

· 临床论著 ·

清肝活血方治疗酒精性肝病的临床研究

季 光¹ 王育群¹ 曹承楼² 姜鲁峰³ 张 玮¹ 邢练军¹ 王 奕¹

摘要 目的:研究清肝活血方治疗酒精性肝病的临床疗效。方法:采用多中心、随机、对照的方法,将 120 例酒精性肝病患者分为清肝活血方组(60 例,口服清肝活血方)、小柴胡冲剂组(30 例,口服小柴胡汤冲剂)、一般治疗组(30 例,口服肝泰乐、维生素 C),观察各组患者症状、体征、肝功能、血脂、肝纤维化标志物、细胞因子、脂质过氧化物、B 超等的改善情况。结果:清肝活血方组总体疗效,食欲减退、恶心、呕吐、黄疸的改善情况优于其他两组,丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)的降低优于其他两组($P<0.01$), γ -谷氨酰转转移酶(GGT)、极低密度脂蛋白(VLDL)的降低优于一般治疗组($P<0.01$)。清肝活血方并可降低肝纤维化标志物、细胞因子水平,抗肝脏脂质过氧化损伤,较明显改善脂肪肝程度。结论:清肝活血方对酒精性肝病有明显治疗作用,而抗脂质过氧化、稳定肝细胞膜、纠正肝内脂质代谢紊乱、调节免疫功能、抗肝纤维化、促进酒精在肝内代谢的作用可能是其作用机理。

关键词 酒精性肝病 清肝活血方 肝纤维化 脂质过氧化 细胞因子

Clinical Study on Treatment of Alcoholic Liver Disease by Qinggan Huoxue Recipe JI Guang, WANG Yu-qun, CAO Cheng-lou, et al *Department of Hepatology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai (200032)*

Objective: To study the effect of Qinggan Huoxue recipe (QGHXR) in treating alcoholic liver disease (ALD). **Methods:** By adopting the multi-centered, randomized and controlled method, the patients were divided into the QGHXR group (60 patients) treated orally by QGHXR, the XCHG group (30 patients) treated orally by Xiaochaihu granule and the control group (30 patients) treated orally by conventional therapy such as glucuro lactone, vitamin C. The changes in symptoms, signs, liver function, blood lipid, liver fibrosis markers, cytokines, lipid superoxidation parameters and B-ultrasonographic figure after treatment of the two groups were observed. **Results:** The total therapeutic efficacy of QGHXR, improvements in anorexia, nausea, vomiting and jaundice as well as effect in reducing blood levels of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and triglyceride (TG) were superior in the QGHXR group to those in the other two groups ($P<0.01$), and the effect in decreasing gamma-glutamyl transferase (GGT) and very low-density lipoprotein (VLDL) in the QGHXR group was more significant than that in the control group ($P<0.01$). QGHXR also showed effects in lowering levels of liver fibrosis markers and cytokines, alleviating the anti-lipid superoxidation damage in liver, and could markedly improve the degree of fatty liver. **Conclusion:** QGHXR shows obvious therapeutic effect in treating ALD, the mechanism could possibly be related with its effects in antagonizing lipid superoxidation, stabilizing hepatic cell membrane, adjusting the lipid metabolic disturbance of liver, regulating immune function, anti-liver fibrosis and promoting the intrahepatic metabolism of alcohol.

Key words alcoholic liver disease, Qinggan Huoxue recipe, liver fibrosis, lipid superoxidation, cytokine

酗酒在各国已成为严重的社会问题,美国每年

大约花费 450 亿美元处理酗酒及其相关问题。1996 年的流行病学资料表明,我国 12 亿人口中约有酒民 3 亿,东北地区酒精性肝病(alcoholic liver disease, ADL)的发病率在肝病患者中高达 20%^[1]。积极开展有效中药防治酒精性肝病的临床研究,成为肝病领域面临的新课题。我们根据 ALD 患者“湿热与瘀血为患”的病机特

基金项目:上海市青年科技启明星资助计划(No. 99QB14004)

作者单位:1. 上海中医药大学附属龙华医院肝病科(上海 200032);

2. 安徽中医学院第一附属医院内科;3. 安徽东至中医院内科

通讯作者:季 光, Tel: 021-64385700 转 6201, E-mail: jiliver@

sina.com 万方数据

点,自拟清肝活血方治疗取得较好疗效,报告如下。

资料与方法

1 病例来源 1997 年 10 月—2001 年 12 月在上海中医药大学附属龙华医院、蚌埠医学院附属医院和安徽省东至中医院就医的本病门诊与住院患者 120 例。依据随机数字表按 2:1:1 比例分为 3 组,其中清肝活血方组 60 例,小柴胡冲剂组 30 例,一般治疗组 30 例。清肝活血方组男 56 例,女 4 例,年龄 23~80 岁,平均(42.35±12.91)岁;饮酒量(折合乙醇量)50~350g/d,平均(123.57±50.52)g/d;临床诊断脂肪肝 44 例,肝炎 4 例,肝硬化 12 例;饮酒年限 5~42 年,平均(13.37±3.73)年。小柴胡冲剂组男 28 例,女 2 例;年龄 25~76 岁,平均(44.98±15.23)岁;饮酒量 50~400g/d,平均(125.14±53.48)g/d;临床诊断脂肪肝 18 例,肝炎 2 例,肝硬化 10 例;饮酒年限 5~37 年,平均(17.67±10.00)年。一般治疗组男 28 例,女 2 例;年龄 22~79 岁,平均(40.18±13.56)岁;饮酒量 50~400g/d,平均(126.66±45.38)g/d;临床诊断脂肪肝 24 例,肝炎 2 例,肝硬化 4 例;饮酒年限 5~39 年,平均(15.13±8.01)年。各组性别、年龄、饮酒量、饮酒年限、临床诊断均无统计学差异,具有可比性。

2 诊断标准 国内目前尚无统一的诊断标准,参考有关文献^[2]制定标准如下:(1)饮酒量≥40g/d;(2)连续饮酒年限≥5 年;(3)血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转氨酶(GGT)4 项中有 2 项以上指标升高;(4)经 B 超或 CT 证实有脂肪肝、肝硬化或慢性肝脏损害;(5)排除合并其他肝病。

3 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)配合治疗方案,病例观察期间未使用其他药物;(3)能坚持 1 个疗程(3 个月)的治疗,并完成主要观察指标;(4)治疗期间戒酒。

4 排除标准 (1)合并乙、丙型肝炎等其他肝脏病患者;(2)治疗期间复发饮酒者;(3)同时使用了其他治疗方案者;(5)未完成随访或因其他原因退出治疗者。

5 给药方法 清肝活血方组给予清肝活血方(由柴胡 9g 黄芩 9g 丹参 15g 鳖甲 9g 葛根 15g 组成,由我院制剂室统一煎煮,真空包装,1 剂药煎取 300ml,每袋 150ml),每天 2 次口服;小柴胡冲剂组,口服小柴胡冲剂(苏州滋露制药有限公司生产)10g,每天 3 次;一般治疗组,肝泰乐 0.2g,维生素 C 0.2g,每天 3 次口服。3 组均以 3 个月为 1 个疗程。

6 观察指标 治疗前后观察症状、体征、肝功

能、血脂、肝纤维化标志物、细胞因子脂质过氧化及 B 超变化。

7 统计学分析 计量资料采用方差分析,半定量等级计数资料采用 Ridit 分析,所有资料统计、分析采用 Microsoft 公司的 Office 2000/Access 2000、Excel 2000 软件包完成。

结 果

1 疗效标准 临床治愈:临床症状消失,肝功能恢复正常;显效:临床症状基本消失,肝功能明显恢复,ALT、AST 达正常;有效:临床症状改善,肝功能 ALT、AST 下降 50% 以上;无效:临床症状无缓解或加重,肝功能未恢复或加重。

2 各组患者总体疗效比较 清肝活血方组临床治愈 17 例,显效 25 例,有效 15 例,无效 3 例,总有效率 95.0%;小柴胡冲剂组临床治愈 5 例,显效 9 例,有效 12 例,无效 4 例,总有效率 86.7%;一般治疗组临床治愈 3 例,显效 10 例,有效 13 例,无效 4 例,总有效率 86.7%。清肝活血方治疗组总体疗效明显优于小柴胡冲剂组($\chi^2=4.39, P<0.05$)及一般治疗组($\chi^2=4.61, P<0.05$)。

3 各组患者症状与体征的改善情况比较 见表 1。清肝活血方组对食欲减退、恶心、呕吐、乏力和上腹不适、疼痛等症状均有改善,食欲减退、恶心、呕吐、黄疸的改善优于其他两组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组腹水、下肢浮肿治疗前构成比不同,缺乏可比性。

表 1 各组患者症状、体征的改善情况比较 (例)

组别	例数	食欲减退	恶心	呕吐	乏力	上腹不适、疼痛	黄疸
清肝活血方	60	60	46	60	54	16	8
治后		10**△△▲▲	0**△△▲▲	23**	5**	0**△△▲▲	0*△▲
小柴胡冲剂	30	26	20	26	22	15	4
治后		22	16	24	10*	6*▲▲	2
一般治疗	30	30	26	28	16	11	5
治后		28	10**	26	10	8	2

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与小柴胡冲剂组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与一般治疗组治疗后比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

4 各组患者治疗前后肝功能及血脂比较 见表 2。各组治疗前 ALT、AST、GGT 均升高,其中 AST 比 ALT 升高更多,治疗后均明显下降($P<0.01$)。清肝活血方组 ALT、AST 改善情况优于其他两组($P<0.01$)。GGT 改善优于一般治疗组($P<0.01$)。清肝活血方组治疗后较治疗前甘油三酯(TG)、极低密度脂蛋白(VLDL)均有显著降低,其中 TG 的降低优于其他两组($P<0.01$)。VLDL 的降低优于一般治疗组($P<0.01$)。各组总胆固醇(TCH)治疗后均有升

表 2 各组患者治疗前后肝功能及血脂测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT		AST		GGT		VLDL		TG		TCH	
		(U/L)		(U/L)		(U/L)		(mmol/L)		(mmol/L)		(mmol/L)	
清肝活血方	60	治前	112.59±46.23	156.28±54.23	189.48±47.18	2.14±0.80	4.14±0.91	0.35±0.10					
		治后	31.48±7.15*△▲▲	45.18±9.81*△▲▲	55.74±19.65*▲▲	1.14±0.22**△▲▲	4.37±1.02**	0.28±0.04**▲▲					
小柴胡冲剂	30	治前	120.10±53.24	154.27±52.45	184.48±38.72	2.41±0.63	4.16±0.99	0.31±0.10					
		治后	65.25±19.33*	86.47±19.05*▲	69.71±33.11*	2.01±0.39**	4.68±1.09*	0.24±0.08▲					
一般治疗	30	治前	117.67±78.18	151.33±65.24	177.61±29.38	2.16±0.41	4.14±1.21	0.35±0.06					
		治后	71.47±28.56*	72.20±25.95*	98.18±26.98*	1.91±0.48*	5.11±1.25*	0.33±0.09**					

注 :与本组治疗前比较 ,* $P<0.01$;与小柴胡冲剂组治疗后比较 ,△ $P<0.01$;与一般治疗组治疗后比较 ,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

表 3 各组患者治疗前后肝纤维化标志物变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		LN($\mu\text{g/L}$)	PⅢP($\mu\text{g/L}$)	HA($\mu\text{g/L}$)	CollⅣ(ng/L)
清肝活血方	60	治前	123.25 $\pm$ 214.68	23.63 $\pm$ 34.37	392.54 $\pm$ 439.18	78.91 $\pm$ 64.55
		治后	85.98 $\pm$ 154.51	14.34 $\pm$ 20.58	235.31 $\pm$ 354.22	68.78 $\pm$ 59.14
		差值	37.27 $\pm$ 12.48 ** $\triangle\triangle$	9.29 $\pm$ 4.33 ** $\triangle\triangle$	157.23 $\pm$ 70.1 ** $\triangle\triangle$	10.13 $\pm$ 2.67 * $\triangle$
小柴胡冲剂	30	治前	145.63 $\pm$ 107.53	27.71 $\pm$ 32.14	366.37 $\pm$ 531.26	74.32 $\pm$ 69.86
		治后	128.35 $\pm$ 137.91	24.49 $\pm$ 25.48	278.43 $\pm$ 351.21	67.71 $\pm$ 64.33
		差值	17.28 $\pm$ 5.14	3.22 $\pm$ 1.01 *	87.94 $\pm$ 78.65	6.61 $\pm$ 3.44
一般治疗	30	治前	136.54 $\pm$ 99.17	25.66 $\pm$ 31.52	344.58 $\pm$ 294.37	81.47 $\pm$ 96.41
		治后	115.22 $\pm$ 87.28	24.72 $\pm$ 28.49	241.14 $\pm$ 301.46	74.92 $\pm$ 101.24
		差值	21.32 $\pm$ 8.04	0.94 $\pm$ 0.26	103.44 $\pm$ 87.28	6.55 $\pm$ 3.38

注 :与小柴胡冲剂组差值比较 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与一般治疗组差值比较 ,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 4 各组患者治疗前后细胞因子及脂过氧化变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF(μg/L)	TGF-α(ng/L)	MDA(nmol/g)	SOD(U/g)	
清肝活血方	60	治前	289.17±301.52	121.43±149.38	7.98±10.13	13.68±15.94	19.54±23.18	58.62±64.93
		治后	224.84±235.19	91.40±122.33	5.59±9.64	8.79±9.78	10.05±14.73	138.08±119.39
		差值	64.33±13.11 ^{△△}	30.03±11.61* ^{△△}	2.39±0.31* ^{△△}	4.89±2.51	9.49±10.84	79.46±15.49* [△]
小柴胡冲剂	30	治前	265.32±218.63	114.69±154.77	8.17±9.58	11.29±13.28	17.66±20.32	60.49±69.74
		治后	199.95±204.53	95.85±124.54	6.38±7.84	6.41±9.84	9.15±12.18	95.96±122.64
		差值	65.37±15.37 ^{△△}	18.84±10.11 [△]	1.79±0.84	4.88±2.13	8.51±5.94	35.47±25.24
一般治疗	30	治前	273.28±209.33	117.63±164.52	7.63±5.49	12.66±14.55	19.28±20.59	55.19±65.38
		治后	221.90±215.47	105.34±98.98	6.27±8.21	7.25±8.92	10.49±13.62	89.99±109.82
		差值	51.38±20.04	12.29±2.34	1.36±0.52	5.41±1.95	8.79±7.93	34.80±26.35

注 :小柴胡冲剂组差值比较 ,* $P<0.01$;与一般治疗组差值比较 ,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,但组间比较差异无显著性。

表 5 各组患者超声影像学的改善情况比较 (例)

组别		总例数	正常	轻度脂肪肝	中度脂肪肝	重度脂肪肝
清肝活血方	治前	44	0	6	32	6
	治后	33*△	7	11	21	1
小柴胡冲剂	治前	18	0	2	14	2
	治后	16	2	3	12	1
一般治疗	治前	24	0	6	15	3
	治后	22	2	9	11	2

注 :与小柴胡冲剂组治疗后比较 ,* $P<0.05$;与一般治疗组治疗后比较 ,△ $P<0.05$

5 各组患者治疗前后肝纤维化标志物的变化比较 见表 3。肝纤维化标志物层粘蛋白(LN)Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)透明质酸(HA)Ⅳ型胶原纤维(ColⅣ)各组治疗后均有一定的降低 ,但差异无显著性 ,而其治疗前后的差值清肝活血方组与其他两组比较差异均有显著性 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 5。各组 B 超诊断治疗前后无明显差异 ,但比较各组对脂肪肝的改善作用 ,清肝活血方组显著优于小柴胡冲剂及一般治疗组 (均 $P<0.05$)。

6 各组患者治疗前后细胞因子及脂质过氧化变化比较 见表 4。各组治疗后较治疗前 IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-α、MDA 均有降低 ,SOD 活力均有升高 ,但差异无显著性 ;而清肝活血方组 IL-6、TNF-α、SOD 治疗前后的差值与其他两组比较差异有显著性 ($P<0.01$) ,IL-1 治疗前后差值与一般治疗组比较差异有显著性 ($P<0.01$) ,TGF-α、MDA 各组之间的变化无明显差异。

8 部分病例的肝组织学检查结果 120 例患者中共有 11 例接受 14 次肝组织学检查 ,其中治疗前 11 例次 ,治疗后 3 例次 ,清肝活血方治疗组 9 例 12 例次 ,小柴胡冲剂组 2 例 2 例次 ;11 例患者中病理诊断肝硬化 7 例、脂肪肝 3 例、肝炎 1 例 ,结论均与临床诊断符

7 各组患者超声影像学的改善情况比较 见

合。治疗后接受肝组织学检查 3 例, 1 例肝硬化患者为小结节性, 符合酒精性肝硬化的组织学特点, 纤维化程度Ⅳ级, 治疗后纤维化程度Ⅲ级, 有一定改善; 2 例脂肪肝患者均为重度脂肪肝, 治疗后 1 例为中度、1 例为轻度, 有较明显改善。

讨 论

酒精性肝病指酒精性脂肪肝、酒精性肝炎及酒精性肝硬化等连续性肝损害。在治疗上, 戒酒是治疗的根本原则, 戒酒后酒精性脂肪肝可于数周至数月内消失, 酒精性肝炎在临床、病理上可明显改善, 伴有凝血酶原活动度降低或腹水时病情可反复, 但最终仍可缓解; 高热量饮食可减少酒精性肝炎病死率^[3], 已证明糖皮质激素无效, 其他药物如丙基硫脲嘧啶、胰岛素及胰高血糖素、氧自由基清除剂、聚烯磷脂酰胆碱、S-腺苷蛋氨酸等药物多在实验室或临床试验阶段^[4]。

我们根据酒精性肝病发病过程中湿热与瘀血为患的病理症结, 积累多年经验, 并参考国内外关于小柴胡汤成功治疗酒精性肝病的基础上, 针对小柴胡汤长于疏肝和胃, 乏于活血功效, 而以清肝利湿、活血散结为法, 拟定清肝活血方。方中首用柴胡、黄芩清肝利湿, 共为君药。臣药选用丹参、鳖甲, 活血化瘀, 软坚散结。方中佐药葛根, 解肌退热, 生津止渴, 升发清阳。全方清肝、活血并用, 切中酒精性肝病病机特点。

肝细胞内的转氨酶可透过肝细胞膜到肝窦状隙, 进入血液, 肝细胞膜损伤通透性增加时, 血内转氨酶活性升高, 在一定程度反映了肝细胞损害的坏死程度。酒精性肝病, 由于乙醇对吡哆醇代谢的影响, 导致吡哆醇缺乏, 使血清 ALT 及 SAT 升高, ALT 活性比 AST 更低下, 因此酒精性肝病患者 AST 比 ALT 升高更甚。本研究各组治疗前显示类似改变, 而清肝活血方对 ALT、AST 均有明显改善作用, 优于对照组, 显示该方有稳定肝细胞膜作用。乙醇可抑制中链脂肪酸的氧化, 诱导肝内甘油三酯合成, 同时增加外周脂肪动员而被肝脏摄取利用, 肝脏合成 VLDL 的增加导致高脂血症, 血中 TG、VLDL 升高。肝内甘油三酯的蓄积可导致脂肪肝^[5], 清肝活血方对 TG、VLDL 均有降低作用, 从而拮抗肝细胞脂肪变。酒精性肝病时 HA、LN 均增高, 临床研究显示清肝活血方对 HA、PⅢP、LN 的改善作用优于对照组, 揭示该方有良好抗肝纤维化作用, 可能是该方保护肝细胞、抗炎、调节免疫的综合效应。

临床研究提示清肝活血方对 ALD 患者有明显治疗作用, 尤其是对食欲减退、恶心、呕吐、黄疸及 ALT、万方数据

AST、TG 的改善作用及总体疗效优于一般疗法和小柴胡冲剂。可以认为清肝活血方是治疗酒精性肝病, 尤其是酒精性脂肪肝、早期酒精性肝硬化的有效方剂, 并且得到部分组织学依据的证实。

综合国内对酒精性肝病的研究现状, 目前中医中药治疗酒精性肝病临床研究缺乏科学设计、合理对照及大宗病例的前瞻性研究和现代医学检测手段(生化、免疫、B 超, 甚至肝活检等), 还不能明确诊断酒精性肝病所处阶段。进一步的研究需从以下 3 个方面入手。

(1) 国内对酒精性肝病的研究刚刚起步, 临床诊疗标准需进一步统一、规范, 中医辨证分型也有待规范化。可通过开展大规模的流行病学调查, 探索酒精性肝病的发病特点、证型变化及演变规律, 以制定出符合中医辨证论治规律的规范化证型诊断标准。(2) 临床研究尚缺乏可靠敏感的判定指标, 而临床肝穿检查具有一定的创伤性, 难以广泛开展, 故迫切需要建立无创性检测方法, 规范诊断与疗效判定。(3) 很多临床研究没有遵循随机分组等原则, 所以应严谨、科学、合理地开展大样本的临床研究, 设立相应空白对照组, 其意义可能比西药对照组更为重要, 能充分考虑中医辨证分型与总体疗效的关系。

参 考 文 献

- 1 叶永安, 田德录. 中医药治疗酒精性肝病研究思路探讨. 中国中医药信息杂志 1996; 3(11): 12—13.
Ye YA, Tian DL. Exploration on the study train of thoughts on alcoholic hepatitis treated by traditional Chinese medicinal herbs. Chin J Inform Tradit Chin Med 1996; 3(11): 12—13.
- 2 张道明, 王远新, 戴希珍, 等. 酒精性肝病的临床与病理. 中华消化杂志 1993; 13(3): 132—134.
Zhang DM, Wang YX, Dai XZ, et al. Clinics and pathology of alcoholic hepatitis. Chin J Digest 1993; 13(3): 132—134.
- 3 张尚文. 高热量饮食减少酒精性肝炎病死率. 国外医学情报 1994; 15(12): 6—8.
Zhang SW. To lower the mortality of alcoholic hepatitis by high calorie diet. Foreign Med Inform 1994; 15(12): 6—8.
- 4 Li J, Kim DI, Leo MA, et al. Polyunsaturated lecithin prevents acetalehyde mediated hepatic collagen accumulation by simulating collagenase activity in cultured lipocytes. Hepatol 1992; 35(15): 373—380.
- 5 吴东方, 张宏泉, 周本宏, 等. 阿魏酸钠抗肝脂质过氧化作用机制探讨. 中国中药杂志 1996; 21(5): 297.
Wu DF, Zhang HQ, Zhou BH, et al. Exploration on the mechanism of sodium ferulate in anti-lipid peroxidation in liver. Chin J Chin Materia Med 1996; 21(5): 297.

(收稿 2003-10-15 修回 2003-10-22)