

# 参黄水蛭散联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察

● 刘志和\*

**摘要** 目的:观察参黄水蛭散联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝纤维化患者的疗效。方法:60例慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分为参黄水蛭散联合阿德福韦酯治疗组及阿德福韦酯单药治疗组,每月查肝功能等生化指标,每3个月检测HBVDNA,治疗前和治疗12个月检测血清肝纤维化指标。结果:两组治疗后肝功能较治疗前具有显著性差异( $P < 0.05$ ),但两组间无差异。参黄水蛭散联合阿德福韦酯组在改善肝纤维化指标,降低脾脏厚度及肝门静脉和脾静脉宽度上优于阿德福韦酯单药治疗( $P < 0.05$ )。结论:参黄水蛭散联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝纤维化优于阿德福韦酯单药治疗。

**关键词** 参黄水蛭散 阿德福韦酯 慢性乙型肝炎肝纤维化 临床观察

全球约有3.5亿人为慢性乙型肝炎病毒感染者,在慢性乙型肝炎患者中,肝硬化失代偿的年发生率约3%,5年累计发生率约16%。肝纤维化是各种原因引起的慢性肝损害导致的病理状态过程,是发展为肝硬化的必经阶段,如何延缓或阻止慢性乙型肝炎肝组织发生纤维化,甚至肝硬化,是当今慢性乙型肝炎治疗研究的热点之一。笔者临床中使用参黄水蛭散联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化取得满意疗效现报告如下。

## 1 资料及方法

**1.1 一般资料** 慢性乙型肝炎肝纤维化患者60例为2007年1月~2010年10月在我院就诊的门诊及住院病人,按简单随机方法将患者分为参黄水蛭散联合阿德福韦酯组(以下称治疗组)、单纯阿德福韦酯组(以下称对照组)各30例。两组病例在性别、年龄、发病时间及治疗前肝功能、乙肝病毒载量、肝纤维化指标、门静脉宽度及脾脏厚度和脾静脉宽度均无显著性

差异,具有可比性。

**1.2 纳入标准** 诊断符合2005年《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[1]</sup>及2006年《肝纤维化中西医结合诊疗指南》<sup>[2]</sup>。

**1.3 排除标准** 临床排除肝硬化、重型肝炎、肝细胞癌,并排除混合感染其他类型病毒性肝炎。

**1.4 治疗方法** 治疗组口服阿德福韦酯(名正,江苏正大天晴有限公司生产)10mg,日1次,同时服用参黄水蛭散,其组成为:西洋参、大黄、水蛭、鸡内金,按3:2:1:3组成,每次服3g,日2次。对照组口服阿德福韦酯10mg,日1次。两组均治疗12个月。

**1.5 观察指标** 采用全自动生化分析仪(迈瑞BS-400)检测肝肾功能指标;采用放射免疫法检测血清透明质酸(HA),采用化学发光法检测Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C),层粘连蛋白(LN)(均送福州金域医学检验所);使用acuson 128XP/10c型彩色多普勒超声仪检测门静脉宽度及脾脏厚度和脾静脉宽度。

**1.6 统计学方法** 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量数据采用 $t$ 检测。

## 2 结果

**2.1 两组肝功能及HBVDNA检测结果** 经过12个

\* 作者简介 刘志和,男,副主任医师,福建省龙岩市医学会肝病分会委员、武平县中医药学会副会长。主要从事中西医结合肝病临床工作。

• 作者单位 福建省武平县中医院(364300)

月的治疗,参黄水蛭散联合阿德福韦酯治疗组与单用阿德福韦酯 TBil、ALT、AST 治疗后较治疗前均有显著性差异( $P < 0.05$ ),但两组间治疗前及治疗后 TBil、ALT、AST 均无差异( $P > 0.05$ ),结果见表 1。

表 1 两组肝功能检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

例数			TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT (U/L)	AST (U/L)
治疗组	30	治疗前	42.6 ± 10.3	144.1 ± 42.4	98.2 ± 27.1
		治疗后	18.8 ± 7.3*	44.3 ± 18.2*	32.1 ± 13.8*
对照组	30	治疗前	39.8 ± 11.2	152.7 ± 51.2	93.1 ± 29.5
		治疗后	17.5 ± 8.2*	41.6 ± 15.1*	35.4 ± 11.9*

注:与治疗前比: \*  $P < 0.05$ 。

2.2 血清肝纤维化指标改善及脾脏厚度、门静脉宽度和脾门静脉宽度结果 经过 12 月治疗后,治疗组血清肝纤维化指标 HA、IV - C、PC III 的改善及脾脏厚

度和脾门静脉宽度缩小上均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。结果见表 2。

表 2 血清肝纤维化指标改善及脾脏厚度、门静脉宽度和脾门静脉宽度结果( $\bar{x} \pm s$ )

例数		HA (ng/ml)	LN (ng/ml)	IV - C (ng/ml)	PC III (ng/ml)	脾脏厚度 (mm)	门 v 宽度 (mm)	脾 v 宽度 (mm)	
治疗组	30	治疗前	296.4 ± 110.4	252.6 ± 62.4	182.2 ± 67.7	156.6 ± 37.4	51.9 ± 5.6	14.5 ± 3.1	11 ± 4.2
		治疗后	128.5 ± 73.2* <sup>△</sup>	154.3 ± 48.8*	82.3 ± 43.5* <sup>△</sup>	102.2 ± 31.0* <sup>△</sup>	34.4 ± 3.1* <sup>△</sup>	13.7 ± 4.3	6.7 ± 2.1* <sup>△</sup>
对照组	30	治疗前	298.3 ± 110.1	247.6 ± 61.7	183.6 ± 69.4	155.8 ± 36.2	49.8 ± 5.4	14.4 ± 3.2	10.8 ± 3.4
		治疗后	165.2 ± 82.4*	163.5 ± 45.1*	135.9 ± 53.6*	120.9 ± 31.4*	41.5 ± 4.3*	14.1 ± 3.0	8.2 ± 2.2*

注:与本组治疗前比: \*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比,  $\Delta P < 0.05$ 。

### 3 讨论

慢性乙型肝炎肝纤维化是在乙型肝炎反复发作基础上,引起肝脏的弥漫性损害,大量肝细胞变性坏死,残存肝细胞再生,逐渐形成纤维间隔和再生结节,甚至导致原有肝小叶结构的破坏和假小叶形成,肝纤维化是肝硬化的必经阶段,肝硬化是各种慢性肝病的终末阶段。有效地抑制乙型肝炎病毒的复制是阻止病情进一步发展的关键和重要措施。国内外的临床试验证明,阿德福韦酯能有效地抑制 HBV - DNA 的复制,促进 ALT 复常,改善肝组织的病理损害,但对肝纤维化的治疗,现代医学尚缺乏确切有效的方法。中医学无“肝纤维化”称谓,目前多数医家认为本病常因正气内虚兼以感受湿热疫毒之邪,湿为阴邪,易困脾土,土壅则木郁,以致肝脾受损,脏腑失和,气机阻滞,湿热之邪日久传入血分,瘀血内结而成<sup>[3]</sup>。依其临床表现及病因病机,应属中医“黄疸”、“胁痛”、“积聚”、“癥瘕”、“肝着”、“臌胀”等病范畴。其病位在肝脾,久则及肾。其基本病理因

素可归纳为湿、热、毒、瘀、虚等<sup>[4]</sup>。多因正虚邪盛,邪正交争,邪恋不去,蕴结于肝而致。从病情发展看,多经历由实而虚、由表及里、由聚至积的动态变化,病机多为湿热疫毒滞留,肝郁脾虚,血瘀阻络。发生肝纤维化的前提是慢性肝脏损伤,其中抗病毒治疗是关键,因此应进行规范的抗病毒治疗是基本前提。在西医治疗慢性乙型肝炎认识的基础上,联合中医辨证治疗慢性乙型肝炎,可以起到协同作用。参黄水蛭散是笔者临床的经验方,方中西洋参能补气养阴、清热生津;大黄能泻下攻积、清热解毒、活血祛瘀;水蛭能破血祛瘀;鸡内金能健脾消食。全方合用具有补气扶正、清热解毒、健脾消食和活血祛瘀的功效,能有效祛除和改善其病理因素及损害。本试验结果表明参黄水蛭散联合阿德福韦酯组在改善肝纤维化指标,降低脾脏厚度及肝门静脉和脾静脉宽度上优于阿德福韦酯单药治疗。证实了参黄水蛭散联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝纤维化优于阿德福韦酯单药治疗。但限于条件,两组病例均未行肝组

(下转第 48 页)

证”、“历节病”的范畴,笔者认为 RA 之所以成为疑难顽症,痰浊、瘀血在疾病的发生发展过程中起重要作用。邪痹经脉,脉道阻滞,迁延不愈,影响气血津液运行输布,血滞而为瘀,津停而为痰,酿成痰浊瘀血,痰浊瘀血阻痹经络,而出现皮肤瘀斑、关节周围结节、屈伸不利等症;痰浊瘀血与外邪相合,阻闭经络,深入骨骱,导致关节肿胀、僵硬、变形。痹证日久,影响脏腑功能,津液失于输布,水湿停聚局部,可致关节肢体肿胀。痰瘀水湿互结,旧病新邪胶着,而致病程缠绵,顽固不愈。针对 RA 的基本病机,辨证施治,经过长期的临床经验总结,制定了化痰通络方。该方以二陈汤和桃红四物汤燥湿化痰、活血化痰为底,减生地之滋腻,配以白芥子、桂枝、羌活、僵蚕、地龙之温通散结,共奏涤痰化痰、通络止痛之功效。

现代研究认为:红花中提取的红花黄色素 A (HSYA)可抑制血管内皮细胞增殖,在血管的生成过程中,血管内皮细胞增殖是血管发生、发展中最重要的一环,研究显示低浓度的 HSYA 能显著抑制鸡胚囊膜上新生血管的生成<sup>[3]</sup>。陈皮所含橘皮苷与甲基橙皮苷能拮抗组织胺和溶血卵磷脂引起的血管通透性增加,可降低毛细血管的通透性。苍术具有保肝作用,表现在对叔丁基过氧化物诱导的 DNA 损伤以及大鼠肝细胞毒性的抑制作用<sup>[4]</sup>。关苍术乙酸乙酯提取物则能抑制小鼠毛细血管通透性,从而增强了小鼠单核巨噬细胞的吞噬功能,以起到抗炎的作用;关苍术中芹烷二烯酮、苍术烯内酯 I 也有抑制毛细管通透性及抗炎的作用<sup>[4]</sup>。地龙醇提取物可明显抑制二甲苯所致的小鼠耳急性炎症肿胀、角叉菜胶性足肿胀以及醋酸所致腹腔毛细血管通透性,从而起到抗炎、镇痛的作用,且作用时间长<sup>[5]</sup>。白芍总甙是白芍的主要活性成分,可有效地抑制巨噬细胞分泌 IL-1、FGE2、白三烯 B4 及过氧化氢,是抗炎止痛的物质基础<sup>[6]</sup>;白芍总甙还可抑制血管内皮生

长因子 VEGF 的产生<sup>[7]</sup>。半夏水煎醇沉液可抑制胃蛋白酶活性,促进胃黏膜的修复,对多种原因所致的胃溃疡有明显的对抗作用<sup>[8]</sup>。茯苓具有抗肝细胞坏死的效果,加速肝细胞再生,从而达到保肝降酶的作用<sup>[9]</sup>。甘草具有抗溃疡活性,保护胃粘膜,抑制磷脂酶 A2 的活性,保护肝细胞膜的作用<sup>[10,11]</sup>。

本研究结果显示,观察组降低血清 VEGF 水平的作用、对 RA 患者病情总体改善及中医疗效均优于对照组,而对照组不良反应发生率明显高于观察组,结合现代药理研究,说明了化痰通络方可通过抑制血管内皮细胞增殖、降低血管通透性、抗炎、镇痛等作用,有效地达到防治 RA 的目的,并通过护胃、保肝的作用,而降低药物不良反应。

### 参考文献

- [1]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:116-117.
- [2]王承德,沈不安,胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2009.
- [3]康丽,颜晓燕,辛志伟. 红花的药理作用研究进展[J]. 西南军医,2008,10(6):136-138.
- [4]陈炎明,陈静,俞桂新,等. 苍术化学成分和药理活性研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2006,20(4):95-98.
- [5]木海鸥,苏孝共. 地龙的药理研究概要[J]. 中国药业,2007,16(1):61-62.
- [6]栾好波. 白芍的现代药理研究与临床应用[J]. 中国临床医药研究杂志,2005,(135):14653-14654.
- [7]张莹,方勇飞,王勇. 白芍总甙治疗类风湿关节炎药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(27):4364-4365.
- [8]王新胜,吴艳芳,马军营,等. 半夏化学成分和药理作用研究[J]. 齐鲁药事,2008,27(2):101-103.
- [9]张思访,刘静涵,蒋建勤,等. 茯苓的化学成分和药理作用及开发利用[J]. 中华实用中西医杂志,2005,18(2):227-230.
- [10]韩军. 甘草的药理作用与临床应用价值[J]. 实用医药杂志,2003,20(8):630-631.
- [11]刘虹冰. 甘草的有效成份及其药理作用研究进展[J]. 中华实用医学,2003,5(11):101-102.

(上接第55页)

织活检,其肝穿组织改善情况未能行得到肝穿组织学的证实。病例数也相比较少,有待于临床工作中进一步扩大观察病例数和探索其作用机制。

### 参考文献

- [1]中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 实用肝脏病杂志,2006,9(1):8-18.

- [2]中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,16(5):316-320.
- [3]石玲. 中医药治疗代偿期乙型肝炎肝硬化变的研究进展[J]. 河南中医,2011,31(9):996.
- [4]梁治学,王晓萍. 肝纤维化的中医病因病机研究概况[J]. 甘肃中医,2006,19(4):43-45.