

柔肝化纤合剂联合阿德福韦酯胶囊治疗气滞血瘀型 乙型肝炎肝纤维化 82 例

梁宝慧*, 林鹃, 梁军利, 卢燕许
(焦作市人民医院中医科, 河南 焦作 454100)

[摘要] 目的:探讨柔肝化纤合剂联合阿德福韦酯胶囊治疗气滞血瘀型乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法:治疗组 82 例采用院内制剂柔肝化纤合剂联合阿德福韦酯胶囊治疗;对照组 82 例采用阿德福韦酯胶囊联合其他常规保肝药物。12 个月后观察两组患者超声指标及血生化指标。结果:治疗后,治疗组患者Ⅲ型前胶原(PC_Ⅲ)、透明质酸(HA)、脯氨酸胺酶(PLD)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、肝门静脉(hpv)和脾静脉(sv)内径和脾脏的厚度均较对照组降低,差异有统计学意义。结论:柔肝化纤合剂联合阿德福韦酯胶囊能有效改善气滞血瘀型乙型肝炎肝纤维化的肝功能、肝纤维化及超声学指标,具有治疗和逆转肝纤维化的作用。

[关键词] 肝纤维化;柔肝化纤合剂;临床研究
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0224-04
[doi] 10.11653/syfy2014090224

A Clinical Observation of Liver Fiber Mixture Combined with Adefovir Dipivoxil Capsules in Treatment of Qi-stagnancy and Blood Stasis Type Hepatitis with Hepatic Fibrosis

LIANG Bao-hui*, LIN Juan, LIANG Jun-li, LU Yan-xu
(Traditional Chinese Medicine Department of Jiaozuo People's Hospital, Jiaozuo 454100, China)

[Abstract] **Objective:** Explore soft liver chemical fiber mixture joint adefovir capsule on the clinical effect of qi-stagnancy and blood stasis type liver fibrosis. **Method:** The treatment group 82 examples using soft liver chemical fiber mixture joint adefovir capsule treatment; the control group 82 patients taking adefovir capsule and other conventional protect liver drugs. After 12 months observation serum immunology and the ultrasonic index index. **Result:** After treatment, the treatment group patients with liver function index, liver fibrosis indexes and ultrasonics index significantly lower than the control group, the difference was statistically significant. **Conclusion:** Soft liver fiber mixture combined with adefovir dipivoxil capsules can improve liver fibrosis and ultrasonic liver function, qi-stagnancy and blood stasis type hepatitis B liver fibrosis indexes, with treatment and reversing hepatic fibrosis.

[Key words] liver fibrosis; softening chemical fiber mixture; clinical research

肝纤维化是慢性乙型肝炎肝病发展的必然趋势。肝纤维化的病机关键是“血瘀”,兼有肝郁脾虚、气虚、血虚、气滞、热郁等证候。所以,临床治疗

中阻断“血瘀”的进展,逆转肝硬化的病理过程,是治疗肝纤维化的关键。本研究采用柔肝化纤合剂结合阿德福韦酯胶囊治疗气滞血瘀型乙型肝炎肝纤维化患者,通过对治疗前后血清生化及超声学指标的观察,旨在探讨治疗气滞血瘀型肝纤维化的有效方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2009 年 1 月 - 2012 年 6 月在焦

[收稿日期] 20140312(013)
[基金项目] 河南省科技攻关重点项目(092102310003)
[通讯作者] * 梁宝慧,主任中医师,从事中西医结合肝胆脾胃病临床研究, Tel: 13949669986, E-mail: bhl66516@163.com

作市人民医院就诊的乙型肝炎肝纤维化患者中,选取慢性乙型肝炎肝纤维化中医辨证属气滞血瘀型患者 164 人;随机分为治疗组 82 例:男性 49 例,女性 33 例,平均年龄(43 ± 5.8)岁,病程 3 ~ 12 年,平均(7.5 ± 1.1)年;对照组 82 例:男性 47 例,女性 35 例,平均年龄(41 ± 3.3)岁,病程 4 ~ 14 年,平均(6.4 ± 3.1)年。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:按照 2001 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会制定的《病毒性肝炎的诊断标准》^[1]。中医辨证标准:按照 2006 年中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[2]。中医证候:肝气郁结,瘀血阻络。辨证标准:主证为①脘腹胀满;②胁肋不适或疼痛;③纳差,口苦;次证为①面色晦暗;②肝掌;③蜘蛛痣;④舌质暗有瘀斑;⑤脉弦涩。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准和中医辨证标准者;②病程 2 年以上,近 8 周内未接受系统治疗者。

1.4 排除标准 ①非病毒性引起的肝纤维化、肝硬化病人;②年龄在 18 岁以下者或 65 岁以上者;③孕妇或哺乳期妇女和对本药有明显过敏者;④合并心血管、肺、肾及造血系统等严重原发性疾病、精神病患者;⑤有出血倾向或出血史者;⑥伴有大量腹水及肝性脑病者;⑦不符合西医诊断标准和中医辨证标准者。

所有病例两组在年龄、性别以及辅助检查指标,差异无统计学意义。

1.5 治疗方法 治疗组采用本院院内制剂柔肝化纤合剂联合阿德福韦酯胶囊,柔肝化纤合剂药物组成为:柴胡、水蛭、鳖甲、三七、当归、党参、白术、白花蛇舌草等,按照每日早中晚 3 顿服用。西药阿德福韦酯胶囊(阿迪仙)为联邦制药厂生产(10 mg/粒),10 mg,1 次/d 口服。对照组采用阿迪仙 10 mg,1 次/d 口服,肌苷片 0.4,3 次/d 口服,维生素 C 0.1,3 次/d 口服。两组的治疗周期均为 12 个月。

1.6 观察指标及检测方法

1.6.1 肝功能指标检测 采用全自动生化分析仪检测肝功能的变化,主要包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(TBIL),白蛋白(ALB)4 项。

1.6.2 血清肝纤维化指标 采用放射免疫法检测血中Ⅲ型前胶原(PC_Ⅲ)、透明质酸(HA)、脯氨酸肽酶(PLD)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN)作为

对肝纤维化诊断和判断严重度的生化指标,其中 HA 对诊断肝硬化有特异性,当 $HA \geq 250 \mu g \cdot L^{-1}$ 时提示患者已经处于肝硬化期。

1.6.3 超声学指标 采用彩色多普勒超声仪器检测肝门静脉(hpv)和脾静脉(sv)内径和脾脏的厚度,其临界值 hpv:13 mm,sv:8 mm,脾脏厚度 3 ~ 4 cm。

1.6.4 临床疗效评定标准 显效:临床症状基本消失,血清肝纤维化指标控制在正常范围,肝功能指标在正常范围,同时超声检查各项指标恢复正常;有效:临床症状缓解,肝纤维化指标、肝功能指标下降 50% 以上;无效:生化和临床症状未改善。

1.7 统计学方法 统计软件运用 SPSS 15.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,采用 *t* 检验;计量资料采取 Pearson 卡方检验(χ^2 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 两组治疗后临床疗效比较($n = 82$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	22	42	18	78.05 ¹⁾
对照	16	30	36	56.10

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 肝功能指标比较 治疗前后 ALT,AST,TBIL,ALB 4 项较治疗前均降低,对照组患者 ALT,AST 及治疗组 4 项指标下降,差异有统计学意义,治疗组治疗后 ALT,AST 较对照组下降更明显,两组差异有统计学意义(表 2)。

2.3 临床生化指标 治疗前后血清肝纤维化生化指标比较,治疗后 PC_Ⅲ,HA,PLD,Ⅳ-C,LN 较治疗前均降低;但治疗组 PC_Ⅲ,HA,Ⅳ-C,LN 降低尤为显著,差异有统计学意义(表 3)。

2.4 超声影像学指标比较 肝门静脉内径、脾静脉内径、脾厚度较治疗前均减低;但治疗组减低尤为明显,差异有统计学意义(表 4)。

3 讨论

慢性乙型肝炎在中国发病率高,肝纤维化是所有慢性肝病的共同病理特征,是导致肝硬化的病理基础,最新研究证实肝纤维化是组织内细胞外基质(ECM)合成和分泌增加,ECM 降解减少引起的一种可逆转的病变^[3-4]。

由于肝纤维化是慢性肝病向肝硬化过度的中间

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s, n = 82$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/ mmol·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹
治疗	治疗前	97. 82 ± 20. 57	95. 13 ± 23. 38	63. 22 ± 30. 52	23. 58 ± 12. 60
	治疗后	55. 21 ± 20. 62 ^{1,3)}	50. 49 ± 23. 33 ^{2,3)}	42. 02 ± 18. 37 ¹⁾	34. 19 ± 10. 03 ²⁾
对照	治疗前	94. 58 ± 22. 65	98. 38 ± 20. 61	65. 53 ± 30. 58	24. 47 ± 10. 85
	治疗后	63. 82 ± 25. 51 ¹⁾	67. 46 ± 23. 54 ¹⁾	50. 10 ± 25. 24	28. 26 ± 11. 50

注:与同组治疗前相比较,¹⁾ $P < 0. 05$,²⁾ $P < 0. 01$;同对照组治疗后相比³⁾ $P < 0. 05$ (表 3 同)。

表 3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s, n = 82$)

组别	时间	PC _Ⅲ /μg·L ⁻¹	HA/μg·L ⁻¹	PLD/U·L ⁻¹	Ⅳ-C/μg·L ⁻¹	LN/μg·L ⁻¹
治疗	治疗前	186. 42 ± 18. 13	118. 57 ± 34. 21	2010. 70 ± 116. 33	93. 2 ± 18. 6	136. 4 ± 28. 2
	治疗后	112. 24 ± 16. 52 ^{1,3)}	67. 39 ± 24. 27 ²⁾	1428. 12 ± 16. 92 ^{1,3)}	69. 2 ± 21. 8 ¹⁾	116. 1 ± 35. 7 ¹⁾
对照	治疗前	189. 22 ± 16. 29	121. 74 ± 41. 53	²⁾ 091. 26 ± 22. 57	91. 2 ± 20. 6	134. 7 ± 31. 4
	治疗后	164. 36 ± 15. 61 ¹⁾	121. 72 ± 36. 46 ¹⁾	1884. 36 ± 18. 42 ¹⁾	79. 4 ± 16. 6	120. 6 ± 26. 2

表 4 两组患者治疗前后超声学指标比较($\bar{x} \pm s, n = 82$)

组别	时间	肝门静脉内径	脾静脉内径	脾厚度
		/mm	/mm	/cm
治疗	治疗前	13. 2 ± 1. 8	8. 6 ± 1. 4	4. 6 ± 2. 5
	治疗后	10. 3 ± 1. 1 ¹⁾	6. 7 ± 1. 2 ¹⁾	3. 8 ± 1. 1 ¹⁾
对照	治疗前	13. 5 ± 1. 5	8. 6 ± 1. 7	4. 6 ± 2. 2
	治疗后	12. 7 ± 1. 4	8. 2 ± 1. 3	4. 2 ± 2. 5

注:同组治疗前后相比¹⁾ $P < 0. 05$ 。

环节,影响预后的重要因素,因此阻止或减缓肝纤维发生显的尤为重要。郑纯威等^[5]在柴胡皂苷改善大鼠肝纤维化的实验研究中发现:中药柴胡的提取成分柴胡皂苷,对肝纤维化大鼠血清肝功能指标均有不同程度的改善,血清Ⅳ-C,HA, LN 含量均有不同程度降低,表明大鼠肝组织纤维化程度有一定改善,说明柴胡皂苷在一定程度上能够保护肝细胞,对大鼠的肝纤维化有一定的改善作用。胡春玲等^[6]发现鳖甲的提取合成多肽可以诱导 HSC 的凋亡,抑制 HSC 增殖,发挥抗肝纤维化的功能。杨宏志等^[7]为肝纤维化中医病机为气滞血瘀,其成因与湿热毒邪、血热、脾胃虚、肾虚有关,多种病因与血瘀交错在一起,形成多个复合证,血瘀贯穿始终,治疗也以疏肝化瘀通络。基于以上理论指导,考虑“气滞血瘀贯穿肝纤维化始终”,本研究经过反复筛选组方,研制出柔肝化纤合剂(柴胡、水蛭、鳖甲、三七、当归、党参、白术、白花蛇舌草等)作为院内制剂以阻止慢性肝炎肝纤维化向肝硬化、肝癌发展。方中以“柴胡、水蛭、鳖甲”为君,柴胡疏肝解郁,宣畅气血,而水蛭直入病所,祛瘀通络,鳖甲滋阴柔肝,软坚散结,三者为君,以达“瘀血去,肝络通之效”;同时以当归、三七为臣,当归养血活血,三七活血补血而不留

瘀,与君药配伍,共达祛邪之目的;据“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的理论以“党参、白术”为佐健脾益气,以防传变;针对病毒之邪气,使以白花蛇舌草清热解毒,使邪去正安。全方共奏疏肝理气健脾,活血软坚散结之功效。

目前肝脏组织活检是临床判断肝纤维化严重程度的金标准,但由于此为有创性操作,临床应用受到一定限制,超声观测肝门静脉和脾静脉内径以及脾脏厚度逐渐的成为肝纤维化诊断一个重要检查方法。超声不仅能够观测肝脏表面的形态结构而且可以直接的观测到肝内血管的流量,具有一定的临床价值和研究意义^[8-9]。故笔者本次研究,采取超声结合肝纤维化指标,肝功能作为疗效参考标准。

结合以上图表,笔者可以明显得出如下结论:柔肝化纤合剂联合阿德福韦酯胶囊能显著改善乙型肝炎肝纤维化患者临床症状,降低肝纤维化生化指标,缩小患者肝门静脉和脾静脉内径及脾脏厚度,改善患者预后。笔者也发现,对照组患者治疗后虽然PC_Ⅲ,HA,PLD 明显下降,但Ⅳ-C, LN 均未明显下降。研究发现, LN 及是细胞外基质(EcM)中的非胶原糖蛋白,其广泛分布于基底膜的透明层,紧贴细胞基底部,与Ⅳ-C 结合形成基底膜的骨架,能反映肝纤维化程度,并与门脉高压有密切关系,亦可作为诊断纤维化的指标,所以常规药物治疗只能改善临床症状,延缓生命,并不能完全阻断肝纤维化的进展,而加用柔肝化纤合剂,能阻断或逆转肝纤维化的进展。

基于本研究对象较少,仍然需要大样本的临床试验治疗证实。另外,柔肝化纤合剂作为方剂,如果能从细胞和分子水平展开前瞻性的临床和实验研

更年灵汤治疗女性围绝经期综合征的疗效及对内分泌免疫系统的影响

尹金磊¹, 关素珍¹, 赵长普^{2*}

(1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473009; 2. 河南省中医院, 郑州 453000)

[摘要] **目的:**探讨更年灵汤治疗女性围绝经期综合征(MPS)(肝肾阴虚证)的临床疗效及对神经-内分泌-免疫网络的影响。**方法:**将 86 例 MPS 肝肾阴虚证患者随机按数字法分为观察组和对照组各 43 例。两组均适当心理辅导治疗,进行膳食和运动指导。对照组采用口服坤泰胶囊,4 粒/次,3 次/d;观察组采用更年灵汤,1 剂/d,常规水煎分 2 次服用。两组疗程均为 12 周。记录治疗前后 Kupperman 指数(KI)评分;检测治疗前后血清雌二醇(E₂)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平;检测治疗前后血浆β-内啡肽(β-EP)、白细胞介素-2(IL-2)水平和 5-羟色胺(5-HT)水平。**结果:**观察组疾病疗效总有效率 100%,对照组 81.4%,观察组优于对照组($P<0.05$);治疗后两组 KI 评分均较治疗前下降,观察组 KI 评分低于对照组($P<0.01$);治疗后两组病情轻、重程度分级较治疗前减轻($P<0.01$),观察组病情轻、重程度分级比对照组轻($P<0.05$);治疗后两组 E₂ 水平较治疗前明显升高,观察组 E₂ 水平高于对照组($P<0.01$);治疗后两组 FSH 和 LH 水平较治疗前下降,观察组 FSH 和 LH 低于对照组($P<0.01$);治疗后观察组 β-EP、5-HT 及 IL-2 水平均高于对照组($P<0.01$)。**结论:**更年灵汤能调节肝肾阴虚证围绝经期综合征患者神经-内分泌-免疫网络功能,有较好的临床疗效。

[关键词] 更年期综合征; 肝肾阴虚证; 更年灵汤; β-内啡肽; 5-羟色胺; 白细胞介素-2

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0227-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014090227

Gengnianling Decoction Effects on of Women in Menopausal Syndrome Cure and its Influence on Endocrine Immune System

YIN Jin-lei¹, GUAN Su-zhen¹, ZHAO Chang-pu^{2*}

[收稿日期] 20140113(102)

[基金项目] 河南省科技计划项目(201107A125)

[第一作者] 尹金磊,副主任药师,从事中药学和临床中药学工作,Tel:13783778781,E-mail:yinjinl@163.com

[通讯作者] * 赵长普,副主任中医师,从事中医妇科临床工作,Tel:13837123939,E-mail:zhaochangpu@163.com

究,必将为肝纤维化的治疗带来突破性的进展。

[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. 病毒性肝炎的诊断标准[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001,11(1):56.

[2] 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.

[3] 王泰龄,刘霞,周元平,等. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案[J]. 中华肝脏病杂志,1998,6(6):195.

[4] 施军平. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗中耐药问题的处理策略[J]. 中国医刊,2009,44(5):410.
- [5] 郑纯威,丁华燮,陈宇,等. 柴胡皂苷改善大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 中国中医急症,2011,20(5):755.

[6] 胡春玲,唐尹萍. 鳖甲多肽的全合成及对肝星状细胞的作用[J]. 医药导报,2011,30(10):1278.

[7] 杨宏志,孙琰碧. 血瘀分型辨治乙型肝炎肝硬化患者血清透明质酸[J]. 陕西中医学院学报,1996,19(2):41.

[8] Oguzkurt L, Yildirim T, Torun D. et al, Hepatic vein Dopler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver[J]. Eur J Radiol,2005,54:253.

[9] 陈曦,解丽梅,董颖慧,等. 实时超声弹性成像诊断慢性肝病肝纤维化[J]. 中国医学影像技术,2012,28(1):129.
- [责任编辑 邹晓翠]