复方桃仁软肝胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察

李　明[1]　王爱珍[2]　杨齐英[1]　阮翠娟[1]　甘建和[2]　丁龙其[1]

内容提要　**目的**　观察复方桃仁软肝胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。**方法**　将 62 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分为两组，治疗组(32 例)口服复方桃仁软肝胶囊，对照组(30 例)口服普通保肝药，疗程均为 6 个月。观察用药前后血清肝纤维化指标、门静脉血流动力学以及肝组织病理等方面的变化。**结果**　治疗组治疗后血清肝纤维化各项指标和门静脉主干血流动力学各参数均有明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，与对照组比较，差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。有 15 例(治疗组 11 例、对照组 4 例)在治疗前行肝活检，治疗组中有 2 例治疗后行第 2 次肝活检，对该 2 例治疗前后两次肝活检组织进行光镜和电镜检查，显示肝细胞变性坏死减轻，肝纤维化程度明显下降，同时 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)免疫组织化学染色也显示治疗后 α-SMA 阳性的肝星状细胞(HSC)数明显减少。**结论**　初步认为复方桃仁软肝胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化具有一定的抗肝纤维化作用。

关键词　复方桃仁软肝胶囊　慢性乙型肝炎　肝纤维化　临床疗效

Clinical Observation on Treatment of Chronic Hepatitis B caused Liver Fibrosis by Compound Peach Kernel Softening Liver Capsule LI Ming, WANG Ai-zhen, YANG Qi-ying, et al *Suzhou Municipal 5th Hospital, Jiangsu (215007)*

Objective: To observe the therapeutic effect of Compound Peach Kernel Softening Liver Capsule (CPKSLC) in treating patients with chronic hepatitis B caused liver fibrosis (CHB-LF). **Methods**: The 62 patients with CHB-LF observed were ranlomly divided into two groups. The 32 patients in the treated group were treated with CPKSLC orally taken, and the 30 in the control group with conventional liver protecting agents, the treatment course for both groups was 6 months. Changes of serum liver fibrosis indexes, hemodynamics of portal vein and liver pathology before and after treatment were observed. **Results**: Serum liver fibrosis indexes and hemodynamics of portal vein were improved significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$) in the treated group after treatment, which were better than those in the control group significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). Two out of the 15 patients who had liver biopsy performed before treatment had their liver biopsy rechecked after treatment. Result of pathological examination of liver by light and electron microscopy showed that after treatment, the liver cell degeneration alleviated, degree of liver fibrosis reduced, and the smooth muscle actin (α-SMA) positive hepatic stellate cells (immuno-histochemical stain) also abated significantly. **Conclusion**: CPSKLC has definite anti-fibrosis effect in treating CHB-LF.

Key words　Compound Peach Kernel Softening Liver Capsule, chronic hepatitis B, liver fibrosis, clinical effect

肝纤维化是由于各种慢性肝损伤引起的肝脏细胞外基质(ECM)合成增加和(或)降解减少的结果，是慢性肝病重要的病理特征，也是进一步向肝硬化发展的必经之路。目前对肝纤维化的发生机制已深入到分子水平，但临床治疗手段相对滞后，而应用中医药抗肝纤维化治疗却显示出其独特的优势[1]。临床研究表明[2]，在慢性肝病肝纤维化过程中，无论临床表现有何差异，证候有所不同，肝血瘀阻常兼夹其中，肝血瘀阻与肝纤维化之间存在本质的联系。因此，我们选用了以活血化瘀为主要功效的复方桃仁软肝胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者，观察其血清肝纤维化指标、门静脉血流动力学参数以及肝组织病理等变化，现报告如下。

1. 江苏省苏州市第五人民医院(江苏 215007)；2. 苏州大学附属第一医院

万方数据

资料和方法

1 病例选择 全部病例均为本院 1999 年 10 月～2001 年 10 月住院及门诊就医的慢性乙型肝炎患者,诊断根据 1995 年 5 月第五次全国传染病寄生虫病学术会议修订的标准[3],并且符合下列条件:(1)血清肝纤维化指标,包括透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)和层粘蛋白(LN)3 项指标中至少 1 项异常者或经肝脏穿刺活检病理证实存在肝纤维化者;(2)B 超检查有肝实质回声异常,门静脉主干内径增宽、血流速度减慢以及脾脏肿大者;(3)无明显自发性出血倾向,无明显黄疸,无腹壁、食道静脉曲张,病情较稳定者;(4)治疗前 3 个月未使用过抗病毒药物和其他具有抗肝纤维化作用的药物。根据上述标准,选择 62 例作为研究对象,采用随机数字表方法分为治疗组和对照组。治疗组 32 例,男 23 例,女 9 例;年龄 18～65 岁,平均(33.1±14.2)岁;病程 0.5～19 年,平均 3.8 年;其中 11 例经肝脏穿刺活检病理证实存在肝纤维化。对照组 30 例,男 21 例,女 9 例;年龄 19～67 岁,平均(35.4±10.9)岁;病程 0.5～16 年,平均 3.6 年;其中 4 例经肝脏穿刺活检病理证实存在肝纤维化。两组病例在性别、年龄、病程、肝功能、肝纤维化指标和门静脉血流动力学参数等方面,经统计学比较有可比性。

2 治疗方法 治疗组:口服复方桃仁软肝胶囊(由桃仁 10g 丹参 30g 当归 10g 柴胡 6g 赤芍 15g 冬虫夏草 5g 黄芪 15g 虫 5g 等中药组成,每粒 0.45g,批号 20000312,由本院制剂室制备),每日 3 次,每次 3 粒,疗程为 6 个月;对照组:口服维生素、西利宾胺、齐墩果酸等常规保肝药,疗程为 6 个月。治疗期间均不加用抗病毒和其他具有抗肝纤维化作用的药物。

3 观察指标 (1)血清肝纤维化指标(HA、LN、Ⅳ-C)采用放射免疫测定法。(2)门静脉主干内径、血流速度及血流量:采用 SIMENS VERSE 彩色多普勒超声仪,探头频率 3.5MHz,测量吸气后屏气状态下门静脉主干内径(D)及平均血流速度(V),并计算血流量(Q):$Q=\pi/4\times D^2\times V\times 60$。(3)肝组织病理检查:肝活检组织以 10% 甲醛固定,石蜡包埋,常规 HE 染色,并采用 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)免疫组织化学染色标记肝星状细胞(HSC)。病理诊断按 1995 年全国病毒性肝炎防治方案病理诊断标准进行分级分期[4]。

4 统计学处理 计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组治疗前后血清肝纤维化指标的变化 见表 1。治疗组治疗后血清肝纤维化指标 HA、Ⅳ-C、LN 均明显下降($P<0.05$,$P<0.01$)。而对照组除 HA 下降显著($P<0.05$)外,Ⅳ-C、LN 下降则均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组比较,HA、Ⅳ-C、LN 差异均有显著性($P<0.05$,$P<0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后血清 HA、Ⅳ-C、LN 水平比较 (mg/L,$\bar{x}\pm s$)

组别		例数	HA	Ⅳ-C	LN
治疗	治前	32	302.7±188.3	184.1±91.3	161.3±64.6
	治后	32	147.7±84.5**△	104.6±64.8**△△	112.8±71.4*△
对照	治前	30	294.6±176.5	192.5±74.8	170.8±82.3
	治后	30	193.8±96.3*	168.6±104.4	165.8±125.2

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

2 两组治疗前后门静脉主干血流动力学变化 见表 2。治疗组治疗后门静脉主干血流动力学参数均有明显改善($P<0.01$),如血管内径缩小、血流速度增快而血流量减少等。而对照组除血流量有明显减少($P<0.05$)外,余无显著改变($P>0.05$)。治疗后两组比较,差异均有显著性($P<0.05$,$P<0.01$)。

表 2 两组患者治疗前后门静脉主干血流动力学参数的变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别		例数	门静脉主干内径 (mm)	平均血流速度 (cm/s)	血流量 (ml/min)
治疗	治前	32	12.9±1.4	17.3±3.2	1198.7±305.2
	治后	32	11.8±1.2**△	19.9±2.5**△△	986.5±188.3**△△
对照	治前	30	13.0±1.5	17.1±4.7	1224.1±192.3
	治后	30	12.6±1.6	17.7±2.9	1100.8±184.4*

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

3 两组患者治疗前后肝组织病理变化 治疗组中有 11 例在治疗前行肝穿刺,其中慢性肝炎轻度 3 例,中度 5 例,重度 3 例。治疗后有 2 例行第 2 次肝活检,该 2 例的两次肝活检组织进行光镜检查的同时行电镜检查和 α-SMA 免疫组织化学染色观察,结果显示:1 例治疗前光镜显示为中度慢性肝炎 G_3S_3,另 1 例为重度慢性肝炎 G_4S_4,有早期肝硬变形成趋势;治疗后光镜显示第 1 例为轻度慢性肝炎 G_1S_1;第 2 例为轻度慢性肝炎 G_2S_2。电镜检查:第 1 例治疗前见肝细胞脂肪变性、胞浆疏松化,Disse 腔内大量胶原纤维沉积,且有纤维束伸入肝细胞内,肝窦壁下形成了基底膜样物,治疗后很少见肝细胞变性,肝细胞胞浆内见大量糖原颗粒,线粒体丰富,核呈卵圆状,核膜和核仁清晰。Disse 腔内胶原纤维沉积明显减少;第 2 例治疗前见明

万方数据

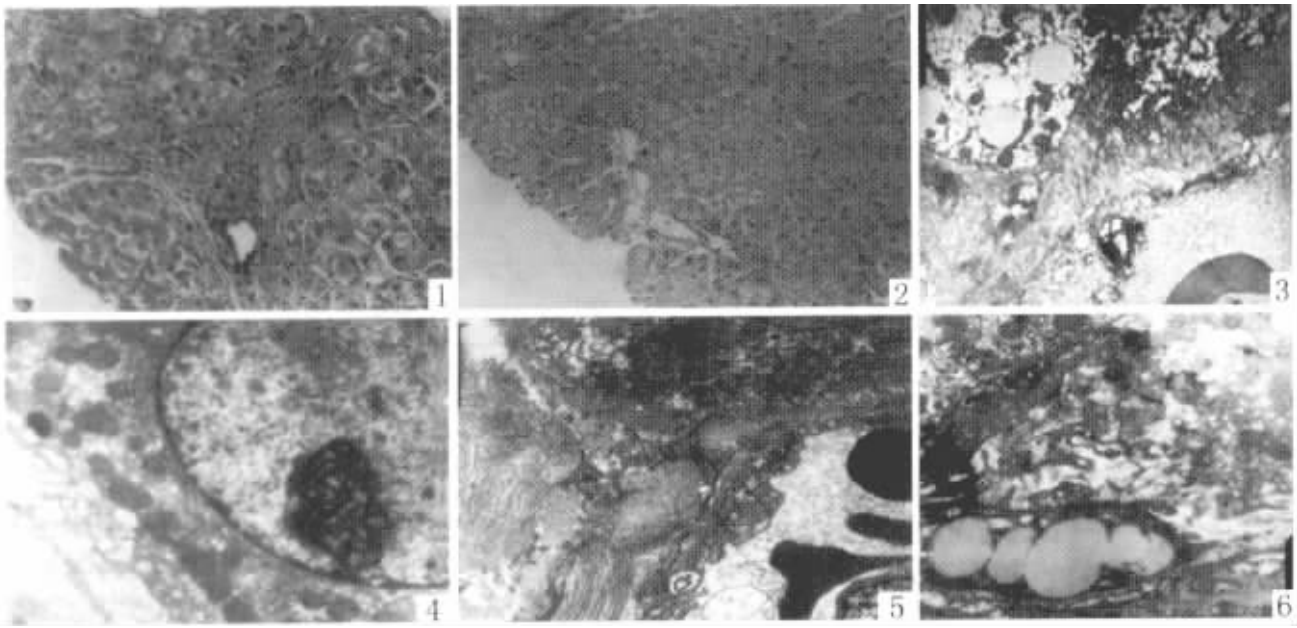

图 1　汇管区周围明显纤维化，伴有碎屑样坏死（第 2 例治疗前，×40）；**图 2**　汇管区周围纤维化明显减轻（第 2 例治疗后，×40）；**图 3**　肝细胞脂肪变性，Disse 间隙内大量胶原纤维沉积，肝窦壁下形成基底膜样物（第 1 例治疗前，EM×18000）；**图 4**　Disse 间隙内胶原纤维沉积明显减少（第 1 例治疗后，EM×18000）；**图 5**　Disse 间隙内及窦周围充满胶原纤维（第 2 例治疗前，EM×18000）；**图 6**　Disse 间隙内及肝窦周围胶原纤维沉积明显减轻，并在 Disse 间隙内见到一个静止状态的肝星状细胞（第 2 例治疗后，EM×22000）

显脂肪变性肝细胞之间见纤维间隔，且有纤维束伸入肝细胞内，Disse 腔内及肝窦周围充满胶原纤维，治疗后较少见肝细胞变性坏死，肝细胞间纤维间隔大多消失，Disse 腔内及肝窦周围纤维化明显减轻，并在 Disse 腔内见到一个静止状态的 HSC。2 例患者治疗前肝组织 α-SMA 免疫组织化学染色均见到 α-SMA 阳性 HSC，治疗后 α-SMA 阳性的细胞显著减少。见图 1～6。

4　副反应　未见明显不良反应。

讨　论

中医学理论认为邪毒内侵是慢性肝病的主要原因，但不管其邪毒性质如何，血瘀是其病理产物。有研究发现，肝纤维化与肝血瘀阻之间存在着本质的联系，肝纤维化的中医本质即肝血瘀阻，两者在慢性肝炎发展至肝硬化过程中起着枢纽的作用[2]。复方桃仁软肝胶囊是在血府逐瘀汤基础上进行加减而成，而血府逐瘀汤是治疗血瘀证有代表性的方剂，据报道，它对 CCl_4 诱导的鼠肝纤维化模型，具有明显抑制Ⅰ、Ⅲ型胶原沉积的作用[5]。本方选用桃仁、赤芍活血祛瘀，当归养血和血而不伤血，丹参、　虫逐瘀散结，柴胡疏肝理气，黄芪益气固表，冬虫夏草和桃仁兼有补肾作用。现代药理研究表明，桃仁、丹参、黄芪、柴胡、当归、冬虫夏草均有一定的抗肝纤维化作用[6]。

ECM 在肝内异常沉积是肝纤维化的主要病理学特征，各种 ECM 或其代谢产物血清学水平的检测可用于反映肝纤维化程度。本研究中采用了 HA、Ⅳ-C、LN 3 项血清学指标。HA 是由间质细胞合成的一种最简单的糖胺多糖，目前已被普遍认为是反映肝纤维化改变的一项敏感指标。有学者发现，血清 HA 随肝纤维化进展而增加，即 HA 的上升幅度与纤维化程度密切相关，与其他一些肝功能指标相比，HA 更具有诊断价值[7]。对 130 例慢性丙型肝炎的研究表明，血清 HA 对诊断肝纤维化的敏感性和特异性分别为 85％和 88％，并且 HA 与炎症分级无关[8]。Ⅳ-C 或 LN 也是常用的诊断指标之一，它们都是基底膜的重要成分，Ⅳ-C 异常沉积与肝窦毛细血管化或肝窦周围纤维化有关[9]。而多数认为 LN 也可反映肝窦毛细血管化改

万方数据

变[10,11]。本结果显示，复方桃仁软肝胶囊治疗慢性肝炎肝纤维化，血清肝纤维化 3 项指标均显著下降，而对照组仅有 HA 下降，并且治疗后两组比较，治疗组 3 项指标均显著低于对照组。

慢性肝病不同病理分期门静脉系统血流动力学的改变也正逐渐得到重视，有发现不同纤维化程度从 S_1 至 S_4 期门静脉内径渐增宽、血流速度渐减慢而血流量渐增多[12]。因此，本研究中采用门静脉血流动力学的 3 个参数作为评价肝纤维化的一项指标，治疗组治疗后上述参数均明显改善，并且两组治疗后比较，差异也有显著性。

本研究中有 2 例在复方桃仁软肝胶囊治疗前后进行肝脏穿刺，光镜及电镜均显示肝脏炎症明显减轻，肝组织纤维化程度显著下降，α-SMA 免疫组织化学染色也显示 α-SMA 阳性 HSC 数目显著减少。这表明了复方桃仁软肝胶囊可抗肝细胞变性坏死、促进 ECM 降解、抑制 ECM 分泌细胞（主要为 HSC）的增殖、活化。

综上所述，复方桃仁软肝胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化患者具有一定的抗肝纤维化作用。

参 考 文 献

1. 刘 平. 肝纤维化防治. 中华肝脏病杂志 2000；8(4)：242.
2. 唐智敏，茹清静，张振鄂，等. 肝血瘀阻与肝纤维化关系的临床研究. 中国中西医结合杂志 1997；17(2)：81.
3. 病毒性肝炎防治方案（试行）. 中华内科杂志 1995；34(11)：788－791.
4. 病毒性肝炎病理组织诊断标准. 中华病理学杂志 1996；25(2)：122－123.
5. 宋家武，李绍白. 血府逐瘀汤分解方抗肝纤维化作用的研究. 中西医结合肝病杂志 1995；5(2)：23－25.
6. 程明亮，刘三都. 肝纤维化的基础研究和临床. 北京：人民卫生出版社，1996：231－249.
7. Murawaki Y，Ikuta Y，Koda M，et al. Clinical significance of serum hyaluronam in patients with chronic viral liver disease. J Gastro-enterol Hepatol 1996；11：459－465.
8. Wong VS，Hughes V，Trull A，et al. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus. J Viral Hepat 1998；5：187－192.
9. Gulubora M，Popov A. Electron microscopic investigation on Ito cells and Disse′s space in patients with extrahepatic cholestatsis. Immunohistochemistry of collagen type Ⅳ and fibronectin in hepatic sinusoids. Gen Diagn Pathol 1996；141：187－192.
10. Tsutsumi M，Urashima S，Matsuda Y，et al. Changes in type Ⅳ collagen content in livers of patients with alcoholic liver disease. Hepatology 1993；17：820－827.
11. Fabris P，Marranconi F，Bozzola L，et al. Fibrogenesis serum markers in patients with chronic hepatitis C treated with alpha-IFN. J Gastroenterol 1999；34：345－350.
12. 苗士奎. 门静脉血流动力学和血清 HA、PCⅢ检测对肝纤维化的临床病理研究. 中华肝脏病杂志 2000；8(5)：311.

（收稿：2001－12－31 修回：2002－05－29）

《中药新药与临床药理》2003 年征订启事

《中药新药与临床药理》杂志是由国家药品监督管理局主管、广州中医药大学主办的学术性期刊，2002 年起被列为国家科技部中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊）。主要报道中药新药和临床药理的研究成果和进展，为中药的科研、生产、应用及管理部门提供参考和交流。栏目有论坛、临床研究、临床应用、药效与毒理学研究、质量分析研究、工艺研究、中药指纹图谱、不良反应与合理用药、新药介绍、药政信息、学术争鸣、专题笔谈、综述、论著摘要等。欢迎订阅，欢迎投稿。

本刊为双月刊，大 16 开，72 页，定价 10 元，全年 60 元。欢迎到当地邮局订阅，邮发代号：46－210，国外代号：BM4647。订阅不便及错过订阅时间者可直接汇款到本刊编辑部补购。

地址：广州市机场路 12 号《中药新药与临床药理》编辑部；

电话：020－36590367，020－86591233 转 2483；

E-mail：zyxylc@publicl.guangzhou.gd.cn；zyxylc@163.net。

《浙江中西医结合杂志》2003 年征订启事

《浙江中西医结合杂志》系由浙江省卫生厅主管，浙江省中西医结合学会、浙江省中西医结合医院主办的中西医结合综合性学术性期刊。自 1991 年创刊以来，坚持贯彻党的中医政策及中西医结合方针，以中西医结合为主，实用为主，面向临床，面向基层。本刊设有讲座、医学论著、临床研究、实验研究、学术探讨、经验交流、病例报道、基层园地、综述、中西医结合护理等栏目。

本刊为大 16 开本，66 页，月刊。国内外公开发行，国际刊号：ISSN1005－4561，国内刊号：CN33－1177/R，国内邮发代号 32－112。

本刊地址：浙江省杭州市环城东路 38 号《浙江中西医结合杂志》编辑部 邮编：310003 电话：0571－85186042－350。

万方数据