

疏肝利胆汤加减联合熊去氧胆酸治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化的临床观察

吴秀霞, 李鲜*, 党中勤, 罗文昭, 赵长普, 于鲲
(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**观察疏肝利胆汤加减联合熊去氧胆酸治疗湿滞血瘀证早、中期原发性胆汁性肝硬化的疗效及安全性。**方法:**将171例符合条件的患者随机分为中药组、西药组和中西药组,各57例。分别给予疏肝利胆汤加减、熊去氧胆酸、疏肝利胆汤加减联合熊去氧胆酸,疗程均为48周。观察各组用药前及用药24,48周临床症状、肝功能、肝纤维化、免疫学指标的变化;比较各组完全反应率和安全性指标。**结果:**治疗第24,48周中西药组完全反应率均高于同期中药组和西药组($P < 0.05$);治疗第48周中西药组临床症状,肝纤维化,肝功能,免疫球蛋白G(IgG),免疫球蛋白M(IgM),免疫球蛋白A(IgA),抗线粒体抗体(AMA)改善明显优于中药组和西药组($P < 0.05$);不良反应和血、尿常规异常发生率中药组 < 中西药组 < 西药组($P < 0.05$)。**结论:**中药疏肝利胆汤加减治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化的完全反应率与西药熊去氧胆酸无明显差异,说明其具有有效性,且安全性评价优于熊去氧胆酸;疏肝利胆汤加减联合熊去氧胆酸治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化湿滞血瘀证具有协同增效的作用,在一定程度上可以逆转肝脏的病理改变,疗效优于单用疏肝利胆汤加减和熊去氧胆酸。

[关键词] 疏肝利胆汤加减;原发性胆汁性肝硬化;熊去氧胆酸;湿滞血瘀证;抗线粒体抗体

[中图分类号] R22;R24;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)12-0175-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181025

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1048.039.html>

[网络出版时间] 2018-03-09 12:00

Efficacy of Shugan Lidan Tang Combined Ursodeoxycholic Acid in Treating Early and Mid-term Primary Biliary Cirrhosis

WU Xiu-xia, LI Xian*, DANG Zhong-qin, LUO Wen-zhao, ZHAO Chang-pu, YU Kun
(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the efficacy and safety of Shugan Lidan Tang combined ursodeoxycholic acid in treatment of early and mid-term primary biliary cirrhosis hygroscopic blood stasis syndrome. **Method:** A total of 171 cases primary biliary cirrhosis patients were randomly divided into the traditional Chinese medicine (TCM) group, the chemical medicine group and the combined group, with 57 cases in each group. The TCM group was treated with Shugan Lidan Tang, ursodesoxycholic acid was applied in the chemical medicine group, Shugan Lidan Tang and ursodesoxycholic acid was provided to the combined group. A course of treatment was 48 weeks. The changes of clinical symptom, serum fibrosis, liver function and immunological indicators were observed before and after treatment. To compare the complete response and safety index in three groups. **Result:** The total response rate in combined group in the 24th, 48th weeks was higher than that of the TCM group and the combined group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the TCM group and the western medicine group.

[收稿日期] 20170928(011)

[基金项目] 河南省教育厅自然科学研究项目(2010A360011)

[第一作者] 吴秀霞, 硕士, 副主任医师, 副教授, 从事中医疗治肝胆脾胃疾病的研究, Tel:0371-60908905, E-mail:2316906048@qq.com

[通信作者] *李鲜, 主任医师, 教授, 研究生导师, 从事中医疗治消化系统疾病的研究, E-mail:Lixian_king@163.com

The clinical symptoms, serum fibrosis, liver function, immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin A (IgA), anti-mitochondrial antibody (AMA) were superior to those in TCM group and the chemical medicine groups in the 48th week ($P < 0.05$). The order of the groups in terms of adverse reactions and blood and urine routine was the TCM group < the combined group < the chemical medicine group ($P < 0.05$).

Conclusion: Shugan Lidan Tang has the effect in the treatment of early and mid-term primary biliary cirrhosis. Compared with ursodesoxycholic acid, there is no obvious difference, with a better safety index. Shugan Lidan Tang combined with ursodeoxycholic acid has a remarkable efficacy in treating early and mid-term primary biliary cirrhosis hygroscopic blood stasis syndrome.

[Key words] Shugan Lidan Tang; primary biliary cirrhosis; ursodesoxy cholic acid; hygroscopic blood stasis syndrome; anti-mitochondrial antibody

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是肝内小胆管的非化脓性炎症和梗阻,导致肝内胆汁淤积、肝纤维化、最终演变成为进行性再生结节的肝脏疾病,最终发展为肝衰竭并引发死亡^[1]。患者以中老年女性居多,临床多见疲倦乏力、黄疸、皮肤瘙痒、肋下积块、肝区不适等症状^[2]。其发病早、中期采取及时有效的治疗措施可改善肝功指标和肝脏组织学,从而控制病情发展,如进入晚期,肝移植则为唯一的治疗方法^[3]。目前临床无治疗PBC的特效药物,熊去氧胆酸(UDCA)为国际公认的延缓PBC病情进展的药物,但对改善患者疲倦乏力、皮肤瘙痒等症状及抗肝纤维化效果欠佳,另外1/3的患者单用UDCA治疗无应答^[4],对该类患者的救治尚需探索新途径。由于PBC的病机病因复杂、病证较多,各学者观点各不相同^[5-7],各医家在治疗方面都在不断的尝试和探索^[8-10]。李鲜教授依据PBC湿滞血瘀证的病机特点,结合多年的临床实践,以疏肝利胆汤(出自《卜用方》)加减联合熊去氧胆酸治疗早、中期PBC,探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年1月—2017年1月河南省中医院肝胆脾胃科171例早、中期PBC患者,按随机数字表法分为中药组、西药组和中西药组,各57例。中药组男9例,女48例;年龄34~75岁,平均年龄(53.7±8.4)岁;病程0.2~11.8年,平均病程(5.2±2.1)年。西药组男8例,女49例;年龄32~71岁,平均年龄(52.6±7.2)岁;病程0.1~12.7年,平均病程(4.9±1.7)年。中西药组男7例,女50例;年龄31~73岁,平均年龄(55.8±9.4)岁;病程0.6~10.3年,平均病程(5.6±2.4)年。各组性别比、年龄、病程比较,差异无统计学意义。本研究方案经河南省中医院医学伦理委员会批准(批准号A-72),患者知情同意,并签订知情同意书。

1.2 诊断标准 西医诊断参照美国肝病学会推荐的PBC的诊断标准^[11],血清生化指标碱性磷酸酶(ALP),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),谷氨酰转肽酶(GGT)及总胆红素(TBIL)为正常上限的2倍以上,B超检查,胆道系统正常。①抗线粒体抗体(AMA)阳性(滴度≥1:40)或AMA-M₂亚型阳性,即可确诊;②AMA,AMA-M₂阴性,检查抗核抗体(ANA),抗平滑肌抗体、免疫球蛋白,符合PBC病理改变,亦可确诊。中医诊断参照《中医内科常见病诊疗指南》^[12]PBC湿滞血瘀证,主证为腹胀纳少,面色晦暗,身目萎黄;次证为肋下痞块,痞块坚硬不移,痛如针刺,小便不利,大便稀薄;舌诊脉象为舌质暗,苔白腻,脉弦细或涩。具备全部主证,或具备2项主证,2项次证,结合舌脉象即可诊断。

1.3 纳入、排除及剔除标准 纳入标准,①符合上述中西医诊断,病程为早、中期^[6];②试验前1周末接受其他药物治疗;③年龄30~75岁。

排除及剔除标准,①合并严重心、肝、肾等原发性系统疾病患者;②妊娠、准备妊娠及哺乳期患者;③合并药物性损害、病毒性感染和长期酗酒及其他自身免疫性系统病变引起的肝病患者。

1.4 治疗方法

1.4.1 中药组 给予疏肝利胆汤加减(柴胡20g,黄芪15g,白芍15g,木香15g,枳壳10g,龙胆草10g,黄芩10g,茵陈10g,金钱草10g,大黄8g)。①血虚患者加当归20g,白芍增加至30g;②气虚患者加党参10g,黄芪增加至30g;③肝郁明显患者加合欢皮15g,柴胡增加至30g;④湿热明显者加黄连20g,黄芩增加至25g;⑤黄疸明显患者茵陈增加至20g;⑥血瘀明显患者加丹参15g,川芎10g。以上中药饮片均来源于河南省弘景中药饮片公司,由河南省中医院李鲜教授鉴定为正品。由河南省中医

院制剂室采用 YY-W3 + 1 型微压三缸全自动煎药包装一体机(济南永延机械有限公司)水煎,灌装成 150 mL/袋,2 次/日,餐后口服。服用 6 日,休息 1 日。

1.4.2 西药组 给予熊去氧胆酸胶囊(德国 Losan Pharma GmbH 公司,国药准字 H20150365,0.25 g/粒),0.25 g/次,3 次/日,餐后口服。

1.4.3 中西药组 同时给予疏肝利胆汤加减和熊去氧胆酸胶囊。疏肝利胆汤加减用法用量与中药组相同,熊去氧胆酸胶囊用法用量与西药组相同。

以上各组均连续治疗 48 周,并随访 6 个月。

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状积分 参照《自身免疫性肝病基础与临床》^[13] 分别观察各组治疗前及用药第 24,48 周的症状,乏力、黄疸、皮肤瘙痒、肋下积块、肝区不适。按无、轻、中、重分别计 0,3,6,9 分。

1.5.2 肝功能指标 采上肢空腹静脉血 2 mL,3 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取上层血清。采用本院检验科 AU5800 型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测肝功能指标 ALP,ALT,AST,GGT 和 TBIL 水平。

1.5.3 血清肝纤维化指标 采用肝纤维化血清化学发光检测试剂盒(上海美吉生物医药科技有限公司,批号 M2041-1),严格按照试剂盒上标注的操作说明检测血清肝纤维化指标层粘连蛋白(LN),透明质酸(HA),IV 型胶原(IV-CL),III 型前胶原(PC-III)。

1.5.4 免疫学指标 采用免疫荧光检测试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号 96T),严格按照试剂盒上规定的操作方法检测血清免疫球蛋白(Ig)G,IgM,IgA 及自身抗体 ANA,AMA,AMA-M₂ 阳性率。

1.5.5 安全性指标 检测血、尿常规,记录不良反应(腹泻、腹痛、恶心呕吐、总胆汁酸升高、荨麻疹和心悸等)的发生。

1.6 疗效判定 参照《自身免疫性肝病基础与临床》^[13]。①完全反应,症状显著改善,血清 AST,ALP,GGT 指标下降至正常上限的 2 倍以内,维持治疗时 6 个月无异常;②部分反应,临床症状、实验室指标部分改善,但未达到满意的疗效;③无反应,临床症状、实验室指标无改善或恶化;④复发,完全反应 6 个月内,症状重现,伴血清 AST,ALP 和 GGT 指标明显上升。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计分析软件

进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后对照采用配对 *t* 检验,组间比较采用方差分析;计数资料采用非参数 χ^2 检验及秩和检验分析。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者试验完成情况 本研究共脱落或剔除 12 例,其中中药组 4 例(2 例依从性差,1 例失访,1 例数据不全);西药组 6 例(3 例失访,2 例数据不全,1 例因明显药物不良反应而中止本研究);中西药组 2 例(1 例依从性差,1 例失访)。

2.2 各组患者治疗第 24,48 周临床疗效比较 中西药组治疗第 24,48 周完全反应率高于同期西药组和中药组(*P* < 0.05);中药组与西药组同期比较,无明显差异。见表 1。

表 1 各组患者治疗第 24,48 周临床疗效及复发率比较

Table 1 Comparison of clinical effect and recurrence rate in 24th and 48th weeks after treatment in three groups 例(%)

组别	例数	时间	完全反应	部分反应	无反应	复发
中药	53	治疗 24 周	28(50.9)	21(39.6)	4(7.5)	0(0.0)
		治疗 48 周	42(79.2)	11(20.8)	0(0.0)	3(7.1)
西药	51	治疗 24 周	28(54.9)	20(39.2)	3(5.9)	1(3.6)
		治疗 48 周	36(70.6)	14(27.4)	1(2.0)	5(13.9)
中西药	55	治疗 24 周	46(83.6) ^{1,2)}	9(16.4)	0(0.0)	0(0.0)
		治疗 48 周	51(92.7) ^{1,2)}	4(7.3)	0(0.0)	1(2.0) ^{1,2)}

注:与中药组同期比较¹⁾ *P* < 0.05;与西药组同期比较²⁾ *P* < 0.05。

2.3 各组患者治疗前及治疗第 24,48 周临床症状比较 与本组治疗前比较,治疗后第 24,48 周各组患者临床症状(乏力、黄疸、皮肤瘙痒、肋下积块、肝区不适)积分均明显下降(*P* < 0.05)。与中药组治疗第 24 周比较,中西药组同期黄疸、皮肤瘙痒、肝区不适积分均明显下降(*P* < 0.05, *P* < 0.01);乏力、肋下积块积分有所下降,但无统计学差异。与中药组治疗第 48 周比较,中西药组同期乏力、黄疸、皮肤瘙痒、肋下积块、肝区不适积分均显著下降(*P* < 0.01)。与西药组治疗第 24,48 周比较,中西药组同期乏力、黄疸、皮肤瘙痒、肋下积块、肝区不适积分均明显下降(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 2。

2.4 各组患者治疗前及治疗第 24,48 周肝功能指标比较 与本组治疗前比较,治疗后第 24,48 周各组患者肝功能指标(ALP,ALT,AST,GGT 及 TBIL)下降(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。与中药组、西药组治疗第 24,48 周比较,中西药组同期 ALP,ALT,AST,

GGT 及 TBIL 含量下降 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见 表 3。

表 2 各组患者治疗前及治疗第 24,48 周临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical symptoms before treatment and in 24th and 48th weeks after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	乏力	黄疸	皮肤瘙痒	胁下积块	肝区不适
中药	53	治疗前	6.73 ± 1.37	7.36 ± 1.59	5.61 ± 1.46	6.29 ± 1.72	6.73 ± 1.61
		治疗 24 周	2.92 ± 1.06 ¹⁾	4.26 ± 1.02 ¹⁾	3.16 ± 1.08 ¹⁾	2.81 ± 0.91 ²⁾	3.76 ± 1.03 ²⁾
		治疗 48 周	2.46 ± 0.78 ²⁾	2.37 ± 0.92 ²⁾	2.19 ± 0.86 ²⁾	2.16 ± 0.46 ²⁾	2.19 ± 0.83 ²⁾
西药	51	治疗前	6.84 ± 1.29	7.53 ± 1.62	5.83 ± 1.63	6.73 ± 0.31	6.59 ± 1.73
		治疗 24 周	4.67 ± 1.15 ¹⁾	5.28 ± 1.16 ¹⁾	3.62 ± 0.93 ¹⁾	3.37 ± 1.47 ¹⁾	3.59 ± 1.06 ¹⁾
		治疗 48 周	2.51 ± 0.93 ²⁾	2.51 ± 0.83 ²⁾	2.43 ± 0.49 ²⁾	2.73 ± 0.63 ²⁾	2.18 ± 0.73 ²⁾
中西药	55	治疗前	6.18 ± 1.32	7.82 ± 1.73	5.93 ± 1.73	5.49 ± 1.86	6.81 ± 1.49
		治疗 24 周	2.61 ± 0.86 ^{2,6)}	2.63 ± 0.85 ^{2,4,6)}	2.24 ± 0.83 ^{2,3,5)}	2.71 ± 0.39 ^{1,5)}	2.43 ± 0.84 ^{2,3,5)}
		治疗 48 周	0.62 ± 0.13 ^{2,4,6)}	0.58 ± 0.09 ^{2,4,6)}	0.47 ± 0.08 ^{2,4,6)}	0.27 ± 0.05 ^{2,4,6)}	0.36 ± 0.07 ^{2,4,6)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与中药组同期比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与西药组同期比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 5 同)。

表 3 各组患者治疗前及治疗第 24,48 周肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver function indicators before treatment and in 24th and 48th weeks after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALP/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	GGT/U·L ⁻¹	TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
中药	53	治疗前	356.2 ± 84.3	96.7 ± 43.2	93.6 ± 47.3	309.5 ± 87.3	80.6 ± 46.7
		治疗 24 周	282.7 ± 32.6 ¹⁾	73.6 ± 27.4 ²⁾	72.6 ± 23.8 ²⁾	106.6 ± 31.7 ²⁾	67.4 ± 22.5 ¹⁾
		治疗 48 周	149.3 ± 16.2 ²⁾	58.4 ± 13.7 ²⁾	53.6 ± 9.4 ²⁾	73.6 ± 13.2 ²⁾	36.7 ± 12.8 ²⁾
西药	51	治疗前	367.4 ± 85.3	98.2 ± 41.7	92.8 ± 45.7	306.7 ± 83.7	88.6 ± 43.9
		治疗 24 周	163.7 ± 33.5 ²⁾	68.2 ± 16.4 ²⁾	64.2 ± 18.6 ²⁾	97.2 ± 16.3 ²⁾	46.9 ± 14.2 ²⁾
		治疗 48 周	126.3 ± 13.5 ²⁾	54.6 ± 11.3 ²⁾	49.3 ± 8.7 ²⁾	73.6 ± 11.7 ²⁾	32.6 ± 11.9 ²⁾
中西药	55	治疗前	359.6 ± 86.9	97.4 ± 42.6	94.2 ± 39.8	308.2 ± 86.2	83.9 ± 42.7
		治疗 24 周	115.4 ± 16.3 ^{2,4,6)}	54.3 ± 13.7 ^{2,4,6)}	52.4 ± 17.2 ^{2,4,6)}	68.3 ± 11.6 ^{2,4,5)}	31.9 ± 10.4 ^{2,4,6)}
		治疗 48 周	97.4 ± 10.6 ^{2,4,6)}	40.3 ± 8.7 ^{2,4,6)}	36.6 ± 5.2 ^{2,4,6)}	52.6 ± 7.3 ^{2,4,6)}	19.3 ± 6.5 ^{2,4,6)}

2.5 各组患者治疗前及治疗第 24,48 周血清肝纤维化指标比较 与本组治疗前比较,治疗后第 24,48 周各组患者血清肝纤维化指标(LN, HA, IV-CL 及 PC-

III)明显下降($P < 0.05, P < 0.01$)。与中药组、西药组治疗第 24,48 周比较,中西药组同期 LN, HA, IV-CL 及 PC-III 含量明显下降($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 各组患者治疗前及治疗第 24,48 周血清肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum hepatic fibrosis indicators before treatment and in 24th and 48th weeks after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	LN	HA	IV-CL	PC-III
中药	53	治疗前	184.9 ± 72.3	219.4 ± 92.6	196.8 ± 83.6	226.7 ± 83.4
		治疗 24 周	167.3 ± 35.9 ¹⁾	177.2 ± 29.6 ¹⁾	179.4 ± 29.7 ¹⁾	206.3 ± 32.5 ¹⁾
		治疗 48 周	152.4 ± 21.9 ¹⁾	175.3 ± 121.9 ²⁾	168.4 ± 28.1 ¹⁾	189.5 ± 24.5 ¹⁾
西药	51	治疗前	186.2 ± 85.3	226.8 ± 91.6	191.7 ± 81.4	219.6 ± 84.1
		治疗 24 周	161.6 ± 33.5 ¹⁾	187.9 ± 24.5 ¹⁾	178.3 ± 28.6 ¹⁾	189.6 ± 26.5 ¹⁾
		治疗 48 周	158.2 ± 21.9 ¹⁾	181.4 ± 21.6 ¹⁾	172.9 ± 26.5 ¹⁾	183.2 ± 26.7 ¹⁾
中西药	55	治疗前	173.8 ± 73.1	221.0 ± 96.4	193.5 ± 82.7	223.5 ± 81.4
		治疗 24 周	131.7 ± 25.4 ^{1,3,5)}	104.7 ± 25.4 ^{1,3,5)}	126.4 ± 17.2 ^{1,3,5)}	128.5 ± 19.5 ^{1,3,5)}
		治疗 48 周	122.6 ± 19.3 ^{2,3,5)}	102.8 ± 18.4 ^{2,3,5)}	121.6 ± 14.7 ^{2,3,5)}	119.4 ± 13.7 ^{2,3,5)}

2.6 各组患者治疗前及治疗第 24,48 周血清免疫学指标比较 与本组治疗前比较,治疗后第 24 周中

西药组 IgG, IgM 明显下降($P < 0.05$);治疗后第 48 周中药组 IgG 明显下降($P < 0.05$),西药组 IgM

明显下降 ($P < 0.05$), 中西药组 IgG, IgM 明显下降 ($P < 0.05$)。与中药组治疗第 24 周比较, 中西药组同期 IgG, IgM 含量明显下降 ($P < 0.05$); 与中药组治疗第 48 周比较, 中西药组同期 IgG, IgM, IgA, AMA 含

量明显下降 ($P < 0.05$)。与西药组治疗第 24 周比较, 中西药组同期 IgG, IgM 含量明显下降 ($P < 0.05$); 与西药组治疗第 48 周比较, 中西药组同期 IgG, IgM, IgA, AMA 含量明显下降 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各组患者治疗前及治疗第 24, 48 周血清免疫学指标比较

Table 5 Comparison of immunological indicators before treatment and in 24th and 48th weeks after treatment in three groups

组别	例数	时间	免疫球蛋白指标 ($\bar{x} \pm s$)/g·L ⁻¹			肝脏相关免疫指标/例 (%)		
			IgG	IgM	IgA	AMA 阳性	AMA-M ₂ 亚阳性	ANA 阳性
中药	53	治疗前	17.3 ± 5.6	4.6 ± 1.3	3.9 ± 1.3	42(79.2)	36(67.9)	27(50.9)
		治疗 24 周	16.6 ± 5.4	4.3 ± 1.3	3.3 ± 1.3	42(79.2)	36(67.9)	27(50.9)
		治疗 48 周	15.4 ± 4.9 ¹⁾	4.1 ± 1.1	3.2 ± 1.1	40(75.5)	36(67.9)	26(49.1)
西药	51	治疗前	16.8 ± 5.2	4.4 ± 1.6	3.8 ± 1.2	44(86.3)	38(74.5)	28(54.9)
		治疗 24 周	16.6 ± 5.6	4.1 ± 1.5	3.3 ± 1.3	44(86.3)	38(74.5)	28(54.9)
		治疗 48 周	15.2 ± 5.2	3.8 ± 1.2 ¹⁾	3.1 ± 1.3	43(84.3)	38(74.5)	27(52.9)
中西药	55	治疗前	17.1 ± 6.3	4.5 ± 1.4	3.9 ± 1.4	41(74.5)	35(63.6)	26(47.3)
		治疗 24 周	14.2 ± 4.3 ^{1,3,5)}	2.9 ± 1.3 ^{2,3,5)}	2.8 ± 1.3	40(72.3)	35(63.6)	25(45.5)
		治疗 48 周	11.6 ± 3.2 ^{2,4,5)}	2.7 ± 1.2 ^{2,3,5)}	2.4 ± 1.3 ^{1,3,5)}	35(63.6) ^{1,3,5)}	34(61.8)	23(41.8)

2.7 各组患者治疗期间安全性评价 治疗 48 周各组比不良反应(腹泻、腹痛、恶心呕吐、总胆汁酸升高、荨麻疹和心悸)发生率比较, 中药组(1.9%) < 中西药组(10.9%) < 西药组(28.8%) ($P < 0.05$)。见表 6。各组患者血常规[白细胞计数(WBC), 红细胞计数(RBC), 平均红细胞体积(MCV), 血红蛋白

浓度(HGB), 平均红细胞血红蛋白含量(MCH)], 尿常规[尿蛋白(R-PRO), 尿胆红素(U-Bil), 尿亚硝酸盐(NTT), 尿酸碱度(U-pH), 尿比重(SG)]异常发生率中药组(11.3%) < 中西药组(20.0%) < 西药组(40.4%) ($P < 0.05$)。见表 7。因药物不良反应而脱落的病例, 纳入安全性评价统计方案。

表 6 各组患者治疗期间不良反应发生率比较

Table 6 Comparison of adverse reactions during treatment in three groups

组别	例数	例 (%)						
		腹泻	腹痛	恶心呕吐	总胆汁酸升高	荨麻疹	心悸	失眠
中药	53	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
西药	52	4(7.7)	3(5.8)	2(3.8)	2(3.8)	1(1.9)	1(1.9)	2(3.8)
中西药	55	2(3.6)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)	1(1.8)

表 7 各组患者治疗后血常规和尿常规比较

Table 7 Comparison of blood and urine routine after treatment in three groups

组别	例数	血常规异常					尿常规异常				
		WBC	RBC	MCV	HGB	MCH	R-PRO	U-Bil	NTT	U-pH	SG
中药	53	1(1.9)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	2(3.8)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
西药	52	3(5.7)	2(3.8)	1(1.9)	2(3.8)	3(5.7)	2(3.8)	3(5.7)	1(1.9)	3(5.7)	1(1.9)
中西药	55	2(3.6)	2(3.6)	1(1.8)	0(0.0)	2(3.6)	1(1.8)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)	1(1.8)

3 讨论

PBC 一种慢性自身免疫性肝病, 中年女性为高发人群, 男女比例 1:7。西医目前缺乏有效的治疗措施, 据报道免疫抑制剂联合激素治疗效果明显^[14], 但预后复发率高, 副作用较大, 存在争议。UDCA 为治疗 PBC 的推荐药物, 能竞争性地抑制

毒性内源性胆酸在回肠的吸收, 激活分裂活性蛋白激酶来增强胆汁淤积肝细胞的分泌能力, 使血液及肝细胞中内源性疏水胆酸浓度降低, 达到抗胆汁淤积的作用。可保护肝脏细胞、抗氧化、调节免疫, 但对部分患者存在无应答表现^[15]。研究表明对采用标准剂量 UDCA 治疗 PBC 无应答患者, 即使 UDCA

剂量加倍亦不能复原肝功能^[16]。

中医学无 PBC 的记载,根据其临床症状及病理特点,将其归属于中医“集聚”、“虚劳”、“胁痛”、“臌胀”等范畴^[17]。其病机尚不完全清楚,多数学者认为与自身的免疫系统、炎症、肝郁、环境因素、遗传因素及“湿、热、瘀、毒”等有关。《馥塘医话补编》:“肝为先天,阴性凝结,易于怫郁,郁而气滞,血亦滞也。”肝郁气滞、气血运行不畅,阻滞脏腑经脉、湿滞内蕴日久而化热生毒,留滞肝胆,湿热燔灼营阴,加重病态的凝滞、挛缩、阻滞脉道不通引发胆汁排泄不畅。本研究组认为本病病机以肝郁气滞为其本,湿滞瘀毒为其标;治疗以疏肝益气、清热利胆、活血化瘀。

疏肝利胆汤出自《卜用方》,原方功效疏肝利胆、理气除湿,主治肝胆气滞、湿热蕴结,用于急、慢性胆囊炎、证见胁痛,脘胀,口干口苦,纳差便秘,厌油作恶,甚至恶寒发热,黄疸,脉弦,舌苔黄腻等。大黄入血分,活血祛瘀、祛湿退黄,破一切瘀血,血脉通利则瘀热自退。茵陈可促进胆汁酸分泌和排泄,减少红细胞聚集,扩张胆管、修复受损的肝细胞^[18]。去延胡索、川楝子,加黄芪补气升阳,化毒生肌,行中有补,补气与化瘀同施,使活血而无耗血,行气而不伤阴。黄芪另可利水渗湿,使邪有出路。白芍养肝、柔肝,辅助柴胡疏肝理气;理肝气而不伤阴,柔肝络而不伐肝。现代药理表明柴胡具有提高肝组织抗氧化能力、抗肝纤维化、抑制自由基生成、调节免疫和促进胆汁分泌的作用^[19]。去麦芽、甘草,加龙胆草性寒味苦入肝经,清热燥湿、泻肝胆实热。黄芩可清血热、湿热、实热,湿热清、则浊毒化、脉络通、气血畅达、肝得滋润、肝功复。研究表明黄芩可调节免疫,抗炎、抗变态和保肝。诸药共用疏肝利胆、化毒生肌、清热燥湿、活血祛瘀^[20]。

本研究采用柴胡疏肝汤加减联合 UDCA 治疗早、中期 PBC 湿滞血瘀证,第 24, 48 周完全反应率优于同期单用资生汤加减和 UDCA,且优于文献报道^[21-22]。柴胡疏肝汤加减与 UDCA 比较无明显差异。ALP 是经人体肝脏向胆外排泄的一种重要活性酶,临床上常用于阻塞性黄疸、原发性肝硬化、胆汁淤积性肝炎等疾病的检查和临床疗效判定。上述疾病刺激细胞大量生成 ALP,通过淋巴道与肝窦进入血管,同时因肝内胆道胆汁排泄失常,反流入血液而导致 ALP 明显上升。1% 的肝细胞遭到破坏,ALT 就会增高 1 倍。因此,ALT 被世界卫生组织称为肝功能损伤敏感性最强的检测指标。在肝功能检查

中,ALT 是反映肝细胞受损程度的指标,AST 是反映肝细胞坏死的标准^[23]。AST 含量异常升高说明存在肝损害,多见于对于肝纤维化、脂肪肝、肝癌、肝硬化。GGT 在急性病毒性肝炎、慢性活动性肝炎及酒精性肝病时轻、中度升高;当肝内或肝外胆管梗阻时,其因排泄受阻而返流入血;胆汁性肝硬化时,其在肝内合成亢进,导致血液中含量显著升高,可达正常的 10 倍。血清中的 TBIL 主要来源于衰老的红细胞破裂后流出的血红蛋白衍化而成。临床上常用于肝脏损害和胆道梗阻的诊断。PC-Ⅲ 反映肝脏内Ⅲ型胶原含量,其在血清的含量与肝纤维程度密切相关,且与肝纤维化因子的活动呈正相关,Ⅳ-CI 是构成肝脏基底膜的主要成分,反映基底膜胶原更新速率,其血清含量可灵敏的反映出肝纤维化过程,是肝纤维化的早期标志。LN 是基底膜中特殊的非胶原性蛋白,和肝纤维化活动程度、门静脉压力程度一致,肝硬化时其血清含量明显升高,其也可反映肝纤维化的进展速度和严重程度^[24]。HA 是基质成分之一,可十分准确灵敏的反映肝脏的纤维数量和肝细胞损害情况,一般认为其比肝活检更能全面反映病肝全貌,为肝纤维化与肝硬变的最敏感指标之一。Ig 是指由高等动物免疫系统淋巴细胞产生的具有抗体活性的蛋白。IgG 为血清免疫球蛋白的主要成分,占全部免疫球蛋白的 70% ~ 75%,其是唯一可通过胎盘的 Ig,在机体自然被动免疫中起重要作用。另有调节吞噬功能。IgA 是机体黏膜防御系统的重要成分,具有调理吞噬细胞的作用,可抑制病原微生物在上皮组织附着,抑制病毒繁殖,为黏膜的重要屏障。IgM 为抗原刺激期间诱导体液免疫应答最先合成的 Ig,其主要分布于血清中,可较高的结合补体,是高效能的抗病原微生物抗体,其抗菌、抗病毒、吞噬和凝集功能是 IgG 的 500 ~ 1 000 倍^[25-26],在早期的防御过程中起着重要作用。本研究治疗后中西药组的血清肝纤维化、肝功能、免疫学指标较单用柴胡疏肝汤加减和 UDCA 改善更为明显。其起效机制可能与改善肝内微循环、调节免疫、抗肝纤维化、缓解肝细胞凋亡、促进肝细胞再生有关。不良反应发生率和血、尿常规异常发生率比较中药组 < 中西药组 < 西药组,表明柴胡疏肝汤加减安全性良好,且可能有降低 UDCA 毒副作用的功效。

综上所述,柴胡疏肝汤加减治疗 PBC 湿滞血瘀证与西药 UDCA 疗效无明显差异,说明其具有有效性,且不良反应的发生率降低。柴胡疏肝汤加减联合 UDCA 治疗 PBC 湿滞血瘀证疗效优于单用柴胡

疏肝汤加减和 UDCA,且可降低 UDCA 的不良反
复发率低。柴胡疏肝汤加减治疗 PBC 湿滞血瘀证
安全有效,可单独使用,也可和 UDCA 联合应用,具
有协同增效的作用。

[参考文献]

[1] Purohit T, Cappell M S. Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy [J]. World J Hepatol, 2015, 7(7): 926-941.

[2] 杜宏波,江宇泳,薛亚春,等. 96 例原发性胆汁性肝硬化患者中医证候调查 [J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 575-578.

[3] ZHANG L N, SHI T Y, SHI X H, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study [J]. Hepatology, 2013, 58(1): 264-272.

[4] Kawata K, Kobayashi Y, Gershwin M E, et al. The immunophysiology and apoptosis of biliary epithelial cells: primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43(3): 230-241.

[5] 郭晓霞,李良学,武玉鹏,等. 调肝理脾方对原发性胆汁性肝硬化小鼠调节性 T 细胞及肝组织病理的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57(2): 161-165.

[6] 马亚丽,周扬. 加味犀角地黄汤治疗原发性胆汁性肝硬化皮肤瘙痒症的临床应用体会 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(5): 75-76.

[7] 王萍,曹生有,宁晓琴,等. 疏肝利胆活血方联合西药治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究 [J]. 新中医, 2017, 49(6): 53-55.

[8] 刘文莉. 原发性胆汁性肝硬化中医证型分布规律研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(8): 64-65.

[9] 付德才,华忠,李焱光,等. 清营活血汤联合熊去氧胆酸胶囊治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(3): 290-293.

[10] 席奇,宋春荣,刘亚珠,等. 健脾活血方联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(3): 242-244, 283.

[11] Heathcote E J. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines [J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013.

[12] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:145-148.

[13] 邱德凯,马雄. 自身免疫性肝病基础与临床 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 2006:110-111, 191-192.

[14] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京:南京大学出版社, 1994:10-11.

[15] 郑金萍,赵英,张伯鹏. 异甘草酸镁联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 289-292.

[16] 谢杏榕,胡波,杜卫星,等. 熊去氧胆酸胶囊联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(5): 470-472.

[17] Moriyasu F, Nishida O, Ban N, et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hypertension [J]. Kanzo, 1985, 26(26): 485-492.

[18] 戴文奕,张茜. 益肝灵软胶囊联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 107-108.

[19] SHI T Y, ZHANG L N, CHEN H, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(7): 1111-1118.

[20] Concepcion A R, Medina J F. Approaches to the pathogenesis of primary biliary cirrhosis through animal models [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(1): 21-28.

[21] Kim K A, Jeong S H. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis [J]. Kor J Hepatol, 2011, 17(3): 173-179.

[22] 李科军,向正国,陈瑶,等. 熊去氧胆酸对原发性胆汁淤积型肝硬化患者的疗效及对肝功酶谱的影响 [J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(1): 47-49.

[23] 姚定康. 462 例原发性胆汁性肝硬化临床特点分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(2): 105-107.

[24] 宁惠明,欧强. 原发性胆汁性肝硬化诊治进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 802-804.

[25] 李雯雯,黄迪,沈沛成,等. 益气固本调免方治疗气阴两虚型 IgA 肾病热结咽喉证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 166-170.

[26] Carbone M, Lleo A, Sandford R N, et al. Implications of genome-wide association studies in novel therapeutics in primary biliary cirrhosis [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(9): 945-954.

[责任编辑 张丰丰]