

中图分类号:RR932;R285.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2024)03-0105-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.023



清肝化湿活血汤加减联合茵栀黄颗粒治疗酒精性肝病临床观察*

张会玲, 张文静, 梁友云, 裴士会, 姚志山[△]

(河北省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加减联合茵栀黄颗粒治疗酒精性肝病的临床疗效。方法 选取医院2021年3月至2023年3月收治的酒精性肝病200例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各100例。两组患者均予酒精性肝病的基础治疗,对照组患者加用茵栀黄颗粒,观察组患者在对照组治疗基础上加用清肝化湿活血汤加减。两组患者均治疗12周。结果 观察组总有效率为91.00%,显著高于对照组的79.00%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者肋痛胀满、痞块结坚、乏力纳呆、舌红苔黄的中医证候积分均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆红素水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的肝门静脉血流动力学指标最大流速、平均流速、搏动指数均显著高于对照组($P < 0.05$),阻力指数显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的血清炎症因子白细胞介素17A、前列腺素 E_2 、CXC趋化因子配体13水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的欧洲研究与治疗组织生活质量测定量表(EORTC QLQ-C30)躯体功能、角色功能、社会功能、总体健康评分均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率相当(12.00%比8.00%, $P > 0.05$)。结论 清肝化湿活血汤加减联合茵栀黄颗粒治疗酒精性肝病的临床疗效良好,可改善患者的中医证候积分和肝功能、肝门静脉血流动力学指标,降低炎症因子水平,且安全性良好。

关键词:酒精性肝病;茵栀黄颗粒;清肝化湿活血汤;临床疗效;中医证候;肝功能;肝门静脉血流动力学;炎症因子

Clinical Observation of Modified Qinggan Huashi Huoxue Decoction Combined with Yinzhihuang Granules in the Treatment of Alcoholic Liver Disease

ZHANG Huiling, ZHANG Wenjing, LIANG Youyun, PEI Shihui, YAO Zhishan
(The Second People's Hospital of Fengrun District, Tangshan, Hebei, China 064000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of modified Qinggan Huashi Huoxue Decoction combined with Yinzhihuang Granules in the treatment of alcoholic liver disease. **Methods** A total of 200 patients with alcoholic liver disease admitted to the hospital from March 2021 to March 2023 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 100 cases in each group. The patients in the two groups were given basic treatment for alcoholic liver disease. On this basis, the patients in the control group were treated with Yinzhihuang Granules, while the patients in the observation group were treated with Yinzhihuang Granules combined with modified Qinggan Huashi Huoxue Decoction. Both groups were treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.00%, which was significantly higher than 79.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes such as rib pain, fullness, firm lumps, fatigue and numbness, and tongue redness and yellow coating in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of alanine aminotransferase (ALT), glutamic oxalic aminotransferase (GST), alkaline phosphatase (ALP) and total bilirubin (TBiL) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the maximum velocity (V_{max}), average velocity (V_{mea}) and pulse index (PI) of hepatic portal vein in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the resistance index (RI) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the levels of inflammatory cytokines interleukin-17A (IL-17A), prostaglandin E_2 (PGE₂) and CXC chemokine ligand 13 (CXCL13) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the scores of physical function, role function, social function, and overall health in the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ - C30) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (12.00% vs. 8.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Modified Qinggan Huashi Huoxue Decoction combined with Yinzhihuang Granules have good clinical efficacy and safety in the treatment of alcoholic liver disease, which can improve the TCM syndrome scores, liver function, and hepatic portal vein hemodynamic indexes, and reduce the level of inflammatory factors of patients.

Key words: alcoholic liver disease; Yinzhihuang Granules; Qinggan Huashi Huoxue Decoction; clinical efficacy; traditional Chinese medicine syndrome; liver function; hepatic portal vein hemodynamics; inflammatory factors

*基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划项目[2020406]。

第一作者:张会玲,女,大学本科,主治医师,研究方向为内科学,(电子信箱)13630833171@163.com。

[△]通信作者:姚志山,男,大学本科,主任中医师,研究方向为中西医结合诊治肝病,(电子信箱)tsyaozhishan@163.com。

酒精性肝病为临床常见肝脏疾病,患者长期、大量饮酒会导致肝组织损伤,病情进展为酒精性肝炎、肝纤维化,甚至肝硬化、肝衰竭等^[1-2]。若治疗不及时,会造成肝衰竭,危及患者生命。随着生活水平的提高,酒精性肝病的患病率逐渐升高^[3-4]。目前,对于酒精性肝病尚无特效治疗手段,主要以药物进行保肝和抗炎治疗,对缓解症状有一定效果,但无法根治^[5]。中医认为,酒精性肝病属“癥积”“胁痛”“酒疸”范畴,病机根本在于脾肾亏虚、肝血瘀滞、痰浊血瘀、湿热血瘀,治疗应从健脾补肾、柔肝止痛、清肝化湿、活血祛瘀等方面入手^[6]。清肝化湿活血汤为中医经典方剂,具有清肝利湿、活血祛瘀、疏肝健脾、益气养阴等功效,既往用于各型肝炎的治疗,效果良好^[7]。为此,本研究中探讨了清肝化湿活血汤加减联合茵栀黄颗粒治疗酒精性肝病的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为酒精性肝病,符合《酒精性肝病防治指南(2018更新版)》中的诊断标准^[8];中医辨证分型为湿热血瘀型,症见胁痛胀满、痞块结坚、乏力纳呆、舌红苔黄;能耐受茵栀黄颗粒、清肝化湿活血汤的治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会审批(批件号为[2021]003号),患者签署知情同意书。

排除标准:非酒精因素导致的肝病;合并肝癌;已在其他研究组中接受药物治疗;病情恶化,需调整既定治疗方案;观察指标数据统计不完整。

病例选择与分组:选取我院2021年3月至2023年3月收治的酒精性肝病患者200例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各100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($n = 100$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 100$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	Child-Pugh肝功能分级[例(%)]	
					B级	C级
观察组	92/8	45.65 ± 6.98	23.25 ± 2.88	5.98 ± 1.05	54(54.00)	46(46.00)
对照组	87/13	46.36 ± 7.15	22.89 ± 2.94	6.12 ± 1.14	59(59.00)	41(41.00)
χ^2/t 值	1.330	0.711	0.875	0.903	0.509	
P 值	0.249	0.478	0.383	0.367	0.476	

1.2 方法

两组患者均予酒精性肝病的基础治疗,予美他多辛胶囊(浙江震元制药有限公司,国药准字H20052458,规格为每粒0.5g)口服,每日2次,每次1.0g;谷胱甘肽片(重庆药友制药有限责任公司,国药准字H20050667,规格为每片0.1g)口服,每日3次,每次0.4g。对照组患

者加用茵栀黄颗粒(鲁南厚普制药有限公司,国药准字Z20030028,规格为每袋3g)6g,以适量温开水冲服,每日3次。观察组患者在对照组治疗基础上加用清肝化湿活血汤,组方:柴胡15g、黄芩10g、薄荷15g、当归10g、红花10g、栀子10g、泽泻8g、橘核10g、马鞭草10g、甘草6g。肝区痞块者加夏枯草10g,湿热血瘀者加赤芍8g。每日1剂,由本院煎药室统一煎制得药汤400mL,早晚饭后分服。两组患者均以4周为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)中医证候积分。评估患者治疗前后的主要中医证候积分,包括胁痛胀满、痞块结坚、乏力纳呆、舌红苔黄。采用4级评分法,计为0~6分,得分越低,表明中医证候越轻^[9]。2)肝功能指标。采集患者治疗前后空腹静脉血各3mL,经抗凝、离心、分离得血清样本,采用FX800A型全自动生化分析仪(深圳迈瑞医疗科技有限公司)检测肝功能指标,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil),检测试剂盒购于北京盒子生工科技有限公司。3)肝门静脉血流动力学指标。治疗前后,分别采用KX5600型多普勒超声诊断仪(济南爱来宝仪器设备有限公司)对患者进行肝脏超声检查,记录肝门静脉血流动力学指标,包括最大流速(V_{max})、平均流速(V_{mea})、搏动指数(PI)、阻力指数(RI),操作方法按仪器操作规程进行。4)炎症因子水平。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清炎症因子水平,包括白细胞介素17A(IL-17A)、前列腺素 E_2 (PGE₂)、CXC趋化因子配体13(CXCL13),检测仪器为PerkinElmer型多功能酶标仪(上海木森生物科技有限公司),检测试剂盒购于山东美正生物科技有限公司。5)生活质量评分。采用欧洲研究与治疗组织生活满意度测定量表(EORTC QLQ-C30)评估生活质量,包括角色功能、躯体功能、总体健康、社会功能,满分均为100分,评分越高,表明生活质量越好。6)安全性。统计患者治疗期间的恶心呕吐、腹泻腹痛、皮疹、肾功能损伤等不良反应发生情况。

疗效判定^[8]:显效,腹痛、乏力、倦怠、蜘蛛痣、肝掌等表观症状完全消退,血清炎症因子水平均显著降低,中医证候积分下降超过80%;有效,患者上述表观症状显著改善,血清炎症因子水平均降低,中医证候积分下降30%~80%;无效,患者上述表观症状、血清炎症因子水平均未改善,中医证候积分下降低于30%。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 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2至表8。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 100$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 100$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	53(53.00)	38(38.00)	9(9.00)	91(91.00)
对照组	47(47.00)	32(32.00)	21(21.00)	79(79.00)
χ^2 值				5.647
P 值				0.017

3 讨论

酒精性肝病的直接发病原因为患者长期、持续性的大量饮酒或酗酒,导致酒精及其代谢物在体内蓄积,且短时间内难以代谢、消除,进而使得酒精等刺激性物质对患者的肝脏组织产生刺激性损伤^[10]。同时,随着病情的进展,在氧化应激及炎性损伤的作用下还会导致酒精性肝病患者肝脏组织的纤维化状态^[11]。谷胱甘肽、美他多辛均为西医治疗酒精性肝病的常用药物。谷胱甘肽是机体组织中普遍存在且必需的生理活性物质,是一种内源性的抗氧化剂,可保护体内重要酶蛋白巯基不被氧化灭活,进而对于肝炎、肝硬化、胆汁淤积等

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 100$)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 100$)

组别	胁痛胀满		痞块结坚		乏力纳呆		舌红苔黄	
	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	5.12 ± 0.63	1.52 ± 0.37*	5.14 ± 0.57	1.82 ± 0.49*	5.31 ± 0.58	1.76 ± 0.46*	5.03 ± 0.61	2.04 ± 0.54*
对照组	5.19 ± 0.61	1.96 ± 0.46*	5.08 ± 0.53	2.31 ± 0.55*	5.25 ± 0.60	2.14 ± 0.50*	5.12 ± 0.66	2.58 ± 0.60*
t 值	0.798	7.453	0.771	6.652	0.718	5.593	1.001	6.689
P 值	0.426	0.000	0.442	0.000	0.473	0.000	0.318	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表7同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 7).

表4 两组患者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 100$)

Tab. 4 Comparison of liver function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 100$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALP(U/L)		TbIL($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	87.22 ± 8.56	41.92 ± 5.37*	105.14 ± 10.57	51.86 ± 5.69*	145.68 ± 14.58	61.17 ± 7.06*	52.13 ± 5.61	24.04 ± 4.54*
对照组	88.36 ± 8.69	47.96 ± 5.66*	104.36 ± 11.33	58.06 ± 6.15*	143.25 ± 13.60	69.04 ± 8.04*	51.42 ± 5.36	29.58 ± 5.10*
t 值	0.934	7.742	0.503	7.400	1.219	7.355	0.915	8.114
P 值	0.351	0.000	0.615	0.000	0.224	0.000	0.361	0.000

表5 两组患者肝门静脉血流动力学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 100$)

Tab. 5 Comparison of hepatic portal vein hemodynamic indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 100$)

组别	V_{max} (cm/s)		V_{mean} (cm/s)		PI(%)		RI(%)	
	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	22.52 ± 4.56	39.14 ± 5.45*	15.86 ± 3.12	27.94 ± 4.82*	55.14 ± 5.68	83.47 ± 8.36*	76.57 ± 8.21	48.64 ± 4.94*
对照组	21.36 ± 4.69	33.87 ± 5.06*	15.49 ± 3.18	23.14 ± 4.25*	56.45 ± 5.78	78.04 ± 8.14*	75.62 ± 8.36	53.70 ± 5.41*
t 值	1.773	7.086	0.831	7.470	1.617	4.654	0.811	6.907
P 值	0.078	0.000	0.407	0.000	0.108	0.000	0.418	0.000

表6 两组患者生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 100$)

Tab. 6 Comparison of quality of life scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 100$)

组别	躯体功能		角色功能		社会功能		总体健康	
	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	63.12 ± 6.18	85.67 ± 8.24*	64.19 ± 6.59	82.24 ± 8.46*	59.23 ± 5.98	84.63 ± 8.16*	61.89 ± 6.34	81.79 ± 8.21*
对照组	62.77 ± 6.31	79.82 ± 7.87*	63.28 ± 6.60	78.19 ± 7.88*	61.07 ± 6.90	78.41 ± 7.92*	60.28 ± 6.27	76.23 ± 7.67*
t 值	0.283	3.666	0.697	2.502	1.439	3.906	1.289	3.536
P 值	0.778	0.000	0.488	0.014	0.153	0.000	0.200	0.000

表7 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{ng/mL}, n = 100$)
Tab. 7 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{ng/mL}, n = 100$)

组别	IL-17A		PGE ₂		CXCL13	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75.69 ± 8.02	36.95 ± 4.97 [*]	45.47 ± 5.67	18.97 ± 3.15 [*]	102.97 ± 12.68	68.65 ± 6.96 [*]
对照组	76.36 ± 7.98	41.02 ± 5.06 [*]	44.36 ± 5.81	22.16 ± 3.85 [*]	103.85 ± 11.64	75.54 ± 7.84 [*]
t值	0.592	5.738	1.367	6.413	0.512	5.080
P值	0.554	0.000	0.173	0.000	0.610	0.000

表8 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 100]
Tab. 8 Comparison of the incidence of adverse reaction between the two groups [case(%), n = 100]

组别	恶心呕吐	腹泻腹痛	皮疹	肾功能损伤	合计
观察组	3(3.00)	3(3.00)	3(3.00)	3(3.00)	12(12.00)
对照组	2(2.00)	2(2.00)	2(2.00)	2(2.00)	8(8.00)
χ^2 值	0.889				
P值	0.346				

肝胆疾病发挥治疗作用^[11];美他多辛通过抗肝细胞脂质过氧化作用,改善长期饮酒导致的肝功能损害^[12]。西医对于症状缓解有一定疗效,但不能根治。

中医根据证候表现进行病机剖析,认为该病属“癥积”“胁痛”“酒疸”范畴,是由于患者先天禀赋不足、正气亏虚、劳逸失当,加之日常酗酒过度,酒毒伤肝致使肝脾运化失司、肝脾运化失常,进一步导致血瘀气滞,瘀血积于肝脾不能运化,湿热蕴毒聚结成痰、痰血瘀阻互结致肝失疏泄而发病^[12]。因此,根据中医对其病机的剖析,认为该病的治疗应从清肝化湿、健脾补肾、柔肝止痛、活血祛瘀等角度入手。基于此,本研究中观察组患者予清肝化湿活血汤加减联合茵栀黄颗粒治疗,疗效良好。方中,柴胡疏肝解郁、疏散退热、升举阳气,黄芩清热燥湿、泻火解毒,薄荷疏风散热、疏肝行气,当归活血补血、养血调经,红花活血祛瘀、逐瘀通经,栀子清热利湿、凉血解毒,泽泻利水渗湿、化浊泻热,橘核理气散结、消肿止痛,马鞭草活血散瘀、解毒、利水、退黄,夏枯草清肝泻火、消肿散结,赤芍清热凉血、散瘀止痛,甘草理气宽中、调和诸药^[13-14]。全方配伍合理,共奏疏肝健脾、活血祛瘀、清肝化湿、消肿止痛功效。另外,茵栀黄颗粒内服具有清热解毒、利湿退黄功效,用于治疗湿热毒邪内蕴所致肝病的效果良好,可改善患者的肝功能。因此,观察组患者能获得协同增效、标本兼治的效果,由此改善患者的主要中医证候,ALT,AST,ALP, TBiL等肝功能指标也有显著改善。

酒精性肝病因湿热血瘀导致患者肝脏器官的血流动力学改变,以及肝脏的实质性病变、纤维化和脂肪变性导致肝脏肿大,肝门静脉管道结构受压,阻力增加,

表现为肝门静脉的血流速度下降。本研究中观察组患者治疗后的肝门静脉 V_{\max} , V_{mea} , PI均显著高于对照组, RI显著低于对照组,表明清肝化湿活血汤加减能改善患者的肝门静脉血流动力学。当归、红花等中药材具有活血行气、逐瘀通经功效,可促进肝门静脉的血液循环,改善肝血流动力学^[15]。酒精性肝病是一个炎症反应参与的过程,伴随着多种炎症因子的异常表达。IL-17A是白细胞介素家族中的重要成员,由辅助T淋巴细胞产生,能增加机体的趋化因子水平,在炎症反应中呈高表达。PGE₂是一种重要的疼痛因子,能促进炎症细胞中的炎症因子释放。CXCL13是趋化因子家族成员,可促进单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞向炎症反应部位聚集,参与炎症反应。本研究中观察组患者治疗后的IL-17A, PGE₂, CXCL13水平均显著低于对照组,表明清肝化湿活血汤加减有良好的抗炎作用,可减轻炎症反应。夏枯草、栀子、马鞭草等具有良好的清热解毒、抗炎抗菌作用^[16]。观察组予清肝化湿活血汤联合茵栀黄颗粒治疗,不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,清肝化湿活血汤加减联合茵栀黄颗粒治疗酒精性肝病的临床疗效良好,可改善患者的中医证候和肝功能、肝门静脉血流动力学指标,降低炎症因子水平,且安全性良好。

参考文献

- [1] KONG LZ, CHANDIMALI N, HAN YH, et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2712.
- [2] AXLEY PD, RICHARDSON CT, SINGAL AK. Epidemiology of Alcohol Consumption and Societal Burden of Alcoholism and Alcoholic Liver Disease[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(1): 39-50.
- [3] 孟方园, 孙悦, 苑广菲, 等. 噬菌体在酒精性肝病治疗中的应用进展[J]. 肝脏, 2021, 26(9): 956-957.
- [4] 杨玲, 周素芳, 路月红, 等. 基于LPS/TLR4信号通路探讨酒精性肝病大鼠疾病进展的相关机制[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(1): 35-40.
- [5] PARK SH, LEE YS, SIM J, et al. Alcoholic liver disease: a new insight into the pathogenesis of liver disease[J]. Arch Pharm Res, 2022, 45(7): 447-459.
- [6] 程爽, 刘江凯, 袁卓雅, 等. 酒精性肝病中医理法方药认知源流探析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(5): 450-452.
- [7] 李术先, 张志勇, 赵红心, 等. 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[J]. 中国药业, 2021, 30(8): 64-67.
- [8] 中华医学会肝病学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更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 29(3): 188-194.
- [9] 王芳, 高晓霞, 汪庆强. 黄连解毒汤联合益生菌制剂对非酒精性脂肪性肝炎患者中医证候积分和肠道菌群平衡的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(2): 235-238.