

引用:解新科,解文鹏,王曼. 舒肝化瘀方联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性胆管炎 25 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2020,36(12):8-11.

舒肝化瘀方联合熊去氧胆酸胶囊 治疗原发性胆汁性胆管炎 25 例临床观察

解新科¹,解文鹏²,王 曼¹

(1. 陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳,712046;

2. 陕西中医药大学/医学技术学院,陕西 咸阳,712046)

[摘要] 目的:观察舒肝化瘀方联合熊去氧胆酸胶囊(UDCA)治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的临床疗效。方法:将 50 例 PBC 患者随机分为治疗组和对照组,每组各 25 例。对照组给予 UDCA 治疗,治疗组在对照组的基础上联合舒肝化瘀方治疗。2 组疗程均为 48 周,观察 2 组治疗前后的主要症状、体征及肝功能指标、肝纤维化指标和不良反应发生情况。结果:治疗 48 周后治疗组中医证候总积分得到明显改善,2 组中医证候疗效总有效率治疗组为 92.00%(23/25),对照组为 84.00%(21/25),组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。2 组肝功能与肝纤维化各项指标均较治疗前明显改善($P<0.01$),且治疗组改善幅度优于对照组($P<0.01$)。治疗期间 2 组均无明显不良反应。结论:舒肝化瘀方联合 UDCA 治疗 PBC 抗肝纤维化及改善肝功能疗效显著,安全性好,优于单用 UDCA 治疗。

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎;中西医结合疗法;舒肝化瘀方;熊去氧胆酸胶囊

[中图分类号] R259.756⁺.1 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.12.003

Clinical effect of Shugan Huayu prescription combined with ursodeoxycholic acid capsules in treatment of primary biliary cholangitis: An analysis of 25 cases

XIE Xinke¹, XIE Wenpeng², WANG Man¹

(1. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China;

2. School of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Shugan Huayu prescription combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) capsules in the treatment of primary biliary cholangitis (PBC). Methods: A total of 50 patients with PBC were randomly divided into treatment group and control group, with 25 patients in each group. The patients in the control group were given UDCA, and those in the treatment group were given Shugan Huayu prescription in addition to the treatment in the control group. The course of treatment was 48 weeks for both groups, and the two groups were compared in terms of major symptoms and signs, liver function parameters, liver fibrosis indices, and adverse reactions before and after treatment. Results: After 48 weeks of treatment, the treatment group had a significant improvement in the total score of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, and there was a significant difference in the overall response rate of TCM syndrome between the treatment group and the control group [92.00%(23/25) vs 84.00%(21/25), $P<0.01$]. Both groups had significant improvements in liver function parameters and liver fibrosis indices after treatment ($P<0.01$), and the treatment group had significantly greater improvements than the control group ($P<0.01$). No adverse reactions were observed in either group during treatment. Conclusion: Shugan Huayu prescription combined with UDCA can effectively improve liver fibrosis and liver function and has good safety in the treatment of PBC, with a better clinical effect than UDCA alone.

[Keywords] primary biliary cholangitis; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Shugan Huayu prescription; ursodeoxycholic acid capsules

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种病因不明的慢性进行性肝内胆汁淤积性疾病。其病理改变主要为进行性、非化脓性、破坏性肝内小胆管炎,导致胆汁流形成障碍,出现慢性肝内胆汁淤积的临床表现与血液生化改变,最终发展为肝纤维化、肝硬化及肝衰竭。有研究表明,本病的发生与免疫及遗传因素有关,但具体机制尚不清楚^[1]。PBC多见于中老年女性,临床上主要表现为乏力、皮肤瘙痒、黄疸等症状。对于PBC的西医治疗,目前公认的首选药物是熊去氧胆酸(UDCA),而对UDCA生物化学应答欠佳的患者,目前尚未制定统一的治疗方案,并且效果均不理想。本研究采用舒肝化瘀方联合UDCA治疗PBC 25例,取得了良好的效果,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集2016年7月至2019年7月于陕西中医药大学附属医院就诊的PBC患者50例,按就诊顺序分为治疗组和对照组,每组各25例。治疗组中,男3例,女22例;年龄25~67岁,平均 (40.5 ± 11.2) 岁;病程1.5~10年,平均 (4.8 ± 1.6) 年。对照组中,男2例,女23例;年龄23~65岁,平均 (42.1 ± 11.8) 岁;病程0.5~12.5年,平均 (5.5 ± 12.4) 年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照2000年美国肝病学会(AASLD)发表的《原发性胆汁性肝硬化诊疗指南》^[2]中的有关标准略加修订:1)与胆汁淤积相关的血清生物化学检查:碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)等升高,同时自身抗体抗线粒体抗体(AMA)阳性(滴度 $\geq 1:40$)或AMA-M2亚型阳性,则基本可确诊为PBC;2)AMA或AMA-M2阴性者,则采用抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体及免疫球蛋白检查,影像学检查排除胆道系统疾病,同时应做肝组织学检查来确定是否存在PBC。

1.2.2 中医辨证标准 符合田德禄教授主编的《中医内科学》^[3]中“黄疸”气滞血瘀证的辨证标准。身目发黄,黄色晦暗,胁下结块,隐痛或刺痛,胸胁胀闷,舌暗红,脉弦涩。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断与中医辨证

标准;2)影像学检查无肝外胆管梗阻征象;3)观察前未接受过其他药物治疗;4)自愿接受药物治疗,坚持完成疗程。

1.4 排除标准 1)病毒性、酒精性、药物性、自身免疫性肝病及接触毒物等引起的肝功能损害;2)合并肿瘤,严重心、脑、肾、造血系统疾病及精神病患者;3)合并有感染、消化道出血、大量顽固性腹水、肝肾综合征、肝性脑病等终末期并发症者;4)依从性差及连续治疗时间不足12周;5)妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西药UDCA治疗。UDCA(德国Falk Pharma GmbH,批准文号:国药准字H20181059,规格:250 mg/粒)口服,1粒/次,2次/d。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用舒肝化瘀方加减治疗。处方:柴胡12 g,郁金10 g,茵陈30 g,当归12 g,赤芍10 g,金钱草15 g,鳖甲15 g,丹参15 g,黄芩10 g。每天1剂,水煎取汁200 ml,分早晚2次温服。

2组均治疗48周。观察过程中,受试者不得服用其他影响肝纤维化和肝功能疗效的药物。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)中医证候总积分。2组患者中医证候总分评定。参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中关于原发性胆汁性胆管炎证候分数评定标准制定,分数越高,代表证候越严重。2)肝功能指标。观察2组治疗前及治疗第12、24、48周的肝功能指标水平,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALP、GGT、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、总胆汁酸(TBA)。3)肝纤维化指标。观察2组治疗前及治疗第12、24、48周患者血清透明质酸(HA)、IV型胶原(IVC)、III前胶原N端肽(PⅢNP)及无创性肝纤维化评估指标天冬氨酸氨基转移酶-血小板比值(APRI)指数变化, $APRI = (AST/ULN) \times 100 / PLT(10^9/L)$ (APRI值 > 1.5 时怀疑肝纤维化; > 2.0 时怀疑肝硬化)。4)安全性指标。观察2组患者服药后有无不良反应,并检测2组患者治疗前后血、尿、粪常规,肾功能和心电图变化。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中的有关标准对患者的治疗效果进行评价。

痊愈:临床症状完全消失,肝功能恢复正常水平,中医证候总分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状显著改善,肝功能明显恢复,中医证候总分减少 $\geq 70\%$ 、但 $<95\%$;有效:临床症状有所好转,肝功能恢复趋势较好,中医证候总分减少 $\geq 30\%$ 、但 $<70\%$;无效:临床症状与肝功能水平无变化,中医证候总分减少 $<30\%$ 。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为 92.00%,对照组为 84.00%,2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 1)

表 1 2 组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	25	10(40.00)	8(32.00)	5(20.00)	2(8.00)	23(92.00)
对照组	25	6(24.00)	7(28.00)	8(32.00)	4(16.00)	21(84.00)
χ^2 值						7.25
P 值						0.01

3.4.2 2 组中医证候总积分比较 2 组患者治疗

表 3 2 组肝功能各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(ng/L)	ALB(g/L)	TBiL(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)
治疗组	25	治疗前	63.12 $\pm$ 10.37	69.01 $\pm$ 12.65	561.56 $\pm$ 11.32	775.11 $\pm$ 24.76	34.18 $\pm$ 3.54	96.06 $\pm$ 3.21	59.18 $\pm$ 4.00
		治疗 48 周	12.01 $\pm$ 0.38 ^{ab}	24.16 $\pm$ 0.60 ^{ab}	38.43 $\pm$ 6.82 ^{ab}	102.36 $\pm$ 13.55 ^{ab}	42.49 $\pm$ 0.42 ^{ab}	20.37 $\pm$ 0.76 ^{ab}	8.04 $\pm$ 0.62 ^{ab}
		均差值 (0~48 周)	49.01 $\pm$ 5.48 ^c	44.75 $\pm$ 14.26 ^c	523.05 $\pm$ 4.68 ^c	672.76 $\pm$ 3.63 ^c	13.30 $\pm$ 0.21 ^c	75.76 $\pm$ 1.73 ^c	50.64 $\pm$ 0.43 ^c
对照组	25	治疗前	57.62 $\pm$ 11.61	42.99 $\pm$ 14.03	532.52 $\pm$ 16.97	733.78 $\pm$ 4.63	35.06 $\pm$ 2.65	80.42 $\pm$ 2.07	43.03 $\pm$ 2.74
		治疗 48 周	29.67 $\pm$ 1.51 ^a	27.87 $\pm$ 3.16 ^a	50.13 $\pm$ 5.04 ^a	154.50 $\pm$ 4.86 ^a	39.24 $\pm$ 0.67 ^a	27.21 $\pm$ 1.28 ^a	15.81 $\pm$ 4.07 ^a
		均差值 (0~48 周)	28.94 $\pm$ 5.74	15.21 $\pm$ 3.49	483.37 $\pm$ 3.30	578.43 $\pm$ 0.84	5.82 $\pm$ 1.73	52.33 $\pm$ 2.36	27.64 $\pm$ 1.22

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组治疗 48 周比较,^b $P<0.01$;与对照组比较,^c $P<0.01$ 。

表 4 2 组肝纤维化各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	HA(μ g/L)	PⅢNP(μ g/L)	IVC(μ g/L)	APRI
治疗组	25	治疗前	271.36 $\pm$ 54.02	32.71 $\pm$ 4.56	221.56 $\pm$ 23.45	2.19 $\pm$ 0.44
		治疗 48 周	112.09 $\pm$ 10.38 ^{ab}	10.24 $\pm$ 0.60 ^{ab}	114.87 $\pm$ 19.24 ^{ab}	0.58 $\pm$ 0.76 ^{ab}
		均差值 (0~48 周)	150.22 $\pm$ 8.12 ^c	22.45 $\pm$ 5.56 ^c	106.67 $\pm$ 13.54 ^c	1.59 $\pm$ 0.76 ^c
对照组	25	治疗前	253.54 $\pm$ 43.18	30.12 $\pm$ 5.23	215.25 $\pm$ 35.04	1.84 $\pm$ 0.73
		治疗 48 周	136.21 $\pm$ 21.51 ^a	17.60 $\pm$ 3.54 ^a	148.53 $\pm$ 12.69 ^a	0.95 $\pm$ 0.58 ^a
		均差值 (0~48 周)	117.94 $\pm$ 7.54	12.51 $\pm$ 1.43	66.75 $\pm$ 11.57	0.86 $\pm$ 0.78

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组治疗 48 周比较,^b $P<0.01$;与对照组比较,^c $P<0.01$ 。

后中医证候总积分与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.01$);2 组患者治疗后中医证候总积分组间比较,差异亦有统计学意义($P<0.01$)。(见表 2)

表 2 2 组中医证候总积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗 48 周	均差值 (0~48 周)	t 值	P 值
治疗组	25	11.32 $\pm$ 5.51	4.04 $\pm$ 2.11	7.32 $\pm$ 2.70	11.102	<0.01
对照组	25	10.08 $\pm$ 2.78	6.86 $\pm$ 2.75	3.22 $\pm$ 1.30	5.624	<0.01
t 值		0.89	15.025	17.45		
P 值		>0.05	<0.01	<0.01		

3.4.3 2 组肝功能各项指标比较 2 组 ALT、AST、GGT、ALP、TbIL 及 TBA 值治疗 48 周后均较治疗前明显下降,差异有统计学意义,且治疗组降低幅度大于对照组同期;2 组 ALB 治疗 48 周后均较治疗前明显升高,差异有统计学意义;治疗组升高幅度大于对照组;2 组各项指标均差值(0~48 周)组间比较,差异均有统计学意义。(见表 3)

3.4.4 2 组肝纤维化各项指标比较 2 组患者肝纤维化指标(HA、IVC、PⅢNP)及 APRI 在治疗 48 周后均较治疗前明显下降,差异有统计学意义,且治疗组降低幅度大于对照组;2 组各项指标均差值(0~48 周)组间比较,差异均有统计学意义。(见表 4)

3.5 不良反应 2 组患者治疗期间仅有 1 例患者出现轻微皮疹,未予处理,7 d 后自行恢复,无其他不良反应。

4 讨 论

据流行病学研究显示,PBC 主要好发于 50~70 岁中老年女性,男女发病比例约为 1:9,并随着肝硬化诊断技术的不断提高,该病的确诊率也随之提升^[5]。本病为缓慢进展性疾病,5 年生存率约为 86.00%,10 年生存率约为 63.00%^[6]。目前 UDCA 是唯一被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准

的用于治疗PBC的药物,也是唯一经随机对照临床试验证实安全有效的药物。该药物可以减少胆汁酸的肝毒性,增加胆汁酸的分泌,保护肝细胞膜,并兼有一定的免疫调节作用而发挥其改善患者肝功能和延缓疾病进程的作用,对于PBC早期病变有一定的疗效。但临床应用中发现,UDCA对改善PBC患者皮肤瘙痒、疲乏等症状的疗效不显著,其抗肝纤维化、抗肝硬化作用也欠佳,不能真正改善患者的远期生存率,对UDCA治疗无应答者的生存率明显降低,需其他药物辅助治疗。中药复方制剂,具有多环节、多层次、多靶点的综合药理学作用,在抗肝纤维化、抗肝硬化方面具有独特优势。

中医学认为,原发性胆汁性胆管炎属中医学“黄疸”“胁痛”“臌胀”等范畴。病机关键多由肝胆湿热、熏蒸胆道、胆失疏泄而致,久则热毒炽盛,瘀血内阻,导致气滞血瘀证,常伴有胁肋疼痛、脘腹痞胀、口干口苦、暖气纳呆等临床症状。我科长期采用舒肝化瘀方联合UDCA治疗气滞血瘀型黄疸,取得了一定的疗效。舒肝化瘀方中,柴胡、茵陈、郁金、金钱草、黄芩以行气止痛、清热解毒、利胆退黄,赤芍、当归、丹参、鳖甲疏肝理气、化瘀软坚。现代药理研究表明:当归通过抑制氧自由基所引起的脂质过氧化,可保护肝硬化患者的肝细胞;赤芍可减少红细胞聚集,改善肝脏微循环疏通,扩张胆管,加强胆红素结合与排泄,促进损伤的肝细胞修复与再生作用,加快黄疸消退;茵陈、金钱草能促进胆汁酸分泌,使胆汁酸和胆红素的排泄量增加;柴胡具有保肝作用,主要体现在抗肝损伤和抗肝纤维化两方面;黄芩具有抗菌消炎、调整机体免疫力、清肝利胆、促进损伤的修复与肝细胞再生等的作用;郁金有保护肝细胞膜、促进肝细胞再生、降脂和抑制肝纤维化的作用;鳖甲具有增强机体免疫功能,抗肝纤维化的功效;丹参可提高单核-吞噬细胞系统的吞噬功能,防止肝脏的免疫损伤,达到保护肝细胞和促进肝细胞再生的作用,同时具有改善肝脏循环和促进肝纤维化重吸收的作用^[7-15]。

本研究探讨舒肝化瘀方联合UDCA治疗PBC,研究结果显示,此法在改善患者症状、体征、肝功能及抗肝纤维化方面的疗效明显优于单用UDCA治

疗,且安全性良好。联合治疗是目前临床治疗PBC的良好选择,尤其对UDCA治疗效果不佳者。但本研究也存在局限性,如样本量偏小、疗效观察时间较短、缺乏长期随访资料,且缺乏组织学疗效依据等。本研究组后续将逐渐扩大样本量,增加组织学观察,并长期随访舒肝化瘀方联合UDCA治疗的效果。综上所述,中西医结合治疗原发性胆汁性胆管炎具有明显优势,为PBC的治疗开辟了新的途径。

参考文献

- [1] 陈成伟,成军. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1980-1988.
- [2] HEATHCOTE EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American association for the study of liver diseases practice guidelines[J]. Hepatology,2000,31(4):1005-1013.
- [3] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:243-248.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:143-148.
- [5] CONCEPCION AR, MEDINA JF. Approaches to the pathogenesis of primary biliary cirrhosis through animal models[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2012,36(1):21-28.
- [6] ZHANG LN, SHI TY, SHI XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: Results of a 14-year cohort study[J]. Hepatology,2013,58(1):264-272.
- [7] 古赛,王丕龙. 中药有效成分抗肝纤维化研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13(6):479-480.
- [8] 聂蓉. 当归多糖预防小鼠急性四氯化碳性肝损伤的研究[J]. 武汉工业学院学报,2008,27(4):23-25.
- [9] 王薇. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. 黑龙江科技信息,2015,12(17):109.
- [10] 刘玉萍,邱小玉,刘烨,等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. 中草药,2019,50(9):2235-2241.
- [11] 李军,蔡泓,王君明,等. 金钱草化学成分、药理作用及临床应用[J]. 中国老年学杂志,2017,37(24):6262-6264.
- [12] 李津津. 中药黄芩药理作用的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2018,37(10):117-118.
- [13] 袁晓旭,杨明明,赵桂琴. 郁金化学成分及药理作用研究进展[J]. 承德医学院学报,2016,33(6):487-489.
- [14] 李彬,郭力城. 鳖甲的化学成分和药理作用研究概况[J]. 中医药信息,2009,26(1):25-27.
- [15] 李强,曹陈军,陈奕,等. 对丹参素药理作用的研究进展[J]. 当代医药论丛,2019,17(10):16-18.

(收稿日期:2020-01-22)