

• 临床论著 •

酚妥拉明及当归素治疗慢性活动性肝炎 胆汁郁滞及慢性重症肝炎的研究

武汉市七医院肝病科 (武汉 430071) 虞滌霞 韩月瑛 陶 辉 张 敏 徐晓云

同济医科大学肝病研究所 李绍白* 郭 冰 张文英

内容提要 用酚妥拉明、当归素治疗慢性活动性肝炎(慢活肝)胆汁郁滞及慢性重症肝炎共 60 例。部分病例用肝血管造影数字减影法(DSA)观察酚妥拉明用药前后血管床的变化,以及当归素对血小板聚集性的作用。结果表明,滴注酚妥拉明后肝窦显影范围较用药前扩大,肝窦周围末梢静脉分枝增多、增粗,提示酚妥拉明能改善肝循环,当归素有对抗血小板二相聚集的作用。慢性重症肝炎治疗组的存活率为 57.14%,对照组为 31.82%($P < 0.05$)。

关键词 酚妥拉明 当归素 慢性活动性肝炎 胆汁郁滞 慢性重症肝炎

乙型慢性活动性肝炎易进展至肝硬化,在其病变活动过程中,常呈急性加重,黄疸呈进行性加深;一般认为血清胆红素大于 $170\mu\text{mol/L}$ 时,是病情严重指标之一,这种重度黄疸型慢性活动性肝炎(慢活肝),根据其病情轻重,又可分为胆汁郁滞与慢性重症两种。重症肝炎的治疗,除综合基础支持疗法外,改善肝脏微循环,减少因缺血、缺氧所致的继发性肝坏死,也是目前研究的重要内容之一。为此,我们在酚妥拉明、当归素改善实验性肝损伤肝脏血循环障碍的基础上,同时进行了临床研究,现将临床研究结果初步报道如下。

资料与方法

一、诊断标准:参照 1984 年(南宁)全国病毒性肝炎学术会议制定的标准,慢性重症肝炎的诊断根据:(1)血清总胆红素 $> 170\mu\text{mol/L}$;(2)凝血酶原时间活动度 $< 40\%$,应用维生素 K 3~5 日不能矫正者;(3)有腹水、严重感染或意识障碍者;(4)既往有乙型肝炎病毒感染或乙型肝炎病史,此次乙型肝炎血清标志阳性者;(5)虽不具备上述第(3)或第(4)项条件,但病理组织学检查证实者。此外,如凝血

酶原时间活动度 $> 40\%$ 时,则诊断为慢活肝胆汁郁滞型。17 例此型患者均经肝活组织检查证实。存活 19 例慢性重症中,13 例经肝活组织检查诊断,死亡的 24 例中,10 例死后立即肝穿送病检确诊。病理组织学均由同济医科大学病理教研室检查。

二、一般资料:本组病例系 1985~1990 年 3 月收治的住院患者,全部符合以上诊断标准。共 60 例,男 55 例,女 5 例,平均年龄 36.54 ± 13.57 岁。17 例慢活肝胆汁郁滞型中有 2 例腹水,5 例出现肝掌、蜘蛛痣,无 1 例感染及意识障碍。43 例慢性重症肝炎腹水 25 例,肝掌、蜘蛛痣 19 例,感染 6 例,意识障碍 1 例。依入院先后顺序随机分为治疗组、对照组,以上一般资料及合并症两组间经统计学处理无显著差异。

三、观察项目

1. 生化检查:所有患者均定期检测胆红素、血清白蛋白、 γ -球蛋白、凝血酶原时间活动度、谷丙转氨酶、谷草转氨酶。所有一般资料及检查结果用配对资料 t 检验处理,各均数间的比较用 F 检验。入院时两组患者各项生化检查统计处理见表 1。

2. 特殊检查:除一般生化指标与凝血酶原时间活动度检测外,还进行了以下两种特殊检

表1 入院生化检查结果比较 ($\bar{x} \pm S$)

分 组	例数	胆 红 素 ($\mu\text{mol/L}$)	白 蛋 白 (g/dl)	γ -球蛋白 (%)	凝血酶原时间 活动度(%)	谷丙转氨酶 (u)	谷草转氨酶 (u)	
胆郁 汁滞	治疗	9	180.50 $\pm$ 15.57	3.65 $\pm$ 2.50	24.27 $\pm$ 2.82	50.33 $\pm$ 8.87	118.00 $\pm$ 61.79	63.67 $\pm$ 23.04
	对照	8	235.57 $\pm$ 76.93	3.80 $\pm$ 0.49	24.94 $\pm$ 5.20	58.37 $\pm$ 13.11	148.71 $\pm$ 83.94	129.75 $\pm$ 102.10
重症	治疗	21	249.21 $\pm$ 61.94	3.29 $\pm$ 0.38	28.79 $\pm$ 5.74	31.96 $\pm$ 6.32	115.79 $\pm$ 72.25	99.08 $\pm$ 85.15
	对照	22	221.08 $\pm$ 49.90	3.27 $\pm$ 0.43	28.81 $\pm$ 4.13	30.01 $\pm$ 11.71	182.39 $\pm$ 92.70*	85.53 $\pm$ 47.67

注：治疗组与相应对照组比，* $P < 0.05$ ，其余均 $P > 0.05$

查：(1)酚妥拉明滴注前后肝血管数字减影的变化。对慢活肝进展至肝硬化的部分患者(10例)，进行肝静脉栓塞位置数字减影(DSA)的研究，观察酚妥拉明静脉滴注前后2秒钟肝脏血管床的变化。静脉滴注酚妥拉明0.2~0.3mg/min，用药45分钟。(2)当归素对血小板聚集性的作用：对10例患者，进行了当归素对血小板聚集性作用的研究。试验方法同当归素对D-氨基半乳糖所致肝损伤的血小板聚集作用。从肘静脉取血4.5ml，在硅化试管中与3.4%枸橼酸钠0.5ml颠倒混匀，室温下将此抗凝全血以500r/min离心5分钟，获富血小板血浆(PRP)，其血小板数12~26万/mm³，再以1000r/min离心10分钟，得贫血小板血浆(PPP)，实验在取血1.5小时后完成，试验仪器为上海SPA-3型PPP自动平衡血小板聚集仪，严格按规程操作，比较用当归素前后的血小板的一相与二相聚集反应。

四、治疗方法

1. 对照组：采用综合基础治疗方案。(1)极化液(每8g葡萄糖加胰岛素1u，隔日输注血制品1次，每日热量1200~1600kcal)。(2)维持水、电解质及酸碱平衡。(3)支链氨基酸250~500ml，每日1次。(4)雷尼替丁150mg，每日2次，以预防上消化道出血。(5)有感染者用氨苄青霉素或头孢菌素类抗生素。(6)对症治疗：有腹水者采用适量利尿剂。腹胀用吗叮啉等。

2. 治疗组：综合基础治疗同对照组，另用酚妥拉明10~20mg/次，加入葡萄糖液250ml中静脉点滴，每分钟20~30滴，每日2次；当归

素每次50~150mg，口服，每日3次。治疗至胆红素基本正常为止。

结 果

一、存活率与病死率：全组60例，存活36例(60%)，死亡24例(40%)。胆汁郁滞型17例全部存活，慢性重症43例中，存活19例(44.19%)，病死24例(55.81%)。其中慢性重症治疗组21例，存活12例(57.14%)，病死9例(42.86%)，慢性重症对照组22例，存活7例(31.82%)，病死15例(68.18%)，两组存活例数与病死例数分别进行比较，有明显差异($P < 0.05$)。

二、酚妥拉明静滴前后肝血管造影数字减影结果：肝静脉栓塞部位数字减影显示，酚妥拉明滴注后，肝窦显影范围较用药前扩大，肝窦周围末梢静脉分枝增多、增粗(图略)。

三、当归素对血小板聚集性的作用：当归素对10例患者血小板一相聚集反应虽有一定抑制作用，但差异不显著，而对二相聚集则有明显抑制作用(表2)。

表2 当归素对人血小板聚集性作用

	一相聚集 (%, $\bar{x} \pm S$)	抑制率 (%)	二相聚集 (%, $\bar{x} \pm S$)	抑制率 (%)
用药前	37.48 $\pm$ 7.97		60.20 $\pm$ 13.49	
用药后	34.58 $\pm$ 11.82	7.97*	39.92 $\pm$ 20.70	33.7 Δ

* $P > 0.05$ ， $\Delta P < 0.05$

讨 论

一、慢性重症与亚急性重症肝炎：重度黄疸型乙型慢性活动性肝炎包括慢性胆汁郁滞型与慢性重症型，重症患者肝功能全面损害，出现

肝功能衰竭临床表现,类似亚急性重症肝炎。本组经过肝组织学检查证实的40例慢性活动性肝病中,其中10例过去无乙肝病史,如果不经肝组织学检查,则临床诊断为亚急性重症肝炎,其中25~30%为慢性活动性肝炎急性发作。此部份慢性重症与亚急性重症肝炎在临床上有时很难鉴别。

慢性活动性肝炎急性发作出现高黄疸时,常进展至慢性重症肝炎,预后极差,国内、外报道病死率均较高^①。重症肝炎的治疗,目前仍以综合基础治疗为主,我们在综合基础治疗方案上,加用酚妥拉明与当归素中西医结合治疗,随机对照研究表明,中西综合治疗组较单纯综合基础治疗对照组的存活率明显提高,而病死率则显著降低。

二、酚妥拉明治疗作用机理:我们以前的实验研究证明^②,门脉血管床以 α 受体调节机制为主,本研究进一步证明酚妥拉明(α 受体拮抗剂)能减少肝脏血管阻力,增加肝血流量,增加肝脏氧摄取量与氧供量,从而改善肝脏的缺血缺氧状态;人肝血管造影DSA亦表明,静脉点滴酚妥拉明后,肝脏微小血管床的形态较用药前明显扩张,引流范围扩大;DSA检查为酚妥拉明改善肝脏微循环的作用提供了直接的证据。此外,酚妥拉明还有对抗儿茶酚胺、5-羟色胺的作用;晚近研究表明 α 受体拮抗剂还作

用于钙通道,减少细胞内钙离子释放,对保护肝细胞也有一定作用,这有待进一步探讨。

三、当归素治疗作用机理:我们以往的实验曾提示,当归对D-氨基半乳糖所致的肝损伤具有保护作用^③,但其作用机理仍不十分明确。当归素是当归中的主要成分——阿魏酸钠,为此我们应用当归素对D-氨基半乳糖所致肝损伤的血小板聚集作用进行了实验研究,结果表明,当归素能明显抑制血小板的二相聚集作用,临床研究亦证明^④,它对人血小板二相聚集亦有抑制作用,从而减少血小板内源性诱聚物的释放,以减少肝内微血栓形成,当归素的上述作用,有助于改善肝脏微循环。

改善肝脏微循环是治疗重症肝炎的一个活跃领域,但目前尚缺乏成熟的方法,我们应用酚妥拉明、当归素中西医结合法治疗慢性重症肝炎,取得了一定的疗效,作用机理明确,副作用少,值得在临床上进一步研究。

参 考 文 献

1. 刘厚珏,等。暴发性肝功能衰竭与慢性肝病急性发作。临床肝胆杂志 1990; 6(1):30。
2. 杨大国,等。狗肝门脉血管床 α -肾上腺能受体的实验研究。中华消化杂志 1988; 8(4):218。
3. 罗和生,等。当归对D-氨基半乳糖所致急性肝损害防治作用的初步实验研究。中华消化杂志 1982; 2(4):206。
4. 尹中泳。阿魏酸对人血小板功能的影响。中日友好医院学报 1987; 1(1):8。

中西医结合治愈坏死性巩膜炎 1 例

陕西城固县中医院眼科(陕西 723200) 李建国

坏死性巩膜炎临床尚属罕见,治疗也较困难。我科于1989年采用中西医结合法治愈1例,报告如下:

王某,女,46岁,干部。1989年3月25日初诊。主诉左眼疼痛,羞明,视蒙1月。检查:视力右1.2,左0.08,左眼睑轻度水肿,球结膜充血、水肿。距角膜缘约3mm、9点钟处荧光素染色见一 $5 \times 10\text{mm}$ 之球结膜及巩膜表层溃疡,轻度凹陷,边界清晰,四周巩膜呈紫红色充血,局部压痛明显,角膜清亮,房水无混浊,虹膜纹理清,瞳孔正常。眼底无异常改变。舌质红,少苔,脉弦数。诊断:左眼坏死性巩膜炎。辨证:肝肺热盛,气血瘀阻。治则:清热解毒,凉血散瘀。处方:归尾 15g,生地、玄参、泽泻、黄芩各

12g,丹参、石决明、车前子各18g,桃仁、柴胡各9g,红花、龙胆草各6g,水煎服,日1剂。局部点氯霉素眼药水和可的松眼膏,球结膜下注射强的松0.5ml,5天一次,口服消炎痛25mg,每日3次。

二诊:上述治疗15天后,眼睑水肿及眼痛消失,球结膜充血减轻,巩膜呈淡红色,溃疡灶缩小,左眼视力0.4。中药以原方去红花、石决明、龙胆草、桃仁,加黄芪、党参、熟地、枸杞子各15g。西药停服消炎痛,其它局部用药不变。治疗25天后,左眼视力0.8,球结膜无充血,溃疡愈合,球结膜遮盖,四周巩膜有新生血管伸入,荧光染色(-)。随访1年未复发。

Abstracts of Original Articles

Combination of Phentolamine and Angelicini in Cholestasis and Severe Type of Chronic Active Hepatitis B

Yu Di-xia(虞涤霞), Li Shao-bai*(李绍白), et al

Seventh City Hospital of Wuhan:

Institute of Liver Diseases, Tongji Medical University, Wuhan (430071)

Among 60 patients with chronic active hepatitis B, 43 were of the severe type, 17 were of cholestasis type. Each type was divided randomly into two groups: therapeutic and control. The former received both conventional supporting therapy and combination of phentolamine (20~30 mg/day) and angelicini (150~450 mg/day). The latter was only treated with conventional supporting therapy. Digital subtraction angiography (DSA) and platelet agglutination test were performed in 10 patients respectively. DSA demonstrated that liver sinusoids were expanded and the vascular bed round the sinusoids were also enlarged in diameter following instillation of phentolamine. It was also shown that angelicini could suppress the second phase of platelet agglutination. These indicated that phentolamine and angelicini could improve the liver microcirculation in different way. The incidence of survival between therapeutic and the control group was 57.14% and 31.82% respectively ($P < 0.05$).

Key Words phentolamine, angelicini, cholestasis, chronic active hepatitis, chronic severe hepatitis

(Original article on page 135)

The Ultrastructure Changes of Tongue Coating in Chronic Atrophic Gastritis with Deficiency Cold or Stagnated Heat Syndromes

Li Ying(李颖), et al

Liaoning College of TCM, Shenyang (110032)

This paper reports the electron-microscopic observations of tongue exfoliated cells in 17 cases of chronic atrophic gastritis (CAG), 14 cases of chronic superficial gastritis, 9 cases of gastric carcinoma with deficiency cold (DC) and stagnated heat (SH) syndromes, and 12 normal cases. The results by electron-microscope showed that cell-organs and desmosome remains in the DC group were significantly higher than those in the SH group ($P < 0.05$). However, the damage degree on the tonifibrils and surface structure of cells in the SH group was more serious than those in the DC group ($P < 0.05$). The observations by light and electron-microscope revealed that the changes of micro-structure and ultrastructure of tongue exfoliated cells in CAG did not distinguish from gastric carcinoma. But the changes in CAG was significantly different when compared with chronic superficial gastritis ($P < 0.05$). From the above, the authors consider that the changes of tongue exfoliated cells could provide some morphological basis for the early stage of diagnosis.

Key Words chronic atrophic gastritis, ultrastructure, tongue coating

(Original article on page 138)

Clinical Studies on the Treatment of Peptic Ulcer with Jian-Wei Yu-Yang Tablets(健胃愈疡片)

Li Jia-bang(李家邦), Jin Yi-qiang(金益强), et al

*The Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Hunan Medical University, Changsha (410008)*

This article reports the results of second stage clinical trial on the treatment of peptic ulcer with Jian-Wei Yu-Yang (JWYY) tablets in comparison with a control group treated with ranitidine. The results showed that the cure rate for JWYY tablet group was 62.4% and its effective rate was 93.8% in 354 cases, whereas the cure rate of the control group was 50.7% and its effective rate was 86.