

· 临床论著 ·

百草柔肝胶囊逆转肝纤维化和早期肝硬化的临床研究

项 阳¹ 钱林学¹ 王宝恩¹ 王泰龄² 徐英杰³ 张晓林³ 李新民¹

内容提要 目的:观察百草柔肝胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的治疗效果。方法:用百草柔肝胶囊治疗慢性乙型肝炎患者 42 例及早期肝硬化患者 10 例,疗程 0.5 年。治疗前、中、后分别采血进行血清生化检测、肝纤维化指标检测和治疗前后肝组织活检。结果:临床症状改善率达 75.0%~91.7%,ALT 复常率达 68.8%。血清纤维化指标透明质酸、IV 型胶原、层连蛋白值随病程延长明显下降($P < 0.05$)。肝脏病理组织学炎症计分(分)由治疗前的 7.79 ± 6.15 下降至治疗后的 5.36 ± 3.95 ($P < 0.05$),肝纤维化计分(分)由治疗前的 7.39 ± 5.55 下降至治疗后的 5.26 ± 4.36 ($P < 0.05$)。结论:百草柔肝胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化具有显著的治疗及逆转作用。

关键词 肝纤维化 早期肝硬化 百草柔肝胶囊

Reversion of HBV-Related Liver Fibrosis and Early Cirrhosis by Baicao Rougan Capsule Xiang Yang, Qian Linxue, Wang Bao'en, et al. *Beijing Friendship Hospital, Beijing (100050)*

Objective: To observe the therapeutic effect of herbal compound, Baicao Rougan Capsule on human liver fibrosis and early cirrhosis associated with chronic hepatitis B. **Methods:** Forty-two patients with liver fibrosis and 10 cases early cirrhosis were treated with a herbal compound for six months. Two liver biopsies were performed before and after treatment, their serum samples were collected before, in the middle of and after the treatment, all samples were measured at the same time. **Results:** Improvement of clinical symptoms and signs occurred in 75% to 91% of the patients, serum ALT lowered to normal level in 68%. The serum level of type IV collagen, laminin and hyaluronic acid were significantly reduced by the end of treatment ($P < 0.05$). Grading score was reduced from 7.79 ± 6.15 to 5.36 ± 3.95 after treatment ($P < 0.05$), while staging score was reduced from 7.39 ± 5.55 to 5.26 ± 4.36 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chinese herbal compound Baicao Rougan Capsule is effective in the treatment, and in the reversal of HBV related liver fibrosis and early cirrhosis.

Key words liver fibrosis, early cirrhosis, Baicao Rougan Capsule

中医药治疗肝纤维化已证明有良好疗效^{〔1〕}。中药百草柔肝胶囊(原 961 胶囊)具有清热解毒、舒肝化瘀、补脾益肾之功能。用于慢性肝病患者之有毒邪未清、肝郁脾虚、气滞血瘀或兼癥瘕积聚、肝肾阴虚等证候者。本研究的目的在于探讨本品对慢性乙型肝炎纤维化及早期肝硬化的疗效,着重观察治疗前后肝穿病理改变,结合临床以评价其药效。

临床资料

临床诊断按照病毒性肝炎防治方案(试行)标准^{〔2〕}。病例来源于内蒙古兴安盟医院门诊患者 52 例,

其中男 39 例,女 13 例;年龄 18~62 岁,平均 (34 ± 16) 岁;病程 1~15 年,平均 (5.2 ± 4.5) 年;肝纤维化严重程度: S_1 期 15 例, S_2 期 24 例, S_3 期 3 例, S_4 期 10 例;乙肝血清指标表面抗原阳性 51 例,E 抗原阳性 26 例,HBV-DNA 阳性 23 例。

方 法

1 治疗方法 百草柔肝胶囊(由黄芪 15g 当归 12g 香附 10g 柴胡 6g 红花 10g 鸡血藤 15g 等中药组成,每粒 0.5g,天津新迪亚医药新技术发展有限公司生产,批号 971201),每次 4 粒,早晚两次口服,疗程 0.5 年,治疗期间停用其他肝病药物。

2 观察指标 所有患者用药前 1 周内行肝穿 1 次,同时抽血行肝功能等检查。用药 3 个月时抽血 1

1. 北京友谊医院(北京 100050);2. 中日友好医院;3. 内蒙古兴安盟医院

次,用药 0.5 年时再次抽血并行肝穿。所有血清生化指标及肝纤维化指标统一进行检测。两次肝穿标本由同一病理科多名医生联合诊断。

2.1 血清学检测 每例患者 3 次血清标本统一检测,包括乙肝五项、HBV-DNA、胆红素、白蛋白、球蛋白、血 BUN、血 Cr、层连蛋白(Ln,药盒由上海海军医学研究所提供)、透明质酸(HA,药盒由上海海军医学研究所)、IV 型胶原(日本富士化学公司)。

2.2 肝脏病理学观察 (1)观察胶原纤维组织。(2)肝脏炎症活动度及纤维化分期按 1995 年方案^[2]进行。(3)计分方法:参考 Knodell 的炎症计分^[3]及 Chevallire 的肝纤维化计分^[4]方法,按此方法对每一例患者的肝组织统一进行评分。

3 统计学方法 肝组织炎症及纤维化计分采用配对秩和检验,血清学指标计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 临床症状与体征缓解率(治疗前、治疗后例)乏力 91.7% (48/4), **肝区不适** 85.0% (40/6), **腹胀** 78.1% (32/7), **黄疸** 75.0% (4/1), **恶心** 83.3% (48/4), **呕吐** 100% (1/0), **厌食** 83.3% (12/2), **下肢浮肿** 87.5% (8/1)。治疗前后比较有显著性差异($P < 0.05$)。

2 肝功能变化 52 例患者中,血清 ALT 增高者 16 例,治疗后复常者 11 例(68.8%)。白蛋白、球蛋白、胆红素、乙肝五项、HBV-DNA 治疗前后无变化。

3 血清肝纤维化指标测定结果 见表 1。治疗后血清 IV 型胶原、HA、Ln 与治疗前比较有显著性差异($P < 0.05$)。

表 1 52 例患者治疗前、中、后血清肝纤维化指标测定结果 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

	IV 型胶原	HA	Ln
治疗前	164.15 $\pm$ 98.10	65.61 $\pm$ 63.08	118.77 $\pm$ 17.32
治疗中	118.77 $\pm$ 48.35*	49.43 $\pm$ 54.33*	86.07 $\pm$ 10.07*
治疗后	102.31 $\pm$ 55.98**	50.44 $\pm$ 55.76*	93.68 $\pm$ 22.53*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

4 肝脏病理学变化 肝组织纤维化计分(分):治疗前为 7.39 ± 5.55 ,治疗后为 5.26 ± 4.36 ($P < 0.05$)。炎症计分(分):治疗前为 7.79 ± 6.15 ,治疗后为 5.36 ± 3.95 ($P < 0.05$)。肝纤维化治疗后逆转率: S_1 期 13.3% (2/15)、 S_2 期 62.5% (15/24)、 S_3 期 66.7% (2/3)、 S_4 期 80.0% (8/10)。除 S_1 期治疗不明显外,其他各期纤维化逆转率均较好($P < 0.01$)。

5 药物不良反应 经中药百草柔肝胶囊治疗

0.5 年,所有患者血清 BUN、Cr 治疗前后无变化,其他均未发生明显的药物不良反应。

讨 论

慢性肝炎在我国为多发病、常见病,其中绝大部分合并肝纤维化。肝纤维化继续发展则有 25%~40% 演变为肝硬化甚至肝癌。阻断及逆转肝纤维化是治疗肝硬化乃至减少肝癌发生的关键。而目前对肝纤维化的治疗尚缺乏理想的药物及方法。本研究从临床症状的改善、实验室肝功能检查及肝脏组织学变化证明,由乙型肝炎病毒引起的肝纤维化,经清热解毒、舒肝化瘀中药百草柔肝胶囊治疗后,可以明显减轻,乃至逆转肝纤维化及早期肝硬化。这表现为血清肝纤维化指标 IV 型胶原、HA、Ln 经治疗后明显下降,肝病理组织学分析见肝纤维化及炎症计分均明显降低。经百草柔肝胶囊治疗 0.5 年后,肝内增生沉积的纤维组织明显减少,甚至已形成假小叶的早期肝硬化结节消失,同时可见新生肝细胞以及肝小叶的纤维间隔由宽变细,由致密变疏松。苦味酸狼红染色偏光显微镜下可见,经百草柔肝胶囊治疗后, I 型胶原减少, III 型胶原也大部分消散。本组病例中处于肝硬化前(S_3)期及早期肝硬化(S_4)期的患者,治疗效果更为明显(见治疗后碎屑坏死及桥接坏死明显消退,纤维间隔吸收曲宽变细,显示治疗后肝纤维化明显逆转)。

关于中医中药逆转肝纤维化的机制,我们以前曾做过分析^[5]。肝纤维化的形成是肝内多种细胞及其分泌的细胞因子和炎症介质综合作用于肝星状细胞,导致细胞外基质(ECM)的持续表达及分泌的结果,即使无炎症刺激,肝纤维化也会自行发展和延续。中药减轻和逆转肝纤维化的机理,一方面它能抑制肝脏的炎症,促进坏死的修复,从而减少对肝星状细胞的激活;另一方面,它也直接作用于肝星状细胞,抑制胶原的合成,提高胶原酶的活性及促进胶原的降解,进而抑制了新的纤维增生(Fibrogenesis),同时还促进已形成的纤维的降解(Fibrolysis),达到阻断及逆转纤维化的作用。总之,中药百草柔肝胶囊能阻断并逆转肝纤维化及早期肝硬化,安全可靠,无毒副作用。至于百草柔肝胶囊的远期疗效尚需进一步研究。

参 考 文 献

1. 王宝恩,赵洪涛,王泰龄.复方 861 对肝炎肝纤维化疗效病理组织学分析.中华肝脏病学杂志 1998;5(2):77.
2. 中华医学学会传染病寄生虫病学术会议.病毒性肝炎防治方案(试行).中华传染病杂志 1995;13:241-247.

3. Knodell KG, Ishak KG. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431—435.
4. Chevallier M, Guerret S. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy

specimens: comparison with morphometric studies. *Hepatology* 1992; 22: 349—355.

5. 王泰龄, 王宝恩, 张怀宏. 中药复方 861 对慢性肝炎肝纤维化治疗作用的病理研究. *肠胃病学和肝病杂志* 1998; 7(2): 148—153.

(收稿: 1998-10-20 修回: 1999-06-06)

中西医结合治疗肝硬化腹水 46 例

项祖闻 蔡慎初

1996~1998 年, 我们采用中西医结合治疗肝硬化腹水 46 例, 并与用常规治疗的 40 例作比较, 现报告如下。

临床资料 全部病例均为住院患者, 符合肝硬化诊断标准[中华传染病杂志 1991; 9(1): 52], 并经 B 超确诊有腹水。按入院前后次序随机分为两组。治疗组 46 例, 男 32 例, 女 14 例; 年龄 18~81 岁, 平均 54.3 岁; 肝硬化腹水病程 3 个月~3 年, 平均 1.0 年; 初次腹水 13 例, 2 次腹水 18 例, >3 次腹水 15 例; 腹水程度: 轻度 10 例, 中度 24 例, 重度 12 例; 原发病: 肝炎后 31 例, 酒精性 3 例, 胆汁性 1 例, 原因不明 11 例。对照组 40 例, 男 30 例, 女 10 例; 年龄 32~72 岁, 平均 51.6 岁; 肝硬化腹水病程 3 个月~3.5 年, 平均 1.1 年; 初次腹水 11 例, 2 次腹水 15 例, >3 次腹水 14 例; 腹水程度: 轻度 8 例, 中度 21 例, 重度 11 例; 原发病: 肝炎后 28 例, 酒精性 3 例, 胆汁性 1 例, 原因不明 8 例。两组资料比较无显著性差异。

治疗方法 两组患者均给予低盐饮食, 且采用相同的保肝、间歇补充白蛋白、利尿及支持疗法。治疗组同时给予中医治疗, 基本方: 猪苓 20g 茯苓 20g 泽泻 20g 车前子 20g 白术 20g 大腹皮 20g 炙黄芪 20g 党参 15g 柴胡 9g 茵陈 20g 丹参 20g 莪术 15g 仙灵脾 15g 醋鳖甲 30g 五味子 15g 白茅根 20g。若肝病虚损严重者白术增至 40~60g, 黄芪增至 30~60g, 另外加仙茅、女贞子、鹿角胶。如瘀血严重, 加重

丹参、莪术之分量, 再加赤芍、三棱、元胡、郁金等。水煎服, 每天 1 剂, 分 2 次温服。两组患者疗程均为 4~8 周。

结 果

1 疗效判断标准 显效: 腹水完全消退, 症状消失, 肝脾肿大缩小或稳定不变, 无叩痛及压痛, 血清总胆红素、ALT 恢复正常。有效: 腹水减少 >50%, 症状减轻, 肝脾肿大稳定不变, 无明显叩痛及压痛, 血清总胆红素、ALT 下降 >50%。无效: 未达到有效标准或恶化者。

2 疗效 治疗组显效 20 例 (43.5%), 有效 18 例 (39.1%), 无效 8 例 (17.4%), 总有效率 82.6%。对照组显效 13 例 (32.5%), 有效 12 例 (30.0%), 无效 15 例 (37.5%), 总有效率 62.5%。两组比较差异显著 ($\chi^2 = 4.41, P < 0.05$)。平均住院时间: 治疗组为 45.6 天, 对照组为 46.8 天。

3 两组患者治疗前后实验室指标测定结果 见表 1。两组患者治疗后与治疗前比较: 总胆红素、ALT 下降, 血浆白蛋白上升 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而血浆球蛋白, 两组治疗前后均无显著性差异。

4 随访疗效 对两组显效及有效病例进行了 1~2 年的随访, 治疗组腹水复发 21 例, 死亡 6 例 (均为有效病例); 对照组腹水复发 24 例, 死亡 9 例 (其中显效 1 例, 有效 8 例)。死亡原因以消化道大出血、肝昏迷为多见。

表 1 两组患者治疗前后血清总胆红素、ALT、白蛋白、球蛋白测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (u/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)
治疗	46	治疗前	58.81 $\pm$ 34.11	68.82 $\pm$ 20.11	29.01 $\pm$ 7.23	33.72 $\pm$ 11.73
		治疗后	29.21 $\pm$ 18.89** $\Delta\Delta$	32.25 $\pm$ 18.92** $\Delta\Delta$	32.70 $\pm$ 7.64** Δ	31.42 $\pm$ 12.47
对照	40	治疗前	58.62 $\pm$ 23.23	67.91 $\pm$ 19.12	28.92 $\pm$ 6.97	34.26 $\pm$ 7.01
		治疗后	44.95 $\pm$ 23.43*	41.81 $\pm$ 18.72*	30.08 $\pm$ 6.97*	32.92 $\pm$ 7.35

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

讨 论 现代医学认为肝硬化腹水是多种因素综合作用的结果, 其中血浆白蛋白减少是引起水钠潴留的重要因素, 因而治疗上采取补充白蛋白, 以提高胶体渗透压, 增加有效血容量并加以利尿, 是治疗肝硬化的主要措施。中医学把肝硬化腹水归于臌胀病范畴, 并认为腹水形成机理主要与肝脾肾三脏功能失调有关。笔者治疗本病在疏肝理气、活血化瘀、调补肝肾的基础上加重利水消胀的药物, 方中柴胡疏肝理气; 丹参、莪术活血化瘀; 黄芪、党参、白术、茯苓健脾益气、燥湿利水; 泽泻、猪苓、茯苓、大腹皮、白茅根、车前子利水消肿; 仙灵脾、醋鳖甲滋

肝阴、补肾阳、消癥瘕; 五味子合鳖甲滋阴补肝, 使利水不伤阴; 茵陈清热利湿退黄。现代研究及动物实验证明这些利水药物均具有明显利尿作用, 均能不同程度地促进钠离子排出, 并且避免了西药利尿易引起电解质紊乱之弊。另外, 黄芪、党参、白术、茯苓等益气健脾药能改善蛋白代谢, 提高血浆白蛋白, 这与西医补充白蛋白有相辅相成作用。通过中西医结合治疗, 我们体会到, 中药能起到扶正、改善蛋白代谢、退黄疸及增进食欲等作用, 弥补了西药之不足, 体现了中西医结合治疗肝硬化腹水的优越性。

(收稿: 1999-05-06 修回: 1999-09-02)