

软肝缩脾片治疗慢性乙型肝炎 肝纤维化的临床观察

李家富¹ 张会琴¹ 石鹏辉¹ 王莉花¹ 马晓红¹ 李福建¹ 刘亚力²

对慢性乙型病毒性肝炎(简称慢乙肝)采用抗纤维化药物治疗,是目前治疗慢乙肝重要综合性措施之一,其中某些中药治疗肝纤维化具有良好疗效^[1,2]。1998年5月~2000年5月,我们用中药自制软肝缩脾片治疗慢乙肝中、重度患者120例,并与用甘草甜素片治疗的96例作对照,观察其抗纤维化的效果,现报告如下。

临 床 资 料

1 病例选择 临床或病理诊断符合1995年全国传染病与寄生虫学术会议修订的病毒性肝炎防治方案的诊断标准^[3]。(1)血清4项纤维化指标中透明质酸(HA)层粘蛋白(LN)Ⅲ型前胶原(PCⅢ)Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)有2项以上高于正常值。(2)血清乙肝标志物中(HBsAg、抗-HBc、HBeAg、抗-HBe、HBV-DNA)2项以上阳性。(3)除外合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染者,并除外合并酒精性、免疫性、药物性肝炎,除外糖尿病、高血压、肾脏疾病等可能对4项纤维化指标有影响的疾患。

2 一般资料 256例均为住院患者,按年龄、性别、病程、病情分度,采用单纯随机设计法分为两组。1年后按设计要求达到目标者治疗组120例,对照组96例。治疗组120例,男88例,女32例;年龄20~59岁,平均 (43.0 ± 8.0) 岁;病程0.5~12年,平均 (3.1 ± 2.3) 年;病情程度:中度90例,重度30例;HBsAg阳性120例,抗-HBc阳性113例,HBeAg阳性74例,抗-HBe阳性46例,HBV-DNA阳性72例。对照组96例,男70例,女26例;年龄20~59岁,平均 (42.0 ± 8.2) 岁;病程0.5~12年,平均 (2.8 ± 2.0) 年;病情程度:中度72例,重度24例;HBsAg阳性96例,抗-HBc阳性90例,HBeAg阳性59例,抗-HBe阳性37例,HBV-DNA阳性68例。两组资料比较,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 两组患者入院后均给予维生素 B₁

片、肝泰乐片(每片50mg,武汉制药厂生产)、复合氨基酸胶囊(每粒350mg,日本罗素—森下株式会社制造,深圳万和制药有限公司分装)口服,同时酌情输液21~65天,待病情稳定后停止输液,继续服用维生素 B₁片、肝泰乐片、复合氨基酸胶囊至1年。不使用抗病毒、抗纤维化和其他免疫调节剂。治疗组同时服用软肝缩脾片(组方:当归10g 赤芍10g 白芍10g 元胡10g 桃仁10g 红花10g 五灵脂10g 生地10g 熟地10g 鳖甲15g 丹参30g 柴胡15g 三七6g 黄芪20g 川芎10g 甘草6g 茵陈20g,由本院药剂室生产,每片含生药0.4g),每次7片,每日3次,连服0.5年,停药后观察至1年。对照组同时服用甘草甜素片(每片含生药75mg,由长沙九芝堂制药厂生产),每次2片,每日3次,连用0.5年,停药后观察至1年。

2 观察指标及方法 用药前及用药后第1、3、6、12个月常规抽静脉血各1次,行肝功能、血清肝纤维化4项及HBV标志物测定,对部分病例治疗前及治疗后12个月时做肝脏穿刺活检。

2.1 血清肝纤维化4项指标(HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C)测定 采用放射免疫法测定,试剂盒由上海海军医学研究所生物技术中心提供。

2.2 肝组织学检查 在B超定位后用16号穿刺针,经皮肤穿刺吸取1.5~2.0cm肝组织标本(两次肝穿在同一部位、同一方向进行),用10%甲醛溶液固定后送病理科进行石蜡包埋,连续切片,作HE染色,光镜观察肝组织炎症活动度分级(G)和肝纤维化程度分期(S)。

3 统计学方法 应用SPSS统计软件进行统计学处理,并采用 t 检验和 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定 参照第六次全国肝炎会议修订的药物疗效判定标准^[4]。

2 两组疗效比较 治疗组120例,显效27例(22.5%),有效72例(60.0%),无效21例(17.5%),总有效率为82.5%。对照组96例,显效11例(11.4%),有效42例(43.8%),无效43例(44.8%),总有效率为55.2%。显效率及总有效率两组比较差

1. 河北省保定市传染病医院(河北 071000);2. 河北省保定市第三医院
万方数据

表 1 两组患者治疗前后不同时间血清肝纤维化 4 项指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		HA($\mu\text{g/L}$)	LN($\mu\text{g/L}$)	PCⅢ($\mu\text{g/L}$)	Ⅳ-C($\mu\text{g/L}$)
治疗	120	治疗前	457.4 $\pm$ 373.7	168.1 $\pm$ 50.8	159.3 $\pm$ 69.5	243.2 $\pm$ 192.0
		治疗后 1 个月	221.7 $\pm$ 172.5 * Δ	123.6 $\pm$ 50.8 * Δ	119.3 $\pm$ 61.4 ** Δ	158.7 $\pm$ 134.7 * Δ
		3 个月	161.4 $\pm$ 122.0 ** Δ	107.6 $\pm$ 40.6 ** Δ	100.8 $\pm$ 52.8 ** Δ	134.0 $\pm$ 115.7 * Δ
		6 个月	156.6 $\pm$ 158.9 ** Δ	105.2 $\pm$ 50.4 ** Δ	85.1 $\pm$ 46.4 ** Δ	122.5 $\pm$ 77.3 ** Δ
		12 个月	154.6 $\pm$ 156.9 * Δ	106.5 $\pm$ 75.9 * Δ	82.7 $\pm$ 45.8 * Δ	137.7 $\pm$ 86.5 * Δ
对照	96	治疗前	426.8 $\pm$ 336.7	163.4 $\pm$ 53.7	153.8 $\pm$ 83.4	268.2 $\pm$ 190.7
		治疗后 1 个月	282.8 $\pm$ 195.7 *	149.4 $\pm$ 64.2	144.5 $\pm$ 74.6	195.4 $\pm$ 136.6 *
		3 个月	233.4 $\pm$ 195.7 *	127.5 $\pm$ 40.5 *	130.2 $\pm$ 69.0	173.5 $\pm$ 125.1 *
		6 个月	300.1 $\pm$ 281.0 *	145.3 $\pm$ 70.8	124.5 $\pm$ 69.0 *	207.7 $\pm$ 152.6
		12 个月	221.1 $\pm$ 230.0 **	141.0 $\pm$ 65.0	121.9 $\pm$ 44.9 *	205.4 $\pm$ 134.6

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

具有显著性($\chi^2_1 = 4.48$, $P < 0.05$; $\chi^2_2 = 19.05$, $P < 0.01$)。

3 两组患者血清乙肝标志物(HBsAg、HBeAg 和 HBV-DNA)治疗后阴转情况 按上述顺序治疗组分别为 12.5%(15/120 例)、29.7%(22/74 例)、34.7%(25/72 例);对照组分别为 10.4%(10/96 例)、23.7%(14/59 例)和 32.4%(22/68 例),两组比较差异均无显著性。

4 两组患者治疗前及治疗后不同时间 4 项肝纤维化指标测定结果 见表 1。治疗后两组血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 4 项指标治疗后均较治疗前有不同程度下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但诸指标下降幅度治疗组优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

5 两组部分患者治疗前后肝组织病理检查结果 治疗组 10 例 ,治疗前重度 6 例 ,中度 4 例 ,治疗后重度 3 例 ,中度 5 例 ,轻度 2 例 ;其炎症活动度(G)和纤维化程度(S)分别是 :治疗前 G_4S_4 5 例 ,治疗后转为 G_3S_3 2 例、转为 G_3S_4 2 例、转为 G_2S_1 1 例 ; G_3S_3 转为 G_3S_1 1 例 , G_3S_2 转为 G_2S_1 1 例 , G_3S_1 转为 G_1S_0 1 例 ; G_4S_3 转为 G_4S_4 1 例 , G_3S_3 无变化 1 例。对照组 2 例治疗前后炎症活动度和纤维化分期均无改善 ;1 例为 G_3S_3 无变化 ,另 1 例由 G_4S_3 转为 G_4S_4 。治疗组患者血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 测定结果与肝组织学改变情况相一致 ,提示软肝缩脾片治疗慢乙肝肝纤维化有效。

6 不良反应 经软肝缩脾片治疗的患者均未发现有任何不良反应。

讨 论

在慢性肝炎中大部分患者合并有不同程度的肝纤维化 ,肝纤维化继续发展则有 25% ~ 40% 演变为肝硬化 ,甚至肝癌^[5]。故寻找可以阻断及逆转肝纤维化的药物是治疗慢性肝炎有利于减少肝硬化及肝癌的发生关键所在。中医学认为本病病机为正衰邪盛、湿热未

尽兼血瘀、肝郁脾肾气虚所致。我们在传统药方王清任的血府逐瘀汤和张仲景的鳖甲煎丸基础上加减化裁自制成的软肝缩脾片。结果显示治疗组患者血清肝纤维化 4 项指标治疗后有明显下降 ,肝组织病理活动度分级和肝纤维化程度分期有明显逆转 ,表明软肝缩脾片治疗肝纤维化有效。

软肝缩脾片方中丹参、当归、桃仁、红花、鳖甲为君药 ,以活血化瘀兼和血 ,赤芍、川芎、五灵脂、三七、元胡助君药活血化瘀、通络止痛、软坚散结 ;生地、熟地、白芍滋阴养血 ,使活血化瘀而不伤阴 ;黄芪甘温补气生血 ,柴胡疏肝解郁 ,引诸药归肝经 ;茵陈芳香化浊 ,苦寒泄降以清热利湿退黄为佐药 ;甘草调和诸药。本方特点为寒热并用、攻补兼施 ,共奏活血化瘀、柔肝通络、软肝散结之功 ,故治疗慢性肝炎取得明显效果。

软肝缩脾片能有效地阻止并逆转肝纤维化的作用 ,分析其抗纤维化的作用机理可能 (1)抑制肝脏炎症反应 ,阻止肝细胞变性 ,促进肝细胞再生 (2)抑制成纤维细胞增生 ,减少胶原在肝内沉积 (3)提高胶原酶的活性 ,促进纤维胶原的分解等 ,从而达到抗纤维化的作用。此药安全可靠 ,服用方便 ,无毒副作用 ,易被患者接受 ,其远期效果有待进一步观察。

参 考 文 献

1. 叶维法主编.肝病治疗学.天津:天津科学技术出版社,1990 :341—342.
2. 刘 平.肝纤维化的防治.中华肝脏病杂志 2000 ;8(4):242.
3. 病毒性肝炎防治方案(试行).中华传染病杂志 1995 ;13(4):241—247.
4. 药物疗效评价标准.中华传染病杂志 1991 ;9(1):59—60.
5. 项 阳,钱林学,王宝恩.百草柔肝胶囊逆转肝纤维化和早期肝硬化的临床研究.中国中西医结合杂志 1999 ;19(12):709—711.

(收稿 2001-08-30 修回 2001-12-10)