

· 临床 ·

下消清和四法治疗慢性肝内胆汁淤积性黄疸

潘国辉¹, 梁世香¹, 谢和平^{2*}, 杨宏志²

(1. 广东省阳江市中西医结合医院消化内科, 广东 阳江 529500;

2. 中山大学附属第三医院中医科, 广州 510630)

[摘要] 目的: 观察下消清和四法治疗慢性肝内胆汁淤积性黄疸的临床疗效和安全性。方法: 采用随机、对照研究方法, 将慢性肝内胆汁淤积性黄疸患者 85 例, 随机分为治疗组与对照组, 治疗组 43 例在应用自拟下消清和四法中医药辨证组方的基础上联合常用西药对症支持治疗, 对照组 42 例采用单纯西药对症支持治疗。结果: 治疗 4 周后, 治疗组总有效率为 90.70%, 明显高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$); 治疗组总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)及谷氨酰转肽酶(γ -GT)分别下降为(52.0 ± 20.2) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (59.6 ± 77.2), (101.8 ± 25.9) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。下消清和四法更能有效地促进“残黄期”黄疸的消退, 且不良反应轻微, 随访 3 个月, 总胆红素与相关指标未出现反弹。结论: 下消清和四法中医药辨证组方的基础上联合常用西药治疗慢性肝内胆汁淤积性黄疸疗效确切, 且安全性好。

[关键词] 胆汁淤积; 黄疸; 下消清和四法; 中西医结合

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)14-00247-04

Clinical Effect of Purgation Dispersion Purification Harmonization on Icterus Due to Chronic Cholestasis

PAN Guo-hui¹, LING Shi-xiang¹, XIE He-ping^{2*}, YANG Hong-zhi²

(1. Chinese and Western Medicine Hospital of Yangjiang City in Guangdong Province, Yangjiang 529500, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine of the Third Hospital,

Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical curative effect and safety of icterus due to divided into two groups, the treatment group ($n = 43$) treated with the combination chronic cholestasis treated with purgation dispersion purification harmonization. **Method:** Eighty-five patients with Icterus due to chronic cholestasis were selected. They were randomly of purgation dispersion purification harmonization and western medicine, the control group ($n = 42$) with western medicine. **Result:** After four weeks treatment, the treatment group was superior to the control group with regard to total effective rate (90.70% vs 83.33%, $P < 0.05$) and improvement of liver function including TBIL, ALT and γ -GT ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The treatment of purgation dispersion purification harmonization was effective in cleaning up remnant icterus and without significant side effects. After three months follow-up, the level of Tbil, ALT and γ -GT did not rebounded. **Conclusion:** It was effective of Using the combination of purgation dispersion purification harmonization and western medicine to treat icterus due to chronic cholestasis. This therapy

[收稿日期] 20110401(003)

[基金项目] 广东省中医药局立项科研课题(2008065)

[第一作者] 潘国辉, 副主任医师, 从事消化病以及各种原因所致高黄疸的中西医结合诊治, Tel: 13709672868, E-mail: ghp2006@21cn.com

[通讯作者] * 谢和平, 在读博士, 主治医师, 主攻乙型肝炎病毒感染相关肝病的中西医结合诊治, Tel: 18688205685, E-mail: sunyetsun@126.com

could help to clean up remnant icterus and was safe.

[Key words] cholestasis; icterus; purgation dispersion purification harmonization; integrated Chinese and western medicine

临床上引起肝细胞及微胆管组织损伤产生肝内胆汁淤积的致病因素以乙肝病毒感染较为常见,此外,妊娠、自身免疫性肝病、药物中毒以及遗传性、先天性、代谢性肝脏疾病等均可引起长期肝内胆汁淤积^[1]。既往在中医或西医方面进行了较多的研究,我们应用下消清和四法为主的中西医结合治疗慢性肝内胆汁淤积性黄疸患者进行了临床疗效及其安全性观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2007 年 9 月至 2010 年 6 月收治的 85 例患者随机兼顾依从性分为治疗组与对照组。治疗组 43 例,男 29 例,女 15 例,平均年龄(41.52 ± 12.51)岁;对照组 42 例,男 31 例,女 11 例,平均年龄(40.45 ± 14.27)岁。2 组患者在年龄、性别、病程、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(γ-GT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)等各项指标比较差异均无统计学意义。

1.2 诊断标准 采用 2000 年 9 月中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝脏学分会联合修订的《病毒性肝炎的诊断标准》^[2]及《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》^[3]。入选病例均先排除肝内外梗阻所致淤胆和溶血性因素等所致黄疸。

1.3 治疗 对照组在选用常规护肝药物如门冬氨酸钾镁、还原型谷胱甘肽、甘利欣、肌苷以及必要时营养支持(肝安等)的基础上,予熊去氧胆酸(优思弗)口服,每日按 10 mg·kg⁻¹,分 2~3 次服。治疗组:自拟下消清和四法组方(生地黄、山楂、赤芍、丹参、僵蚕、郁金、姜黄、三棱、莪术、大黄、芒硝、黄芪、柴胡),临床上结合具体证型辨证化裁:①瘀热互结者,酌加蒲公英、黄芩、瓜蒌、水牛角、土鳖虫等;②阴虚血瘀者,则选乌梅、麦冬、桃仁、三七、紫草等;③肝郁湿阻者,可选用白术、苍术、茯苓、龙胆草、枳实等;④肝肾阴虚者,酌用桑椹、女贞子、山茱萸等;⑤脾肾阳虚者,可选用制附子、肉桂、干姜等。服用方法:日服 1 剂、水煎服、分 2 次服。治疗组在应用下消清和四法中医药辨证组方的基础上,加用上述常用西药对症的中西医结合治疗。各组均以 4 周为 1 个疗

程,2 组约有 20% 患者仍需继续用药至 8 周。

1.4 观察指标 包括:①主要症状体征变化如黄疸、胁痛、皮肤瘙痒、乏力、纳差、腹胀;②实验室指标:TBIL, DBIL, TBA, ALP, γ-GT, ALT, AST 等;③腹部彩色 B 超诊断。根据上述观察指标,予临床入组前及每 4 周进行相应监测,记录各相关指标的变化情况。

1.5 疗效判定标准 目前尚无统一标准,故参照国家中医药管理局《中药新药临床研究指导原则》中“病毒性肝炎”及“黄疸”^[4]制定。显效:治疗 4 周后,乏力、纳差、腹胀、黄疸等临床症状消失或明显改善,体征消失或减轻, TBIL 下降 ≥ 50%。有效:TBIL 下降达不到 50%,伴有或不伴有症状体征改善。无效:症状、体征或肝功能均无改善或恶化者。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用成组设计的 *t* 检验;等级资料比较采用秩和检验, *P* < 0.05 为有显著性差异。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效 治疗组总有效率明显高于对照组,差别具有显著性意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	43	17(39.53)	22(51.16)	4(9.30)	39(90.70) ¹⁾
对照	42	13(30.95)	22(52.38)	7(16.67)	35(83.33)

注:与对照组比较¹⁾*P* < 0.05。

2.2 2 组患者治疗 4 周后肝功能变化情况 治疗组与对照组均可降低 TBIL, DBIL, ALT, AST, ALP, γ-GT 等水平,但与对照组比较,治疗组 TBIL, ALT, γ-GT 下降更显著,见表 2。

2.3 2 组治疗 3 个月随访 下消清和四法治疗组经治有效的患者,随访 3 个月无 1 例出现 TBIL, DBIL, ALT, AST, ALP, γ-GT 升高;而对照组经治 8 周有效的患者中仍有 5 例出现 TBIL 持续在 > 17.1 ~ 85.5 μmol·L⁻¹波动升高,即“残黄期”黄疸。

2.4 不良反应 应用下消清和四法治疗中,2 例服药后大便次数增多(日排粪 6~9 次)伴有胃部不适,

表2 2组治疗4周后TBIL,ALT,γ-GT比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$		$\gamma\text{-GT}/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	43	217.2 ± 23.6	52.0 ± 20.2 ²⁾	337.5 ± 113.0	59.6 ± 77.2 ²⁾	165.6 ± 30.2	101.8 ± 25.9 ¹⁾
对照	42	205.6 ± 16.8	97.6 ± 13.2 ¹⁾	348.2 ± 121.6	66.0 ± 91.7 ¹⁾	142.0 ± 33.5	123.2 ± 36.5 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

经对症处理缓解。其余治疗过程均无明显不良反应,没有出现因不良反应而中断治疗与导致失访病例。

3 讨论

目前胆汁淤积的发生机制尚未完全阐明。较多的研究认为,肝内长期胆汁淤积可导致胆汁酸在肝脏和血液中滞留,而胆汁酸有细胞毒以及急慢性毒性作用^[6]。胆盐可诱发肝细胞凋亡,这些血液中的胆汁成分可直接造成肝损伤和全身系统、多脏器损害,肝细胞损伤又进一步加重肝内胆汁淤积,两者互为因果,造成恶性循环,最终导致肝硬化、肝功能衰竭和死亡。资料^[7]表明 TBIL > 171, > 342, > 513, > 684 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的病死率分别为 23.3%, 33.4%, 52%, 90%, 所以加速黄疸消退是改善本病预后的关键。而目前胆汁淤积的治疗亦未获得根本性突破,形成的治疗共识是去除肝内胆汁淤积的病因^[8]。在针对不同的病因予相应处理的基础上,根据黄疸的发病机制,降低血中胆红素的药物主要通过改善肝功能,恢复肝细胞对胆红素的正常摄取、代谢、分泌和排泄等途径,从而减轻以至消除黄疸。减轻淤胆在临床应用最多的一线药物是熊去氧胆酸(UDCA),但国内有文献报道在服用 UDCA 后血清 $\gamma\text{-GT}$, ALT 下降不明显,可能是 UDCA 浓度差异或剂量不足 600 mg 所致^[8]。激素用于治疗重症淤胆型肝炎退黄有效率仅 56%,且副作用大,临床和实验研究证实^[9],激素可使部分病例黄疸加深,且停药后反跳率高。

我们认为本病致病因素涉及湿、热、毒、痰、瘀,始发病因多由热毒入侵,湿热熏蒸蕴结肝胆,久之演变至肝郁脾虚、阴虚湿困,毒、痰、瘀胶结血络,脏腑气机阻遏而脉道不畅,导致胆汁排泄障碍。肝内淤胆所致黄疸残留不退之慢性期,黄疸多为阴黄。虽病因有异,而各病机却有共性。多以血瘀、血热、阴虚为主,兼夹胆腑淤积、痰瘀阻络、脏腑失和等,辨证属本虚标实。因而对慢性肝内胆汁淤积性黄疸的证治,维持体内胆红素等胆汁成分的正常代谢和生理功能,人为地干预、调控生成^[10],促其“去路”顺畅,不

能希望以一种治法解决不同类型淤胆的所有问题。我们采用滋阴理气、涤痰逐瘀、清热凉血、调和脏腑为主要治则。归纳为下、消、清、和四法。下消清和四法基本方以生地黄、山楂、赤芍养阴活血为君。重用生地生津图“增液行舟”之意,有如水之源滋胆或稀释胆汁以图排泄胆汁之功;生山楂味酸甘微温,功能消食化积、活血散瘀;赤芍凉血活血,已证实具有改善微循环障碍,改变血液流变学等作用^[11]。臣以丹参、丹皮活血凉血,郁金、姜黄涤痰行气,三棱、莪术理气化瘀。佐以大黄、芒硝清泄湿热、利胆逐瘀;大黄还有清除内毒素及免疫复合物,促进胆红素从肠道排出等作用^[12]。柴胡舒肝解郁,引药归经此为使。全方主要以“增液行舟”与“消淤化痰法”相结合,运用下消清和四法辨病辨证,其配伍特点:滋阴不碍湿、化湿不伤阴;滋中有消,脏腑调和;气机升降合宜。

我们应用下消清和四法为主,结合临床如上述归纳为主要5种的具体证型进行辨证施治。如表1, 2所示,2组患者治疗4周后肝功能变化分析,治疗组尤其在TBIL, ALT, $\gamma\text{-GT}$ 等指标与对照组比较,总有效率更显著($P < 0.05$)。对一些重症淤胆患者,由于阴阳及脏腑功能失调,邪盛正衰或本虚标实,不少患者病发初期多见于瘀热互结,病情后期有的偏于脾肾阳虚而演变为“黑疸”或2种以上证型并见,故需延长治疗与随访,我们诊治的2组病人约20%仍需继续用药至8周,甚至有个别治疗至10周。经临床观察和随访表明,治疗组临床疗效较高,尤其对“残黄期”TBIL, DBIL, ALP, $\gamma\text{-GT}$ 下降更为显著。

本课题研究下消清和四法联合内科辨证论治,能显著改善慢性肝内胆汁淤积患者的临床症状和肝功能指标,安全稳效,值得进一步探索和临床应用。

[参考文献]

- [1] 徐道振. 病毒性肝炎临床实践[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:200.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8

芪参清肝汤对拉米夫定抗乙型肝炎病毒治疗应答的影响

邵铭^{1*}, 万凌峰¹, 骆家富², 高加齐², 赵红兵¹

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 南京 210029; 2. 安徽省五河中医院, 安徽 五河 233300)

【摘要】 目的: 研究芪参清肝汤对拉米夫定抗乙肝病毒治疗应答的影响。方法: 将 79 例慢性乙型肝炎患者随机分为两组, 治疗组 41 例以芪参清肝汤联合拉米夫定治疗, 对照组 38 例以拉米夫定治疗, 疗程 52 周, 观察治疗前后血清乙肝病毒载量、乙肝标志物、肝功能的变化。结果: 疗程结束, 治疗组与对照组乙肝病毒转阴率 ($< 1\ 000$ 拷贝/mL) 分别为 92.68% 和 76.31%, 差异显著 ($P < 0.05$)。HBeAg 阴转率分别为 46.67% 和 20.69%, 差异显著 ($P < 0.05$); HBeAg 血清学转换率分别为 33.33% 和 17.24%, 差异无统计学意义; 乙肝病毒变异发生率分别为 4.88% 和 10.52%, 差异无统计学意义。两组治疗后肝功能 (ALT, AST, TBil, Alb) 均较治疗前明显改善 ($P < 0.05, P < 0.01$)。结论: 芪参清肝汤能提高拉米夫定抗乙肝病毒治疗的应答率。

【关键词】 芪参清肝汤; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎

【中图分类号】 R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2011)14-0250-03

Clinical Efficacy of Qishen Qinggan Decoction Combined with Lamivadine for Treatment of Chronic Hepatitis B

SHAO Ming^{1*}, WAN Ling-feng¹, LUO Jia-fu², GAO Jia-qi², ZHAO Hong-bing¹

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Wuhe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhe 233300, China)

【Abstract】 Objective: To study clinical efficacy of Qishen Qinggan Decoction combined with lamivadine for treatment of chronic hepatitis B (CHB). **Method:** Seventy-nine CHB patients were randomly divided into two

【收稿日期】 2011-02-16

【基金项目】 江苏省中医药局资助项目 (LZ09029)

【通讯作者】 * 邵铭, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医消化系统疾病诊治, Tel: 13813931591, E-mail: jszygr@163.com

- (6); 324.
- [3] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(4): 474.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 1993: 112.
- [5] 池肇春. 黄疸的鉴别诊断与治疗 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 102.
- [6] 黄正凤, 朱朝敏. 胆汁酸的毒性作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(2): 152.
- [7] 贺江平, 汪承柏. 中医药对重症瘀胆型肝炎的退黄效果——附 312 例分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1998, 8(1): 33.
- [8] 陈中, 许圣献, 倪家连. 肝内胆汁淤积的诊断与治疗 [J]. 中华临床医药, 2003, 4(12): 71.
- [9] 贺江平, 汪承柏. 中西医结合治疗重症胆汁淤积型肝炎 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997(9): 540.
- [10] 潘国辉, 梁世香, 谢和平. 下消清和法辨治慢性肝内胆汁淤积性黄疸初探 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(10): 71.
- [11] 蒋跃绒, 殷惠军, 陈可冀. 赤芍 801 研究现状 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(8): 763.
- [12] 刘兴祥. 大黄的药理作用及其临床应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(9): 571.

[责任编辑 邹晓翠]