

生脉注射液联合葛根素注射液对肝硬化患者肝纤维化指标的影响

荣晓凤, 姚蔚瑜

■背景资料

肝硬化是严重危害人类健康的常见病之一, 目前, 我国的发生率仍保持在较高水平。肝硬化的病理学基础是肝纤维化, 如何阻止肝纤维化的发展已成为治疗各种慢性肝病的核心问题, 目前缺乏理想有效的抗纤维化的西药, 中医药治疗各种慢性肝病导致的肝硬化已显示出良好趋势。故本临床观察常用中药生脉注射液和葛根素注射液对肝硬化患者肝纤维化指标的作用, 为探讨肝硬化的临床治疗方法有所启示。

荣晓凤, 姚蔚瑜, 重庆医科大学附属第一医院中西医结合科 重庆市 400016

通讯作者: 荣晓凤, 400016, 重庆市, 重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, cyrxf@163.com

电话: 023-89012863

收稿日期: 2006-06-06 接受日期: 2006-07-10

Influence of Shenmai injection combined with Gegengsu injection on liver fibrosis indexes in patients with cirrhosis

Xiao-Feng Rong, Wei-Yu Yao

Xiao-Feng Rong, Wei-Yu Yao, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the Affiliated First Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. cyrxf@163.com

Received: 2006-06-06 Accepted: 2006-07-10

Abstract

AIM: To study the efficacy of Shenmai injection combined with Gegengsu injection in the prevention of liver fibrosis.

METHODS: A total of 50 patients were randomly divided into 2 groups. One served as the control group, and only treated by routine methods. The other group received Shenmai and Gegengsu injection based on routine treatment. The liver function and fibrosis indexes were detected before and after treatment.

RESULTS: The overall efficacy rate was significantly higher in the experiment group than that in the control group (82.1% vs 59.1%, $P < 0.05$), and liver function was also improved. The fibrosis indexes ($\mu\text{g/L}$) such as hyaluronic acid, type III procollagen, type IV collagen, and laminin were significantly down-regulated in the experiment group in comparison with those in the control group (231.1 ± 111.3 vs 424.4 ± 166.2 ; 132.1 ± 110.5 vs 207.1 ± 105.7 ; 104.4 ± 26.5 vs 144.7 ± 26.9 ; 107.2 ± 26.8 vs 160.8 ± 46.2 ; all $P < 0.05$) and those before treatment (480.2 ± 181.4 , 216.1 ± 161.4 , 148.3 ± 27.2 , 161.8 ± 43.7) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Chinese medicine Shenmai injection combined with Gegengsu injection can improve the liver function of and fibrosis indexes of cirrhotic patients.

Key Words: Shenmai injection; Gegengsu injection; Liver fibrosis; Cirrhosis

Rong XF, Yao WY. Influence of Shenmai injection combined with Gegengsu injection on liver fibrosis indexes in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2006;14(34):3326-3329

摘要

目的: 观察生脉注射液联合葛根素注射液对肝硬化患者血清肝纤维化指标的作用。

方法: 将50例肝硬化患者随机分为两组, 对照组22例采用常规保肝、降酶等治疗, 治疗组28例加用生脉注射液和葛根素注射液, 分别检测治疗前后的肝功能、肝纤维化指标等。

结果: 总有效率治疗组显著高于对照组 (82.1% vs 59.1%, $P < 0.05$)。治疗组肝功能优于对照组, 并且治疗前后也有显著差异 ($P < 0.05$)。治疗组纤维化指标 ($\mu\text{g/L}$) HA、PⅢP、IV-C、LN显著低于对照组 (231.1 ± 111.3 vs 424.4 ± 166.2 ; 132.1 ± 110.5 vs 207.1 ± 105.7 ; 104.4 ± 26.5 vs 144.7 ± 26.9 ; 107.2 ± 26.8 vs 160.8 ± 46.2 ; 均 $P < 0.05$), 同时也低于本组治疗前 (480.2 ± 181.4 , 216.1 ± 161.4 , 148.3 ± 27.2 , 161.8 ± 43.7) (均 $P < 0.05$)。

结论: 中药生脉注射液和葛根素注射液能明显改善肝功能, 在抗肝纤维化治疗中有确切疗效。

关键词: 生脉注射液; 葛根素注射液; 肝纤维化; 肝硬化

荣晓凤, 姚蔚瑜. 生脉注射液联合葛根素注射液对肝硬化患者肝纤维化指标的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(34):3326-3329

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3326.asp>

0 引言

肝硬化是一种常见的由慢性乙型肝炎、乙醇、免疫性等多种病因导致的肝脏慢性、进行性、弥漫性病变, 在广泛的肝细胞变性、坏死基础上纤维组织增生、小叶结构和血管改变, 肝质地逐渐变硬缩小, 晚期出现肝功能衰竭、门静脉高压和多种并发症, 其病理改变难于逆转^[1]。目前, 总的治疗原则以延缓病情、保护肝细胞、抗肝纤维化为主。近年研究显示, 不同功效的中药单方及复方制剂抗慢性肝病肝纤维化已取得肯定结果^[2-10]。我们采用常规保肝、降酶、支持等治疗基础上加用生脉注射液和葛根素注射液治疗肝硬化取得较好疗效, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 所观察病例均系2005-01/2005-12在我院我科的住院患者共50例, 其中治疗组28例, 男18例, 女10例, 年龄31-71(平均44.3)岁, 病程4 mo-6 a, 平均5.4 a, 其中乙肝后肝硬化20例、乙醇性肝硬化5例、免疫性肝硬化3例。对照组22例, 男15例, 女7例, 年龄28-74(平均46.4)岁, 病程4 mo-7 a(平均5.7a), 其中乙肝后肝硬化17例、乙醇性肝硬化4例、免疫性肝硬化1例。两组资料经统计学处理无差异性。临床诊断参照2000-09中华医学传染病与寄生虫病分会修订的病毒性肝炎防治方案^[11], 符合肝硬化失代偿诊断标准: (1)肝功能异常; (2)门脉高压症候群; (3)超声等影像学检查提示肝硬变; (4)血清4项纤维化指标中透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)有两项高于正常值; (5)除外药物性肝炎、糖尿病、高血压、肾脏病等对纤维化指标有影响的疾患。

1.2 方法 两组均采用一般治疗、补充维生素、保护肝细胞、纠正水电解质失衡及支持治疗等, 予复合维生素B、联苯双脂、安体舒通、复合氨基酸胶囊等口服。治疗组加用生脉注射液(吉林集安益盛药业生产)30-40 mL加入50 g/L葡萄糖注射液250 mL静脉滴注及葛根素注射液(北京协和制药厂生产)200-400 mg加入50g/L葡萄糖注射液250 mL静脉滴注, 1次/d, 连用15 d为一疗程, 休息5 d后, 继续第2疗程, 连续6个疗程, 用药前及用药后抽血查肝功能, 由我院检验科血清生化自动检测仪测定。透明质酸酶(HA)、III型前胶原(PIIIP)、IV型胶原(IV-C)、层连蛋白(LN)采用放射免疫法, 由我院核医学科检测, 试剂盒由上海海军医学研究所生物技术中心提供。

表1 两组疗效比较(n, %)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	28	6(21.4) ^a	17(60.7) ^a	5(17.9) ^a	23(82.1) ^a
对照组	22	3(13.6)	10(45.4)	9(41.0)	13(59.1)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

用药1 a后做B超检查肝脏形态, 由我院B超室检查, 主要观察肝脏大小、形态、门静脉内径、脾静脉内径等。疗效判定标准参照2000-09中华医学传染病与寄生虫病分会修订的病毒性肝炎防治方案^[11]。

统计学处理 采用 t 检验及 χ^2 检验, 应用SPSS统计软件进行统计。

2 结果

2.1 两组疗效比较 12 mo后, 治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$, 表1)。

2.2 两组用药前后肝功能测定 两组治疗后肝功能均有改善, 治疗组改善更明显($P < 0.05$, 表2)。

2.3 两组用药前后肝纤维指标的变化 治疗后, 肝纤维指标均有不同程度下降, 治疗组改善更明显(表3)。

2.4 肝脏形态学的变化 治疗后, 肝脏大小、形态无明显变化; 治疗组治疗后门静脉内径有一定程度减小, 但无统计学意义。

3 讨论

肝纤维化是指肝脏内纤维性结缔组织异常增生, 是一种“创伤愈合”的慢性渐进的过程, 其机制为细胞外基质(ECM)的合成与降解失调, 病理特征为胶原纤维生成及大量ECM在disse间隙沉积。HA由肝内间质细胞合成, 经肝窦内皮细胞摄取和分解, 其升高反映了肝内间质细胞增生或血流受阻; PIIIP由肝星状细胞(HSC)排泌到细胞外沉积时, 部分进入血循环, 所以血中PIIIP升高可以特异性反映肝内有活跃的纤维生成; IV-C为组成基底膜的成分, 在肝纤维化进程中, 形成“毛细血管化”起重要作用; LN是基底膜的主要成分, 其升高与肝纤维化有良好的相关性。HA, PIIIP, IV-C和LN已作为判断肝纤维化的常用指标。因此, 肝硬化后期出现的肝功能损害、门脉高压等表现多与微循环障碍有关, 而改善肝脏循环、阻断肝纤维化在治疗中起关键作用。

目前, 中医药多采用清热解毒、活血化瘀、益气活血、舒肝活络、温阳化瘀等方法,

■创新盘点

目前, 中医药抗肝纤维化的实验和临床研究有较多报道, 多以活血化瘀方药为主, 治疗主要针对病因, 其次是抑制ECM生成、促进纤维降解、抑制HSC活化等。而益气养阴类药物未见报道。中医理论认为, “肝”属木, 体阴而用阳, 喜润恶燥。肝硬化的基本病机为正衰邪盛、肝郁脾虚夹湿热血瘀。本课题组在长期临床中观察到, 本病多数为气阴两虚夹肝郁血瘀, 故治疗以益气养阴、柔肝舒郁, 佐以活血化瘀为主能减轻患者临床症状, 改善肝功能, 改善肝纤维化指标, 其机制可能与多条途径抗肝纤维化有关, 有待实验研究进一步证实。

■应用要点

本临床观察结果显示, 中药生脉注射液联合葛根素注射液能有效治疗肝硬化, 改善肝纤维化指标, 符合中医传统理论对肝脏生理功能特点的认识, 为进一步开发抗肝纤维化的中药新药打下理论基础。

表 2 两组治疗前后常规肝功能比较 (mean ± SD)

组别	<i>n</i>	ALT (μkat/L)	AST (μkat/L)	ALB (g/L)	TB (μmol/L)	
治疗组	28	治疗前	3.0 ± 1.5	4.7 ± 1.5	28.7 ± 4.3	169.2 ± 58.4
		治疗后	1.1 ± 0.5 ^{ac}	1.4 ± 0.3	31.1 ± 3.4 ^{ac}	47.3 ± 12.1 ^{ac}
对照组	22	治疗前	3.0 ± 1.5	4.5 ± 1.3	27.5 ± 4.7	174.4 ± 62.3
		治疗后	1.6 ± 1.1 ^a	1.8 ± 0.3 ^a	29.2 ± 3.2 ^a	106.4 ± 52.7 ^a

^aP<0.05 vs 本组治疗前, ^cP<0.05 vs 对照组。

表 3 两组治疗前后肝纤维指标比较 (mean ± SD, μg/L)

组别	<i>n</i>		HA	PⅢP	IV-C	LN
治疗组	28	治疗前	480.2 ± 181.4	216.1 ± 161.4	148.3 ± 27.2	161.8 ± 43.7
		治疗后	231.1 ± 111.3 ^{ac}	132.1 ± 110.5 ^{ac}	104.4 ± 26.5 ^{ac}	107.2 ± 26.8 ^{ac}
对照组	22	治疗前	461.9 ± 176.3	214.4 ± 141.6	150.3 ± 25.2	168.4 ± 46.7
		治疗后	424.4 ± 166.2 ^a	207.1 ± 105.7 ^a	144.7 ± 26.9 ^a	160.8 ± 46.2 ^a

^aP<0.05 vs 本组治疗前, ^cP<0.05 vs 对照组。

通过多途径、多层次、多靶点作用抗肝纤维化, 能有效改善患者症状和肝功能, 降低肝纤维化指标^[12-15]。熊章鄂 *et al*^[16]报道, 清热解毒方药肝平通过影响CCL₄大鼠肝纤维化肝脏TGFβ₁/Smad信号通路抗肝纤维化。郭顺根 *et al*^[17]报道, 活血化瘀方药理血清通过抑制HSC的增殖和α-SMA的表达, 使体外培养的HSC活化受到抑制, 从而达到抗纤维化作用。赵霞 *et al*^[18]报道, 活血化瘀中药益肝康能抑制IL-1β刺激的HSCs增殖及TIMP-1 mRNA表达, 发挥其抗肝纤维化功效。吴亚云 *et al*^[19]观察中药丹芍化纤方药物血清对体外大鼠肝细胞的增生及白蛋白合成有促进作用, 能显著下调肝细胞内caspase-3mRNA的表达, 抑制肝细胞凋亡, 从而干扰肝纤维化的形成。康文臻 *et al*^[20]观察到苦参素能明显减少肝纤维化大鼠肝组织I、III型胶原蛋白的表达, 对I、III型前胶原mRNA表达也有非常好的抑制作用。王丽春 *et al*^[21]观察温阳中药复方肝之福可预防或缓解大鼠肝纤维化的形成, 抗脂质过氧化是其可能的作用机制。

中医学认为, “肝”属木, 体阴而用阳、喜润恶燥。肝硬化的基本病机为正衰邪盛、肝郁脾虚夹湿热血瘀。我们在临床中观察到, 本病多数为气阴两虚夹肝郁血瘀, 故治疗以益气养阴、柔肝舒郁, 佐以活血化瘀为主。本临床观察结果也显示, 益气养阴的生脉注射液联合活血化瘀的葛根素注射液能减轻患者临床症状, 改善肝功能, 改善肝纤维化指标。

总之, 生脉注射液联合葛根素注射液能有

效治疗肝硬化, 改善肝纤维化指标。其机制可能与多条途径抗肝纤维化有关, 有待实验研究进一步证实, 对门脉内径改善不明显, 可能与疗程短有关, 值得我们进一步观察。

4 参考文献

- 1 王吉耀. 肝硬化. 见: 陈颀珠. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1983
- 2 刘平. 肝纤维化的防治. 中华肝病杂志 2000; 8: 242
- 3 陆江, 李辰蕊. 黄芪注射液对早期肝硬化患者生化及肝纤维化指标的影响. 山东中医杂志 2003; 22: 714-715
- 4 余世锋, 黄贤樟, 董光东. 不同剂量丹参注射液抗肝纤维化临床研究. 中国中西医结合杂志 2004; 24: 17-20
- 5 李湛, 蒲小平. 丹参粉针剂对四氯化碳致大鼠慢性肝纤维化的保护作用. 中国新药杂志 2006; 15: 968-971
- 6 王英, 林小玲, 张福华. 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标的影响. 实用肝病杂志 2004; 7: 239-240
- 7 刘玉侃, 沈薇, 张霞. 虫草菌丝对实验性肝纤维化的防治作用及其机制研究. 中国新药与临床杂志 2004; 23: 139-143
- 8 李锋, 周新民, 行利, 张珊红, 姚菊峰. 活血柔肝法改善慢性肝炎肝纤维化的效果. 中国临床康复 2006; 10: 96-98
- 9 张敏, 李长春. 和络舒肝胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化56例. 中西医结合肝病杂志 2006; 16: 176-177
- 10 邱梅. 灯盏细辛对慢性乙型肝炎患者TIMP-1血清肝纤维化指标的影响. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 188-190
- 11 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 12 王继, 陈俊红, 李兵顺. 活血、益气、软坚不同中医治则逆转大鼠肝纤维化的实验观察. 中国中医基础医学杂志 2006; 12: 420-422
- 13 刘莺, 刘平, 王磊. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠不同病理阶段肝组织蛋白质组变化的影响. 中华肝病杂志 2006; 14: 422-425
- 14 杜景云, 张永, 陈卫宁, 张向红, 丛德红. 补肾化纤汤抗大鼠肝纤维化的实验研究. 山东中医药大学学报

- 2006; 30: 245-246
- 15 王伟芹, 殷晓轩, 王海彬, 尹常健, 王慧霞. 柔肝抑纤饮对实验性肝纤维化大鼠肝细胞凋亡的影响. 山东中医药大学学报 2006; 30: 240-242
- 16 熊章鄂, 但自力, 唐望先, 严红梅. 中药肝炎平对CCl₄诱导的肝纤维化大鼠TGF β /Smad信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 152-157
- 17 郭顺根, 张玮, 江涛, 戴敏. 活血化瘀方药理血清对离体肝星形细胞影响的研究. 北京中医药大学学报 2003; 26: 24-26
- 18 赵霞, 姚希贤, 张亚平, 郑文明. 益肝康等活血化瘀中药抑制IL-1 β 刺激的HSC增殖及TIMP-1的表达. 世界华人消化杂志 2006; 14: 173-178
- 19 吴亚云, 耿晓霞, 程明亮. 丹芍化纤方对体外大鼠肝细胞增生、Caspase-3mRNA及白蛋白合成的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 781-783
- 20 康文臻, 谢玉梅, 聂青和, 张岩, 郝春秋, 王九平. 苦参素对实验性大鼠肝纤维化防治作用的研究. 世界华人消化杂志 2003; 11: 195-198
- 21 王丽春, 赵连三, 唐红, 刘丽, 刘聪, 张红英, 尧凡. 温阳中药复方肝之福对大鼠肝纤维化形成的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13:330-335

■同行评价

本文结合临床, 对研究中药抗肝纤维化治疗有一定参考意义, 为开发抗肝纤维化的中药新药提供了理论基础, 有较好的临床实用性, 可继续深入观察中药抗纤维化的长期效果等.

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2005 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序表¹

代码	期刊名称	总被引频次	学科内排名	影响因子	学科内排名
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	2665	1	1.062	5
G803	肝脏	369	17	0.428	15
G257	临床内科杂志	383	16	0.289	22
G855	临床消化病杂志	173	24	0.163	28
G261	临床心血管病杂志	589	13	0.289	22
G293	临床血液学杂志	256	22	0.340	19
G662	内科急危重症杂志	134	27	0.172	27
G190	世界华人消化杂志	2079	4	0.485	14
G800	胃肠病学	271	20	0.324	20
G326	胃肠病学和肝病学杂志	292	19	0.282	24
G083	心肺血管病学杂志	154	25	0.192	26
G419	血管病学进展	297	18	0.238	25
G260	心脏杂志	394	15	0.355	17
G610	胰腺病学	137	26	0.589	11
G234	中国动脉硬化杂志	670	12	0.662	10
G267	中国实用内科杂志	1167	8	0.312	21
G444	中国体外循环杂志	68	28	0.354	18
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	415	14	0.563	12
G633	中国血液净化	229	23	0.391	16
G231	中华肝脏病杂志	2014	5	1.573	1
G155	中华内分泌代谢杂志	1249	7	0.981	6
G156	中华内科杂志	2409	3	0.903	7
G161	中华肝脏病学杂志	1003	9	1.077	4
G211	中华糖尿病学杂志	859	11	1.209	3
G285	中华消化内镜杂志	934	10	0.782	9
G168	中华消化杂志	1645	6	0.798	8
G892	中华心律失常学杂志	269	21	0.514	13
G170	中华心血管病学杂志	2622	2	1.272	2
	平均值	849		0.593	

¹中国科技期刊引证报告/潘云涛, 马峥著. 北京: 科学技术文献出版社, 2006. 10