

自拟丹皮汤治疗病毒性肝炎肝硬化的临床研究

邱智辉¹ 黄毅斌² 陈春雷³ 邓 乐¹ 刘 凡¹ 张美平¹ 范建喜¹

(1 广东医学院附属深圳市第三人民医院, 深圳, 518000; 2 广州中医药大学附属深圳市中医医院, 深圳, 518000;

3 泉州市南安中医医院, 泉州, 362000)

摘要 目的:探讨自拟丹皮汤治疗病毒性肝炎肝硬化的临床疗效。方法:运用随机数字表法将 106 例病毒性肝炎肝硬化患者分为 2 组(每组 53 例),对照组患者应用抗病毒西药进行治疗,研究组在对照组基础上加用自拟丹皮汤,比较 2 组患者用药前后的中医证候积分、肝功能指标变化。结果:研究组治疗后的 ALT、AST、TBIL、ALB 水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗后的 MPV、SPV、脾长度、脾厚度值均较治疗前明显降低,并且与对照组比较均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组治疗后的中医证候评分、CLDQ 评分明显低于对照组($P < 0.05$)。研究组的治疗总有效率为 98.11%,显著高于对照组的 83.02%($P < 0.05$)。治疗后,2 组的 TGF- β 1 水平均明显降低,且研究组治疗后的 TGF- β 1 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。结论:自拟丹皮汤辅助治疗病毒性肝炎肝硬化,能有效改善患者的临床症状及体征,改善肝功能,对抗肝纤维化过程。

关键词 病毒性肝炎;肝硬化;丹皮汤

Clinical Study of Danpi Decoction in the Treatment of Viral Hepatitis with Cirrhosis

Qiu Zhihui¹, Huang Yibin², Chen Chunlei³, Deng Le¹, Liu Fan¹, Zhang Meiping¹, Fan Jianxi¹

(1 The Third People's Hospital of Guangdong Medical College, Shenzhen 518000, China; 2 Shenzhen Hospital of traditional Chinese medicine, the Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000, China; 3

Nanan Chinese medicine hospital, Quanzhou 362000, China)

Abstract Objective: To discuss the curative effect of Danpi (Moutan Cortex) Decoction in the treatment of cirrhosis due to viral hepatitis. **Methods:** A hundred and six cases of patients with cirrhosis due to viral hepatitis were randomly divided into two groups by random number table (53 cases of each group). Patients in the both control and study group were treated with Western medicine for antiviral treatment and those in the study group was additionally treated with Danpi Decoction. Changes of TCM syndrome integral, liver function index of patients in the both groups before and after the treatment were compared. **Results:** ALT, TBIL, AST, and ALB levels of the study group after treatment were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). MPV, SPV, spleen length and spleen thickness of the study group were significantly decreased than those before the treatment and those of the control group with significant differences ($P < 0.05$). The TCM syndrome score and CLDQ score of the study group after treatment were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the TGF- β 1 levels of both the groups were significantly decreased, and the level in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Danpi Decoction may help the treatment of liver cirrhosis due to viral hepatitis and it may effectively improve the clinical symptoms and signs, enhance liver function and prevent liver fibrosis.

Key Words Viral hepatitis; Liver cirrhosis; Danpi (Moutan Cortex) Decoction

中图分类号:R242;R657.3+1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.023

肝硬化是多种慢性肝病发展到终末期的结果,临床以病毒性肝炎肝硬化最为常见。据统计资料显示^[1],慢性乙型肝炎患者每年约有 2%~6% 会发展为肝硬化,而乙型肝炎肝硬化患者的原发性肝细胞癌发病率又高达 4.8%,并且肝细胞癌的发病率还会随着病程的延长而升高。因此,积极预防、治疗病毒性肝炎肝硬化,对于减轻患者痛苦,改善患者预后具有重大意义。中医治疗肝病的历史悠久,我院应

用自拟丹皮汤治疗病毒性肝炎肝硬化取得了较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 10 月至 2015 年 9 月在我院深圳市中医医院就诊的 106 例病毒性肝炎肝硬化患者作为研究对象。1) 纳入标准:均符合《病毒性肝炎的诊断标准》^[2]中的病毒性肝炎诊断标准,及《肝硬化的诊断标准和治疗方案》^[3]制定的肝硬化

诊断标准;年龄 > 18 岁且 < 70 岁;有抗病毒指征;对研究知情了解,并签署了知情同意书。2)排除标准:ALT(谷丙转氨酶)及 TBIL(总胆红素)均超出正常值 2 倍以上者;Child-Pugh 肝硬化分级 C 级大于 12 分者;合并顽固性腹水、肝性脑病、原发性肝癌、肝肾综合征及出血倾向者;非病毒性肝炎引起的肝硬化;合并严重内分泌、精神神经、造血系统、心胆肾疾病者;哺乳期及妊娠期女性。运用随机数字表法将 106 例患者分为 2 组(每组 53 例):研究组男 33 例,女 20 例,平均年龄(51.30 ± 11.35)岁,其中乙型肝炎 46 例,丙型肝炎 7 例,病毒性肝炎病程 3 ~ 28 年,平均病程(10.25 ± 8.71)年;对照组男 34 例,女 19 例,平均年龄(52.01 ± 10.41)岁,其中乙型肝炎 47 例,丙型肝炎 6 例,病毒性肝炎病程 2 ~ 27 年,平均病程(10.54 ± 7.98)年。2 组患者的一般资料比较无统计学意义($P > 0.05$),可进行对比。

1.2 治疗方法 对照组实施常规对症、保肝治疗,如应用甘草酸二铵、还原型谷胱甘肽等,并口服拉米夫定(安徽贝康生物制药有限公司生产,国药准字 H20103618),剂量为 1 片/次,1 次/d,持续用药 12 个月。研究组在对照组治疗基础上,加用自拟丹皮汤,基础方组成:牡丹皮 18 g,瓜蒌仁 9 g,桃仁泥 18 g,朴硝 18 g,大黄 30 g,赤芍 18 g,当归 9 g,川芎 18 g,甘草 10 g,五灵脂 9 g 组成。并随证加减,肝蕴热毒者,加水牛角、黄连;血瘀阻络者,加田七粉冲服;肝脾肿大者,加莪术、三棱、穿山甲;面色少华、萎黄者,加龟甲胶、阿胶;水瘀搏结、大小便不畅者,加大腹皮、土鳖虫、柳根白皮;气水互结者,加木香、柴胡、大白;肝肾阴虚者,加生地黄、蒸首乌、乌梅肉、杭白芍;脾肾阳虚者,加桂枝、附片、炙甘草、炮姜、海马、海龙、紫河车。以水煎煮,煎煮 2 次,合并药汁后分早晚 2 次服用,1 剂/d,持续用药 12 个月。

1.3 观察指标 1)治疗前后,对 2 组患者进行肝功能指标测定,指标包括 ALT、AST(谷草氨酸)、ALB(白蛋白)、TBIL,并测定 TGF-β1(转化生长因子-β1)。2)治疗前后应用 B 超诊断仪对 2 组患者的 MPV(门静脉内径)、SPV(脾静脉内径)、脾厚度、脾长度进行测量。3)治疗前后,分别对 2 组患者的中医证候进行评分。4)应用 CLDQ(慢性肝病疾病特异性量表)评估 2 组患者治疗前后的肝病程度进行评分。5)治疗前后,对 2 组患者进行乙肝、丙肝病毒 DNA 检测。6)观察 2 组患者用药过程中的不良反应表现。

1.4 疗效标准 疗效标准参考《中药新药临床研究

指导原则》相关内容拟定:治疗后,临床症状及体征显著减轻,证候积分降幅超过 70% 为显效;治疗后,临床症状及体征有所好转,证候积分降幅在 30% ~ 70% 之间为有效;临床症状及体征无好转或有加重,证候积分降幅不足 30% 为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.5 统计学方法 研究数据处理用 SPSS 21.0 软件,计数资料比较进行卡方检验,计量资料比较进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标变化 治疗后,2 组的各项指标均明显降低,且研究组治疗后的 ALT、AST、TBIL、ALB 水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后的肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组($n=53$)		对照组($n=53$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(IU/L)	50.49 ± 28.30	19.89 ± 3.57 * Δ	50.51 ± 27.34	34.14 ± 8.77 *
AST(IU/L)	58.11 ± 24.32	24.25 ± 4.18 * Δ	58.02 ± 25.09	36.79 ± 5.75 *
TBIL(μ mol/L)	29.01 ± 14.35	15.14 ± 3.45 * Δ	30.54 ± 15.07	20.03 ± 6.27 *
ALB(g/L)	37.94 ± 3.56	45.24 ± 3.12 * Δ	37.36 ± 3.87	40.29 ± 3.68 *

注: * 表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$; Δ 表示与对照组比较, $P < 0.05$ 。下表中。

2.2 B 超检查结果 研究组治疗后的 MPV、SPV、脾长度、脾厚度值均较治疗前明显降低,并且与对照组比较均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后的 B 超检查结果对比($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组($n=53$)		对照组($n=53$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MPV(mm)	11.56 ± 1.02	9.62 ± 0.62 * Δ	11.49 ± 1.10	11.31 ± 0.87
SPV(mm)	7.63 ± 0.57	7.14 ± 0.36 * Δ	7.59 ± 0.65	7.58 ± 0.42
脾长度(mm)	96.06 ± 6.46	90.83 ± 3.64 * Δ	95.92 ± 6.72	94.28 ± 5.61
脾厚度(mm)	42.25 ± 3.34	37.52 ± 3.44 * Δ	42.19 ± 2.74	40.53 ± 3.12

2.3 中医证候评分、CLDQ 评分 治疗后,研究组和对照组的中医证候评分、CLDQ 评分均较治疗前明显降低,且研究组的中医证候评分、CLDQ 评分明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 中医证候评分与 CLDQ 评分变化($\bar{x} \pm s$, 分)

指标	研究组($n=53$)		对照组($n=53$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医证候评分	5.36 ± 1.25	1.71 ± 0.69 * Δ	5.40 ± 1.31	3.24 ± 1.15 *
CLDQ 评分	57.67 ± 12.67	36.31 ± 3.47 * Δ	58.06 ± 12.15	46.08 ± 10.57 *

2.4 临床疗效 研究组治疗显效 12 例、有效 40 例、无效 1 例,总有效率为 98.11%,对照组显效 4 例、有效 40 例、无效 9 例,总有效率 83.02%,组间比较有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间,2 组患者均未发生明显不良反应。

2.5 TGF-β1 水平变化 2 组患者治疗前的 TGF-β1

水平比较无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组的 TGF- $\beta 1$ 水平均明显降低,且研究组治疗后的 TGF- $\beta 1$ 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后的 TGF- $\beta 1$ 水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后
研究组	53	198.55 $\pm$ 50.68	153.21 $\pm$ 33.67 * Δ
对照组	53	199.41 $\pm$ 49.74	182.41 $\pm$ 40.56 *

3 讨论

病毒性肝炎肝硬化,指的是肝炎病毒感染后长期反复作用所引起的肝细胞弥漫性实质性病变。西医治疗病毒性肝炎多主张采用综合性治疗措施,如抗纤维化治疗、病因治疗、对症治疗等。国内有文献报道^[4],对乙型肝炎肝硬化患者应用拉米夫定,能有效抑制病毒活性,减少星状细胞激活和胶原纤维合成,从而避免肝纤维化进一步发展。但是从临床实际应用情况来看,单用拉米夫定往往难以获得理想的效果。

肝脏在人体中发挥着调节血液、调畅气机、促进脾胃运化等重要生理功能。肝硬化为肝体之病,肝体阴用阳,以柔韧之体行刚强之用,肝体硬化则肝用不及,肝用不及则肝体硬化加剧^[5]。肝硬化在中医中属膨胀、痞证、胁痛范畴,其病机主要为湿热疫毒滞留,导致血瘀阻络、气阴两虚。病毒性肝炎肝硬化的病因为湿热疫毒,其病理基础为血瘀阻络,内因则主要为正气虚弱,湿热瘀毒为标,肝阴脾阳亏虚为本^[6]。有学者认为^[7],肝硬化的发生是虚、毒、浊共同作用所致,而浊邪又是致病的主要因素,其既是因又是果。还有学者认为肝硬化是因虫毒、湿热邪毒、酒毒等久侵肝脏而致肝脾肾受损,水蓄、血瘀、气滞而发病,是为标实本虚之证^[8]。虽然不同学者对肝硬化病机病因的认识各不相同,但基本上都赞同标实本虚、正虚血瘀是本病的基本病机。

丹皮汤出自《外科大成》,主要由牡丹皮、瓜蒌仁、桃仁泥、朴硝、大黄组成,主治胃痛、肠痛、腹中痞坚,按之即痛,脉迟而紧者,脓未成也;腹濡而痛,少腹急胀,时时下脓,毒未解者,是中医治疗内痈的经典方剂^[9]。内痈为热毒结血而成,毒去则血热随去,丹皮汤中的牡丹皮具有活血化瘀、清热凉血之功效,与桃仁合用可破血结,下气血之结,结除则痈散^[10]。牡丹皮的主要活性成分为丹皮酚,现代药理学研究显示丹皮酚具有良好的抗菌、抗肿瘤、免疫调节、改善微循环、降压等作用^[11]。在本次研究中,我科在丹皮汤基础上增加了赤芍、当归、川芎,以发挥养血

活血之功效,五灵脂入肝经,具有散血、和血、止痛功效。在此基础上辨证加减,对于肝蕴热毒者加水牛角、黄连,以泻火解毒、清热燥湿,对血瘀阻络者加田七粉,以散瘀血,对肝脾肿大者加莪术、三棱、穿山甲,以发挥活血散结、行气止痛、破血祛瘀之功效,对面色少华者,加龟甲胶、阿胶,以滋阴润燥,对水瘀搏结者加大腹皮、土鳖虫、柳根白皮,以下气宽中,行水消肿,对气水互结者加木香、柴胡、大白,以透表泄热,疏肝解郁,对肝肾阴虚者加生地黄、蒸首乌等,以滋阴补肾,对脾肾阳虚者加桂枝、附片、炙甘草等,以温经通脉,助阳化气。全方共奏活血化瘀、泻火解毒、滋阴补肾之功效。研究结果显示研究组治疗后的肾功能指标、MPV、SPV、脾长度、脾厚度值、中医证候评分、CLDQ 评分明显低于对照组,治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这一结果与曹文智等^[12]的文献报道结果相符。说明中药丹皮汤辨证加减治疗病毒性肝炎肝硬化能有效减轻临床症状体征,改善肾功能,提高临床疗效。

肝炎发展为肝硬化的过程中,肝纤维化是必须经历的中间环节,所以现代医学治疗肝硬化提倡通过抗纤维化治疗来控制肝硬化的发展^[13]。在肝纤维化过程中,由于肝细胞不断发生炎症反应、坏死,细胞外基质的合成速度超过了降解速度,所以会在肝内出现大量的纤维结缔组织沉积^[14]。如果肝纤维化过程持续进行,则会引起肝小叶结构变化,形成假小叶,最终形成肝硬化。因此,在现代医学中,抗纤维化一直都是预防和延缓肝硬化进程的关键所在^[15]。在肝炎肝硬化的发生、发展进程中,TGF- $\beta 1$ 会持续升高,其反映了肝脏细胞外基质正在不断沉积。既往已有多项研究证实 TGF- $\beta 1$ 与肝硬化、肝纤维化的严重程度存在明显的正相关关系^[16]。另外还有动物实验研究显示丹皮汤能够有效抑制肝星状细胞的活化过程,抑制 TGF- $\beta 1$ 的分泌,对抗肝纤维化进展^[17]。本次研究结果显示,2 组患者治疗后的 TGF- $\beta 1$ 水平均明显降低,但是研究组治疗后的 TGF- $\beta 1$ 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这也证实了本次研究所应用的自拟丹皮汤确实具有抗肝纤维化的作用。

综上所述,自拟丹皮汤辅助治疗病毒性肝炎肝硬化,能有效改善患者的临床症状及体征,改善肝功能,对抗肝纤维化过程,且无不良反应,临床应用优势显著,值得推广。

(下接第 1742 页)

量^[14-15]。效果确实可靠,使用合理、安全、方便,符合外科手术后的用药原则^[16],值得在临床实践中推广使用。

参考文献

- [1]徐其良. 30 例综合治疗促进腹部术后胃肠功能恢复的临床分析[J]. 中国临床实用医学,2010,4(3):154-155.
- [2]孙建华. 中西医结合护理在术后胃肠功能紊乱患者中的应用研究[J]. 河北医药,2011,33(2):302-303.
- [3]蒋志,陈其城,曹立幸,等. 中医药对术后胃肠功能作用的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(8):1147-1150.
- [4]马怀霞. 中药对围手术期术后胃肠功能恢复作用影响探讨[J]. 中国实用医药,2014,9(28):184-185.
- [5]杨纪林. 通腹汤对腹部手术后胃肠功能影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(8):180-182.
- [6]李莲花. 腹部手术后患者采用中西医结合护理促进胃肠功能恢复的观察[J]. 光明中医,2015,30(5):1090-1091.
- [7]贺惠琴. 中西医结合疗法对腹部手术后胃肠功能紊乱的影响[J]. 河南中医,2014,34(9):1816-1817.
- [8]仲秀文,何学兰,解梅. 吴茱萸贴敷神阙穴对腹部手术后胃肠功能恢复的疗效观察与护理[J]. 当代护士:中旬刊,2015,7(4):82-83.

- [9]Lu LX, Lu MF, Fan YW, et al. Observation on the Effect of Acupoint Injection plus Massage Therapy on Primary Dysmenorrhea[J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2014, 26(4):256-259.
- [10]陈沛英. 吴茱萸敷脐联合穴位按摩对腹部手术后胃肠功能恢复的影响[J]. 湖南中医杂志,2015,31(4):136-138.
- [11]钱立伟,韦志群,刘凌,等. 电针足三里穴对人体幽门运动功能影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志,1993,13(6):336-339.
- [12]汪洋,王新乐. 足三里穴位注射在改善消化道手术后胃肠功能中的应用价值[J]. 现代消化及介入诊疗,2015,20(2):147-148.
- [13]Ng SS, Leung WW, Mak TW, et al. Electroacupuncture reduces duration of postoperative ileus after laparoscopic surgery for colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2013, 144(2):307-313.
- [14]陈巧玲,全小明,王小俊. 中西医结合护理模式提高股骨头坏死患者术后生存质量的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2013,30(2):172-174.
- [15]马红雨. 理气汤在妇科手术后促进胃肠功能恢复的临床研究[J]. 中医临床研究,2015,7(9):18-20.
- [16]艾晓辉,黎孝坚,莫军,等. 内外合治促进腹部外科术后胃肠功能恢复临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(6):464-465.

(2015-09-06 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1738 页)

参考文献

- [1]张琴,王磊,刘平,等. 肝炎后肝硬化患者生活质量与中医基本证候的相关性[J]. 中西医结合学报,2010,8(1):30-34.
- [2]病毒性肝炎的诊断标准[S]. 中西医结合肝病杂志,2001,11(1):56-60.
- [3]张书娥. 肝硬化的诊断标准和治疗方案[S]. 现代中西医结合杂志,2002,11(10):953-954.
- [4]吴文平,黄小正. 黄保中治疗肝炎及肝硬化思辨特点[J]. 河北中医,2013,35(1):5-7.
- [5]施梅姐,池晓玲,萧焕明,等. 593 例乙型肝炎肝硬化患者中医证候特征的回顾性分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2011,21(6):326-329.
- [6]陈磊,吕志平. 中西医结合治疗肝炎后肝硬化腹水随机对照试验的质量评价[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(3):205-209.
- [7]慕永平,胡义扬,刘平,等. 努力为中西医结合治疗慢性肝炎肝硬化的优势提供临床科学证据[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(3):161-163.
- [8]余世锋,常少琼,樊冬梅,等. 中医综合疗法防治肝硬化部分脾栓塞术后并发症临床观察[J]. 海南医学,2010,21(13):67-68.
- [9]中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见[S]. 北京中医药,2012,31(11):868-872.

- [10]李志红. 世界中医药学会联合会肝病专业委员会成立大会暨第一次学术会议纪要[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,16(1):1005-0264.
- [11]侯光华,胡启江,汪卉兰,等. 中药退黄灌肠方辅助治疗病毒性肝炎高胆红素血症 54 例[J]. 中国中西医结合消化杂志,2010,18(6):398-400.
- [12]曹文智,侯文利,王海波,等. 益气活血汤合益肝灵胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎肝硬化 30 例临床观察[J]. 河北中医,2011,33(8):1152-1154.
- [13]温晓燕,孟繁洁,靳英辉,等. 中药保留灌肠治疗病毒性肝炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(4):474-481.
- [14]崔爱玲,孙晓慧,刘中景,等. 抗肝硬化不同中药组方大鼠含药血清对肝硬化 HSC-T6 细胞相关基因表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2015,23(1):10-13.
- [15]徐建军,潘锋,徐虹,等. 中药正肝汤对乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平以及胰岛素抵抗影响的分析[J]. 中华流行病杂志,2015,36(4):399-401.
- [16]李勇. 病毒性肝炎的中医思维理念与思考[C]. //第二届世界中医药学会联合会肝病专业委员会学术会议,2007:288-293.
- [17]陈淑彦,刘爱菊,张丽娟,等. 中药配伍治疗孕期病毒性肝炎 37 例[J]. 中国药业,2014,22(14):85-86.

(2015-12-14 收稿 责任编辑:徐颖)