

疏肝散合汤剂治疗代偿性肝硬化患者的临床效果

朱锦妍 陈智敏 杨俊莉

(江门市五邑中医院儿科, 江门, 529000)

摘要 目的:研究疏肝散合汤剂治疗代偿性肝硬化(Compensatory Cirrhosis, CC)患者的临床效果。方法:选择从2015年9月到2016年10月在医院治疗的CC患者156例。依据简单数字随机表法将患者观察组和对照组,各78例,2组均给予保肝、降酶和退黄等药物综合治疗,对照组给予拉米夫定,观察组则加用疏肝散合汤剂,2组均治疗1个月后比较疗效和不同时期(治疗前及治疗后30 d)的透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)以及Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平,门脉直径、脾厚度以及乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV DNA)定量,以及不良反应。结果:观察组的总有效率是96.15%,明显高于对照组的87.18%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组的HA、LN以及PCⅢ水平均分别明显低于治疗前,且观察组治疗后的HA、LN以及PCⅢ水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组的门脉直径、脾厚度以及HBV DNA定量均明显少于治疗前,且观察组的门脉直径、脾厚度以及HBV DNA定量均明显少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率2.56%,明显低于对照组的10.26%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:利用疏肝散合汤对CC患者进行治疗后的疗效较为明显,且能明显改善患者的HA、LN以及PCⅢ水平,护肝功能较好,安全性较高。

关键词 疏肝散合汤剂;代偿性肝硬化;透明质酸;层黏蛋白;Ⅲ型前胶原

Shugan Decoction in Compensatory Cirrhosis and Its Effects on HA, LN And PC Ⅲ

Zhu Jinyan, Chen Zhimin, Yang Junli

(Jiangmen Wuyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangmen 529000, China)

Abstract Objective: To study Shugan decoction in compensatory cirrhosis(CC) and its effects on HA, LN and PC Ⅲ. **Methods:** All 156 patients with CC who were treated from September 2015 to October 2016 in the hospital were enrolled in this study. According to the simple digital random table method, they were randomly divided into an observation group and a control group, each 78 cases. The two groups were given comprehensive treatment of liver protection, enzyme reduce and jaundice relieving drugs, and the control group was given lamivudine. The observation group was treated with Shugan powder decoction. After 1 month of treatment, HA, LN, PC Ⅲ, portal vein diameter, spleen thickness, and hepatitis B virus DNA (HBV DNA) quantification as well as adverse reactions in different stages(before and 30 d after treatment) of both groups were compared. **Results:** The total effective rate of the observation group was 96.15%, significantly higher than that of the control group of 87.18%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HA, LN and PC in the two groups were significantly lower than before treatment, and the observation group after treatment of LN, HA and PC Ⅲ levels were significantly lower than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The diameter of portal vein, spleen thickness and HBV DNA of the two groups after treatment were significantly less than those before treatment, and the diameter of portal vein, spleen thickness and HBV DNA in the observation group were significantly less than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 2.56%, significantly lower than that of the control group of 10.26%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The curative effect of CC patients were treated with Shugan decoction is obvious and can significantly improve the level of HA, LN and PC Ⅲ, with favorable liver protection function high safety, which is worthy of promotion.

Key Words Shugan Decoction; Decompensated liver cirrhosis; HA; LN; PC Ⅲ

中图分类号:R575.2;R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.024

代偿性肝硬化(Compensatory Cirrhosis, CC)在临床十分常见,属于肝硬变早期阶段,通常患者临床表现为肝功能正常或者出现轻度异常,部分伴有门静脉高压症状,但无腹水情况^[1]。导致该病发病的

因素较多,包括乙型肝炎病毒感染以及长期酗酒等。临床对于该病治疗的主要目标为控制病毒复制,延缓并阻止病情发展以及降低肝脏纤维化程度等,以达到减少肝损伤效果,进而防止病情演化成肝硬变失

代偿甚至原发性肝癌等情况。临床研究发现,西医治疗 CC 通常采用清除致病因子等方案,虽然能取得一定效果,但是仍然不够理想^[2]。CC 患者通常存在外周循环系统障碍,且其血液流变学多项指标发生异常,以上异常均证实 CC 患者伴有血瘀症状^[3]。有学者指出,疏肝散合汤剂具有显著活血化瘀作用,建议将其用于 CC 临床治疗当中,进而改善患者肝脏内血液微循环情况^[4]。现研究分析疏肝散合汤剂治疗代偿性肝硬化及对反映肝纤维化的透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)、层黏蛋白(Laminin, LN)及Ⅲ型前胶原(Procollagen Type Ⅲ, PCⅢ, PCⅢ)等的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 9 月至 2016 年 10 月 在医院治疗的 CC 患者 156 例纳。依据简单数字随机表法将患者观察组和对照组,各 78 例,观察组男 42 例,女 36 例;年龄 30~66 岁,平均年龄(45.84±2.71)岁;病程 5 个月至 4 年,平均病程(2.01±0.34)年。对照组男 40 例,女 38 例;年龄 32~65 岁,平均年龄(45.91±2.66)岁;病程 6 个月至 4 年,平均病程(2.03±0.28)年。2 组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。本研究已经获得了医院伦理委员会的评审。所有患者对于本研究知情同意,并且签署了同意书。

1.2 诊断标准 1)符合中华医学会肝病学分会在 2000 年时颁布的《病毒性肝炎相关诊断标准》中关于 CC 的诊断标准^[5];2)满足中医肝郁脾虚证的相关诊断标准^[6]。

1.3 纳入标准 1)Child-Pugh 分级为 B、C 级;2)患者均为乙肝病毒标志物(HBVM)阳性。

1.4 排除标准 1)其他种类的病毒性肝炎;2)存在严重的心、肾功能障碍者;3)有恶性肿瘤者;4)病历资料缺失者。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间失访者及转院治疗者。

1.6 治疗方法 2 组均给予保肝、降酶和退黄等药物综合治疗,对照组给予拉米夫定(产自湖南的千金

湘江药业公司,国药准字 H20103481)行抗病毒治疗,剂量为 0.1 g/次,1 次/d。观察组加用疏肝散合汤剂,方中药材为:黄芪 15 g、柴胡 15 g、枳壳 15 g、香附 15 g、白芍 15 g、茯苓 15 g、白术 15 g、厚朴 15 g、陈皮 15 g、郁金 15 g、青皮 10 g、猪苓 10 g、炙甘草 10 g、川芎 10 g。将上述药材以水煎至 250 mL 后,2 次/d,口服。2 组均治疗 1 个月。

1.7 观察指标 比较 2 组疗效,不同时期(治疗前及治疗后 30 d)的透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)以及Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平,门脉直径、脾厚度以及乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBVDNA)定量,以及不良反应。

1.8 疗效判定标准^[7] 显效:患者的症状已完全消失,恢复良好,检查结果显示增大脾脏已回缩变软,肝脾叩压痛消失;有效:患者的症状基本消失,脾增大症状比较稳定,且肝脾未出现明显叩压痛,其肝功能指标仍未完全恢复到正常状态;无效:不符合上述标准者。将显效及有效者的比例之和记为总有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件数据分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料应用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效的比较 观察组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效的比较(例,%)

组名	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	78	63	12	3	96.15*
对照组	78	55	13	10	87.18

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 2 组不同时期的 HA、LN 以及 PCⅢ水平的比较 2 组治疗前的 HA、LN 以及 PCⅢ水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组的 HA、LN 以及 PCⅢ水平均分别明显低于治疗前,且观察组治疗后的 HA、LN 以及 PCⅢ水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组不同时期的 HA、LN 以及 PCⅢ水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组名	例数	HA(ng/mL)		LN(μg/L)		PCⅢ(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	78	470.68±212.39	305.84±106.35*	120.57±43.24	100.62±13.25*	195.48±23.86	144.32±20.21*
对照组	78	471.20±206.59	358.70±102.33*	121.43±39.82	109.82±15.97*	195.51±22.47	180.39±17.62*
t		0.015	3.163	0.129	8.172	0.008	11.881
P		0.988	0.002	0.897	0.000	0.994	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 2 组不同时期的门脉直径、脾厚度以及 HBVDNA 定量的比较($\bar{x} \pm s$)

组名	例数	门脉直径(mm)		脾厚度(cm)		HBVDNA 定量(log copies/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	78	14.21 ± 1.34	13.27 ± 1.20 *	4.83 ± 0.65	3.25 ± 0.45 *	7.76 ± 1.21	4.17 ± 1.28 *
对照组	78	14.19 ± 1.29	13.68 ± 1.17 *	4.78 ± 0.66	3.84 ± 0.59 *	7.69 ± 1.33	6.52 ± 1.74 *
<i>t</i>		0.095	2.161	0.477	7.022	0.344	9.608
<i>P</i>		0.925	0.032	0.634	0.000	0.731	0.000

注:与治疗前比较,**P* < 0.05。

表 4 2 组不良反应的比较[例(%)]

组名	例数	头晕	恶心、呕吐	血淀粉酶增加	脂肪酶增加	总发生率
观察组	78	0(0)	1(1.28)	1(1.28)	0(0)	2(2.56)
对照组	78	1(1.28)	3(3.85)	2(2.56)	2(2.56)	8(10.26)
χ^2		1.006	1.026	0.340	2.026	3.847
<i>P</i>		0.316	0.311	0.560	0.155	0.049

2.3 2 组不同时期的门脉直径、脾厚度以及 HBVDNA 定量的比较 2 组治疗前的门脉直径、脾厚度以及 HBVDNA 定量比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后 2 组的门脉直径、脾厚度以及 HBVDNA 定量均明显少于治疗前,且观察组的门脉直径、脾厚度以及 HBVDNA 定量均明显少于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 2 组不良反应的比较 观察组不良反应的总发生率,明显低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

3 讨论

CC 为各类治病因素对肝脏产生作用,继而使肝脏出现弥漫性损伤,肝细胞发生变性并坏死,造成网状蛋白结构破坏并塌陷,在修复阶段引起结缔组织增生,并且导致残存的肝细胞受到纤维隔包裹形成再生性结节,致使肝小叶正常结构遭受破坏并生成假小叶,最终导致肝脏代谢功能出现紊乱状态的一种疾病。CC 通常也为临床治疗的关键阶段,通过有效治疗后,患者的肝硬变会发生逆转。经研究发现,CC 患者通常无特异性症状,但进行肝功能检查则可发现患者指标水平存在显著异常,且患者外周循环存在障碍^[7]。而从中医角度出发,肝硬变属于肝脾血瘀证,归于积聚范畴,主要症状为肝大、乏力以及胀痛等。因此,对于 CC 治疗,王学航^[8]指出,临床可尝试采用综合性疗法,在传统抗病毒以及抗纤维化等治疗方案基础上,应用具有活血化瘀功效,并且可软坚的汤剂疏肝散合汤剂进行治疗,其临床效果更佳。

本研究发现,观察组的总有效率明显高于对照组,这提示利用观察组治疗方案获得的疗效相对更加明显。CC 主要治病原因为慢性肝脏疾病未得到

根除,导致湿热疫毒留于体内,患者缺乏正气,无法抗邪,且湿热疫毒等均积郁肝胆,使得中阳不足而肝脾皆损,气血巨亏并形成瘀血,最终导致肝脾等气血不和,并产生恶性循环。因此,在 CC 的临床治疗过程中,应对患者外周循环失常以及血液流变学各项指标异常情况予以高度关注,其异常和患者血瘀密切相关,并且将活血化瘀作为用药方向。本组应用的疏肝散合汤内,黄芪可补气升阳;同时柴胡、枳壳以及香附、郁金等能够疏肝理气;此外,川芎、白芍均可养血并和血;炙甘草、陈皮等中药具有运脾化湿的作用。诸药连用,共同协作,起到疏肝散合功能^[9]。而现代药理学研究发现,活血化瘀药物对于改善患者肝脏微循环以及降低肝细胞变性程度以及阻止肝细胞坏死具有较高疗效^[10]。例如黄芪有助于提高机体免疫力,而川芎能够抗肝脏纤维化,这对改善观察组患者的治疗疗效具有不容忽视的作用。同时,本研究结果显示,治疗后 2 组的 HA、LN 以及 PCⅢ水平均分别明显低于治疗前,且观察组治疗后的 HA、LN 以及 PCⅢ水平均明显低于对照组,由于 HA、LN 以及 PCⅢ水平能够较好地反映患者的肝纤维化情况,因此上述结果提示了观察组的肝纤维化症状较对照组明显更弱,证实中医汤剂疗法疗效确切。我们认为原因可能是疏肝散合汤能够降低已经发生肝硬变患者细胞外基质生成量,进而提升胶原酶自身活性,帮助抑制肝星状细胞转变为成纤维细胞,从而使得肝脏中胶原蛋白大量降解,且利于提高肝循环功能,并帮助其改善了血流情况^[11-12]。本研究结果显示,治疗后 2 组的门脉直径、脾厚度以及 HBVDNA 定量均明显少于治疗前,且观察组的门脉直径、脾厚度以及 HBVDNA 定量均明显少于对照组,这也再次充分证实了应用观察组的疏肝散合汤

剂进行治疗后,患者的肝脏恢复状态及保肝作用优于对照组^[13-14]。而在 2 组的不良反应反面进行比较后显示,观察组不良反应的总发生率明显低于对照组,提示观察组所用方案还兼具较好的安全性,这可能与中药汤剂所涉药材的选取均源自我国古代宝贵的用药经验,因此引起的不良反应也往往较少,加之中药疗法做到了标本兼治,有助于加速患者的康复预后^[15-17]。与相关报道类似^[18-20]。

综上所述,利用疏肝散合汤对 CC 患者进行治疗后的疗效较为明显,且能明显改善患者的 HA、LN 以及 PCⅢ水平,护肝功能较好,安全性较高。

参考文献

- [1] 欧阳石,刘树人,杨俊,等.肝复乐联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效评价[J]. 中国医药,2013,8(1):60-62.
- [2] 应灵军,陈华忠,张建伟,等.代偿期乙型肝炎肝硬化患者长期抗病毒治疗后临床特点和肝脏组织学改变[J]. 中华临床感染病杂志,2016,1(1):13-18.
- [3] 李晨,范尧夫,刘皓,等.香砂六君丸联合加味胃苓汤治疗肝硬化腹水临床研究[J]. 中医学报,2014,29(12):1809-1811.
- [4] 陈兰玲.通络消癥汤治疗乙型肝炎肝硬化代偿期肝郁脾虚夹瘀证的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报,2015,35(7):43-46.
- [5] 李有实,赵文生.健脾益气活血汤加减辨治肝炎性肝硬变的临床研究[J]. 中医学报,2013,28(11):1716-1718.
- [6] 武瑞美.养肝化癥汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化气虚血瘀证的临床疗效分析[J]. 中外医疗,2016,35(25):179-181.
- [7] 张志勇,胡可荣,袁剑峰,等.自拟滋阴活血汤联合阿德福韦酯治疗代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2015,25(6):336-338.
- [8] 王学航.疏肝散合汤剂治疗代偿期肝硬化及对 HA、LN 及 PCⅢ的影响[J]. 陕西中医,2014,35(8):971-973.
- [9] 李文秀.中西医结合治疗肝炎肝硬化代偿期 39 例[J]. 河南中医,2013,33(3):359-360.
- [10] 刘会坡,邓素美,李俊颖,等.温阳益气汤联合恩替卡韦治疗老年失代偿期乙肝后肝硬化患者临床疗效研究[J]. 河北医学,2016,22(4):649-651.
- [11] 王成业,许钊,王满媛,等.当归芍药散对肝硬化腹水大鼠的干预作用研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(6):871.
- [12] 牛胜利.益气健脾软肝汤治疗早期肝硬化 58 例[J]. 陕西中医,2013,34(5):520-521.
- [13] 于丽娅,穆慧娟,刘莉,等.辽宁省城乡居民 1984/1999-2012 年慢性肝病及肝硬化死亡率变化趋势分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2015,23(3):185-188.
- [14] 杜秀萍,孙莲娜,薛建华,等.血府逐瘀汤治疗代偿期乙型肝炎肝硬化 120 例[J]. 河南中医,2015,35(1):72-73.
- [15] 肖金权.中医治疗肝炎、肝硬变的临床观察[J]. 中国保健营养,2016,26(9):322-323.
- [16] 彭幽幽.李素领教授治疗肝炎肝硬变的思路与方法[J]. 中医学报,2016,31(3):369-371.
- [17] 单静,唐宽银,田方圆,等.HBV-M 在慢性乙型肝炎、肝硬化及肝癌中的表达及意义[J]. 现代临床医学,2014,40(2):100-102.
- [18] 周亚男.刘渡舟治疗病毒性乙型肝炎的经验方[J]. 世界中医药,2011,6(5):418-419.
- [19] 徐雪芹.膈下逐瘀汤加味治疗肝炎肝硬化代偿期气滞血瘀证的临床价值分析[J]. 世界临床医学,2017,11(4):171-172.
- [20] 白志芹,宋会颖,吴瑞卿,等.补气活血汤对乙型肝炎肝硬化门静脉高压患者血流动力学及肝纤维化指标的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(2):272-276.

(2016-11-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1575 页)

- [4] 陈灏珠.内科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,1995:263-264.
- [5] 国家食品药品监督管理局.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,2002:68-73.
- [6] Abbate A, Biondi-zoccai GG, Agostoni P, et al. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge [J]. Eur Heart J, 2007,28:1057-1065.
- [7] Post MJ, de Sm at BJ, van der Helm Y. Arterial remodelin after balloon angioplasty or stenting in an atherosotic experim ental model [J]. Circulation,1997,96(3):996-1003.
- [8] Rodriguez-granillo GA, Mcfadden EP, Valgimigli M, et al. Coronary plaque composition of nonculprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radio frequency data analysis, is related to clinical presentation[J]. Am Heart J,2006,151:1020-1024.

- [9] Angiorgi GM, Clementi F, Cola C, et al. Plaque vulnerability and related coronary event prediction by intravascular ultrasound with virtual histology: "it's along way to tipperary" [J]. Catheter Cardiovasc Interv,2007,70:203-210.
- [10] 陈国,申方臣,冯国雯.益气温阳活血通络法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛 43 例疗效观察[J]. 河北中医,2009,31(3):361-362.
- [11] 张晓雷.益气温阳活血化痰法治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2005,7(1):36-37.
- [12] 庞树朝,张军平,吕仕超.从“大气”论治冠心病经皮冠状动脉介入术后无复流[J]. 中医杂志,2012,53(1):25.
- [13] 姜华,张艳,王辰.益气活血复方含药血清对人脐静脉内皮细胞 TLR4 及其下游髓样分化因子 88、肿瘤坏死因子受体相关因子-6 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(5):519-522.

(2017-01-03 收稿 责任编辑:徐颖)