45	0.68±0.32 ¹⁾	1.84±0.40	0.45±0.23 ^{1,2)}
尿色	2.25±0.31	0.67±0.24 ¹⁾	2.26±0.32	0.47±0.21 ^{1,2)}
胁痛	1.74±0.36	0.78±0.25 ¹⁾	1.72±0.35	0.47±0.22 ^{1,2)}
脘闷腹胀	1.85±0.36	0.82±0.29 ¹⁾	1.84±0.36	0.42±0.21 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后血清 IL-10,IFN- γ 水平比较 治疗后两组血清 IL-10 明显上升,IFN- γ 明显下降,观察组血清 IL-10 水平高于对照组,IFN- γ 低于对照组,差异有统计学意义 (P<0.01),见表 5。

3 讨论

数据显示目前大约有1 100多种药物可能导致肝脏损伤,国内、国外导致 DILI 的药物构成有所不同,国外导致 DILI 的药物主要为抗炎镇痛药,而我国抗结核药物占据首位,可达 43.78%,这可能与我国结核病高发和近年结核病复燃有关^[11]。

随着中草药的广泛使用,中草药导致 DILI 报道

表 5 两组治疗前后血清 IL-10,IFN- γ 水平比较 ($\bar{x}\pm s,n=65$)

组别	时间	IL-10/ng·L ⁻¹	IFN- γ /ng·L ⁻¹
对照	治疗前	7.7±2.24	35.3±4.57
	治疗后	10.1±1.83 ¹⁾	26.5±3.16 ¹⁾
观察	治疗前	7.5±2.18	36.7±5.08
	治疗后	13.6±1.75 ^{1,2)}	22.3±3.49 ^{1,2)}

呈现逐年增多也已经引起各界重视。有统计资料显示中草药所致的药物性肝损伤位居众药之首,占 37.74%^[12];有学者对我国 13 个地区 16 家医院的多中心回顾性调查中,2000~2005 年 1 142 例急性

药物性肝损伤病例,其中中草药所致的急性肝损伤占 21.5%^[12],被列为第二位,仅次于抗结核药物。据统计,约有 100 多种中草药和 30 余种中成药可引起肝损伤^[13]。本组收集资料中草药所致肝损伤也占相当的比例,提示临床医生及相关部门应加强监管,重视中草药所致的不良反应。

祖国医学并无药物性肝损伤,但根据其临床表现,归属于中医学“药物毒”“黄疸”范畴。《景岳全书》云“然毒药虽有约制,而饮食亦贵得宜,皆不可使之太过,过则反伤其也”^[14],强调了即使饮食也不宜太过,否则也会对人有害。《类证治裁》曰:“大抵肝为刚脏,职司疏泄,用药不宜刚而宜柔,不宜伐而宜和,正仿内经治肝之旨也”^[15],说明了药物过刚或过伐就可能导致肝的损伤。

DILI 的临床主要为黄疸,乏力,纳差,恶心呕吐,腹胀,腹痛,发热及肝脾肿大,部分患者有皮疹,关节痛等。其病机为湿热交阻,郁积肝胆、乘脾犯胃、肝失疏泄所致^[10],笔者以黄疸为主要表现者,证属于肝胆湿热,治以清热利湿,兼以疏肝健脾;以乏力,纳差为主要表现者证属脾虚湿困,治以健脾化湿,兼以疏肝。茵陈蒿汤具泄热,利湿,退黄之功,为治疗湿阻中焦黄疸的经典方。对于肝胆湿热者,加黄芩清热解毒,以助茵陈、栀子退黄;车前草、金钱草、泽泻清热利湿热,通淋,使湿热之邪从小便走;赤芍凉血行瘀;焦山楂、白术健脾化湿;柴胡、枳壳、郁金乃疏肝解郁之品,五味子柔肝养阴以护肝。若脾虚湿困,另加党参、黄芪、白术、茯苓等以健脾益气,脾得健,则湿浊自行;陈皮和砂仁为醒脾化湿之品。本组资料显示,根据 DILI 不同临床表现采用茵陈蒿汤加味,可降低患者 ALT,AST,TBIL 水平,明显减轻黄疸、乏力、纳差等临床表现,提高临床治愈率,提示了茵陈蒿汤加味对肝细胞有保护作用,促进了肝功能的恢复。

目前认为除了主要为长期用药造成蓄积中毒和短期用量过大造成中毒性肝损害可以预测外,其他因机体对某些药物的过敏而致肝脏损害具有不可预测性,与机体的免疫状态和细胞介导的免疫反应有关^[16]。Th 细胞激活后可以释放多种细胞因子,调节免疫细胞的活性及炎症反应。研究显示^[17] DILI 患者血清 IL-10 明显降低,IFN- γ 明显升高,与肝损伤程度呈正相关性。本组采用茵陈蒿汤加味治疗前后,DILI 患者血清 IL-10 明显上升,IFN- γ 明显下降,均优于对照组,提示了茵陈蒿汤加味可能具有

调节免疫细胞、减轻炎性损伤的作用。但细胞因子网络极其复杂,存在着各种正负反馈,互相影响,互相制约,因此确切的作用机制还有待深入研究。

[参考文献]

[1] 陈成伟. 药物性肝病的发病机制及诊治[J]. 肝脏, 2007,12(4):297.

[2] Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients[J]. Eur J Clin Pharmacol,2005,61(2):135.

[3] 刘亚锋,潘苏华. 复方银杏叶制剂对肝损伤防护作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9):181.

[4] 刘丹卓,赵新广. 中医药防护肝损伤的机理分析[J]. 河南中医学院学报,2006,21(3):81.

[5] 王京丽,周超凡. 中草药及其制剂对肝损伤的研究概述[J]. 中国中药杂志,2011,36(23):3371.

[6] Hoofnagle J H. Drug-induced liver injury network (DILIN) [J]. Hepatol,2004,40(4):773.

[7] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting [J]. Hepatol,1990,11:272.

[8] 许建明. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志,2007,27(11):765.

[9] 徐迪华. 中医量化诊断[M]. 南京:江苏科学技术出版社,1997:124.

[10] 周现武,崔德广. 中西医结合治疗药物性肝炎 36 例[J]. 四川中医,2009,27(8):87.

[11] 吴晓宁,尤红,贾继东. 2003 - 2007 年国内药物性肝损伤临床特点文献综合分析[J]. 肝脏,2008,13(6):463.

[12] 李治,苏华,冷静. 国内外药物性肝损害状况分析[J]. 东南国防医药,2007,9(6):476.

[13] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析[J]. 中华消化杂志,2007,27(7):439.

[14] 张景岳. 景岳全书[M]. 太原:山西科学技术出版社,2006:104.

[15] 林佩琴. 类证治裁[M]. 北京:人民卫生出版社,1988:42.

[16] 张海云,吴扬. 药物性肝损害的发病机制及防治[J]. 临床肝胆病杂志,2008,24(6):466.

[17] 吴于青,孙琦,邓国防. 抗结核药物性肝炎患者外周血 IFN- γ 、IL-10 的水平分析[J]. 实用医学杂志,2012,28(4):605.

[责任编辑 蔡仲德]