

解毒化肝煎加减治疗丙型肝炎肝硬化 136例疗效观察

康信通, 胡蓉, 曾义岚, 毛创杰, 段萌 (成都市公共卫生临床医疗中心, 成都 610066)

摘要: 目的 观察肝郁脾虚、瘀血内阻型丙型肝炎肝硬化采用中西医结合治疗的临床疗效。方法 回顾性分析2012年1月至2014年2月收治的136例丙型肝炎肝硬化患者的临床资料, 随机分为治疗组和常规组各68例。常规组单用西医常规治疗, 治疗组在常规组治疗方法的基础上, 加用苦参和解毒化肝煎进行治疗, 分析两组患者的临床疗效。结果 治疗组总有效率达82.35%, 常规组达60.29%, 治疗组临床疗效显著优于常规组 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗24周的疗效较常规组稳定。结论 采用中西医结合治疗丙型肝炎肝硬化可有效改善患者生活质量, 获得显著临床疗效, 值得推广应用。

关键词: 丙型肝炎; 肝硬化; 治疗学

Clinical observation on treatment of 136 patients with hepatitis C cirrhosis with solution of poison liver fried

KANG Xin-tong, HU Rong, ZENG Yi-lan, MAO Chuang-jie, DUAN Meng (Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610066, China)

Abstract: Objective To observe of liver stagnation and spleen deficiency, bruising internal resistance of clinical efficacy of hepatitis C liver cirrhosis treated by combination of traditional Chinese and Western medicine. **Methods** We collected 136 hepatitis C patients with cirrhosis in our hospital from January 2012 to February 2014 and make a retrospective analysis of clinical data. This patients randomly, equally divided into treatment group and routine group. Routine group treated with conventional Western medicine therapy, while treatment group add with Sophora reconciliation poison liver decoction treatment on the basis of routine group, and then observed the clinical efficacy of two groups of patients. **Results** Treatment group total effective rate reached 82.35%, routine group 60.29%, the clinical efficacy of the treatment group was significantly better than the routine group ($P < 0.05$), and treatment group curative effect was more stable after six months. **Conclusions** The combination of traditional Chinese and Western medicine treatment of hepatitis C cirrhosis can effectively improve patient quality of life, gain significant clinical curative effect, is worthy of popularization and application.

Key words: Hepatitis C; Liver cirrhosis; Therapeutics

HCV感染目前已成世界性公共卫生问题, 据报道, 全世界感染HCV者约为2亿, 且发展中国家感染率较高^[1]。1995年, 我国病毒性肝炎血清流行病学调查显示, 人群HCV感染率平均为3.2%^[2], 某些地区吸毒及献血等特定人群的感染率高达70%~80%^[3,4]。研究显示有效抗HCV治疗可改善或逆转肝脏纤维化^[5], 目前国际上公认的标准治疗方案^[6]为

PEG-IFN- α 联合利巴韦林, 但仍有相当多的患者失去抗病毒治疗机会, 因为HCV感染后患者往往无特异临床表现, 很少引起重视, 易发展成肝硬化及肝癌。据统计, 一般人群HCV感染后20年的肝硬化发生率为10%~15%, 感染后30年HCC发生率为1%~3%^[7], 若患者已经出现失代偿期肝硬化或HCC, 患者的生存时间和生活质量都会显著下降, 并已失去了干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗机会, 其他西药治疗效果也不太令人满意, 预后极差。本研究在常

规治疗的基础上加用苦参和解毒化肝煎治疗丙型肝炎肝硬化136例,取得确切疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2014年2月本院收治的136例住院患者,均符合丙型肝炎肝硬化疾病诊断标准^[7],包括男性81例,女性55例,年龄28~69岁,平均年龄(46.2 ± 6.7)岁。入组患者的病程为6个月~10年,平均病程为(4.6 ± 2.8)年。136例患者随机分为治疗组和常规组各68例,两组患者的病情程度及一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

1.2.1 西医诊断标准 患者治疗前丙型肝炎抗体(+) , 丙型肝炎病毒载量(+); ALT为(2~10) ULN, PTA在40%以上; 超声波提示肝硬化, 门静脉主干内径> 14 mm, 且脾大脾厚; 半年内未曾进行抗病毒或免疫调节剂治疗, 同时PS评分为2分以下的患者。

1.2.2 中医证候诊断标准 参考国家技术监督局发布的中医临床诊疗术语证候部分GB/T16751.2-1997。主证: 疲倦、纳差、胃脘或胁肋胀痛、便溏不爽。次证: 情绪抑郁或急躁易怒、舌苔白或腻、舌紫或有斑点、脉弦或涩。

1.3 方法 对照组采用常规治疗^[8,9]方法, 给予还原型谷胱甘肽片0.4 g/次, 每日3次; 复方甘草酸苷片50 mg/次, 每日3次; 双环醇片25 mg/次, 每日3次。治疗组基于常规组治疗之上, 采用解毒化肝煎加减: 苦参 20 g、柴胡15 g、枳实15 g、山药20 g、枣皮10 g、茯苓15 g、三七粉5 g、醋鳖甲20 g、泽泻15 g、赤芍15 g、白花蛇舌草30 g、郁金12 g、虎杖30 g、珍珠草20 g、大黄3 g, 每天1剂, 水煎取汤汁200 ml口服。两组患者连续治疗12周评价疗效, 24周时进行随访, 观察比较两组患者临床疗效。

1.4 评定标准 参考相关标准拟定^[10]: 有效的判定

标准为①HCV RNA低于检测下限; 显著降低为好转; ②肝纤维化标志物降低> 40%; ③肝功能(ALT、AST、TBil)检测指标较前下降> 10%或恢复正常; ④超声下门静脉主干内径和脾脏厚度减小; ⑤主要症状基本消失或改善, 进展的判定标准为上述指标升高或主要症状加重。轻度乏力指劳累后存在、休息时缓解, 中度乏力指劳累后存在、休息后不缓解, 重度乏力指持续存在。轻度纳差指食量减少1/3, 中度纳差指食量减少1/3~1/2, 重度纳差指食量减少1/2以上。轻度胃脘或胁肋胀痛指隐隐作痛、不影响生活, 中度胃脘或胁肋胀痛指疼痛较重、影响生活, 重度胃脘或胁肋胀痛指疼痛剧烈、难以忍受。同时, 观察治疗前和治疗4、8、12周时两组患者临床症状的变化, 比较患者用药后不良反应发生率。

1.5 统计学处理 应用软件SPSS 19.0进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 t 检验或 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗组治疗12周疗效优于常规组, 两组治疗24周疗效差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组治疗前后肝纤维化标志物变化情况比较 治疗组治疗12周较常规组PCIII、HA均显著降低, 差异有统计学意义, 且24周随访治疗组疗效表现更稳定, 见表2。

2.3 两组治疗前后门静脉内径及脾脏厚度变化情况比较 治疗组治疗后门静脉压力及脾瘀血减轻, 体积缩小, 见表3。

2.4 两组患者治疗各时段临床症状改善情况 治疗组治疗4周, 3种临床症状改善情况明显优于常规组, 差异有显著统计学意义($P = 0.0093$ 、 0.0091 、 0.0063); 两组患者治疗12周, 3种临床症状改善情况差异仍有统计学意义($P = 0.034$ 、 0.031 、 0.039), 见表4。

表 1 两组患者治疗后疗效比较

组别	HCV RNA低于检测下限[例(%)]	好转[例(%)]	总有效率(%)	治疗24周[例(%)]
治疗组(n=68)	27(39.71)	29(42.67)	82.35	15/29(51.72)
常规组(n=68)	18(26.47)	23(33.82)	60.29	17/23(73.91)
P	—	—	0.023	0.025

2.5 不良反应 治疗组及对照组发生血细胞下降分别为40、46例，均给予对症处理后坚持服药无不良后果，治疗组（58.82%）与常规组（67.65%）不良反应发生率差异无统计学意义（ $P = 0.632$ ）。未见其他明显不良反应。

3 讨论

丙型肝炎肝硬化的出现给慢性HCV感染的治疗带来了诸多挑战，属于难治性丙型肝炎范畴，对于代偿期丙型肝炎肝硬化患者，根据2009年美国肝病研究协会（AASLD）《丙型肝炎的临床实践指南》，可给予Peg-IFN和RBV抗病毒治疗^[11]，但肝硬化患者因脾功能亢进、骨髓造血异常等^[12]原因，往往不能完成标准治疗，即使有学者^[13,14]提出行脾切除术可以给外周血白细胞或血小板明显减少的丙型肝炎肝硬化患者提供抗病毒治疗的机会，但是术后容易出现并发症，如发热、血栓形成^[15]等。而丙型肝炎失代偿期肝硬化患者首先应考虑肝移植，是否应予以抗病毒治疗尚未达成共识，故对于普通CHC患者只要有抗病毒治疗指征，无禁忌证，均推荐及早抗病毒治疗，以减少肝脏失代偿期、肝硬化、肝癌等发

生率^[16]。

祖国医学认为，丙型病毒性肝炎多由感受湿热疫毒之邪所致，毒邪之源即可由而外感而起，又可因内伤而作，病势日久不解，伏于肝脏，久则蕴结成瘀，“瘀”、“毒”缠绵多变，病势则复杂多变，以致耗伤元气，正虚毒郁。表现为肝脾两伤，肝失疏泄，脾失健运，气滞血瘀。病理性质为虚实夹杂、正虚邪盛的特点。治宜疏肝健脾，化瘀解毒。方以解毒化肝煎加减，其中柴胡、枳实、郁金疏肝行气，山药、枣皮、茯苓益气健脾，三七、鳖甲活血化瘀，软坚散结；苦参、虎杖、珍珠草、赤芍、白花蛇舌草清热解毒，化湿祛瘀；泽泻、大黄利水泻毒。诸药合用，达到清邪毒同时扶正气，攻补兼施，因此治疗组治疗后乏力、纳差、胸胁胀痛等肝郁脾虚症状较治疗前及常规组有显著性改善。同时研究表明^[17]，苦参中含有的苦参素有类似干扰素的抗病毒作用，并能调节免疫功能，和干扰素治疗有异曲同工之妙。本研究结果显示，治疗组总有效率达到82.35%，常规组达60.29%，两组临床疗效对比前者明显较好（ $P < 0.05$ ）。治疗组治疗后异

表 2 两组治疗前后及24周随访肝纤维化标志物变化情况比较（ $\mu\text{g/L}$ ， $\bar{x} \pm s$ ）

组别	PC III			HA		
	治疗前	治疗后	24周随访	治疗前	治疗后	24周随访
治疗组（n=68）	111.2 \pm 4.9	33.9 \pm 4.0 ^{ab}	36.0 \pm 3.8	354.8 \pm 38.7	92.6 \pm 19.1 ^{cd}	99.0 \pm 15.9
常规组（n=68）	110.8 \pm 5.3	47.0 \pm 3.9 ^e	57.9 \pm 4.8	353.7 \pm 38.5	122.2 \pm 21.8 ^f	157.9 \pm 22.1

注：与常规组治疗后比较，^a $P = 0.027$ ，^c $P = 0.021$ ；与治疗组24周随访比较，^b $P = 0.612$ ，^d $P = 0.715$ ；与常规组24周随访比较，^e $P = 0.044$ ，^f $P = 0.046$

表 3 治疗组与常规组治疗前后门静脉内径及脾脏厚度变化情况比较（mm， $\bar{x} \pm s$ ）

组别	门静脉内径			脾脏厚度		
	治疗前	治疗后	24周随访	治疗前	治疗后	24周随访
治疗组（n=68）	14.4 \pm 3.2	11.3 \pm 1.2 ^{ab}	11.2 \pm 1.4	43.9 \pm 4.8	36.2 \pm 4.1 ^{cd}	36.8 \pm 4.6
常规组（n=68）	14.3 \pm 3.6	12.2 \pm 1.0 ^e	12.4 \pm 2.1	43.4 \pm 5.2	38.4 \pm 4.2 ^f	38.8 \pm 4.8

注：与常规组治疗后比较，^a $P = 0.047$ ，^c $P = 0.028$ ；与治疗组24周随访比较，^b $P = 0.815$ ，^d $P = 0.846$ ；与常规组24周随访比较，^e $P = 0.036$ ，^f $P = 0.039$

表 4 治疗组与常规组患者治疗前后各时段临床症状发生阳性（例）

组别	症状	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗12周
治疗组（n=68）	疲倦或乏力	68	14 ^a	10	2 ^d
	厌油腻或纳差	68	10 ^b	6	2 ^e
	胃脘或胁肋胀痛	68	10 ^c	4	0 ^f
常规组（n=68）	疲倦或乏力	68	52	34	16
	厌油腻或纳差	68	50	30	18
	胃脘或胁肋胀痛	68	54	36	12

注：与常规组治疗4周后比较，^a $P = 0.0093$ ，^b $P = 0.0091$ ，^c $P = 0.0063$ ；与常规组治疗12周后比较，^d $P = 0.034$ ，^e $P = 0.031$ ，^f $P = 0.039$

常的肝脏生物化学及肝纤维化指标明显好转,门静脉压力及脾瘀血减轻,体积缩小;24周随访时,治疗组疗效较常规组稳定,证明了中医药在治疗丙型肝炎肝硬化方面重要应用价值。

综上所述,虽然最新研究表明蛋白酶抑制剂有直接的抗HCV作用^[18],给难治性丙型肝炎患者带来新希望,但目前国内尚未上市且价格昂贵,而中医药治疗对改善机体免疫力、抗病毒作用、恢复代谢紊乱等方面有独特的效果。对于有常规治疗禁忌、不能耐受常规治疗不良反应或治疗经费有限的患者,中药治疗占有更重要的地位。在日后的临床诊疗过程中,应进一步优化丙型肝炎肝硬化的中西医结合诊疗方案,以期改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med,2001,345:41-52.
- [2] 李立明. 流行病学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社,2007:462-465.
- [3] 牟怀德, 陈霞, 刘听, 等. 吸毒人群丙肝感染现状研究[J]. 现代预防医学,2006,33:1752-1753.
- [4] 黎健, 程华, 钱序, 等. 河南某村既往有无偿献血员乙型肝炎及丙型肝炎感染的危险因素[J]. 复旦学报,2007,34:71-75.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志,2004,22:131-136.
- [6] Heode C, Castera L, Roudot-Thorava F, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C[J]. Aliment Pharmacol Ther,2011,34:656-663.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical Practice guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol,2011,55:245-264.
- [8] 刘耕陶. 双环醇的抗病毒与肝细胞保护作用及其作用机制[J]. 中国新药杂志,2011,10:325-327.
- [9] 姚光弼, 计焱焱, 周霞秋, 等. 双环醇治疗慢性丙型肝炎的临床研究[J]. 中华医学杂志,2012,82:958.
- [10] 曾民德, 王泰龄, 王宝恩. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[A]. 贵州省医学会消化及内镜学分会. 2008年贵州省医学会消化及内镜学分会学术大会论文汇编[C]. 贵州省医学会消化及内镜学分会, 2008:3.
- [11] 杨少宾, 李建生. AASLD丙型肝炎临床指南(2009)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2009,18:463-465.
- [12] 于海霞, 王英凯. 肝硬化与中性粒细胞减少[J]. 临床肝胆病杂志, 2006,22:154-155.
- [13] 张效东, 余灵祥, 杨晓晋. 丙肝抗病毒治疗前脾切除纠正血小板减少症[J]. 肝胆外科杂志,2009,17:348-351.
- [14] Ikezawa K, Naito M, Yumiba T, et al. Splenectomy and antiviral treatment for thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. J Viral Hepat,2010,17:488-492.
- [15] 刘晓阳, 崔明凯. 脾切除术后并发症处理与原因探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16:4031-4032.
- [16] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. Hepatology,2011,49:1335-1374.
- [17] 李山. 苦参素治疗慢性丙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 临床合理用药, 2013,9:66.
- [18] 谢尧, 李明慧. 难治性丙型肝炎病毒性肝炎的治疗现状及发展趋势[J]. 中华肝脏病杂志,2013,17:484-486.

收稿日期: 2014-09-12

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》官方微博已开通

《中国肝脏病杂志(电子版)》已开通官方微博(<http://weibo.com/zggzbzz>),并已经通过新浪官方机构认证。扫描二维码(见封底)即可关注。杂志官方微博的开通,进一步加强了与国内外学者/作者的交流,拓展了即时沟通渠道,也是对外发布信息、宣传的一个窗口。

今后,杂志编辑部将充分利用微博交流平台,及时发布一些相关信息。热诚欢迎广大读者经常关注、参与交流、沟通。

本刊编辑部