

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.014

自拟清疸汤联合熊去氧胆酸治疗淤胆型肝炎(肝胆湿热证)临床研究*

吴小林¹, 王文华^{1△}, 夏平², 李航¹

(1. 重庆市大足区人民医院药学部, 重庆 402360; 2. 重庆市大足区人民医院中西医结合科, 重庆 402360)

摘要:目的 探讨自拟清疸汤联合熊去氧胆酸(UDCA)治疗淤胆型肝炎(肝胆湿热证)的疗效及安全性。方法 选取医院消化内科2016年1月至2018年2月收治的淤胆型肝炎(肝胆湿热证)患者42例,随机分为对照组和治疗组,各21例。两组患者均给予熊去氧胆酸胶囊,治疗组加用自拟清疸汤。两组疗程均为2个月。结果 治疗组中医证候总积分远低于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转酐酶(GGT)水平均低于治疗前($P < 0.05$),且治疗组显著低于对照组($P < 0.05$);治疗组临床总有效率为95.24%,显著高于对照组的66.67%($P < 0.05$);治疗组不良反应发生率显著低于对照组(0比33.33%, $P < 0.05$)。结论 自拟清疸汤联合熊去氧胆酸治疗淤胆型肝炎(肝胆湿热证)疗效确切,安全性高。

关键词:清疸汤;熊去氧胆酸;淤胆型肝炎;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0046-03

Clinical Study on Self-Made Qingdan Decoction Combined with Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Cholestatic Hepatitis(Liver-Gallbladder Dampness-Heat Syndrome)

WU Xiaolin¹, WANG Wenhua¹, XIA Ping², LI Hang¹

(1. Department of Pharmacy, Dazu District People's Hospital, Chongqing, China 402360; 2. Department of Traditional Chinese and Western Medicine, Dazu District People's Hospital, Chongqing, China 402360)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of self-made Qingdan Decoction combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of cholestatic hepatitis(liver-gallbladder dampness-heat syndrome). **Methods** Totally 42 patients with cholestatic hepatitis(liver-gallbladder dampness-heat syndrome) admitted to the Department of Gastroenterology in our hospital from January 2016 to February 2018 were selected and divided into the control group and the treatment group, 21 cases in each group. The patients in the two groups were given Ursodeoxycholic Acid Capsules, on this basis, the patients in the treatment group were treated with self-made Qingdan Decoction. The course of treatment in both groups was two months. **Results** The total score of traditional Chinese medicine(TCM) syndrome in the treatment group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum total bilirubin(TBIL), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP) and γ -glutamyltransferase(GGT) in the two groups were lower than those before treatment($P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The total clinical effective rate of the treatment group was 95.24%, which was significantly higher than 66.67% of the control group($P < 0.05$). The incidence of the adverse reaction in the treatment group was lower than that of the control group(0 vs. 33.33%, $P < 0.05$). **Conclusion** Self-made Qingdan Decoction combined with UDCA is effective and safe in the treatment of cholestasis hepatitis(liver-gallbladder dampness-heat syndrome).

Key words: Qingdan Decoction; ursodeoxycholic acid; cholestatic hepatitis; clinical efficacy; safety

淤胆型肝炎又称毛细胆管型肝炎或胆汁淤积型肝炎,是多种原因引起肝细胞或毛细胆管胆汁分泌功能障碍,导致胆汁淤积、返流血液为主要特征的肝炎综合征。临床指标重,症状表现轻^[1],包括纳差、乏力、皮肤黄染瘙痒、尿色深黄、大便色浅。急性淤胆型肝炎占急性病毒性肝炎的2%~8%,慢性淤胆型肝炎占慢性病毒性肝炎的12%~20%^[2],病程超过1个月的急性淤胆型肝炎可转化为慢性淤胆型肝炎,急性淤胆型肝炎病情较重,病程较长,但预后一般较好^[3];慢性淤胆型肝炎易转化为重型肝炎及胆汁淤积性肝硬化,因黄疸持久不退或

加重,往往继发广泛性肝内结石、肝硬化或肝细胞坏死。祖国传统医学^[4]认为,淤胆型肝炎属“黄疸”“瘀黄”范畴,病机多为湿热痰瘀胶着、郁阻气血、气滞血瘀、肝胆疏泄,辨证分型为淤血阻络、肝胆湿热,应以清肝利胆治疗为主。本研究中探讨了自拟清疸汤联合熊去氧胆酸治疗淤胆型肝炎(肝胆湿热证)的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合淤胆型肝炎诊断标准^[5]及中医肝胆

*基金项目:重庆市大足区科技计划项目[DZKJ,2014ACC1072]。

第一作者:吴小林,男,大学本科,主管中药师,研究方向为中药学,(电子信箱)395343523@qq.com。

△通信作者:王文华,男,大学本科,副主任中药师,中医主治医师,执业药师(中、西药),研究方向为临床中药学,(电子信箱)1536206899@qq.com。

湿热证淤胆型肝炎诊断标准^[6];年龄 18~60 岁;半年以上慢性乙型肝炎病史;研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者自愿签署知情同意书。

排除标准:妊娠期或哺乳期;对本研究所用药物过敏;心脑血管、肝肾和造血系统等严重原发性疾病;慢性重型肝炎或药物中毒、自身免疫等其他因素所致肝炎;其他因素导致的肝硬化或肝内外梗阻性疾病。

脱落标准:依从性差;中途要求退出;无自理能力;临床研究过程中出现严重的合并症或并发症;因病情需要采用其他药物治疗。

病例选择与分组:选取我院消化内科 2016 年 1 月至 2018 年 2 月收治的淤胆型肝炎(肝胆湿热证)患者 42 例,按随机数列法分为治疗组和对照组,各 21 例。治疗组中,患者平均年龄(36.58±4.57)岁;平均病程(8.9±3.5)周;男 15 例,女 6 例。对照组中,患者平均年龄(35.81±5.12)岁;平均病程(9.3±2.8)周;男 17 例,女 4 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者口服熊去氧胆酸胶囊(Losovn Pharma GmbH,进口药品注册证号 H20150365,规格为每粒 250mg) 250 mg,2 次/日。治疗组患者在对照组治疗基础上加用自拟清疸汤治疗,组方:茵陈、赤芍、大黄、郁金、金钱草、丹参、金银花、败酱草、虎杖,水煎服,每日 1 剂,分为早晚 2 次服用。两组疗程均为 2 个月,治疗期间充分补液、合理饮食、作息规律、禁烟酒。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察并记录患者治疗前后中医证候量表评分,以及临床症状消散情况。测定肝功能水平:分别于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血各 5 mL,离心后以全自动生化分析仪测定血清总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转酐酶(GGT)。观察治疗后的临床疗效及不良反应。治疗前后均采用参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制订的中医证候量表评分^[7],每项症状分为 3 个等级,依次计为 2,4,6 分,包括皮肤瘙痒(轻度,轻挠即止、中度挠至出血、重度夜不能寐),身目黄染(色淡黄、色黄、色深黄),乏力(偶感乏力、运动后乏力、休息可缓解、时常乏力、休息不能缓解),纳差(食欲不佳、食欲不振、厌食拒食)。观察并记录临床症状消散情况,测定肝功能水平,辅以血常规、尿常规、大便常规等综合确定疗效。中医证候疗效积分比=[(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分]×100%。

临床痊愈:皮肤黄染瘙痒、乏力纳差等症状和体征完全消失,各项指标均正常或中医证候疗效积分比≥

95%;显效:皮肤黄染瘙痒、乏力纳差等症状和体征基本消失,TBil<34.2 μ mol/L,其他指标仅 1 项稍高或 70%≤中医证候疗效积分比<95%;有效:皮肤黄染瘙痒、乏力纳差等症状和体征部分消失,TBil 明显高于正常值,其他指标仅 2 项未恢复正常或 30%≤中医证候疗效积分比<70%;无效:皮肤黄染瘙痒、乏力纳差等症状和体征无好转或加重,TBil 无好转或加重,其他指标未恢复正常或中医证候疗效积分比<30%。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 4。治疗过程中,对照组发生腹泻 5 例,胃痛 2 例,不良反应率为 33.33%,治疗组无不良反应发生($\chi^2=6.171$, $*P=0.013<0.05$)。

表 1 两组患者中医证候总积分情况比较[例(%), $n=21$]

组别	治疗前	治疗后
治疗组	18.27±4.25	7.51±2.28*
对照组	17.11±3.87	11.35±2.79*
t 值	0.925	4.884
P 值	0.361	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表 4 同。

表 2 两组患者临床症状消散情况比较(例, $n=21$)

组别	皮肤瘙痒	身目黄染	乏力	纳差
治疗组				
治疗前	14	21	17	18
治疗后	3	5	4	6
消散率(%)	78.57	76.19	76.47	66.67
对照组				
治疗前	12	21	15	17
治疗后	5	8	5	8
消散率(%)	58.33	61.90	66.67	52.94

表 3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=21$]

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	5(23.81)	10(47.62)	5(23.81)	1(4.76)	20(95.24)*
对照组	2(9.52)	8(38.10)	4(19.05)	7(33.33)	14(66.67)

注:与对照组相比, $\chi^2=5.559$, $*P=0.019<0.05$ 。

3 讨论

淤胆型肝炎导致肝细胞广泛肿胀,肝脏肿大胆汁排泄不畅,肝小叶胆汁淤积,汇管区小胆管增生并充满胆汁,炎性细胞浸润,肝区叩痛,胆囊无胆汁充盈,毛细胆管胆栓形成^[8]。从胆汁生成、分泌到排泄任一环节出现问题都可能导致淤胆型肝炎,其发病机制包括毛细胆管及肝内胆管阻塞、胆汁分泌异常、肝细胞骨架改变等^[9]。中医认为,淤胆型肝炎与湿、热、瘀有关,湿热瘀血

表4 两组患者肝功能水平比较($\bar{X} \pm s, n=21$)

组别	TbIL(umol/L)		ALT(U/L)		ALP(U/L)		GGT(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	184.8 ± 81.45	42.17 ± 29.25*	158.22 ± 65.56	35.64 ± 24.13*	321.66 ± 68.24	125.41 ± 53.55*	410.42 ± 83.22	79.86 ± 31.22*
对照组	186.7 ± 79.82	95.88 ± 29.68*	162.33 ± 61.95	75.30 ± 25.39*	318.47 ± 73.92	195.72 ± 67.39*	396.59 ± 79.04	143.71 ± 59.41*
t 值	0.076	5.906	0.209	5.188	0.145	3.743	0.552	4.359
P 值	0.939	<0.001	0.836	<0.001	0.885	0.001	0.584	<0.001

互结,肝胆疏泄不利,胆汁瘀阻血脉,气血不畅逼迫胆汁外溢肌肤,肌肤失养而发病^[10]。目前,西医治疗多采用熊去氧胆酸、肾上腺皮质激素等^[11],有一定疗效,但疗程长,并发症发生率高,具有潜在严重不良反应,易产生耐药性,影响后续治疗,而中医有药性平缓、辨证分型、针对给药、多靶点改善身体状况的独特优势。

自拟清疸汤方中,茵陈、赤芍共为君药,茵陈清利湿热,有效减轻肝细胞变性坏死^[12],赤芍凉血散瘀,改善肝脏循环、抗脂质氧化^[13];大黄泻火祛瘀,促进胆汁分泌和排泄,消除肝细胞炎症和胆汁淤积;郁金利胆行气,收缩胆囊,促进胆汁排出;金钱草利尿通淋,排石抑菌;丹参活血消痈,改善肝脏局部循环,促进肝细胞再生,抗肝纤维化;金银花清热解毒,抑菌抗炎解热,调节免疫功能;败酱草清热排脓,抗肿瘤,利尿利胆;虎杖利湿退黄,抑制白细胞、血小板与内皮细胞黏附,修复损伤细胞。全方清肝利胆,促进胆汁分泌和排泄,减轻肝细胞肿胀坏死,消除炎症,调节免疫。熊去氧胆酸是一种无毒性亲水胆酸,能有效改善乏力、瘙痒等症状,可取代细胞内毒性胆酸分子,保持细胞膜的稳定性,减轻细胞炎症,防止肝细胞及胆管细胞进一步受损,抑制毒性内源性胆酸在回肠吸收,增强毛细胆管碳酸盐及胆汁淤积肝细胞分泌,增加胆汁流量,促进黄疸消散,达到抗胆汁淤积作用,其常见不良反应为腹泻,患者一般可耐受。

TbIL主要来自血红蛋白,包括结合胆红素和非结合胆红素^[12]。淤胆型肝炎发生时胆道阻塞,压力升高、胆管扩张,小胆管或毛细胆管破裂,胆汁中胆红素返流入血,导致TbIL升高。ALT主要分布于肝脏,淤胆型肝炎由于胆汁淤积造成肝细胞肿胀变性,通透性增加,包浆中AST释放进入血浆,导致AST升高,是反映肝细胞损害的重要指标。ALP大部分来自肝脏和骨骼,淤胆型肝炎生成ALP且排泄减少,导致血中ALP升高,是敏感而非特异的诊断指标。GGT主要来自肝脏,淤胆型肝炎发生时合成或从肝细胞浆膜中释放增加,是淤胆型肝炎最敏感的酶,与其他指标联合检测可准确反应淤胆型肝炎对机体的影响^[13-14]。本研究结果中,治疗组中医证候总积分远低于对照组($P<0.05$),临床症状消散情况优于对照组($P<0.05$),TbIL,ALT,ALP,GGT水平治疗后均显著低于对照组($P<0.05$),临床疗效远大于对照组,不良反

应发生率远低于对照组,说明自拟清疸汤能显著缓解临床症状,可降低TbIL,ALT,ALP,GGT水平,疗效确切。

综上所述,自拟清疸汤联合熊去氧胆酸治疗淤胆型肝炎(肝胆湿热证)疗效确切,安全性高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] LI D L, FANG J, ZHENG Z, et al. Successful Treatment of Fibrosing Cholestatic Hepatitis Following Kidney Transplantation With Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report[J]. Medicine, 2015, 94(5): e480.
- [2] 窦 炜. 优思弗联合前列地尔治疗慢性乙型淤胆型肝炎的临床观察[J]. 青海医药杂志, 2016(12): 9-10.
- [3] 郑功泽. 淤胆型肝炎的治疗体会[J]. 中医临床研究, 2016, 8(7): 47-48.
- [4] 刘西洋, 唐旭晨, 吴文军, 等. 中医辨治淤胆型肝炎研究概述[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(4): 53-54.
- [5] 徐凤玲, 吕江峰, 庄 伟, 等. 病毒性肝炎临床检测指标的诊断分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(19): 4362-4364.
- [6] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(3): 附I-附II.
- [7] 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: 125-128.
- [8] YILDIRIM S, DENIZ K, DOĞAN E, et al. Ipilimumab - associated cholestatic hepatitis: a case report and literature review[J]. Melanoma Research, 2017, 27(4): 380.
- [9] BROWN RM. Liver and Gallbladder [M] // Keeling's Fetal and Neonatal Pathology. New York: Springer International Publishing, 2005: 595-618.
- [10] 杨利超, 魏芯芯, 张传涛, 等. 中医药治疗淤胆型肝炎研究进展及展望[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9): 135-137.
- [11] GRIECO A, TAFURI MA, BIOLATO M, et al. Severe Cholestatic Hepatitis due to Temozolomide[J]. Medicine, 2015, 94(12): e476.
- [12] VAJRO P, PAOLELLA G, MAGGIORE G, et al. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 2013, 56(6): 663-670.
- [13] 刘蒲芳, 马砚博. 当归芍药汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效及对血清CA125、GP73、AFP-L3水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24): 52-55.
- [14] HOO, ANTHONY. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein - Barr virus infection in an adult: a case report[J]. Journal of Medical Case Reports, 2016, 10(1): 75.

(收稿日期: 2018-12-28; 修回日期: 2019-04-28)