

中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 40 例临床研究

杨卓杰¹ 蒋刚²

(1.保定市传染病医院肝病科,河北保定 071000;2.保定市长天药业有限公司药物研究所,河北保定 071000)

摘要 目的:观察中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法:将 80 例入选患者随机分为治疗组和对照组,2 组均给予西医常规保肝、降酶治疗,治疗组在对照组基础上加用鳖甲丹芍化瘀方辨证论治。6 个月后进行疗效评价,观察中医证候疗效、肝功能、肝纤维化、彩超等方面指标。结果:2 组中医证候疗效组内比较存在显著性差异($P<0.01$),治疗后组间比较存在显著性差异($P<0.01$);2 组治疗前后 ALT、AST、TBIL、ALB 比较差异有显著性意义($P<0.05$, $P<0.01$);2 组治疗后都能降低肝脏瞬时弹性指标(Fibroscan)的值($P<0.01$),其中治疗组治疗后降低更显著($P<0.01$);与治疗前比较,2 组患者治疗后门静脉内径、脾脏厚度均较治疗前缩小($P<0.05$)。结论:中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化具有一定疗效,值得临床推广研究。

关键词 慢性乙型肝炎 肝纤维化 补气健脾 活血化瘀 鳖甲丹芍化瘀方 肝功能 中西医结合疗法
中图分类号 R575.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)07-0022-03

肝纤维化是由于肝脏反复的炎症反应而导致肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)增生,肝细胞外基质(extracellular matrix secretion, ECM)成分过度分泌超过其降解、代谢所致。肝纤维化是慢性肝病发展到肝硬化的必经阶段,如何有效逆转肝纤维化,延缓甚至阻断其向肝硬化发展成为我们治疗本病的关键。近年来西医虽然在抗肝纤维化方面取得了一些进展,但尚无疗效肯定的办法解决肝纤维化的问题。目前中医药由于含有多种有效成分,毒副作用小,其抗肝纤维化的作用逐渐受到医家的重视。近年来,我们采用中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 40 例,取得了一定疗效,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2016 年 6 月间保定市传染病医院收治的 80 例慢性乙型肝炎肝

纤维化患者,随机分为治疗组 40 例与对照组 40 例。治疗组中男 25 例,女 15 例;年龄 37~65 岁,平均年龄(48.37±7.84)岁;病程 4~20 年,平均病程(10.9±4.4)年。对照组中男 23 例,女 17 例;年龄 35~64 岁,平均年龄(47.75±7.55)岁;病程 3~23 年,平均病程(12.1±5.04)年。2 组在年龄、性别、病程等方面无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有病例均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]中有关慢性乙型肝炎的诊断标准,及《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[2]、《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[3]中有关肝纤维化的诊断标准。

1.3 中医辨证标准 中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]中的相关标准。(1)胁肋刺痛,或是胀痛,痛有定处;(2)进食后腹胀或腹胀午后加重;(3)肝脾肿大,或有肝掌、蜘蛛

[7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:80.
 [8] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第 2 辑)[S].1995:91.
 [9] LIN Y J, TSAO H M, CHANG S L, et al. Prognostic implications of the high-sensitive C-reactive protein in the catheter ablation of atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(4): 495.
 [10] LIM H S, SCHULTZ C, DANG J, et al. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(1): 83.
 [11] AVILES R J, MARTIN D O, APPERSON-HANSEN C,

et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation[J]. Circulation, 2003, 108(24): 3006.
 [12] DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, HEARTCENTER, ONZE LIEVE VROUWE GASTHUIS, et al. Antithrombotic therapy during and after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation[J]. Circulation, 2013, 128(18): 2058.

第一作者:赵文婷(1983—),女,医学硕士,主治医师,从事中西医结合治疗心血管疾病及超声心动图的操作和诊断。zwt2142008@163.com

收稿日期:2017-03-18

编辑:王沁凯 岐 轩

蛛痣;(4)面色晦暗,倦怠乏力,食欲不振,大便稀溏;(5)舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,脉弦涩或涩。

1.4 纳入标准 符合慢性乙型肝炎肝纤维化西医诊断标准和中医辨证标准;年龄在18~65周岁;患者知情同意,并签署相关文件。

1.5 排除标准 6个月以内曾使用抗病毒、抗纤维化的药物治疗;伴有心、脑、肾、血液系统等严重原发病或是肿瘤、精神病患者;妊娠、哺乳期、严重过敏体质;不符合上述诊断标准者。

2 治疗方法

2组均给予甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽等保肝药对症处理,符合抗病毒指征给予抗病毒治疗。治疗组在对照组西医常规治疗的基础上口服鳖甲丹芍化瘀方。药物组成:丹参20g,醋鳖甲15g,赤芍12g,当归12g,郁金15g,炒白术20g,茯苓20g,香附20g,陈皮15g,柴胡10g,炙甘草6g,党参10g,黄芪10g,白芍15g,莪术6g,枳实12g。辨证加减:纳呆者加内金、焦三仙;胁痛、情志不舒者加延胡索、川楝子、青皮;寐差者加夜交藤、炒枣仁;腹胀者加大腹皮、木香;黄疸者加茵陈、金钱草、田基黄。水煎,每日1剂,分2次口服。

3个月为1疗程。2个疗程后观察总体疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 参照参考文献[4]制定症状评分表,2组于治疗开始前及疗程结束后各进行1次记录评分。评分法如下:无症状计0分;轻度:症状轻微不影响工作和生活计1分;中度:介于轻度、重度症状之间的计2分;重度:症状严重,影响正常工作和生活计3分。详见表1。

3.1.2 肝功能及肝纤维化指标 治疗开始前及疗程结束后检测肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、人血白蛋白(ALB),治疗开始前及结束后检测肝脏瞬时弹性指标。

3.1.3 B超检查 治疗开始前及疗程结束后彩色多普勒超声影像学检测脾脏厚度、门静脉内径。

3.2 统计学方法 应用SPSS 13.0统计软件统计,计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验;2组治疗前后比较采用配对t检验。

表1 中医证候程度比较

症状	轻	中	重
胁肋疼痛	隐隐作痛,不影响正常工作	疼痛较重,影响生活	疼痛剧烈,难以忍受
肝脾肿大	肋下<1cm	肋下1~2cm	肋下>2cm
身目发黄	色淡黄	色黄	色深黄
腕闷腹胀	餐后腕闷腹胀,半小时自行缓解	餐后明显,2小时自动缓解	整日腕闷腹胀
食欲不振	食欲差,食量减少低于1/3	食欲不佳,食量减少1/3以上	终日不欲进食,食量较病前减少1/2
倦怠乏力	肢体稍倦,可坚持轻体力工作	四肢乏力,勉强坚持日常活动	全身无力,终日不愿活动
神疲懒言	精神不振,不喜多言,不问不答	精神疲乏,思睡,懒于言语,所问少答	精神萎靡,偶语
口干而苦	偶觉口干苦	晨起口干苦	整日口干苦
烦躁易怒	有时情绪不稳,烦躁易怒	易烦躁发怒,但多数能控制	经常烦躁发怒,难以自我控制
恶心呕吐	偶有恶心	时有恶心,偶有呕吐	频繁恶心,有时呕吐
嗝气	每日少于4次	每日4~10次	每日多于10次
大便稀溏	大便不成形,每日2~3次	稀便,每日4~5次,或稀便	溏便,每日5次以上
蜘蛛痣肝掌	偶有蜘蛛痣	有2~4个蜘蛛痣,可见肝掌	周身有多个蜘蛛痣,并见肝掌

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后中医证候积分比较 见表2。从表2可知,2组组内比较存在显著性差异($P<0.01$),组间比较亦存在显著性差异($P<0.01$),即治疗组疗效优于对照组。

表2 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	19.9±5.14	9.43±2.89*
对照组	40	20.92±2.42	14.82±3.99**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与治疗组治疗后比较,☆ $P<0.01$ 。

3.3.2 2组治疗前后肝功能变化比较 见表3。从表3可知,2组治疗后ALT、AST、TBIL均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组治疗后下降水平较对照组更明显($P<0.05$);2组ALB治疗后均较治疗前升高($P<0.01$),组间比较ALB无明显升高($P>0.05$)。

表3 治疗组与对照组治疗前后肝功能指标变化

组别	例数	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALB(g/L)
治疗组	40	治疗前	167.52±38.75	140.38±40.45	50.83±18.58	32.90±6.43
	40	治疗后	51.0±14.96*	45.53±19.96*	20.84±8.81*	38.37±4.19*
对照组	40	治疗前	172.8±42.04	137.37±43.23	48.57±17.39	31.73±5.49
	40	治疗后	69.22±15.35* [▲]	66.61±22.80* [▲]	27.03±7.65* [▲]	37.68±3.31**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,# $P<0.01$;与治疗组治疗后比较,▲ $P<0.05$,★ $P>0.05$ 。

3.3.3 2组患者治疗前后肝脏瞬时弹性指标比较 见表4。从表4可知,2组治疗后均能降低Fibroscan的值($P<0.01$),其中治疗组降低更显著($P<0.01$)。

表4 治疗组与对照组治疗前后肝脏瞬时弹性指标比较

组别	例数	时间	Fibroscan/kpa
治疗组	40	治疗前	9.84±2.58
	40	治疗后	3.26±1.06*
对照组	40	治疗前	9.74±2.17
	40	治疗后	6.12±0.71* [▲]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与治疗组治疗后比较,▲ $P<0.01$ 。

3.3.4 2组患者治疗前后彩超影像学比较 见表5。从表5可知,2组患者治疗后门静脉内径、脾脏厚度均较治疗前缩小($P<0.05$)。

表5 治疗组与对照组治疗前后彩超影像学比较($\bar{x}\pm s$) cm

组别	例数	时间	门静脉内径	脾脏厚度
治疗组	40	治疗前	1.36±0.11	4.90±0.26
	40	治疗后	1.22±0.13*	4.64±0.18*
对照组	40	治疗前	1.37±0.09	4.94±0.21
	40	治疗后	1.28±0.08*	4.79±0.14*

注:与治疗前比较,★ $P<0.05$ 。

4 讨论

肝纤维化在国际疾病分类中可作为一种病名,但主要是一种组织病理学概念。其形成因素主要是肝炎病毒、酒精、药物与毒物、血吸虫、代谢与遗传、胆汁淤积、自身免疫性肝病等多种损伤。肝纤维化导致肝脏的结构与功能改变,随着纤维化程度的加重,慢性肝炎演变为肝硬化,甚或肝癌。因此,肝纤维化的诊断与治疗在慢性肝病的管理中具有重要意义^[5]。我国为乙型肝炎病毒感染的高发地区,据推算我国有慢性HBV感染者约9300万人,其中慢性乙型肝炎患者约2000万例^[6]。研究表明慢性乙型肝炎患者肝硬化的年发生率为2%~10%^[7],严重危害人们的健康,所以抗纤维化是慢性肝病的重要治疗措施。

在中医学中无肝纤维化病名,可归属“胁痛”“积聚”“痞块”等范畴,《景岳全书》言:“积聚之病,凡饮食,血气,血寒之属皆能致之”,我们可以看出此病的形成多与饮食不节,情志失调,感受寒湿等有关,本病的初期痰湿瘀阻,肝体受损,血行不畅,日久耗伤气血,血运无力,气血瘀阻,肝体受伤,而致“积聚”。在肝纤维化整个病理过程中,肝血瘀阻贯穿始终,久则耗气伤阴。脏腑失调,其病性为本虚标实,治疗当虚实兼治。根据慢性乙型肝炎肝纤维化患者病程较长,正气亏虚,又常以情志不遂、感受外邪或是饮食不洁为诱因,久则瘀血阻络,脉道不通,脏腑功能失调而发病。治疗以补气健脾,活血化瘀为大法,自拟鳖甲丹芍化瘀方。以黄芪、党参补气健脾;丹参、醋鳖甲、赤芍、郁金疏肝通络,化瘀散结;炒白术、茯苓健脾益气;炙甘草调和诸药,引药直达病所;白芍柔肝养阴;莪术行气止痛,破血消积;陈皮、枳实、柴胡、香附加理气疏肝,活血止痛之效;当归养血活血。诸药共奏疏肝理气,活血消积,补气健脾之效。现代药理研究表明,鳖甲能抑制肝星状细胞活化增殖及调控细胞因子水平及信号传导通路,从而起到抗肝纤维化的作用^[8]。黄芪具有免疫调节、保肝、抗肿瘤等作用^[9]。丹参及其主要成

分对四氯化碳、D-氨基半乳糖、醋氨酚、酒精等制备的肝损伤模型也具有明显的保护作用^[10]。白术具有双向调节胃肠道运动、控制胃肠道炎症、调节肠道菌群、抑制肿瘤发展等作用^[11]。

本研究结果表明:中西医结合治疗组与单用西药对照组比较,在中医证候积分方面疗效肯定($P<0.05$),说明鳖甲丹芍化瘀方能显著改善临床症状;同时在降低ALT、AST、TBIL方面,与对照组比较亦有显著性差异($P<0.05$),且能提高白蛋白水平($P<0.01$),说明该方能改善肝功能,具有明显的保肝护肝作用;同时在抗纤维化方面治疗组能显著降低Fibroscan的值($P<0.05$),缩小门静脉内径、脾脏厚度,表明中西药结合治疗本病,疗效较好,值得临床上进一步推广。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(节选)[J].中华预防医学杂志,2006,40(2):138.
- [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].中华肝脏病杂志,2006,14(11):866.
- [3] 中华肝脏病学会肝纤维化学组.肝纤维化诊断及疗效评估共识[J].中华肝脏病杂志,2002,10(5):327.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:148.
- [5] 李德征,南月敏,闫有敏,等.慢性乙型肝炎患者血清CCL7与IL-6、TGF- β 1表达的关系及其在肝脏炎症/纤维化进展中作用的研究[J].河北医药,2014,36(13):1937.
- [6] LU F M,ZHUANG H. Management of hepatitis B in China[J].Chin Med J,2009,122(1):3.
- [7] FATTOVICH G,BORTOLOTTI F,DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B:special emphasis on disease progression and prognostic factors[J].J Hepatol,2008,48(2):335.
- [8] 高建蓉,姚航平,刘焱文,等.鳖甲水煎液药物血清对肝星状细胞的作用[J].中华中医药学刊,2013,31(11):2524.
- [9] 郭雪红.黄芪注射液的药理作用及临床应用研究进展[J].中国药房,2015,26(21):3018.
- [10] 袁媛,吴芹,石京山,等.丹参及其主要成分保肝作用的研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(4):588.
- [11] 王彪猛,刘德科,陈嘉屿.白术治疗胃肠道疾病作用机制的研究进展[J].中国药房,2015,26(17):2436.

第一作者:杨卓杰(1983—),女,硕士,主治医师,研究方向为中西医结合治疗慢性病毒性肝炎、肝硬化及慢性胃炎等消化系统疾病。978856796@qq.com

收稿日期:2017-03-24

编辑:傅如海