

苦参素与丹参联合抗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析

欧阳钦 曹家麟

(浙江省温州市中医院肝病科 温州 325000)

摘要 :目的 :观察苦参素与丹参联合应用对慢性乙型肝炎肝纤维化患者的治疗作用。方法 :对 120 例慢性乙型肝炎患者 ,随机分为 4 组 ,每组 30 例 ,设 I、II、III 治疗组及 IV 对照组 ,I 组单用苦参素治疗 ,II 组单用丹参治疗 ,III 组为苦参素与丹参联用组 ,IV 组为对照组(只用一般护肝药) ,30d 为 1 个疗程 ,治疗 3 个疗程 ,以肝纤维化血清 4 项指标(HA、PCⅢ、LN、IV-C)作为疗效评价指标。结果 :I、II、III 治疗组与 IV 对照组比较 ,均有明显的抗肝纤维化作用($P < 0.05$) , I、II 组之间比较无明显差异($P > 0.05$) ,而 III 组与 I、II 组比较抗纤维化作用明显加强 ,存在显著性差异($P < 0.05$)。结论 :苦参素与丹参联合使用 ,抗肝纤维化作用能明显增强 ,且 无任何毒副作用 ,安全有效 ,值得推广。

关键词 :苦参素 ;丹参注射液 ;慢性乙型肝炎 ;肝纤维化 ;临床观察

中图分类号 :R 512.6⁺2 文献标识码 :B 文献编号 :1671-4040(2004)02-0010-02

肝纤维化是慢性病毒性肝炎的主要病理改变之一,进一步发展可导致肝硬化,目前研究表明,肝纤维化是一种可逆性的肝损伤^[1]。苦参素与丹参单独使用时,实验及临床研究均证实有抗肝纤维化的作用,但配合使用疗效如何,报道不多。我们近 1 年来,对两者联合使用抗肝纤维化的疗效作了一定的观察、研究,现总结如下:

一步证实了胆石症患者普遍存在胆囊排空功能的障碍。

中医学虽无胆石症名称,但在《灵枢·胀论》中有“胆胀者,胁下痛胀”的记录,认为胆为“中清之府”,与肝相表里,主输胆汁功能,是“以通为顺”。如胆腑失于通降,胆汁滞留,久经煎熬形成胆石^[6]。中药治疗以“疏肝利胆”为基本原则,自 50 年代起,我国开展了中药治疗胆石症的研究,取得了公认的、独特的疗效,具有很大优势^[7~9]。“利胆汤”为笔者在临床中治疗胆石症的有效方剂,方中柴胡、白芍、枳壳、香附、郁金疏利肝胆,金钱草、海金沙清利肝胆兼溶石,芒硝、大黄通腑泻热,乌梅酸甘化阴,白术、鸡内金健运脾胃,防止攻利太过,损伤正气,鸡内金有溶石的作用。通过观察,本方具有较显著地提高胆石症患者胆囊排空的功能,从而部分揭示了中药合剂对胆石症患者的治疗机理。

在目前测定胆囊排空功能的方法中,较常见的有:B 超检测与放射性核素显像技术(radionclide cholescintigraph, RC)。B 超检测具有无创性,且简便易行、花费较低的特点。近年来,国内外少数学者开始应用 RC 对胆道动力学进行研究,并认为此技术是评价胆道动力学的有效的、非侵入性的检查手段^[10]。我们在研究中发现,两者在检查胆石症患者胆

1 材料与方法

1.1 病例选择 120 例病例均为我科 2002 年 5 月~2003 年 5 月门诊慢性乙肝患者,诊断参照 2000 年 9 月西安会议病毒性肝炎诊断标准,将病人随机分为 3 个治疗组及 1 个对照组,各组在性别、年龄、病程及病情等方面具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 120 例病人随机分为 4 组,每组 30

囊排空功能方面均能达到较满意的效果。

参考文献

[1]施维锦.胆道外科学[M].北京:人民卫生出版社,1993.150,66
[2]张继红,陈国忠,杨可桢,等.肝外胆道动力学因素对胆囊结石形成的影响[J].肝胆胰外科杂志,1997,9(3):112~113
[3]Jaxrawi RP, pazzi P, Petroni ML, et al. Postprandial gallbladder motor fuction: refilling and turnover of bile in health and in the cholelithiasis [J]. Gastroenterology, 1993, 109:582
[4]郭振武.胆道外科疑难危重症学[M].天津:天津科学技术出版社,1999.41
[5]吕宾,包海标,汤富则,等.西沙利对人体胆囊收缩功能的影响[J].中华消化杂志,2000,20(1):65
[6]陈贵廷.实用中西医结合诊断治疗学[M].北京:中国医药科技出版社,1995.1289
[7]卓家和,陈寿菲.加味三金四逆汤治疗胆石症 80 例疗效观察[J].实用中西医结合杂志,1998,11(10):903
[8]龙明照,龙明智,金妙文,等.三金汤加减治疗胆石症及药理研究[J].中国中西医结合脾胃杂志,1997,5(2):125
[9]朱培庭,张勘.中药胆宁片治疗胆石症的临床疗效对照研究[J].医学研究通讯,1995,24(2):30
[10]张志坚.影像学检查在胆石症非手术治疗中的应用[J].国外医学·内科学分册,1994,21(7):292~294

(收稿日期:2003-10-10)

例。I 组为苦参素注射液（宁夏绿谷药业有限公司生产）组，II 组为丹参注射液（正大青春宝药业有限公司提供）组，III 组为苦参素 + 丹参组，IV 组为对照组（只用一般护肝药，不用抗肝纤维化药物）。苦参素注射液治疗剂量为个 6mL，肌注每日 1 次，丹参注射液 20mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250mL 中静点，每日 1 次。1 个疗程 30d，治疗 3 个疗程。各治疗组及对照组基础治疗相同，予欣力林、肝太乐、维生素等一般护肝治疗，重者给予还原型谷胱甘肽、支链氨基酸、门冬氨酸钾镁等，尽量少用甘草甜素，因有研究认为甘草甜素有一定的抗肝纤维化作用^[2]。

1.3 观察指标 记录治疗前后患者的一般症状、体征、肝功能转归、乙肝病毒标志物转换及肝纤维化血清学指标变化。肝纤维化指标采用目前临床比较公认的透明质酸（HA）、III 型前胶原（PCIII）、层粘蛋白（LN）及 IV 型胶原（IV-C）4 项，检验方法由专人负责，以放免法测定，试剂由上海海军医学研究所和重庆肿瘤研究所提供，少数患者进行了肝活检的验证。

1.4 统计学处理 计数资料以 χ^2 检验，计量资料组比较 t 检验，多组比较经方差齐性检验后，采用方差分析法。

2 结果

2.1 临床表现 4 组患者治疗后，症状、体征及肝功能检查均有一定程序的改善，但各组间无明显差异（ $P>0.05$ ）。

2.2 血清病毒标志物（HBVM）变化 苦参素及苦参素联合丹参组 HBeAg 阴转率分别为 35.7% 及 35.2%，HBV-DNA 阴转率分别为 38.4% 及 39.6%，与临床报道基本吻合；丹参组及对照组 HBeAg 及 HBV-DNA 阴转率则极低。

2.3 血清 4 项肝纤维化 指标变化见表 1、2。

表 1 治疗前各组血清肝纤维化指标检测结果（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	HA/ng·mL ⁻¹	PCIII μ g·L ⁻¹	IV-C/ μ g·L ⁻¹	LN/ng·mL ⁻¹
I	30	291.8 $\pm$ 24.97	189.55 $\pm$ 2.6	90.76 $\pm$ 8.63	143.21 $\pm$ 7.68
II	30	285.05 $\pm$ 15.64	195.33 $\pm$ 7.25	90.77 $\pm$ 9.45	142.38 $\pm$ 2.96
III	30	300.98 $\pm$ 54.60	142.77 $\pm$ 5.35	95.27 $\pm$ 5.01	143.75 $\pm$ 3.31
IV	30	295.25 $\pm$ 40.13	187.63 $\pm$ 5.56	91.12 $\pm$ 8.42	143.79 $\pm$ 9.42

注：各组间无显著性差异（ $P>0.05$ ）

表 2 治疗后各组血清肝纤维化指标检测结果（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	HA/ng·mL ⁻¹	PCIII μ g·L ⁻¹	IV-C/ μ g·L ⁻¹	LN/ng·mL ⁻¹
I	30	179.43 $\pm$ 18.27	128.43 $\pm$ 8.42	49.78 $\pm$ 3.21	131.43 $\pm$ 0.56
II	30	182.90 $\pm$ 27.15	130.42 $\pm$ 5.96	53.67 $\pm$ 0.21	101.74 $\pm$ 3.21
III	30	130.42 $\pm$ 1.42	88.65 $\pm$ 5.76	42.76 $\pm$ 5.12	93.21 $\pm$ 5.43
IV	30	282.27 $\pm$ 37.42	170.42 $\pm$ 9.67	83.55 $\pm$ 0.31	139.74 $\pm$ 2.51

与治疗前比较，I、II、III 组均有显著疗效（ P

<0.05 ），而对照组疗效不显著（ $P>0.05$ ）。I、II 组比较，抗肝纤维化疗效无明显差异（ $P>0.05$ ），但 I 组仅对 HA、PCIII、IV-C 改善明显，对 LN 改善不明显，II 组对 LN 也有明显改善；2 组联合对 HA、PCIII、IV-CLN4 项指标的改善，均优于 I、II 组（ $P<0.05$ ）：说明两者联用有协同作用。

3 讨论

苦参素中的主要成份是氧化苦参碱，李晓清等临床观察证实苦参素抗肝纤维化作用明显^[3]，梁萍等通过实验研究证明苦参碱具有抑制间质细胞增生而防治纤维化的作用，并能提高大鼠血清中过氧化物价歧化酶（SOD），有降低 ALT 和降低 HA 水平的作用^[4]，另外苦参素还有抗病毒、抗炎等作用^[5]。

丹参为活血化瘀类中药，能改善肝脏微循环，从而改善肝细胞缺血缺氧状态，维持肝细胞正常生理功能，同时有利于肝细胞再生^[6]。丹参的抗肝纤维化作用已经肯定，实验研究表明丹参能较强的抑制肝星状细胞（HSC）活化抑制胶原合成，并能激活胶原酶，促进已形成的胶原蛋白降解，从而发挥抗肝纤维化作用^[7]。

苦参素与丹参联合应用，对肝纤维化形成的多个环节均有治疗和阻断作用，故联用理论上具有协同作用。本文结果证明，两者联用，抗肝纤维化作用明显优于单用组（ $P<0.05$ ）。临床应用中，不论单用或联用，除个别病例过敏或出现输液反应外，未发现任何毒副作用，因此本疗法安全有效。目前苦参素及丹参均有口服制剂，患者更容易接受，疗程也可适当延长，疗效可能更佳。本文少数病例进行了肝活检验证，但因例数较少，只作为参考。

参考文献

[1]石淑仙.肝纤维化诊断与治疗的研究进展[J].实用医学进修杂志,1996,24(2):125~128

[2]赵敏崎,胡德五,马学惠.甘草甜素、甘草次酸与柴胡皂甙对防治大白鼠实验性肝纤维化的作用[J].药学报,1983,18(5):325

[3]李晓清,陆详,郝丽萍,等.苦参素注射液抗肝纤维化临床疗效观察[J].胃肠病学和肝病学杂志.2001,10(2):187~189

[4]梁萍,薄爱华,薛贵平,等.苦参碱抗免疫性肝损伤机制的研究[J].世界华人消化杂志,1999,7(2):104~108

[5]李丹.苦参碱类生物碱的研究进展及临床应用[J].中草药,1996,27(5):308~311

[6]叶红军,宋玉芳.抗氧化剂丹参对慢性肝病患者及中毒性肝损伤动物的治疗观察[J].中华消化杂志,1991,11(2):87

[7]刘尔瑜,王宝恩.丹参对实验性肝纤维化的治疗作用[J].中华肝脏病杂志,1993,1(2):93

（收稿日期：2003 - 11 - 07）