· 临床研究 ·

温阳健脾法与益气健脾法从瘀毒论治对慢性重型肝炎的疗效观察*

余世敏^{1,2}, 胡东辉¹, 张京伟²

(1. 湖北省中山医院肝病科, 武汉 430000; 2. 武汉大学中南医院感染科, 武汉 430000)

摘要:目的 探讨解毒化瘀联合温阳健脾法与解毒化瘀联合益气健脾法治疗慢性重型肝炎阴阳黄证的临床疗效。方法 对该院 2009 年 3 月至 2012 年 3 月中医辨证属阴阳黄证的慢性重型肝炎患者 62 例, 随机分为温阳健脾组和益气健脾组, 其中温阳健脾组在解毒化瘀治法的基础上加用附片、砂仁温阳健脾治疗; 益气健脾组在解毒化瘀治法的基础上加用黄芪、白术益气健脾治疗。4 周后对临床疗效加以总结分析。结果 治疗 4 周后, 温阳健脾组和益气健脾组的治疗有效率分别为 86.2% 和 74.1%。两组总胆红素(TBil)均明显下降($P < 0.05$), 温阳健脾组下降幅度较益气健脾组明显, 治疗前后差值分别为(208.4±67.3)、(139.1±89.7)μmol/L。凝血酶原活动度(PTA)水平都有不同程度的升高, 温阳健脾组 PTA 水平上升幅度大于益气健脾组($P < 0.05$)。丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平治疗前后均明显降低($P < 0.05$), 但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。温阳健脾组患者自发性腹膜炎发生率低于益气健脾组, 未发现出血、黄疸进行性加深等不良反应。结论 瘀毒论治温法干预治疗慢性重型肝炎阴阳黄证可提高疗效且安全性较好, 值得临床推广。

关键词:慢性重型肝炎; 阴阳黄证; 解毒化瘀法; 附片; 砂仁; 治疗应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.05.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)05-0499-03

Clinical observation in treating chronic severe hepatitis patients with the principles of detoxicating and stasising combined with warming-Yang and strengthening spleen or combined with nourishing-Qi and invigorate spleen*

Yu Shimin¹, Hu Donghui¹, Zhang Jingwei²

(1. Department of Liver Disease, Zhongshan Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China; 2. Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect and safety on chronic severe hepatitis(CSH) patients of Yang-huang and Yin-huang syndrome type by principles of detoxicating and stasising combined with warming-Yang and strengthening-spleen (PA) or with nourishing-Qi and invigorate spleen (PB), respectively. **Methods** Sixty-two patients with CSH were randomly divided into two groups: group A (31 cases) treated with PA and group B (31 cases) treated with PB for 4 weeks. The levels of serum bilirubin, PTA, ALT and adverse events were observed. The clinic effectiveness was compared. **Results** The efficient rate was 86.2% (25/29) and 74.1% (20/27) in group A and group B, respectively. Level of serum bilirubin was significantly decreased in both groups, more obvious in group A. The thrombinogen activity was higher in group A than that in group B after treatment($P < 0.05$). No significant difference in ALT was found between the two groups. The incidence of spontaneous bacterial peritonitis in group A(3/29) was less than that in group B(5/27). No infection, bleeding or other adverse reactions was observed in group A. **Conclusion** The method of Warm therapy is efficacy and safety in patients with CSH with Yang-huang and Yin-huang syndrome type and worth to spread^[1].

Key words: chronic severe hepatitis; Yang-huang and Yin-huang syndrome type; detoxicating and stasising; monkshood; amomum villosum; therapeutic application

作为我国重型肝炎主要类型的慢性重型肝炎, 由于死亡率高且预后凶险, 目前尚无针对性的特效治疗来改善其临床疗效^[1]。传统中医论治从黄疸的阳黄证和阴黄证两个证型着手治疗慢性重型肝炎取得了明显的效果^[2], 但临床实践中发现, 慢性重型肝炎黄疸证(包括阳黄、阴黄)在发病过程中部分存在脾虚、肾虚等因素, 发病机制的复杂导致一部分患者难以明确界定阴黄及阳黄的类型, 最终使临床的治疗效果难以满意^[3]。对于既有阳黄表现, 又有阴黄特征(简称阴阳黄证)的慢性重型肝炎, 在解毒化瘀基础上加以温法治疗更能切中发病机制, 为此

对本院 2009 年 3 月至 2012 年 3 月中医辨证属阴阳黄证的慢性重型肝炎患者采用在解毒化瘀治法的基础上加用附片、砂仁温阳健脾治疗并取得满意的疗效, 现将结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 62 例研究对象均为本院传染病科住院慢性重型肝炎患者, 中医辨证为阴阳黄证患者。按照随机数字表将患者分为温阳健脾组(解毒化瘀联合温阳健脾法治疗)和益气健脾组(解毒化瘀联合益气健脾法治疗)。温阳健脾组 29 例, 其中男 23 例, 女 6 例, 年龄 21~63 岁, 平均(42.15±9.27)

* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2009CDB222)。 作者简介:余世敏(1970~), 副主任医师, 硕士, 主要从事中医西结合治疗肝病研究。

表 1 两组治疗前后血清 TBiL、PTA、Alb 和 ALT 指标的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	TBiL($\mu\text{mol/L}$)	PTA(%)	Alb(g/L)	ALT(U/L)
温阳健脾组	29	治疗前	328.2 $\pm$ 48.1	29.1 $\pm$ 4.7	33.7 $\pm$ 3.1	156.2 $\pm$ 77.1
		治疗后	135.9 $\pm$ 48.8 $\blacktriangle$	49.8 $\pm$ 3.9 $\blacktriangle$	34.2 $\pm$ 3.6	48.2 $\pm$ 21.2 $\blacktriangle$
益气健脾组	27	治疗前	316.5 $\pm$ 45.8	31.6 $\pm$ 4.2	36.3 $\pm$ 3.5	177.3 $\pm$ 66.1
		治疗后	186.7 $\pm$ 63.4 $\blacktriangle$	42.1 $\pm$ 3.8	37.2 $\pm$ 3.1	42.2 $\pm$ 28.1 $\blacktriangle$

$\blacktriangle$: $P < 0.05$, 与本组治疗前比较。

岁,病程 4.5~27 年,平均(16.39 $\pm$ 4.08)年;病情分期早期 18 例,中期 11 例;总胆红素(TBiL)为(328.2 $\pm$ 48.1) $\mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度(PTA)为(29.1 $\pm$ 4.7)%,HBV DNA 阳性者 15 例。益气健脾组 27 例,其中男 22 例,女 5 例,年龄 22~65 岁,平均(43.89 $\pm$ 9.03)岁,病程 4~26 年,平均(17.41 $\pm$ 3.92)年;病情分期早期 14 例,中期 13 例,TBiL(316.5 $\pm$ 45.8) $\mu\text{mol/L}$,PTA(31.6 $\pm$ 4.2)%,HBV DNA 阳性者 13 例。两组间患者年龄、性别、病程及病情方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 (1)西医诊断按照 2006 年制定的《肝衰竭诊疗指南》诊断标准^[4]。(2)中医辨证参照文献^[5],阴阳黄证:面色晦暗,身、目、尿黄,乏力,食少,大便溏泄;可伴轻微的口干、胁痛不适,舌质暗红,舌体胖大,舌苔白腻或白滑。

1.3 入组标准 诊断和辨证由本科室 3 名副主任医师以上职称的医师分别完成,凡符合上述西医及中医阴阳黄证型诊断标准,年龄 18~65 岁,并知情同意的患者方可纳入本临床实验。对于合并其他消化系统疾病患者、妊娠或哺乳期妇女、过敏体质者、合并心肝肾等严重原发性疾病,不能按要求配合研究致无法判断疗效及资料不全等影响疗效或安全性判断者予以剔除,服用 2 周以上无效而使用或改用其他药物者,按无效处理而不得剔除。共有 6 例患者因未治疗完成予以剔除。

1.4 研究方法 所有患者口服中药汤剂治疗,同时联用西医基础治疗。(1)中药汤剂口服治疗:两组患者采用基础方解毒化痰汤化裁加减(茯苓、茵陈、白花舌蛇草、虎杖各 15 g,枳壳、郁金各 10 g,丹参 15 g,赤芍 30~90 g,薏苡仁 15~30 g,生大黄 10~15 g 等为主方加减)。温阳健脾组加用附片 9 g,砂仁 6 g;益气健脾组加用黄芪 30 g,白术 12 g。本院中药房提供每日 1 剂,每次 100 mL,饭后温服,每日 2 次。(2)西医基础治疗:应用阿拓莫兰(批号:H20050667,重庆药友制药有限责任公司生产,规格:每粒 100 mg)每次 400 mg,每日 3 次,连用 4 周;前列地尔(批号:H10980023,北京泰德制药有限公司生产,规格:每支 5 μg)5~10 μg +10 mL 生理盐水静注,每日一次,连用 4 周;必要时抗感染,符合抗病毒者应用核苷类药物等,禁用激素及人工肝支持系统治疗。两组均以 2 周为 1 个疗程,服药期间停用影响本药疗效评价的其他药物。观察治疗前后两组患者情况。(1)一般临床表现:包括精神状况和消化道症状等情况;(2)肝功能指标:包括 TBiL、清蛋白(Alb)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)等;(3)PTA,每周 1 次;(4)肾功能(BUN、Cr)、血常规、大便常规及大便潜血;(5)并发症情况,评价两种治疗方法的临床疗效。

1.5 疗效评价依据 (1)有效:消化道症状缓解明显,食欲增加,PTA 指标升高,黄疸症状下降明显(指标 TBiL < 171 $\mu\text{mol/L}$ 或降幅 > 200 $\mu\text{mol/L}$)。(2)无效:治疗前后未达到上

述标准或症状、体征加重,或退出实验的患者按无效统计。

1.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件。各组数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两种治疗方法的临床疗效比较 两组患者在经过 2 个疗程治疗后,温阳健脾组患者 25 例有效,有效率 86.2%,益气健脾组患者 20 例有效,有效率为 74.1%;两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据患者的病情分期来观察疗效,温阳健脾组中 18 例早期患者,17 例有效,有效率 94.4%,11 例中期患者,8 例有效(72.7%);益气健脾组中 14 例早期患者,13 例有效(92.9%),13 例中期患者,7 例有效(53.8%);在病情改善方面,温阳健脾组有效率高于益气健脾组,中期患者的改善更为明显。

2.2 两种治疗方法对患者血清指标比较 温阳健脾组患者 TBiL、PTA 和 ALT 较本组治疗前均有明显改善($P < 0.05$),益气健脾组患者 TBiL、ALT 较本组治疗前均有明显改善($P < 0.05$),治疗 2 个疗程后,温阳健脾组的 TBiL、PTA 变化明显优于益气健脾组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者并发症、不良反应情况 两组患者在治疗期间的并发症主要为有电解质紊乱、腹腔积液、感染、自发性腹膜炎及肝性脑病等,其中电解质紊乱的发生率最高,而肝性脑病的发生率最低。两组比较,自发性腹膜炎温阳健脾组的发生率低于益气健脾组($P < 0.05$),其余并发症的发生率相近,见表 2。治疗过程中,两组部分患者出现服药后上腹部胀满、恶心,症状轻微予以改为饭后服药症状缓解,同时温阳健脾组的患者未发现诸如明显口干、黄疸进行性加重及出血等方面的不良反应。

表 2 两组患者治疗期间并发症发生情况[n(%)]

组别	n	电解质紊乱	腹腔积液	感染	自发性腹膜炎	肝性脑病
温阳健脾组	29	15(51.7)	12(41.4)	7(24.1)	3(10.3) $\blacktriangle$	2(6.7)
益气健脾组	27	13(48.1)	10(37.0)	8(29.6)	5(18.5)	2(7.4)

$\blacktriangle$: $P < 0.05$, 与益气健脾组比较。

3 讨 论

随着人们生活水平的提高,慢性重型肝炎的发生率日趋增加,其发病急、病情危重、并发症多,是目前肝病领域中的治疗难点,在重型肝炎中占绝大多数^[6]。它是一种以高黄疸、腹胀、乏力等为主要临床表现的严重肝病,多数患者在慢性乙型肝炎或者肝炎肝硬化基础上发病,慢性重型肝炎的预后与黄疸症状的高低及持续时间长短有关。目前对慢性重型肝炎的治疗多以西药综合治疗为主,无效时加用激素,对于激素无效或者激

素停用后出现黄疸症状反跳的慢性重型肝炎则无他法, 临床治疗十分棘手^[7]。

现代中医界认为, 应以西医“病”为主线, 强调治疗疾病的整体思路, 以中医“证”为纲要, 强调辨证施治。该病根据其临床表现可属中医“黄疸”、“急黄”、“瘟黄”等病症范畴, 治疗慢性重型肝炎多参照黄疸辨证论治, 可明显提高疗效^[8]。古代医家张景岳对此提出: “凡病黄疸, 而绝无阳证阳脉者, 便是阴黄。”治则上阳黄治以清热利湿或凉血解毒, 阴黄治以温阳化湿。考虑温阳可以化火进而导致黄疸进行性加重甚至出血等变证的发生, 对于阳黄患者慎用温阳化湿法。贺江平等^[9]认为瘀热而非湿热是黄疸的主要发病机制, 采用“凉血活血”治则重用赤芍治疗 312 例血瘀血热型重型黄疸肝炎患者获得了较清热利湿法更为明显的黄疸消退效果。湛宁生等^[3]通过临床观察发现黄疸的主要病因病理为“毒”、“瘀”并强调治疗重在解毒而贵在化瘀。但是对于临床上的部分病例既有脾虚、又见湿(瘀)热的临床征象, 即具有黄色晦暗、舌淡苔白或有齿痕的阴黄症状, 同时患者又兼有病情处于阳黄向阴黄的转化过程中的口干、苔微黄症状, 临床治疗难度较大, 辨证也并非单纯阴黄或阳黄, 若按阳黄治疗, 应用苦寒太过, 进一步可发展为阴黄; 若按阴黄治疗, 又恐助阳化火, 导致病情恶化。对此, 医家多以“阴阳黄证”、“阴阳间黄”及“介黄”来辨证, 其发病机制也多以脾虚与瘀(湿)热的虚实夹杂为主, 对此的治疗要点是及早地适量运用温阳药物来防其转变。

解毒化瘀法是针对重型肝炎热毒血瘀的发病机制而设, 其对治疗的病位主要在血分。叶天士指出: “入血就恐耗血动血, 直须凉血散血”。它既能祛除瘀血, 又有助于清泄邪热, 防止出血倾向, 清除热瘀相搏的病理环节, 阻止病情发展的不良态势, 这对重型肝炎病情的发生、发展及转归都有积极的影响。据现代研究报道, 解毒化瘀法在重型肝炎中的治疗作用一方面在于活血化瘀通络、改善微循环、抗炎、保肝等, 另一方面在于其抗感染、调节免疫、抗氧化等有利于邪热的清泄及组织器官的保护^[10-11]。本研究从瘀毒论治以解毒化瘀汤基础方治疗慢性重型肝炎阴阳黄证患者 62 例, 其中 29 例加用附子、砂仁以解毒化瘀、温阳健脾, 27 例加用黄芪、白术以解毒化瘀、益气健脾, 两组共有 6 例患者因未完成治疗予以剔除。29 例温阳健脾组的患者黄疸大部分从用药第 2~3 周开始消退, 最终经过 2 个疗程治疗后, 25 例有效, 有效率 86.2%, 有效率明显高于益气健脾组的 74.1%, 与国内外西医综合治疗慢性重型肝炎的比较, 疗效也具有优势^[12-13]。考虑黄疸迁延日久及过用寒凉之品, 脾阳渐损而致脾虚, 临床上该类患者常见脾虚表现; 同时由于疫毒未去, 故发病机制以脾虚因素为主, 在祛邪的同时予以扶正且以温阳健脾法临床效果更为明显。同时对于治疗期内的并发症发生情况, 除自发性腹膜炎的发生率温阳健脾组(10.3%)明显低于益气健脾组(18.5%)外, 两组患者的其他并发症及不良反应发生率无明显差异, 同时也未发现使用温阳药物导致的温阳化火、出血及加速黄疸升高等情况, 考虑原因为此类患者存在不同程度的脾虚, 应用附子、砂仁温阳化湿, 有助

脾气恢复, 同时应用凉血化瘀解毒之品, 寒温并用, 既祛湿(瘀)热疫毒, 又可防止附片之温性太过。张建军^[14]研究证实炮附子、砂仁等温阳药物在改善肝组织病理方面作用显著, 尤其在扩张胆管和疏泄胆汁淤积上作用明显。

综上所述, 从瘀毒论治温法干预治疗慢性重型肝炎阴阳黄证具有确切的临床疗效, 且安全性及患者耐受性较好, 因此该法值得推广普及应用。但是考虑到本研究的病例数有限, 临床治疗观察时间短, 因此还需要大样本、多指标地进行临床实验研究来明确健脾泻肺法的作用机制。

参考文献:

- [1] 许家璋, 高蕾. 重型肝炎诊断和治疗有关问题的探讨[J]. 东南国防医药, 2003, 5(4): 316-317.
- [2] 李怀长, 曹月英教授治疗慢性重型肝炎经验[J]. 山西医科大学学报, 2003, 34(4): 325-326.
- [3] 湛宁生, 孙克伟. 试谈重型肝炎辨证论治之经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2002, 12(3): 163-164.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝炎与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 26(10): 1225-1233.
- [5] 孙克伟, 陈斌, 黄裕红, 等. 凉血解毒、清热化湿和凉血解毒健脾温阳法治疗慢性重型肝炎 43 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(11): 981-983.
- [6] 邹正升, 陈菊梅, 辛绍杰, 等. 慢性乙型重型肝炎 488 例的临床研究[J]. 世界华人消化杂志, 2001, 9(7): 848-849.
- [7] 张秋云, 李秀惠, 钱英教授治疗慢性病毒性重型肝炎经验介绍[J]. 新中医, 2005, 37(3): 14-15.
- [8] 邱华, 毛德文. 重型肝炎中医证型相关文献统计分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(4): 9-10.
- [9] 贺江平, 汪承柏. 中医药对重症淤胆性肝炎的退黄效果——附 312 例分析[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(1): 33-34.
- [10] 崔丽萍, 李研. 中医药治疗重症肝炎内毒素血症探析[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 30(7): 548-550.
- [11] 时红波, 陈煌, 韩大康, 等. 重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平的动态变化及其与预后的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 16(21): 2405-2411.
- [12] 王宇明, 陈耀凯. 肝衰/重型肝炎的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2002, 19(4): 247-250.
- [13] Chang A, Dixit V, Saab S. Fulminant hepatic failure[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2003, 6(6): 473-479.
- [14] 张建军. 温阳活血退黄方对阴黄证大鼠肝功能肝组织病理及超微结构的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2003, 13(2): 95-97.

(收稿日期: 2012-10-05 修回日期: 2012-11-05)