

疏肝利胆活血方联合西药治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究

王萍, 曹生有, 宁晓琴, 王戈

武威职业学院直属附属医院, 甘肃 武威 733000

[摘要] 目的: 观察疏肝利胆活血方联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的临床效果。方法: 选择 136 例原发性胆汁性肝硬化肝胆湿热证患者, 按照随机数字表法分为 2 组各 68 例。2 组患者均口服熊去氧胆酸胶囊, 观察组加用自拟疏肝利胆活血方内服, 2 周为 1 疗程, 连续用药 4 疗程。比较 2 组的临床疗效, 观察治疗前后肝功能指标 [谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT)] 及血清肝纤维化指标 [层黏连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA)、型前胶原 (PC-)、型胶原 (-C)] 的变化。结果: 治疗后, 总有效率观察组为 92.6%, 对照组为 77.9%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组肝功能指标 AST、ALT、TBil、ALP、GGT 均较治疗前下降, 观察组各项指标值均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组肝纤维化指标 LN、HA、PC- 、 -C 均较治疗前下降, 观察组各项指标值均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 疏肝利胆活血方联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化肝胆湿热证患者疗效确切, 有利于改善患者的肝功能, 降低肝纤维化指标水平。

[关键词] 原发性胆汁性肝硬化 (PBC); 肝胆湿热证; 疏肝利胆活血方; 熊去氧胆酸胶囊; 肝功能; 肝纤维化

[中图分类号] R657.3+1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 06-0053-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.018

Clinical Study of Shugan Lidan Huoxue Prescription Combined with Western Medicine in Treating PBC

WANG Ping, CAO Shengyou, NING Xiaoqin, WANG Ge

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Shugan Lidan Huoxue prescription combined with ursodeoxycholic acid capsule in treating primary biliary cirrhosis (PBC) with wetness-heat of liver and gallbladder syndrome. Methods: Selected 136 patients with PBC, and divided them into two group with 68 cases in each with random table method. The two groups were given oral ursodeoxycholic acid capsule, and the observation group was given Shugan Lidan Huoxue prescription additionally. One course lasted for two weeks, and the treatment lasted for four courses. Compared clinical effect of the two groups, and observed changes of level liver function [aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), Alkaline phosphomonoesterase (ALP), Gamma glutamyl transferase (GGT)], and serum fibrosis index [laminin (LN), hyaluronic acid (HA), procollagen type (PC-), collagen type (-C)] before and after treatment. Results: After treatment, the total effective rate was 92.6% in the observation group and was 77.9% in the control group, the differences being significant ($P < 0.05$). The indexes of liver function, like AST, ALT, TBil, ALP, GGT of the two groups were all lower than those before treatment, and those indexes of the observation group were all lower than those of the control group ($P < 0.05$). Levels of fibrosis index, like LN, HA, PC- and -C of the two groups were all lower than those before treatment, and the every index of the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Shugan Lidan Huoxue prescription combined with ursodeoxycholic acid capsules has accurate clinical efficacy in treating PBC with wetness-heat of liver and gallbladder syndrome, which can improve liver function of patients and reduce levels of fibrosis index.

Keywords: Primary Biliary Cirrhosis (PBC); Wetness-Heat in Liver and Gallbladder Syndrome; Shugan Lidan Huoxue prescription; Ursodeoxycholic acid capsule; Liver function; Liver fibrosis

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫机制介导的慢性进行性胆汁淤积性疾病, 患者以中

老年女性居多, 临床多见黄疸、倦怠乏力、皮肤瘙痒等症状。现代医学多以熊去氧胆酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治

[收稿日期] 2017-02-03

[作者简介] 王萍 (1965-), 女, 副主任医师, 研究方向: 肝病、消化道肿瘤。

疗为主^[1],其中熊去氧胆酸能显著改善PBC患者的临床症状,并能持续、有效改善患者的肝功酶谱指标,有助于延缓疾病进展^[2],为笔者临床所青睐。近年来,笔者结合临床经验,重点探究中西医结合治疗PBC的临床效果,本次研究从中医辨证论治角度入手,结合肝胆湿热证患者的病机特点,以自拟疏肝利胆活血方联合熊去氧胆酸胶囊治疗,观察临床效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)》^[3]、《中医内科常见病诊疗指南》^[4]中的PBC诊断标准确诊。腹部B超、CT或胰胆管造影检查示胆管正常。临床实验室检查可见:碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)等肝功能指标异常升高,血清抗线粒体抗体(AMA)或抗线粒体M₂亚型抗体(AMA-M₂)阳性,免疫球蛋白升高。主要临床表现为乏力、骨质疏松、黄疸、皮肤瘙痒、脂溶性维生素缺乏,可伴有多种自身免疫性疾病。

1.2 辨证标准 辨证为肝胆湿热证,症见身目俱黄,色泽鲜明,小便黄赤,大便色浅,乏力,纳呆呕恶,厌食油腻,苔黄腻或厚腻,脉弦数或濡数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准和辨证标准;自愿参与研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并有心、肺、肾、脑、造血系统、内分泌系统等严重病变者;有出血倾向者;患酒精性肝病、病毒性肝病、药物及自身免疫性肝损害者;合并有大量顽固性腹水、感染等终末期并发症者;依从性差、对本研究所用药物过敏者;患精神疾病、痴呆者;妊娠期、哺乳期患者。

1.5 一般资料 选择本院2014年7月—2016年5月收治的136例PBC患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组68例,男12例,女56例;年龄25~60岁,平均(47.2±3.5)岁;病程0.5~15年,平均(5.5±1.5)年。观察组68例,男10例,女58例;年龄25~60岁,平均(48.3±3.2)岁;病程0.5~17年,平均(5.7±1.6)年。2组一般资料经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予熊去氧胆酸胶囊(进口药品注册证号H20100502,德国Losan Pharma GmbH,规格:每粒250mg)治疗,每次口服250mg,每天3次。2周为1疗程,连续用药4疗程。

2.2 观察组 在熊去氧胆酸胶囊基础上加自拟疏肝利胆活血方内服,处方:生黄芪、炒白芍各20g,龙胆草9g,郁金、桃仁、丹参、车前草、泽泻、厚朴各15g,茵陈30g,当归12g,红花10g,柴胡、陈皮各8g,制大黄、栀子、甘草各6g。随症加减:瘀血甚者加入莪术15g,三棱10g;倦怠乏力甚者加入炒白术15g;阴虚甚者加入玄参、麦冬各9g;黄疸甚者加入金钱草30g;便秘甚者加入瓜蒌15g;右胁疼痛者加入川楝子15g,延胡索20g;胃胀纳呆者加入鸡内金15g。取上方每天1剂,水煎分2~3次服用,2周为1疗程,连续用药4疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗前后空腹采集静脉血液,用酶联免疫吸附试验法对肝功能相关指标[谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、ALP、GGT]进行检测。②治疗前后用放射免疫法对肝纤维化指标[层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、型前胶原(PC-)、型胶原(-C)]进行检测。

3.2 统计学方法 所有数据采用SPSS20.0统计学软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准^[4] 显效:临床症状改善明显,肝功能指标较治疗前下降 $> 50\%$;有效:临床症状有所好转,肝功能指标降低 $30\% \sim 50\%$;无效:各方面未达到上述标准。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率观察组为92.6%,对照组为77.9%,2组比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.862, P=0.027 < 0.05$)。

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	68	45(66.2)	18(26.5)	5(7.4)	92.6 ^①
对照组	68	36(52.9)	17(25.0)	15(22.1)	77.9

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后肝功能指标比较 见表2。治疗前,2组AST、ALT、TBil、ALP、GGT比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组各项指标值均较治疗前下降,观察组各项指标值均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	ALP(IU/L)	GGT(IU/L)
观察组	68	治疗前	97.24±35.48	86.75±29.16	41.45±23.27	297.42±142.43	317.56±164.43
		治疗后	43.65±14.21 ^②	40.87±13.25 ^②	20.26±6.78 ^②	177.68±126.44 ^②	205.77±116.12 ^②
对照组	68	治疗前	96.85±34.26	85.42±30.02	40.52±22.96	285.54±139.95	310.49±154.36
		治疗后	58.23±18.15 ^①	62.37±17.63 ^①	31.55±5.26 ^①	204.78±130.27 ^①	268.63±125.27 ^①

与治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后肝纤维化指标比较 见表3。治疗前,2组LN、HA、PC-、-C比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组各项指标值均较治疗前下降,观察组各项指标值均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g/L}$

组别	n	时间	LN	HA	PC-	-C
观察组	68	治疗前	130.36±50.47	402.75±315.17	161.78±35.42	160.57±20.42
		治疗后	86.54±24.36 ^{①②}	185.24±123.30 ^{①②}	120.52±17.79 ^{①②}	102.83±12.28 ^{①②}
对照组	68	治疗前	126.75±44.93	397.85±307.42	160.85±32.85	160.49±18.79
		治疗后	102.83±32.17 ^①	278.38±147.73 ^①	145.54±25.43 ^①	134.62±15.77 ^①

与治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

5 讨论

PBC是一种自身免疫性肝病,其病因不明确,目前认为与环境、免疫、感染及遗传等多种因素相互作用有关^[5],现代病理学研究证实,肝胆炎症、肝纤维化、胆汁排泄不畅等是其病理特点。根据该病的临床表现,可归属于中医学黄疸、积聚、胁痛、痒风等范畴。笔者结合临床经验,认为其病机特点为本虚标实。虚证以肝肾阴虚、脾胃虚弱为主,实证以肝胆湿热、瘀血阻络多见。肝胆不利贯穿于PBC病程始终,湿热、气滞、血瘀、水饮等则是影响疾病发展变化的重要因素^[6]。患者多因内外湿邪滞于肝胆、脾胃,导致肝失疏泄,气机不利,脾胃运化失常,湿浊内生,积聚瘀阻胆道,引起胆汁不循常道,随血泛滥而致黄疸之象。因此,临床治之当以疏肝利胆、活血祛瘀、清利湿热为要。

笔者所用的疏肝利胆活血经验方中,龙胆草为苦寒之品,重在清热燥湿、泻肝胆火;柴胡主入肝经,重在疏肝行气、调畅气机,与白芍配伍,养血柔肝,兼顾肝“体阴用阳”,达到行肝气而补肝体之效;郁金、茵陈功可清热疏肝、利胆退黄;制大黄能入血分,破一切瘀血,重在活血祛瘀、利胆退黄,其与茵陈配伍,强化了泄热利湿之功;栀子长于护肝利胆、清热利湿、泻火除烦、利水消肿;当归、桃仁、红花、丹参均主入

血分,有养血活血、化瘀通络之功,补中有行,养血与祛瘀同施,使行气又无伤阴之弊,活血而无耗血之虑,尤其是当归味甘而重,气轻而辛,既能补血,又能行血,行中有补,为治血之要药;车前草、泽泻重在利水消肿,使邪有出路;生黄芪主入脾、肺二经,既能补中益气,又可利水消肿、托毒生肌;厚朴重在降逆止呕;陈皮功可健脾理气、燥湿化痰;甘草可调和诸药。多药配伍,使肝胆利、瘀血去、湿热消,共奏疏肝利胆、活血利湿之效。

本次研究结果显示,观察组疗效优于对照组,肝功能指标及肝纤维化指标水平均低于对照组。由此可以总结出,疏肝利胆活血方联合熊去氧胆酸胶囊治疗PBC肝胆湿热证患者疗效确切,利于改善患者的肝功能,降低肝纤维化指标水平,值得深入研究。

[参考文献]

- [1] 宁惠明, 欧强. 原发性胆汁性肝硬化诊治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 802-804.
- [2] 李科军, 向正国, 陈瑶, 等. 熊去氧胆酸对原发性胆汁淤积型肝硬化患者的疗效及对肝功酶谱的影响[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(1): 47-48.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1980-1987.
- [4] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 145-148.
- [5] 何丽芬, 赖伊杰, 赖力英, 等. 原发性胆汁性肝硬化的临床特点[J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(12): 1333-1337.
- [6] 刘本勇, 陈绍瑜, 李丹, 等. 冯兴华治疗原发性胆汁性肝硬化经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 462-464.

(责任编辑: 吴凌)