

化纤汤治疗肝纤维化的临床观察

彭勇^{*}, 张华, 甘一立, 董笑梅, 汪靖婕
(黔南州中医医院, 贵州 都匀 558000)

[摘要] **目的:**通过观察化纤汤治疗肝纤维化患者的临床效果,判定该验方的临床应用价值。**方法:**收集贵州省黔南州中医医院消化内科和肝病科 2012 年 1 月—2015 年 12 月收治的 60 例门诊及住院肝纤维化患者,采用随机分组法将患者分为治疗组与对照组,各 30 例。治疗组给予化纤汤,对照组口服水飞蓟宾胶囊。观察两组治疗肝纤维化的临床疗效,动态观察患者肝功能、肝脏瞬时弹性指标、肝纤维化指标、肝脏 B 超、计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)等客观指标变化情况。**结果:**与治疗前比较,两组治疗后转氨酶、肝脏瞬时弹性、肝纤维化等实验室指标均明显降低($P < 0.05$),治疗后治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**化纤汤加减治疗肝纤维化具有一定疗效,可进一步做多中心、多环节的研究。

[关键词] 化纤汤; 肝纤维化; 临床观察; 转氨酶; 肝脏瞬时弹性; 肝纤维化

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0141-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170141

Clinical Observation of Huaxian Decoction in Treatment of Hepatic Fibrosis

PENG Yong^{*}, ZHANG Hua, GAN Yi-li, DONG Xiao-mei, WANG Jing-jie
(Qiannan Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Duyun 558000, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the clinical application value of Huaxian decoction by observing its clinical efficacy in treatment of hepatic fibrosis. **Method:** The 60 patients with hepatic fibrosis in gastroenterology and hepatology clinic and inpatient department of our hospital from January 2012 to December 2015 were included in the present study, and randomly divided into treatment group (30 cases) and control group (30 cases). Patients in treatment group received Huaxian decoction, and patients in control group received Silybin. Both groups were observed for clinical efficacy, and the changes in liver function, instantaneous elastic indexes in liver, hepatic fibrosis indexes, liver B-ultrasound, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) and other objective indexes. **Result:** As compared with the conditions before treatment, the laboratory parameters such as transaminases, instantaneous elastic index in the liver, and hepatic fibrosis indexes were significantly reduced in both groups ($P < 0.05$). The efficacy in treatment group was superior to that of control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huaxian decoction has certain effect in treatment of hepatic fibrosis, and further more multi-center and multi-link studies are required.

[Key words] Huaxian decoction; hepatic fibrosis; clinical observation; transaminases; instantaneous elastic index; hepatic fibrosis indexes

肝纤维化是指肝脏纤维结缔组织的过度沉积,是纤维增生和纤维分解不平衡所致。纤维增生是机体对于损伤的一种修复反应,各种病因所致反复或持续的慢性肝实质炎症、坏死,均可导致肝脏持续不断的纤维增生而形成肝纤维化。从许多慢性肝病,

特别是慢性病毒性肝炎的临床及病理演变来看,肝纤维化是慢性肝病发展到肝硬化必经的阶段。现认为肝纤维化尚有逆转至正常的可能,而肝硬化则不能^[1]。绝大多数肝纤维化患者均无明显临床症状和体征,大部分在体检时发现,但不予重视和接受治

[收稿日期] 20151202(008)

[基金项目] 黔南州科技计划项目[黔南科合社字(2015)20号]

[通讯作者] * 彭勇, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合内科临床、教学及科研工作, Tel:13885452676, E-mail:923394282@qq.com

疗。肝纤维化的发生率呈逐年上升趋势,在慢性肝病中所占的比例愈来愈高,目前纤维化的西医疗法主要是抗乙肝病毒等针对病因治疗和联合抗纤维化药物治疗^[2-5]。中医学无纤维化的病名,常将其归为“黄疸”、“胁痛”、“癥积”、“鼓胀”等范畴^[6]。目前中医药针对纤维化的治疗和科研着重于中药学、方剂学、中医证候学、中医体质学及治未病的研究等。在此基础上已经研制出一些疗效显著的中成药,如扶正化瘀胶囊(片)、安络化纤丸、复方鳖甲软肝片等^[7]。化纤汤基础方为贵阳中医学院第三批国家级名老中医徐学义教授临床常用经验方,本课题通过使用化纤汤加减治疗纤维化,探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集贵州省黔南州中医医院消化内科及肝病内科 2012 年 1 月—2015 年 12 月收治的纤维化门诊及住院患者 60 例,采用随机分组平行对照法将病例分为治疗组和对照组,各 30 例。治疗组男性 20 例,女性 10 例,年龄 33~75 岁,平均年龄(38.4±1.4)岁,病程 3~10 年;对照组男性 19 例,女性 11 例,年龄 35~73 岁,平均年龄(37.6±1.7)岁,病程 3.5~11 年。两组性别、年龄、病程等一般资料经统计学处理无显著性差异,具有可比性,两组病例在治疗过程中无脱落。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考《内科学》^[1]相关标准,①针对肝功能检测结果异常,患有病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物及毒物等长期持续损害肝脏的患者。②有或无明显的慢性消化不良、疲乏无力、食欲减退、大便异常、肝区不适或胀或痛,面色晦暗等症状。③肝功能检查:丙氨酸氨基转移酶(ALT)反复和(或)持续升高,血浆白蛋白降低,白蛋白/球蛋白(A/G)失常, γ -球蛋白升高和(或)胆红素长期或反复异常。血清纤维化 4 项的检查单独进行测定,包括血清 III 型胶原(PC III),血清 IV 型胶原(IV-C),层粘连蛋白(LN),透明质酸(HA)4 项之中的 1 项或(和)几项异常;肝脏瞬时弹性硬度测定(Fibroscan)达到纤维化的诊断标准。④辅助检查:超声波检查纤维化时有肝回声异常的改变;CT 可以发现肝包膜增厚,肝表面轮廓不规则或呈结节状,肝实质回声不均匀增强或 CT 值升高,各叶比例发生改变,脾脏厚度增加,门静脉及脾静脉增宽;彩色多普勒可以测定肝动脉和门静脉的血流量及功能性门-体分流情况。⑤肝脏病理组织学特点。

中医诊断标准:参照《中医内科学》^[8]有关“黄疸”、“胁痛”、“癥积”、“鼓胀”等有关内容进行辨证分型,结合临床实际将纤维化分为肝郁气滞型、湿热壅滞型、瘀血阻络型及肝阴亏虚型,其证候表现,①肝郁气滞型,主证:胁肋胀痛,走窜不定,甚则引及胸背肩臂,疼痛每因情志变化而增减;次证:胸闷腹胀,暖气频作,得暖气而胀痛稍舒,纳差口苦,苔薄白,脉弦。②湿热壅滞型,主证:胁肋胀痛或灼热疼痛,常因饮食油腻而诱发加重;次证:口苦口黏,胸闷纳呆,恶心呕吐,小便黄赤,大便不爽,或兼身热目黄,舌红苔黄腻,脉弦滑数。③瘀血阻络型,主证:胁肋刺痛,痛有定处而拒按,入夜尤甚;次证:胁肋下或有积块,舌质紫暗,脉沉涩。④肝阴亏虚型,主证:胁肋隐痛,遇劳加重;次证:口干咽燥,心中烦热,头晕目眩,舌红少苔,脉细弦而数。

1.3 纳入标准 符合西医诊断标准及中医诊断标准,中医证型主要分为肝郁气滞型、湿热壅滞型、瘀血阻络型及肝阴亏虚型;年龄 25~80 岁;本研究经贵州省黔南州中医医院医学伦理委员会授权通过,患者均签署知情同意书。

1.4 排除标准 严重肝硬化并发腹水、上消化道出血、肝肾综合征、肝性脑病、肝癌等需要行特殊处理而不适宜行纤维化治疗者;肝功能结果转氨酶、胆红素等指标在正常值上限的 4 倍以上者;肝脏瞬时弹性指标值大于 12.5 kPa 者(即达到诊断肝硬化标准者);不遵从治疗或治疗过程中中断用药等病例脱落者。

1.5 治疗方法 治疗组口服化纤汤(枳椇子 12 g,丹参 10 g,皂角刺 12 g,穿山甲 12 g,赤芍 10 g,桃仁 12 g,红花 12 g,桂枝 10 g,白花蛇舌草 12 g,功劳木 10 g,鳖甲 10 g,甘草 10 g)加减,根据中医辨证分型,肝郁气滞型加青皮、陈皮、延胡索、香附等,原方可去红花、桃仁;湿热壅滞型原方去桃仁、红花,加茵陈、栀子、黄柏等;瘀血阻络型原方去桂枝、白花蛇舌草,加茯苓、川芎等;肝阴亏虚型原方去桃仁、桂枝,加南沙参、麦冬、玉竹等。上述中药饮片均来源于贵州省黔南州中医医院中药房,用冷水将药浸泡 15 min,武火煮沸后用文火煎熬 30 min,煎取 400 mL 药液(穿山甲、鳖甲需先煎 30 min),分早中晚饭后温服,每天 3 次,1 个月为 1 疗程,连用 3 月。

对照组口服水飞蓟宾胶囊(天士力制药集团,国药准字 H20040299,35 mg/粒),每天 3 次,每次 70 mg,连用 3 月。

1.6 检测指标 治疗 3 月后观察两组患者临床疗

效,动态观察患者肝功能、肝脏瞬时弹性指标、肝纤维化4项(PCⅢ,Ⅳ-C, LN, HA)及肝脏影像学检查;进行血常规、尿常规、大便常规检测。

1.7 疗效标准 疗效标准参考《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[7]拟定,显效:经肝组织病理学检查肝纤维化分期下降 ≥ 2 期;肝纤维化血清学标志物PCⅢ,Ⅳ-C, LN, HA中2项以上测定值较治疗前 $\geq 50\%$ 或恢复正常;血清肝功能指标基本恢复正常,证候明显改善。有效:肝纤维化血清学标志物PCⅢ,Ⅳ-C, LN, HA有任何2项测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$;血清肝功能指标改善和(或)肝组织病理学检查肝纤维化分期较治疗前下降1期,证候改善。无效:未达到上述有效标准者。

1.8 统计学方法 使用SPSS 18.0统计软件。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

表2 两组患者治疗前后ALT,AST,T-BiL,ALB比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison of ALT, AST, T-BiL, ALB levels in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	T-BiL/ μ mol·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹
治疗	治疗前	107.33 \pm 36.31	105.73 \pm 20.40	23.28 \pm 4.53	31.63 \pm 5.14
	治疗后	23.57 \pm 10.64 ^{1,2)}	24.57 \pm 6.43 ^{1,2)}	13.56 \pm 2.36 ¹⁾	37.20 \pm 5.92 ¹⁾
对照	治疗前	113.20 \pm 31.61	106.83 \pm 19.43	20.47 \pm 3.89	31.70 \pm 5.27
	治疗后	59.43 \pm 16.20 ¹⁾	48.37 \pm 9.62 ¹⁾	16.50 \pm 2.73	36.60 \pm 5.81

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表3,4同)。

2.3 两组患者治疗前后Fibroscan比较 两组治疗后都能降低Fibroscan($P < 0.05$),治疗组降低更明显($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较 治疗组治疗后PCⅢ,Ⅳ-C, LN, HA水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$);治疗后治疗组PCⅢ,Ⅳ-C, LN, HA水平较对照组降低明显($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后PCⅢ,Ⅳ-C, LN, HA水平比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 4 Comparison of PCⅢ, Ⅳ-C, LN and HA in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	PCⅢ/ μ g·L ⁻¹	Ⅳ-C/ μ g·L ⁻¹	LN/mg·L ⁻¹	HA/mg·L ⁻¹
治疗	治疗前	132.13 \pm 20.70	89.73 \pm 14.75	141.87 \pm 22.23	125.07 \pm 19.67
	治疗后	93.47 \pm 16.15 ^{1,2)}	59.20 \pm 10.37 ^{1,2)}	109.37 \pm 17.81 ^{1,2)}	95.77 \pm 15.31 ^{1,2)}
对照	治疗前	131.03 \pm 20.47	90.87 \pm 14.34	142.77 \pm 22.28	127.17 \pm 19.84
	治疗后	118.83 \pm 18.77	74.67 \pm 11.71	129.67 \pm 20.33	114.63 \pm 18.24

2.5 两组患者不良反应情况 治疗过程中两组患者并无不良反应和病例脱落,患者依从性好。

3 讨论

肝纤维化导致肝脏的机构与功能改变。肝纤维化是动态发展过程,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

2 结果

2.1 两组患者一般疗效比较 治疗组总有效率为93.3%,对照组为73.3%,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups 例(%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
治疗	18(60)	10(33.3)	2(6.7)	28(93.3) ¹⁾
对照	15(50)	7(23.3)	8(26.7)	22(73.3)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后肝功能比较 两组治疗后均能明显降低ALT及AST水平($P < 0.05$),治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗后T-BiL水平较治疗前明显降低($P < 0.05$),ALB水平较治疗前明显升高($P < 0.05$)。见表2。

表3 两组患者治疗前后肝脏瞬时弹性指标比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison of liver instantaneous elastic indexes in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	Fibroscan/kPa
治疗	治疗前	9.49 \pm 1.81
	治疗后	3.17 \pm 0.65 ^{1,2)}
对照	治疗前	9.37 \pm 1.84
	治疗后	6.25 \pm 1.02 ¹⁾

与治疗在慢性肝病的管理中具有重要意义^[4]。肝纤维化的诊断主要包括有创诊断和无创诊断,有创诊断主要是病理组织学诊断和门静脉压力梯度测定^[9-11],无创诊断包括影像学诊断,Fibroscan,PCⅢ,

IV-C, LN, HA^[12-17], 尤其是 Fibroscan 有逐步取代肝穿刺病理活检的可能。目前治疗肝纤维化的西药主要有马洛替酯、核糖核酸、干扰素、秋水仙碱、钙拮抗剂、水飞蓟宾、环氧化酶抑制剂、肝脏生长因子(HGF)等^[18], 但鉴于西药的毒副作用, 导致患者依从性较差。

中医学认为本病是因湿热、疫疔之邪入侵机体, 蕴结于内, 脾胃升降失司, 湿热熏蒸肝胆, 或热毒内陷营血所致^[6]。中医认为肝纤维化的基本病机为“正虚血瘀”, 正虚主要表现为气阴两虚, 血瘀则主要表现为瘀血阻络^[7]。提示肝纤维化的中医治疗既要重视益气养阴、活血化瘀的基本治法, 也需要辨证论治。

本研究证实化纤方对逆转肝纤维化有一定疗效, 其疗效优于对照组, 治疗组肝功能、血清纤维化 4 项、肝脏瞬时弹性硬度测定等指标优于对照组。乙醇的中间代谢产物乙醛诱导肝星状细胞的活化, 从而导致肝纤维化的发生和发展, 化纤方中君药枳椇子含有大量的葡萄糖、有机酸, 既能扩充人体的血容量, 又能解酒毒, 有醒酒安神的作用, 对于酒精性肝纤维化疗效较为明显。化纤汤方中君药枳椇子、皂角刺, 具有疏肝通络, 化痰散结的功效; 臣药丹参、穿山甲、赤芍, 可辅助君药加强疏肝通络, 化痰散结之效; 佐以桃仁、红花、桂枝、功劳木、白花蛇舌草, 达到疏肝补肾, 活血化瘀, 清热解毒的功效; 使以甘草调和诸药, 引药直达病所; 全方共奏疏肝通络, 化痰散结之效。综上所述, 化纤汤治疗肝纤维化, 丰富了治疗手段, 同时也彰显了中医治未病的特色和优势。

本研究取得了较满意效果, 但存在以下不足: ①样本量小, 从循证医学的角度来讲, 证据不够充分, 可重复性和实际可操作性有待进一步验证; ②研究深度和广度不够, 仅停留在临床疗效观察的层面, 没有动物实验的相关研究数据, 也没有深入到临床药理学和毒理学的角度; ③方剂中的实际有效成分不清晰, 需要做进一步药效学研究; ④辨证过程中缺乏纲领性辨证条款, 运用过程中随意性太强, 难以形成规律和临床路径, 需要在下一步的临床运用中进一步完善。应结合验方的组成和疗效进一步作基础研究和扩大样本量的临床研究。

[参考文献]

[1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 335-338.

[2] 张纪勇, 油建萍. 阿德福韦酯联合益肝康治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 中华消化病与影像杂志, 2014, 4(1): 68-69.

[3] 徐建军, 过建春, 蔡兆斌, 等. TGF- β_1 基因多态性与慢性乙肝肝纤维化中医证型的相关性探讨[J]. 浙江中医杂志, 2014, 5(16): 84-85.

[4] 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, 7(10): 58-59.

[5] 谷莉莉, 王宪波. 慢性 HBV 感染者肝纤维化非创伤性回归模型的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 7(15): 68-69.

[6] 程丑夫, 王钟林. 实用内科手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2005: 21-31.

[7] 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, 11(14): 866-868.

[8] 田德禄, 蔡淦. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 255-259.

[9] 刘成海, 刘平, 胡义扬, 等. 中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 4(1): 28-29.

[10] 左海波, 王荣, 龚牧. 肝纤维化研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 10(15): 87-88.

[11] 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 1(28): 79-81.

[12] 陶方方, 汪丽佩, 张婷. 肝星状细胞活化的炎症调控机制及中药抗纤维化研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 6(1): 87-89.

[13] 张砚, 王春妍, 程晓静, 等. FibroTest 在慢性乙型肝炎肝纤维化程度判断中的应用[J]. 山东医药, 2014, 5(23): 19-21.

[14] 梅琪, 虞梅, 张菁, 等. ARFI 技术在血清铁、铁蛋白和肝纤维化四项检测在肝纤维化及肝硬化诊断中的相关性[J]. 东南国防医药, 2014, 5(20): 45-47.

[15] 梁健, 唐艳芳, 邓鑫, 等. 肝纤维化无创性诊断研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2011, 11(15): 49-51.

[16] 张国盛, 王天懿, 徐有青, 等. 实时组织弹性成像技术对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 7(15): 23-25.

[17] 罗俊华, 巴元明. 瞬时弹性成像在诊断 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎肝纤维化中的价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 7(15): 54-56.

[18] 杨绍基, 任红. 传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 30-40.

[责任编辑 张丰丰]