

不同剂量丹参注射液抗肝纤维化临床研究

余世锋¹ 黄贤樟¹ 童光东²

摘要 目的 探讨何种剂量丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可取得最佳疗效。方法 选用诊断为慢性乙型肝炎肝纤维化且中医辨证为血瘀阻络证的患者 64 例,采用抽签法随机分为丹参高、中、低剂量治疗组及对照组。各组均给予中药膈下逐瘀汤加减。丹参高、中、低剂量组分别加丹参注射液 24ml、16ml、8ml 静脉滴注治疗。45 天为 1 个疗程,观察各组治疗前后的临床症状、体征、肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、肝纤维化指标:Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ⅣC)、透明质酸(HA)。结果 高、中、低剂量丹参注射液均有改善临床症状,降低 ALT、AST 的作用,并有显著降低 HA、PCⅢ、ⅣC 的作用。其中高剂量组的疗效优于中、低剂量组(均 $P < 0.05$),而中、低剂量组两者之间差异无显著性。结论 丹参高剂量组防治肝纤维化的作用优于中、低剂量组。

关键词 肝纤维化 丹参注射液 剂量

Clinical Study on Treatment of Liver Fibrosis by Different Dosages of Salvia Injection SHE Shi-feng, HUANG Xian-zhang, TONG Guang-dong *First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510406)*

Objective : To find the optimal dosage of Salvia injection in treating chronic hepatitis B caused liver fibrosis.

Methods : Sixty-four patients, whose diagnosis was confirmed as chronic hepatitis B caused liver fibrosis and differentiated by TCM typing as blood stasis blocking Collaterals type, were selected and randomly divided by lottery method into the large, middle and small dose of SI treated groups and the control group. All the patients were treated with modified Gexia Zhuyu Decoction, to the patients in the SI groups, 24 ml, 16 ml and 8 ml of SI were additionally administered by intravenous dripping respectively. The therapeutic course was 45 days. The clinical symptoms and signs; liver functional indexes as alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and albumin (ALB); and liver fibrosis indexes as procollagen type Ⅲ (PC-Ⅲ), collagen type Ⅳ (C-Ⅳ) and hyaluronic acid (HA), were measured before and after treatment. **Results** : Different dosages of SI all could improve the clinical symptoms, and lower levels of ALT, AST, HA, PC-Ⅲ and C-Ⅳ. Treatment of large dosage SI showed the best efficacy, superior to that of middle and small dosage SI, but no significant difference was found between the efficacy of the latter two. **Conclusion** : Anti-liver fibrosis effect of large dosage SI is better than that of middle or small dosage SI.

Key words liver fibrosis, Salvia Injection, dosage

目前中医药治疗肝纤维化的实验研究中以对丹参的研究为多,研究结果所发现的抗肝纤维化的作用亦以丹参较为全面,而且临床研究也是以丹参的应用最为常见,其疗效较为肯定,但缺乏对丹参用量与临床疗效关系方面的研究。本研究以不同剂量丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的患者,观察其抗肝纤维化的作用及进行各剂量间疗效的比较。

资料与方法

1 病例来源 2001 年 3 月—2002 年 3 月广州中医药大学第一附属医院二内科、深圳市中医院传染科住院患者及其部分门诊患者,经诊断为慢性乙型肝炎肝纤维化。

2 诊断标准

2.1 所有纳入病例的临床诊断和病原学诊断皆符合 2000 年 9 月西安第 10 次病毒性肝炎和肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准^[1]。

2.2 慢性乙型肝炎肝纤维化西医诊断标准 按文献^[2]标准 (1)慢性肝炎病史 6 个月以上,血清

作者单位:1. 广州中医药大学第一附属医院(广州 510406);2. 深圳市中医院传染科
通讯作者:余世锋, Tel 020-36591363, E-mail: ssf@gzhtcm.edu.cn

HBsAg阳性。(2)肝纤维化指标:①透明质酸(HA)>200μg/L,②Ⅲ型前胶原(PCⅢ)>200μg/L,③Ⅳ型胶原(ⅣC)>120μg/L。(3)影像学多普勒检查符合慢性肝炎形态学改变。(4)症状:肝区痛、乏力、食欲不振、腹胀及恶心等。(5)肝脾肿大,肝病面容。凡具备上述3项者(其中第(1)(2)项必备,但第(2)项中具备任何2项或2项以上异常者即可)可诊断慢性乙型肝炎肝纤维化。

2.3 慢性乙型肝炎肝纤维化中医证型血瘀阻络证诊断标准 主症(1)面色晦暗(2)胁痛,痛处不移;(3)腹胀或胸闷不舒(4)舌质紫暗或有瘀斑、瘀点。次症(1)胁下积聚(2)病程长,久痛不已(3)胁痛以入夜为甚(4)纳差、嗝气(5)脉弦涩。凡具备2项主症,1项次症或1项主症,3项次症者属本证。

3 纳入标准 慢性乙型肝炎肝纤维化、符合中医和西医诊断标准者。

4 排除标准 (1)年龄在18岁以下或65岁以上,孕妇及哺乳期妇女和对本药有明显过敏者。(2)合并心血管、肾及造血系统等严重原发性疾病,精神病患者。(3)肝炎肝硬化失代偿期患者。(4)自身免疫性肝炎。(5)乙型肝炎混合或重叠感染其它病毒性肝炎。(6)合并寄生虫肝病。(7)不符合纳入标准,未按规定用药或服药治疗不满疗程,无法判定疗效或资料不全等,影响疗效或安全性判断者。

5 一般资料 共纳入病例64例,用抽签法随机分为对照组及丹参高、中、低剂量治疗组,其中丹参高剂量组16例,男10例,女6例,年龄20~58岁,平均(38.6±8.51)岁,病程2~9年,平均(5.41±2.45)年;丹参中剂量组14例,男8例,女6例,年龄20~55岁,平均(40.20±7.84)岁,病程2~7年,平均(4.79±1.87)年;丹参低剂量组17例,男11例,女6例,年龄20~60岁,平均(39.1±10.4)岁,病程1.5~8年,平均(4.67±2.03)年;对照组17例,男10例,女7例,年龄22~58岁,平均(39.40±8.47)岁,病程3~8年,平均(5.45±1.35)年;4组患者的性别、年龄、病程等经

统计学处理,差异无显著性($P>0.05$)具有可比性。

6 用药方法 治疗组与对照组均给予中药膈下逐瘀汤加减,兼夹湿热者加茵陈蒿汤加减,兼脾虚者加用六君子汤加减。水煎服,每日1剂,疗程45天。丹参高、中、低剂量组分别静脉滴注丹参注射液(广州永康药业股份有限公司生产,每支2ml相当于丹参3g)24、16、8ml。对照组不予丹参注射液滴注治疗。疗程45天。

7 观察指标 开始治疗及疗程结束时各复查B超、肝功能、肝纤维化指标1次。

7.1 临床症状和体征计分 包括肝区痛、乏力、食欲不振、腹胀、恶心、肝脾肿大、肝病面容。计分标准见表1。

7.2 肝功能指标(ALT、AST、ALB)测定 采用奥林巴斯600型全自动生化分析仪检测;肝纤维化指标(Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ⅣC)、透明质酸(HA))测定:用上海原子核研究所日环仪器一厂生产的SN-695型智能放免仪,按放免试剂盒的说明操作,试剂盒由上海海军医学研究所生物技术中心提供。

8 统计学方法 用SPSS 10.0统计软件分析数据,每组治疗前后疗效的比较以配对t检验,各组间的两两比较用方差分析。

结 果

1 疗效判定标准 显效:中医症状、体征积分值治疗后较治疗前下降≥60%;有效:中医症状、体征积分值治疗后较治疗前下降30%~59%;无效:未达到有效标准。

2 各组疗效比较 丹参高剂量组16例,显效10例(62.50%),有效3例(18.75%),无效3例(18.75%)。丹参中剂量组14例,显效5例(35.71%),有效6例(42.86%),无效3例(21.43%)。丹参低剂量组17例,显效6例(35.29%),有效5例(29.41%),无效6例(35.29%)。对照组17例,显效5例(29.41%),有效6例(35.29%),无效6例(35.30%)。

表1 中医症状、体征量化计分标准(无该症状则该症状计分为0)

积分	胁痛	乏力	纳差	腹胀	胁下痞块	口干苦	舌质	脉象
1	偶而胁痛,0.5h内缓解	易疲劳,可胜任工作	食量不减,但觉乏味	偶有,食后不足0.5h	质软	偶有,食后不足0.5h内缓解	色稍暗	平
2	胁痛每日0.5~2h	四肢乏力,不耐持久工作	食量减少1/3以下	食后腹胀达0.5~1h	质硬如鼻	偶有,持续1~2h	色暗红,有瘀点及瘀斑	微弦
3	胁痛每日2~4h	身体疲倦,不耐重工作	食量减少1/3~1/2	食后腹胀达1~2h	质硬如额	每日晨起口干苦,持续1~2h	色紫暗,有瘀点及瘀斑	弦
4	胁痛难忍,每日超过4h	精神不振,不胜任工作	食量减少1/2以上	整日腕腹胀满不适	质硬如额,按之疼痛	整日觉口干苦	色青紫	弦涩

3 各组治疗前后中医症状和体征积分值比较见表 2。各组治疗前积分值比较差异无显著性。各组治疗后较治疗前积分值均有显著下降($P < 0.05$),且丹参高剂量组积分值降低,明显优于丹参中剂量组、丹参低剂量组和对照组($P < 0.05$),丹参中剂量组、丹参低剂量组和对照组比较差异无显著性。

表 2 各组治疗前后中医症状和体征积分比较 (分 $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	中医症状、体征积分值	
丹参高剂量	16	治前	24.50 ± 4.89
		治后	9.06 ± 4.58*
丹参中剂量	14	治前	24.50 ± 5.33
		治后	13.92 ± 6.29*△
丹参低剂量	17	治前	24.29 ± 5.11
		治后	14.52 ± 5.89*△
对照	17	治前	24.29 ± 5.12
		治后	15.76 ± 5.84*△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与丹参高剂量组治疗后比较,△ $P < 0.05$

4 各组治疗前后肝功能检测结果比较 见表 3。各组治疗前肝功能比较差异无显著性。治疗后较治疗前 ALT 和 AST 均有显著下降($P < 0.05$),ALB 有上升趋势,但无统计学意义。丹参高剂量组在降 ALT 和 AST 方面,明显优于丹参低剂量组($P < 0.05$),与丹参中剂量组比较差异无显著性;丹参中、低剂量组和对照组在降 ALT 和 AST 方面差异也无显著性。各组均有提高 ALB 的作用,但自身治疗前后及治疗后各组间比较差异无显著性。

表 3 各组治疗前后肝功能检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	
丹参高剂量	16	治前	218.4 ± 101.9	184.3 ± 82.8	40.26 ± 5.17
		治后	42.9 ± 25.6*	44.5 ± 35.7*	41.23 ± 4.36
丹参中剂量	14	治前	190.6 ± 74.4	171.0 ± 62.7	38.55 ± 4.10
		治后	55.3 ± 30.6*	60.3 ± 33.8*	39.01 ± 5.87
丹参低剂量	17	治前	236.4 ± 108.1	198.5 ± 98.2	39.47 ± 5.68
		治后	80.8 ± 25.1*△	79.9 ± 32.0*△	39.67 ± 5.39
对照	17	治前	193.6 ± 82.8	185.0 ± 83.9	40.09 ± 4.53
		治后	81.7 ± 36.9*	85.6 ± 35.5*	40.51 ± 4.80

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与丹参高剂量组治疗后比较,△ $P < 0.05$

5 各组治疗前后肝纤维化指标变化比较 见表 4。各组治疗前肝纤维化指标比较差异无显著性。各治疗组治疗后较治疗前,PCⅢ、HA 和ⅣC 均有显著下降($P < 0.05$);对照组治疗后和治疗前比较有下降趋势,但差异无显著性。各组治疗后比较,丹参高、中、低剂量组在降低 PCⅢ、HA 和ⅣC 方面,均优于对照组($P < 0.05$),其中丹参高剂量组在降低ⅣC 和 HA 时优于中、低剂量组($P < 0.05$),而中、低剂量组之间差异无显著性,丹参高剂量组在降低 PCⅢ 时优于丹参

表 4 各组治疗前后肝纤维化指标检测

结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ⅣC($\mu\text{g/L}$)	HA($\mu\text{g/L}$)	PCⅢ($\mu\text{g/L}$)	
丹参高剂量	16	治前	198.1 ± 44.6	467.2 ± 175.4	596.1 ± 132.9
		治后	120.0 ± 24.2*▲○	156.6 ± 94.4*▲○	290.2 ± 82.2*○
丹参中剂量	14	治前	191.6 ± 39.6	443.1 ± 163.6	616.0 ± 104.4
		治后	153.3 ± 33.1*△	243.8 ± 108.9*△	376.1 ± 107.9*○
丹参低剂量	17	治前	204.4 ± 40.3	431.1 ± 162.6	578.2 ± 123.6
		治后	154.0 ± 36.2*△	233.1 ± 81.3*△	463.9 ± 62.9*▲△
对照	17	治前	212.6 ± 36.0	414.6 ± 168.7	607.8 ± 108.3
		治后	207.0 ± 47.2▲○	344.3 ± 134.9▲○	567.0 ± 120.1▲○

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与丹参高剂量组治疗后比较,△ $P < 0.05$;与丹参中剂量组治疗后比较,▲ $P < 0.05$;与丹参低剂量组治疗后比较,○ $P < 0.05$

低剂量组($P < 0.05$),与中剂量组比较差异无显著性。

6 药物不良反应 治疗组有 3 例患者在治疗过程出现皮肤过敏症状,主要表现为皮肤瘙痒、红斑和荨麻疹,停药后症状消失,未发现其他不良反应。

讨 论

丹参的功效为“祛瘀止痛,活血通经,清心除烦”。丹参对护肝和抗肝纤维化具有明确的疗效。主要机理有(1)抗肝纤维化 通过抗肝细胞变性坏死,间接抑制肝纤维化的发生。丹参注射液能明显减轻肝细胞的变性坏死,抑制胶原纤维增生和假小叶的形成,有效阻止肝硬变的发生,且丹参作用优于桃仁、红花、赤芍等其它活血化瘀药物,并可减低 HA 水平和肝组织均浆羟脯氨酸的含量,抑制胶原纤维特别是 I 型胶原的增生,推测其作用是通过终止诱发肝纤维化的启动因素,抑制成纤维细胞的生长和增殖^[3]。还可促进肝内胶原蛋白的降解,加速纤维组织重吸收^[4]。(2)保护肝细胞,促进肝细胞再生 主要是通过抗脂质过氧化、钙拮抗作用、免疫调节作用产生肝细胞的保护,而且丹参还能使肝再生度、核分裂相指数增高,具有一定的促进肝再生作用^[5]。(3)改善肝脏血液循环,丹参注射液可加速肝硬化患者肝脏的血流速度,对门脉血流的影响,不仅是即时效应,且有一定的治疗作用^[6]。

由上述可见,丹参抗肝纤维化疗效明确,但目前为止罕见将丹参注射液应用剂量与疗效的关系加以研究的报道。有报道每天用量为 10ml,而有的报道则达每天 40ml,差距颇大,使临床医生在用药时无所适从。本研究正是针对于此,希望能明确何种剂量可取得最佳疗效,并在实验研究中,观察预防性治疗的效果,以明确病变早期治疗效果如何,从而有效地指导临床用药。

临床研究结果表明,经过一定的疗效,高、中、低 3 个剂量丹参注射液的使用均有改善慢性乙型肝炎肝纤

维化患者症状和体征的作用,其中高剂量组作用优于中剂量组、低剂量组和对照组,差异有显著性。高、中、低 3 个剂量丹参注射液的使用均可改善肝功能,各丹参注射液组自身治疗前后比较,ALT 和 AST 均显著下降,ALB 虽有上升趋势,但无统计学意义,其中高剂量组作用优于低剂量组和对照组,与中剂量组比较,差异无显著性。高、中、低 3 个剂量组均有改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者肝纤维化指标的作用,各治疗组自身治疗前后比较,PCⅢ、HA 和ⅣC 均有显著下降($P<0.05$),其中丹参注射液高剂量组的疗效在降低ⅣC 和 HA 时优于低剂量组、中剂量组,而中、低剂量组之间差异无显著性。丹参高剂量组在降低 PCⅢ 时优于丹参低剂量组($P<0.05$),与中剂量组比较,差异无显著性。说明丹参注射液对肝纤维化具有治疗作用,其中丹参注射液高剂量组疗效有优于低剂量组、中剂量组的趋势。提示我们在临床实践中应用丹参注射液治疗肝纤维化时可以使用较高剂量(24ml/d),但也要注意患者的凝血功能,一般在患者凝血功能正常的情况下使用为妥。

在我们前期做的动物实验中高、中剂量组的疗效比较无明显的差异^[7],这个结果与临床实验不同,考虑为动物实验是采用预防性治疗,实验周期长,故中剂量也可以取得良好疗效。推广至临床工作,提示我们在肝纤维化早期即可进行活血化瘀治疗,如选择进行较长期的丹参注射液治疗时,可以使用中等剂量(16ml/d)也应该能取得较满意的疗效。

参 考 文 献

- 1 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000 ;8(6):324—329.
Program for prevention and treatment of viral hepatitis. Chin J Hepatol 2000 ;8(6):324—329.
- 2 王灵台. 复方鳖甲软肝片治疗慢性肝病Ⅱ期临床试验. 现代

消化及介入诊疗杂志 2000 ;5(慢性肝病防治进展专辑):27—37.

Wang LT. Clinical trial of Compound Biejia Ruangan Tablet in treating chronic hepatitis stage II. J Modern Digest and Intervene Ther Diagn 2000 ;5(Special issue on treatment and development of chronic hepatitis): 27—37.

- 3 胡义扬,王润平,赵长青,等. 丹酚酸 A 对实验性大鼠肝纤维化 I 型胶原及其基因表达的影响. 中国中医药科技 1999 ;6(4):235—236.
Hu YY, Wang RP, Zhao CQ, et al. Effect of Salvianolic acid A on collagen type I and its gene expression of experimental rats with hepatic fibrosis. Chin J Tradit Med Sci & Technol 1999 ;6(4):235—236.
- 4 马学惠,赵元昌,尹 镭,等. 丹参对肝纤维化重吸收的作用. 中西医结合杂志 1988 ;3(3):161—163.
Ma XH, Zhao YC, Yin L, et al. Effect of Radix Salviae Miltiorrhizae on re-absorption of liver fibrosis. Integr Tradit and West Med 1998 ;3(3):161—163.
- 5 张赤伟,吴在德. 丹参对大鼠肝缺血后残肝再生促进作用的初步观察. 同济医科大学学报 1995 ;24(4):272.
Zhang CW, Wu ZD. Preliminary observation of Radix Salviae Miltiorrhizae in promoting the regeneration of residual liver after liver ischemia in rats. J Tongji Med Univ 1995 ;24(4):272.
- 6 薛惠明,刘 成,刘 平,等. 丹参注射液对肝炎后肝硬化患者门静脉血流的影响. 中国中医药科技 1994 ;1(6):18—20.
Xue HM, Liu C, Liu P, et al. Effect of Salvia Injection on the portal venous blood flow in patients of post-hepatic cirrhosis. Chin J Tradit Med Sci & Technol 1994 ;1(6):18—20.
- 7 黄贤樟,余世锋,汪帼斌. 不同剂量丹参注射液抗肝纤维化的实验研究. 中西医结合肝病杂志 2001 ;11(4):213—215.
Huang XZ, She SF, Wang GB. Experimental study on anti-liver fibrosis effect of Salvia Injection in different dosages. Integr Tradit and West Med J Hepatol 2001 ;11(4):213—215.

(收稿 2003-07-20 修回 2003-10-31)

· 办刊理念 ·

立足临床 重视理论

勤奋工作 追求精品