

清营活血汤联合熊去氧胆酸胶囊治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化临床疗效观察

付德才 华 忠 李燚光 吴杭源 过小叶 黄建忠

摘要 **目的** 观察清营活血汤联合熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)胶囊治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效。**方法** 78 例患者随机分为对照组(39 例)和治疗组(39 例)。两组均给予基础治疗加口服 UDCA 13 ~ 15 mg/(kg · d);治疗组患者加服清营活血汤,每天 1 剂,疗程均为 6 周。观察两组患者临床疗效、 γ 谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, γ -GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、ALT、AST 变化。**结果** 治疗组治疗后 21 例(53.8%)患者得到完全反应,与对照组[11 例(30.8%)]比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组患者治疗后 GGT、ALP、ALT、AST、TBIL 均较治疗前明显下降($P < 0.01$),治疗组 ALP、GGT、TBIL 低于对照组同期($P < 0.05$)。**结论** 清营活血汤联合 UDCA 治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化,较单用 UDCA 疗效更好,并能明显改善患者的肝功能。

关键词 熊去氧胆酸;清营活血汤;原发性胆汁性肝硬化

Treatment of Early and Mid-term Primary Biliary Cirrhosis by Qingying Huoxue Decoction Combined Ursodeoxycholic Acid: a Clinical Observation FU De-cai, HUA Zhong, LI Yi-guang, WU Hang-yuan, GUO Xiao-ye, and HUANG Jian-zhong Department of Integrative Medical Hepatology, No. 5 People's Hospital of Jiangnan University, Jiangsu (214005), China

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy by Qingying Huoxue Decoction (QHD) combined ursodeoxycholic acid (UDCA) in treating patients with early and mid-term primary biliary cirrhosis (PBC). **Methods** Totally 78 patients were randomly assigned to the treatment group and the control group, 39 in each group. All patients received basic treatment and took UDCA (at the daily dose of 13 – 15 mg/kg). Patients in the treatment group took QHD, one dose per day. The treatment course for all was 6 weeks. Clinical efficacy, gamma-glutamyl transferase (γ -GGT), alkaline phosphatase (ALP), TBIL, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate transaminase (AST) were observed before and after treatment. **Results** Totally 21 (53.8%) patients obtained complete response in the treatment group, with statistical difference when compared with that of the control group (11 cases, 30.8%). Levels of GGT, ALP, ALT, AST, and TBIL decreased in the two groups after treatment ($P < 0.01$). Levels of ALP, GGT, and TBIL were obviously lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** QHD combined UDCA in treating early and mid-term PBC patients was superior to the effect of using UDCA alone. It also could improve patients' liver function.

KEYWORDS ursodeoxycholic acid; Qingying Huoxue Decoction; primary biliary cirrhosis

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是肝内小胆管非化脓性炎症性疾病,病因不清,与人体免疫相关,多发于中年女性,常引起肝内小胆管胆

汁淤积,临床表现主要为瘙痒、乏力。属中医学“黄疸症”、“胁痛”、“臌胀”等范畴,生化学检查多出现碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ 谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, γ -GGT)升高,病程后期总胆红素(total bilirubin, TBIL)、DBIL 可明显升高,ALT、AST 可有不同程度升高,免疫学检查抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性,或 AMA-M2 阳性,IgM 升高。目前熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)是唯一经随机对照临床试验

作者单位:江南大学附属第五人民医院中西医结合肝病科(江苏 214007)

通讯作者:华 忠, Tel: 15961870126, E-mail: huazhong1015197@sina.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 03. 0290

证实安全有效的药物,然而临床上约 2/3 PBC 患者经长期治疗疗效不佳。本研究采用清营活血汤与 UDCA 联合治疗 PBC,取得良好疗效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准及临床分期标准 PBC 诊断根据美国肝病学会(AASLD) 2000 年 PBC 建议的诊断标准^[1]。患者血清碱性磷酸酶(ALP)和 GGT 水平高于正常值上限的 2 倍,血清抗线粒体抗体(AMA)阳性和(或)肝组织活检有 PBC 的特异性病变,且肝功能异常。临床Ⅱ、Ⅲ期分期参照文献^[2],Ⅱ期:无明显临床症状,血清肝脏生化异常(如 γ -GGT、ALP 等升高),临床属早期;Ⅲ期:除生化异常外,已出现临床症状如乏力、皮肤瘙痒等,临床属中期。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;ALP 升高伴 GGT 升高;有明确的 TBIL、ALT 等肝功能指标明显异常;AMA 阳性和(或)肝组织检查有 PBC 的特异性病变,或 AMA M2 亚型阳性;血清免疫球蛋白 IgM 升高;影像学检查无肝外胆管梗阻征象;试验前未接受过其他药物治疗。排除标准:酒精性、病毒性、药物性肝炎以及其他自身免疫性肝病引起的肝功能损害;合并心、脑、肝、肾和造血系统疾病及精神病;有感染、大量顽固性腹水等终末期并发症;依从性差及连续治疗时间不足 4 周;PBC-AIH(自身免疫性肝炎)重叠综合征、PBC 第Ⅰ期及Ⅳ期。

3 一般资料 78 例均为 2011 年 1 月—2013 年 12 月无锡市第五人民医院中西医结合肝病科Ⅱ或Ⅲ期 PBC 患者,按入院顺序分为治疗组及对照组,每组 39 例,治疗组男 4 例,女 35 例,年龄 35~63 岁,平均(45±6)岁,病程 0~11 年;对照组男 3 例,女 36 例,年龄 33~64 岁,平均(44±6)岁,病程 0~11.5 年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 治疗方法 两组患者均给予基础治疗[多烯磷脂酰胆碱(232.5 mg/支,成都天台制药有限公司,批号:101126)465 mg、复方甘草酸苷(20 mg/支,成都诺迪康生物制药有限公司,批号:100823)120 mg 分别加入 5%葡萄糖液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次]加 UDCA [(250 mg/粒,德国福克大药房,批号:10117709L)13~15 mg/(kg·d),分 3 次口服,每日最多不超过 1 000 mg],治疗组加用清营活血汤(组成:赤芍 20 g 丹皮 30 g 紫草 15 g 玄参 20 g 生地 10 g 丹参 30 g 红花 30 g 桃仁 10 g 柴胡 6 g 三棱 9 g 莪术 9 g 茵陈 20 g 青蒿 20 g 田基黄 30 g 白芍 25 g 当归 20 g 生甘草 3 g),

煎至 150 mL,分 2 次口服,疗程 6 周。

5 观察指标及方法

5.1 临床表现 乏力、纳差、皮肤黄染等减轻及消失情况,治疗前及用药后每两周记录 1 次症状和体征。治疗结果分为完全反应:乏力消失、食欲正常、黄疸消退;部分反应:乏力减轻,活动后仍感乏力、食欲增加为病前 1/2、黄疸下降大于基础值 1/3;无反应:乏力无明显缓解、食欲增加 <1/2、黄疸消退 <1/3;复发:乏力、纳差、皮肤黄染完全反应或部分反应后又回复道治疗前水平^[2]。

5.2 生化指标 检测 ALP、 γ -GGT、ALT、AST、TBIL 相关肝功能指标;于每日上午采空腹上肢静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 5 min 后取血清上机检测,由本院检验科采用日本产 Olympus 2700 型全自动生化仪检测,ALT、AST 采用速率法,TBIL 采用钒酸盐法, γ -GGT 检测采用 IFCC 法,ALP 检测采用磷酸苯二钠法,试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供。

5.3 不良反应观察 观察用药期间出现的不良反应。

6 疗效判定标准 疗效判定标准参照《自身免疫性肝病基础与临床》^[2]。完全反应:症状显著改善,治疗第 1 个月 ALT、AST 和 γ -GGT、ALP、TBIL 水平持续下降到正常上限的两倍以内,或 6 周 ALT、AST 和 γ -GGT、ALP、TBIL 恢复正常,维持治疗时持续正常至 6 周;部分反应:经过标准治疗仍未达到满意的缓解者,这些患者的临床症状、实验室检查结果和组织学改变,呈部分改善;无反应:临床症状、实验室或组织检查恶化;复发:完全反应后,症状重现以致需加强治疗,并且伴血清 AST、 γ -GGT、ALP 水平升高。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用配对样本双侧 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组临床疗效比较(表 1) 治疗组疗效优于对照组($\chi^2=7.058, P=0.029$)。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	完全反应	部分反应	无反应	复发
治疗	39	21(53.8)	15(38.5)	3(7.7)	0
对照	39	12(30.8)	16(41.0)	11(28.2)	0

2 两组治疗前后 AST、ALT、ALP、 γ -GGT、TBIL 比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组治疗后 AST、ALT、ALP、 γ -GGT、TBIL 均降低($P<0.01$);与对照组同期比较,治疗组治疗后 ALP、 γ -GGT、TBIL 降低($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 AST、ALT、ALP、 γ -GGT、TBIL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)	γ -GGT(U/L)	TBIL(μ mol/L)
对照	治疗前	39	235 \pm 45	190 \pm 35	351 \pm 81	208 \pm 46	103 \pm 23
	治疗 6 周	39	69 \pm 18 *	57 \pm 16 *	200 \pm 46 *	72 \pm 19 *	29 \pm 7 *
治疗	治疗前	39	247 \pm 65	191 \pm 46	359 \pm 67	207 \pm 44	106 \pm 26
	治疗 6 周	39	63 \pm 17 *	54 \pm 13 *	166 \pm 37 * Δ	63 \pm 15 * Δ	25 \pm 7 * Δ

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

3 不良反应 两组治疗过程中均未见明显不良反应。

讨 论

PBC 主要由于肝内小胆管进行性非化脓性炎症,伴汇管区炎症和纤维化,如不及时治疗常易导致肝纤维化,进而发生肝硬化^[3]。该病多发于中年女性,男女发病比例约为 1:9。PBC 有两个主要的病理进程。其一,胆管损伤导致慢性胆汁淤积;其二,界面性肝炎,进而发展为肝纤维化和肝硬化^[4],临床上严重者可致肝功能衰竭,在 PBC 患者中,原发性肝癌患病几率明显增加。在 PBC 患者血清中可检测到自身抗体,其中约 95% 患者 AMA 可出现阳性反应,尤 AMA-M2 亚型更具敏感性、特异性,在 PBC 中的阳性率可达 92%~100%^[5],国内学者报道为 91.7%~100%^[6],其余亚型国内有学者报道为 26.2%^[7]。该病为缓慢进展性疾病,5 年生存率 86%,10 年生存率 63%^[8],中位生存期 181.7 个月^[9]。最多见的症状是瘙痒和乏力,瘙痒 1、5、10 年发生率分别是 15.5%、30.8%、46.5%,乏力 1、5、10 年发生率分别是 13.1%、29.1%、45.8%^[10]。临床上起病隐匿,经过缓慢,早期患者常无明显症状,血清中可检测到自身抗体,但 ALP、GGT 可升高,早期容易漏诊。PBC 出现临床症状多已进入中期,患者表现为乏力、黄疸、腹部不适、皮肤瘙痒等非特异症状。最突出的生化异常为 ALP 和 GGT 升高,而 ALT 和 AST 通常为轻至中度升高。TBIL 水平早期正常,随着疾病进展可逐渐升高。晚期疾病进展较快,较易进展为终末期肝病而死亡,从首次出现腹水或周围水肿到发生死亡的平均时间为 3.1 年^[11]。近年来国内外对自身免疫性肝病包括 PBC 的研究不断深入,诊断技术不断提高,在我国肝病患者中的检出率也逐渐提高^[12,13]。临床上主要引起 ALP、 γ -GGT 升高,病情进展期可以不同程度引起 TBIL 升高,治疗上目前以对症和支持为主,延缓或阻止病程进展,减少肝硬化的发生和发展,延长患者的生存期^[14]。UDCA 为目前唯一被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗 PBC 的药物,也是唯一经随

机对照临床试验证实安全有效的药物。该药物主要通过改变胆汁酸成分而利胆、减少有害胆汁酸组分而减少对肝细胞的损伤,并可能有一定的免疫调节作用发挥其改善患者肝功能和延缓疾病进程的作用,对于早期病变有一定的疗效^[15-18]。近年研究发现约有 2/3 患者长期疗效不显著,约有 1/3 PBC 患者 UDCA 治疗无效,且目前临床上对这部分患者未找到肯定疗效的替代药物,为临床治疗带来了较大困难。笔者应用清营活血汤与 UDCA 联合治疗 PBC,取得了较好的临床疗效,较单一应用 UDCA 治疗提高了治疗效果,治疗组总有效率及完全反应例数明显优于对照组;治疗组于治疗 6 周后肝功 TBIL、ALP、 γ -GGT 指标明显好于对照组;两组患者于治疗 6 周后临床症状及实验室检查均明显好于治疗前。

PBC 中医学属“黄疸”、“胁痛”、“臌胀”等范畴,传统辨证以肝胆湿热为主,治疗上以清热利湿为主,然而,临床效果不显著,病症缓解慢,易反复发作。笔者认为黄疸日久多入营分,湿热燔灼营阴,致营阴亏虚,营阴淤热,血脉不畅,淤热发于表而为黄,治疗上应以清利营分淤热,活血通脉,兼以养阴为主,淤热清,血脉通利则黄疸自退,营阴足则病愈持久,清利湿热以治标,使邪退,病不再犯。笔者自拟清营活血汤,方以赤芍、丹皮、紫草清营凉血、活血为主药,辅以玄参、红花、丹参、桃仁活血通脉为臣药,共奏清营凉血活血通脉功效。佐以生地滋养营阴兼清淤热;柴胡、三棱、莪术疏肝理气,助通经络;茵陈、青蒿、田基黄清利湿热以治标,使湿热之邪消退;白芍、当归养肝、柔肝使肝气复。生甘草调和药性为使药。现代药理研究表明:赤芍可减少红细胞聚集,改善肝脏微循环疏通,扩张胆管,加强胆红素结合与排泄,促进损伤的肝细胞修复与再生作用,可加快黄疸消退;黄芩具有抗菌消炎、调整机体免疫力、清肝利胆、促进损伤的修复与肝细胞再生等的作用,茵陈蒿能促进胆汁酸分泌,使胆汁酸和胆红素的排泄量增加^[19,20];柴胡具有保肝作用,主要体现在抗肝损伤和抗肝纤维化两方面。戈宏焱等^[21]研究发现,柴胡皂苷能抑制酒精诱导的脂质过氧化反应对肝组织的损伤,提高肝组织抗氧化能力,抑制自由基的生成;

郑纯威等^[22]发现,柴胡皂苷能改善肝功能指标,抑制肝纤维化血清中 AST、ALT、ALP 的升高;红花主要成分可抑制脂质的过氧化反应,对血液循环障碍起积极的治疗作用。蒋旭宏等^[23]研究了红花注射液对内毒素性急性肝损伤(autoimmune hepatitis, AHI)大鼠抗氧化作用。发现红花治疗组各时间点的 AST、ALT、NO 水平均明显低于模型组。实验发现表明红花可有效抑制氧自由基和脂质的过氧化反应。谭穗懿^[24]研究发现田基黄水提取液能降低小鼠由于胆汁瘀滞造成的血清胆红素及 ALT 活性的升高,且在相同给药浓度下,经纯化后的田基黄水提液与水煎煮液退黄作用相同。

用清营活血汤联合 UDCA 治疗 PBC 患者,在缓解患者的症状及利胆退黄方面效果更优,提高了临床疗效,联合治疗是临床治疗 PBC 的良好选择,尤其对 UDCA 治疗效果不佳者。本研究样本量偏少,缺乏组织学疗效依据,观察时间较短,缺乏长期随访资料。清营活血汤将作为我科协定方长期应用于临床治疗 PBC,将有更多的 PBC 患者得到联合治疗,随着临床样本量的增加,将能更加客观的反映清营活血汤治疗 PBC 临床疗效,经过较长期随访可以更好地判定清营活血汤的远期疗效。

参 考 文 献

- [1] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines [J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005 - 1013.
- [2] 邱德凯, 马雄主编. 自身免疫性肝病基础与临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 110 - 111, 191 - 192.
- [3] Concepcion AR, Medina JF. Approaches to the pathogenesis of primary biliary cirrhosis through animal models [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(1): 21 - 28.
- [4] 刘红虹, 福军亮, 付宝云, 等. 原发性胆汁性肝硬化的发病机制及影响预后的危险因素研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(2): 153 - 155.
- [5] Mivakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens [J]. Hepatology, 2001, 34(2): 243 - 248.
- [6] 黄国进, 祝卫东, 陆志平. 早期原发性胆汁性肝硬化诊治探讨 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(4): 356 - 357.
- [7] 姚定康. 462 例原发性胆汁性肝硬化临床特点分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(2): 105 - 107.
- [8] Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-

term prognosis of primary biliary cirrhosis: Results of a 14-year cohort study [J]. Hepatology, 2013, 58(1): 264 - 272.

- [9] Shi TY, Zhang LN, Chen H, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(7): 1111 - 1118.
- [10] Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis clinical features, prognosis, and symptom progression: a large population based cohort [J]. Gut, 2004, 53(6): 865 - 870.
- [11] Chan CW, Caroenter JR, Rigamonti C, et al. Survival following the development of ascites and/or peripheral edema in primary biliary cirrhosis: a staged prognostic model [J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(9): 1081 - 1089.
- [12] 姚光弼. 中国人原发性胆汁性肝硬化的前瞻性研究 [J]. 肝脏, 2002, 7(3): 146 - 149.
- [13] 张福奎, 贾继东, 王宝恩, 等. 45 例原发性胆汁性肝硬化的临床特征 [J]. 中华内科杂志, 2002, 41(3): 163 - 167.
- [14] Poupon R. Treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid, budesonide and fibrates [J]. Dig Dis, 2011, 29(1): 85 - 88.
- [15] 李林, 钟德珍, 钟德雄. 中西医结合诊治胆汁性肝硬化 32 例临床观察 [J]. 北京中医杂志, 2002, 21(5): 287 - 288.
- [16] 蒋健, 何森. 原发性胆汁性肝硬化的中医证候特点及疗效分析 [J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(3): 15 - 17.
- [17] Kim KA, Jeong SH. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis [J]. Kor J Hepatol, 2011, 17(3): 173 - 179.
- [18] Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan [J]. Hepatol Res, 2011, 41(9): 877 - 886.
- [19] 马备战. 退黄汤治疗急性黄疸型肝炎 53 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(9): 128 - 129.
- [20] 姜文学, 关幼波. 关幼波肝炎医患指南 [M]. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 2002: 161 - 163.
- [21] 戈宏焱, 陈博, 刘会龙, 等. 柴胡皂苷对酒精性肝病大鼠的治疗作用 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(4): 662 - 663.
- [22] 郑纯威, 丁华熲, 陈宇, 等. 柴胡皂苷改善大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 755.
- [23] 蒋旭宏, 黄小民. 红花注射液对急性肝损伤大鼠抗氧化作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 832 - 834.
- [24] 谭穗懿. S06 水提液的陶瓷膜微滤纯化工艺及保肝退黄作用研究 [D]. 广州: 中山大学, 2006: 53.