

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.019

清肝化湿活血汤联合水飞蓟宾胶囊治疗酒精性肝病临床观察*

李术先¹, 张志勇¹, 赵红心¹, 姚志山^{2△}

(1. 河北省唐山市丰润区中医医院, 河北 唐山 064000; 2. 河北省唐山市丰润区第二人民医院, 河北 唐山 064000)
摘要:目的 探讨清肝化湿活血汤联合水飞蓟宾胶囊治疗酒精性肝病的临床疗效, 以及对肝纤维化指标的影响。方法 选取唐山市丰润区中医医院和第二人民医院2018年3月至2020年3月收治的酒精性肝病患者98例, 随机分为观察组和对照组, 各49例。两组患者均予肝纤维化基础治疗及口服水飞蓟宾胶囊, 观察组患者加用清肝化湿活血汤, 均持续治疗12周。结果 观察组总有效率为89.13%, 显著高于对照组的71.11% ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后的主要中医证候(乏力、腹胀、胁痛、痞块)积分, 总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平及Ⅲ型前胶原肽、层粘连蛋白、透明质酸水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组与对照组不良反应发生率相当(17.39%比11.11%, $P > 0.05$)。结论 清肝化湿活血汤联合水飞蓟宾胶囊治疗酒精性肝病, 能降低患者的中医证候积分, 改善肝功能指标及肝纤维化指标。

关键词: 酒精性肝病; 水飞蓟宾胶囊; 清肝化湿活血汤; 临床疗效; 中医证候积分; 肝纤维化

中图分类号: R969.4; R975+.5; R2-031

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)08-0064-04

Clinical Observation of Qinggan Huashi Huoxue Decoction Combined with Silybin Capsules in the Treatment of Alcoholic Liver Disease

LI Shuxian¹, ZHANG Zhiyong¹, ZHAO Hongxin¹, YAO Zhishan²

(1. Tangshan Fengrun District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei, China 064000; 2. The Second People's Hospital of Tangshan Fengrun District, Tangshan, Hebei, China 064000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Qinggan Huashi Huoxue Decoction combined with Silybin Capsules in the treatment of patients with alcoholic liver disease, and the effect on the liver fibrosis indexes. **Methods** A total of 98 patients with alcoholic liver disease admitted to the Tangshan Fengrun District Hospital of Traditional Chinese Medicine and the Second People's Hospital of Tangshan Fengrun District from March 2018 to March 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 49 cases in each group. The patients in the two group were given the basic treatment of liver fibrosis and Silybin Capsules, on this basis, the patients in the observation group were given Qinggan Huashi Huoxue Decoction. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.13%, which was significantly higher than 71.11% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the main traditional Chinese medicine (TCM) syndromes (fatigue, abdominal distension, hypochondriac pain, swelling) scores, the levels of total bilirubin, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and the levels of type III procollagen peptide, laminin, hyaluronic acid in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (17.39% vs. 11.11%, $P > 0.05$). **Conclusion** Qinggan Huashi Huoxue Decoction combined with Silybin Capsules in the treatment of alcoholic liver disease can reduce the TCM syndrome scores, improve the liver function indexes and liver fibrosis indexes.

Key words: alcoholic liver disease; Silybin Capsules; Qinggan Huashi Huoxue Decoction; clinical efficacy; traditional Chinese medicine syndrome scores; liver fibrosis

酒精性肝病属肝脏代谢性疾病, 发病初期常表现为脂肪肝, 可进展为酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化等, 主要临床表现为恶心、呕吐、黄疸, 并伴有肝脏肿大、肝区压痛等^[1]。目前并无特效治疗手段, 以戒酒、营养支持及抗炎保肝药物的干预治疗为主, 多为对症治疗^[2]。水飞蓟宾胶囊有效成分为水飞蓟中提取的黄酮类活性成分, 具有较好的抗炎保肝作用, 既往用于急慢性肝炎、脂肪肝患者的肝功能异常的恢复治疗, 近几年也逐渐用于酒精性肝病的辅助治疗, 但对肝纤维化过程的逆转效果欠

佳^[3]。中医可发挥整体观念、辨证论治的优势, 并以中医证候学、中医方剂学为基础, 在酒精性肝病、肝纤维化类的慢性疾病的治疗中优势明显。本研究中探讨了清肝化湿活血汤联合水飞蓟宾胶囊治疗酒精性肝病的临床疗效, 以及对患者肝纤维化指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合《酒精性肝病防治指南》(2018 更新版)^[4]诊断标准并确诊; 伴不同程度的肝纤维化; 对本研究

*基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目[2020406]。

第一作者: 李术先, 男, 大学本科, 副主任中医师, 研究方向为中医内科学, (电子信箱) hodqlw@163.com。

△通信作者: 姚志山, 男, 大学本科, 主任中医师, 研究方向为肝脏疾病内科学, (电子信箱) tsyaozhishan@163.com。

拟用药物无过敏反应;精神状态良好,能配合治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并其他肝脏疾病;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗;自身免疫性疾病;并发恶性肿瘤;炎症性疾病;妊娠期或哺乳期;入组前已接受类似治疗药物干预。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;病情发生较大变化需调整治疗方案;未严格执行本研究的药物治疗方案;随访期间失访。

病例选择与分组:选取唐山市丰润区中医医院和唐山市丰润区第二人民医院 2018 年 3 月至 2020 年 3 月收治的酒精性肝病患者 98 例,随机分为观察组和对照组,各 49 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。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 49$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 49$)

组别	性别	年龄	病程	体质量指数	基础疾病(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,月)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	29/20	45.87 $\pm$ 9.98	4.98 $\pm$ 1.26	22.38 $\pm$ 2.78	9	8	6
对照组	25/24	46.93 $\pm$ 10.27	5.37 $\pm$ 1.25	22.82 $\pm$ 2.97	7	9	8
χ^2/t 值	0.696	0.239	1.538	0.757	0.574		
P 值	0.417	0.811	0.297	0.451	0.751		

1.2 方法

两组患者均予抗肝纤维化基础治疗,包括抗炎、保肝治疗,低盐低脂低糖饮食控制治疗,运动干预,补充微量元素,维持水电解质平衡等;口服水飞蓟宾胶囊(天津天士力圣特制药有限公司,国药准字 H20040299,规格为每粒 35 mg),每次 3 粒,每日 3 次。观察组患者加用清肝化湿活血汤(组方:柴胡、薄荷各 15 g,黄芩、栀子、夏枯草、当归、马鞭草、红花、橘核各 10 g,赤芍、泽泻各 8 g,甘草 6 g),每日 1 剂,水煎取汁 200~300 mL,早晚各服 1 次。两组患者均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:于疗程开始前后评估患者的主要中医证

候(包括乏力、腹胀、胁痛、痞块),按程度分为无、轻、中、重度,分别计 0,1,2,3 分,分值越高表明中医证候越严重。于治疗前后采集患者空腹静脉血约 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离,得血清,采用 CS600 型全自动生化分析仪检测肝功能指标,包括总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST),肝纤维化指标,包括Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)。

疗效判定^[5]:显效,各项表观症状、中医证候显著好转甚至消失,肝功能指标、肝纤维化指标恢复正常;有效,各项表观症状、中医证候显著缓解,肝功能、肝纤维化指标水平显著降低;无效,各项表观症状、中医证候、血清生化指标均无显著改善。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察治疗期间患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。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。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。观察组未严格按治疗方案服药患者 2 例、失访 1 例,对照组自愿退出 2 例、调整治疗方案 2 例,均剔除。

3 讨论

酒精性肝病的发生最直接因素是日常生活中长期大量饮酒,当达到一定的量和年限时,体内蓄积的乙醇及其代谢产物会通过诱导炎症反应、氧化应激损伤、脂质过氧化、嗜肝病毒等导致肝脏严重损伤^[6]。若不及时、有效干预,会发展成为肝纤维化,甚至肝硬化,使肝癌的

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups[case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 46$)	24(52.17)	17(36.96)	5(10.87)	41(89.13)
对照组($n = 45$)	19(42.22)	13(28.89)	13(28.89)	32(71.11)
χ^2 值	4.655			
P 值	0.031			

表 3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups($\bar{X} \pm s$,point)

组别	乏力		腹胀		胁痛		痞块	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 46$)	2.61 $\pm$ 0.36	0.56 $\pm$ 0.23*	2.45 $\pm$ 0.45	0.45 $\pm$ 0.21*	2.40 $\pm$ 0.48	0.47 $\pm$ 0.22*	2.41 $\pm$ 0.52	0.44 $\pm$ 0.25*
对照组($n = 45$)	2.54 $\pm$ 0.43	0.79 $\pm$ 0.29*	2.52 $\pm$ 0.49	0.71 $\pm$ 0.31*	2.49 $\pm$ 0.51	0.72 $\pm$ 0.28*	2.52 $\pm$ 0.48	0.80 $\pm$ 0.32*
t 值	0.843	4.197	0.710	4.693	0.867	4.742	1.048	5.988
P 值	0.402	0.000	0.480	0.000	0.388	0.000	0.297	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of liver function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	TbIL ($\mu\text{mol/L}$)		ALT (IU/L)		AST (IU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=46$)	54.22 $\pm$ 9.82	19.20 $\pm$ 3.11*	89.32 $\pm$ 11.09	41.42 $\pm$ 7.20*	83.34 $\pm$ 8.92	37.24 $\pm$ 5.92*
对照组 ($n=45$)	55.72 $\pm$ 9.28	23.27 $\pm$ 4.92*	90.85 $\pm$ 11.67	49.35 $\pm$ 8.35*	82.12 $\pm$ 9.18	42.11 $\pm$ 6.13*
t 值	0.749	4.728	0.641	4.855	0.643	3.855
P 值	0.456	0.000	0.523	0.000	0.522	0.000

表 5 两组患者肝纤维化指标比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of liver fibrosis indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	PCⅢ (ng/L)		LN ($\mu\text{g/L}$)		HA ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=46$)	162.23 $\pm$ 21.87	105.32 $\pm$ 15.32*	287.24 $\pm$ 31.45	148.42 $\pm$ 16.41*	371.72 $\pm$ 41.70	236.24 $\pm$ 27.42*
对照组 ($n=45$)	168.13 $\pm$ 25.23	118.65 $\pm$ 17.92*	291.14 $\pm$ 33.34	167.20 $\pm$ 18.48*	376.61 $\pm$ 43.22	253.23 $\pm$ 29.37*
t 值	1.190	3.817	0.574	5.129	0.549	2.853
P 值	0.237	0.000	0.567	0.000	0.584	0.005

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	胸闷	食欲减退	合计
观察组 ($n=46$)	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	8(17.39)
对照组 ($n=45$)	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	5(11.11)
χ^2 值					0.733
P 值					0.392

发生率大幅升高。常规治疗干预中以戒酒、营养支持和药物抗炎保肝等为主要手段。水飞蓟宾胶囊常用于脂肪肝、慢性肝炎等肝脏疾病的治疗,是临床酒精性肝病常用治疗药物。其作用机制是通过稳定肝细胞膜,保护肝细胞的酶系统,清除肝细胞内的活性氧自由基,从而提高肝脏的解毒能力,改善肝功能,但对于已发生的肝纤维化,其逆转效果欠佳^[7]。

酒精性肝病属中医“酒疸”“胁痛”“腹胀”“癥积”范畴,由于患者饮酒过度导致的酒伤肝脾、脾虚失运、肝血瘀积、气滞血瘀、聚湿成痰、痰浊郁结、瘀血阻滞而最终形成湿痰瘀阻互结、肝失疏泄,痹阻患者的肝脏脉络,从而引发酒精性肝病伴肝纤维化^[8]。肝郁血滞、肝脾失调、水湿不化是酒精性肝病的根本病机,因此中医以清肝健脾、疏肝理气、活血祛瘀、利水化湿等为主要治则^[9]。清肝化湿活血汤则是符合该治疗原则、治疗肝脏疾病的经典方剂。本研究中,观察组总有效率显著高于对照组,表明清肝化湿活血汤对于酒精性肝病的治疗有一定效果。该汤由柴胡、薄荷、黄芩、栀子、夏枯草、当归、马鞭草、红花、橘核、赤芍、泽泻、甘草等多味中药材组方。方中柴胡和解表里、疏肝解郁,薄荷清利头目、疏肝行气,黄芩清热、燥湿、化痰,共为君药;栀子清热利湿、消肿止痛,夏

枯草清肝泻火、散结消肿,当归活血祛瘀、调经止痛,马鞭草清热解暑、活血散瘀、利水消肿,共为臣药;红花活血通经、散瘀止痛,橘核滋阴补肾、健脾益气,赤芍清热凉血、散瘀止痛,泽泻利水渗湿、化浊调脂,共为佐药;甘草理气和中、调和诸药,为使药^[10]。全方配伍合理,共奏清肝健脾、活血祛瘀、利水化湿、疏肝理气之功效。故观察组患者乏力、腹胀、胁痛、痞块等主要中医证候显著轻于对照组。

本研究结果显示,观察组患者的 TbIL, PCⅢ, LN, HA 等各项指标水平显著优于对照组,表明清肝化湿活血汤的应用能进一步改善患者的肝纤维化指标,逆转肝纤维化状态。经现代药理学研究表明,夏枯草、马鞭草等具有较强的抗氧化应激反应作用。本研究中,PCⅢ, LN, HA 等指标得到了改善,而薄荷、泽泻则可直接减弱 AST, ALT, TbIL 的活性^[11]。在治疗安全性方面,观察组增加清肝化湿活血汤治疗,不良反应未显著增加。

综上所述,清肝化湿活血汤联合水飞蓟宾胶囊治疗酒精性肝病,能降低患者的中医证候积分,改善肝功能指标、肝纤维化指标。

参考文献

- [1] SINGAL AK, BATALLER R, AHN J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease[J]. American Journal of Gastroenterology, 2018, 113(2): 892 - 895.
- [2] RIVA A, ADAMS H, PATEL V, et al. The TIM3 - Gal9 immune checkpoint axis is inter - linked with severity of Alcoholic Liver Disease[J]. Journal of Hepatology, 2018, 68(12): 810 - 811.
- [3] 吴波明, 应 茵. 水飞蓟宾胶囊对非酒精性脂肪性肝病患者肝功能及血脂的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(7): 26 - 27.
- [4] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018 更