

doi:10.3969/j.issn.1005-0264.2019.01.004

地五养肝方联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎临床分析*

陆定波^{1,2} 江诗怡³ 高翔^{1,2} 叶之华^{1,2} 李瀚旻^{1,2,Δ}

1. 湖北省中医院李瀚旻名老中医传承工作室 (湖北 武汉, 430061) 2. 湖北省中医药研究院中医理论传承创新中心、中医基础理论研究所 3. 湖北中医药大学

摘要 **目的:**基于真实世界临床数据,观察体现“补肾生髓成肝”治疗法则的地五养肝方治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的临床疗效。**方法:**回顾性收集 2014 年 1 月至 2018 年 6 月在我院诊疗的 71 例 PBC 患者临床资料,其中采用地五养肝方联合熊去氧胆酸(UDCA)治疗的 38 例为治疗组,采用 UDCA 治疗的 33 例为对照组。治疗 24 周时,观察并比较两组患者治疗前后各生化指标(ALT、AST、GGT、TBil、ALP)、肝脏硬度值、证候积分变化,并比较两组患者的临床疗效。**结果:**两组患者治疗后 ALT、AST、GGT、TBil、ALP 水平、肝脏硬度值、证候积分与本组治疗前比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$);治疗后治疗组患者在完全反应、部分生化指标(GGT、TBil)改善、肝脏硬度值下降、证候积分减少方面均优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$),其临床疗效优于对照组。**结论:**体现补肾生髓成肝治疗法则的地五养肝方治疗 PBC 患者具有良好的临床效果。

关键词 原发性胆汁性胆管炎;补肾生髓成肝法;地五养肝方;熊去氧胆酸;中西医结合治疗法

The Clinical Analysis of Diwu Yanggan Decoction Combined with Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Primary Biliary Cholangitis

LU Ding-bo^{1,2}, JIANG Shi-yi³, GAO Xiang^{1,2}, YE Zhi-hua^{1,2}, LI Han-min^{1,2,Δ} 1. LI Han-min's Inheritance Studio of Old Chinese Medicine of Hubei Traditional Chinese Medicine Hospital (Wuhan Hubei, 430061) China

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Diwu Yanggan Decoction (DWYG) in treating primary biliary cholangitis (PBC) based on the real world clinical data. **Methods:** The clinical data of 71 PBC patients diagnosed and treated in our hospital from 2014 to 2018 were retrospectively collected. Among them, 38 cases were treated with Diwu Yanggan Decoction combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) as treatment group and 33 cases were treated with UDCA as control group. At 24 weeks of treatment, the changes of biochemical indexes (ALT, AST, GGT, TBil, ALP), liver hardness and syndrome scores were observed and compared between the two groups before and after treatment, and the clinical efficacy of the two groups was compared. **Results:** After treatment, the levels of ALT, AST, GGT, TBil, ALP, liver stiffness and syndrome scores in each group were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the patients in the treatment group were better than those in the control group in terms of complete response, improvement of some biochemical indicators (GGT, TBil), decrease of liver hardness value and decrease of syndrome integral. The difference was significant ($P < 0.05$). The clinical efficacy of the treatment group was better than that of the control group. **Conclusion:** Diwuyanggan Decoction, which embodies the therapeutic principle of invigorating kidney, promoting marrow and forming liver, has good clinical effect in treating PBC patients.

Key Words: primary biliary cholangitis; Kidney-Tonifying and marrow-generating and liver-forming methods; Diwuyanggan recipe; ursodeoxycholic acid; integrated traditional Chinese and Western medicine treatment

原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种慢性自身免疫性胆汁淤积性疾病,以小叶间胆管破坏、炎性因子浸润为主要病理特点,最终可形成肝硬化、肝衰竭、甚至肝癌^[1-4]。熊去氧胆酸(UDCA)是目前唯一有效药物,但

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81373513),国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究项目(No. JDZX2012054, No. JDZX2015172),李瀚旻名老中医传承工作室资助项目(No. 鄂卫生计生办通[2018]32号);Δ通讯作者:E-mail: lihanmin69@126.com

有近 40% 的患者对 UDCA 应答欠佳,5% ~ 10% 的患者对 UDCA 不耐受^[5]。近年来中医界不断探索 PBC 的病因病机 and 治疗方法,现对我科采用地五养肝方联合 UDCA 治疗的患者进行回顾性分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 检索湖北省中医院电子病历系统,收集 2014 年 1 月至 2018 年 3 月我科门诊和住院诊治的 PBC 患者 129 例的临床资料,筛选出基线无统计学差异、数据资料完整的病例 71 例。其中采用地五养肝方联合 UDCA 治疗的 38 例为治疗组,女 36 例,男 2 例;平均年龄(52.32 ± 8.55)岁;平均病程(6.01 ± 4.92)年。单用 UDCA 治疗的 33 例为对照组,其中女 32 例,男 1 例;平均年龄(51.98 ± 8.76)岁;平均病程(6.20 ± 5.11)年。两组患者在年龄、病程、病情方面比较,差异无显著性意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 ①参照 2000 年美国 PBC 诊治指南中的诊断标准^[6],符合下列 3 项中的 2 项:反映胆汁淤积的生化指标升高、AMA 或 AMA-M2 阳性、血清 AMA/AMA-M2 阴性,但肝穿刺病理符合 PBC;②疗程不少 24 周;③病历资料能反映患者治疗后结局;④主要疗效评价指标:生化指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、血清总胆红素(TBil)、肝脏硬度值、症候积分。

1.3 治疗方法 对照组患者在常规抗炎保肝治疗的同时,口服 UDCA,15 ~ 20mg/kg,3 次/d。治疗组患者在对照组基础上,加服地五养肝方汤剂(茵陈 30g,熟地 25g,五味子、姜黄各 10g,生甘草 6g)。腹胀者,加枳壳、陈皮各 10g;食欲不振者,去熟地加神曲、白术各 10g,砂仁 5g;乏力者,加党参、白术各 10g;身目尿黄者,加车前草、泽泻、金钱草、赤芍各 15g,黄芩 10g;恶心呕吐者,加姜半夏、竹茹各 15g,黄连 5g;舌苔黄厚腻,大便秘结者,去熟地(或熟地改生地),加大黄 6g,栀子、枳实各 10g。1 剂/d,水煎至约 200ml,分 2 次温服。

1.4 观测指标

1.4.1 肝功能指标 采用德国 SIEMS 产 ADVIA2400 型全自动生化仪检测,试剂由宁波美康生物科技股份有限公司提供,操作按照说明书进行。

1.4.2 肝脏弹性硬度值 采用瞬时弹性成像检测仪(FibroScan,法国 Echosens 公司)检测患者肝脏硬度值。

1.4.3 中医症候积分 参照《中药新药临床研究指导

原则》^[7],包括乏力、胁痛、皮肤瘙痒、腹胀、肝脾肿大、口苦、口干、黄疸、腰酸、舌红苔少或苔腻,各指标等级分为:无症状、轻、中、重度,分别赋予 0 分、1 分、2 分和 3 分。观察治疗前后积分变化。

1.5 疗效判定标准 根据《自身免疫性肝病基础与临床》中的标准^[8]:①完全反应:症状显著改善,肝生化指标在治疗第 1 个月至少改善 50%,在 24 周内 AST 和 GGT、ALP 水平持续下降到正常上限的两倍以内,或 48 周时肝生化指标恢复正常,维持治疗时持续正常 24 周;②部分反应:经过标准治疗仍未达到满意的缓解者,患者的临床症状、实验室检查结果和组织学改变,呈部分改善;③无反应:临床症状、实验室或组织检查无变化或恶化;④复发:完全反应后,症状重现以致需加强治疗,并且伴血清 AST 和 GGT、ALP 水平升高。总有效率(%) = (完全反应例数 + 部分反应例数) / 总例数 × 100%

1.6 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件,计数资料以例数、率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态分析,不符合正态分布的进行数据转换,组内比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗 24 周时临床疗效 见表 1。

表 1 两组患者治疗 24wk 时临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	完全反应	部分反应	无反应	复发	总有效率
治疗组	38	34(89.47) [△]	4(10.52)	0	0	38(100%)
对照组	33	21(63.63)	11(33.33)	0	1(3.03)	32(97.0)

与对照组同项比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分情况 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	症候积分
治疗组	治疗前	16.33 ± 6.14
(n = 38)	治疗 24wk 时	3.21 ± 2.60 * * Δ *
对照组	治疗前	16.73 ± 7.22
(n = 33)	治疗 24wk 时	9.84 ± 4.36 *

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$;与对照组治疗 24wk 时比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后生化指标检测结果 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后肝硬度值检测结果 见表 4。

表 3 两组患者治疗前后生化指标检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	
治疗组 (n=38)	治疗前	178.52 ± 86.74	148.64 ± 74.36	297.33 ± 83.63	203.93 ± 88.36	37.28 ± 10.33
	治疗 24wk 时	28.47 ± 9.01**	27.63 ± 8.58**	56.44 ± 26.46** Δ	128.86 ± 61.84*	19.54 ± 7.56* Δ
	与本组治疗前比较, *P<0.05, **P<0.01; 与对照组治疗 24wk 时比较, $\Delta P<0.05$					
对照组 (n=33)	治疗前	175.68 ± 88.36	151.07 ± 77.85	309.63 ± 89.63**	298.55 ± 86.74	36.97 ± 10.26
	治疗 24wk 时	38.26 ± 12.71**	33.89 ± 10.33**	94.95 ± 37.01	135.36 ± 64.16*	26.62 ± 8.73
	与本组治疗前比较, *P<0.05, **P<0.01; 与对照组治疗 24wk 时比较, $\Delta P<0.05$					

表 4 两组患者治疗前后肝脏硬度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 24wk 时
治疗组 (n=38)	18.32 ± 9.77	10.27 ± 4.65* Δ
对照组 (n=33)	19.00 ± 9.36	15.63 ± 5.89

与本组治疗前比较, *P<0.05; 与对照组治疗 24wk 时比较, $\Delta P<0.05$

3 讨论

PBC 是一种慢性肝内胆汁淤积性疾病,其发病机制尚不明确,可能与遗传、环境等因素相关,而 UDCA 仍是目前唯一被各大国际指南推荐用于治疗本病的药物。

祖国医学尚无原发性胆汁性胆管炎的病名,现代医家根据 PBC 的临床表现,将其归属于中医“积聚”“虚劳”“黄疸”“鼓胀”等范畴。其病因病机复杂,目前中医界对此尚无统一的认识,多数医家认为该病属本虚(肝肾阴虚)标实(湿热血瘀)证,病位可涉及肝、胆、脾、胃、肾等^[9-12]。提出治疗 PBC 在遵循中医辨证论治的前提下,重视补虚、活血化瘀和利水渗湿药的使用。

我院肝病研究所李瀚旻教授及其研究团队在继承中医“生机学说”基础上,创新“肝主生发”肝藏象理论,提出“补肾生髓成肝”的新治疗法则^[13]。李瀚旻教授认为采用“补肾生髓成肝”法治疗该类患者,能维持或恢复患者肝脏及其相关正常组织结构和功能,避免或减少“形质毁损”,提出维持或促进再生修复是防治肝脏病证的基本法则。其创制的地五养肝方体现“开源截流”、“补泻兼施”的配伍规律。“开源”即“直接补肾养肝”和“脏间协调同补”;“截流”即通过“祛邪泻实”以减少肝肾精血毁损而间接补肾养肝,即“止损”或“减损”(防止或减轻病理损伤)是重要补肾养肝的疗效机制之一。

体现“补肾生髓成肝”治疗法则的地五养肝方中熟地能甘温补肾而养阴,五味子能增强补肾功能,两药配合以补肾为主;茵陈清热利湿退黄,姜黄辛温通络、活

血化瘀,生甘草清热解毒,合为三泻;五味子配甘草清热养阴、酸甘化阴;全方共奏补肾养肝、利湿退黄、活血通络之功效。正好符合 PBC 肝肾阴虚兼夹湿热血瘀的病机特点。

目前临床上主要采用 UDCA 治疗 PBC,但其疗效不令人满意。UDCA 并不能真正提高患者远期生存率和对肝移植的等待需求^[14]。终末期 PBC 患者肝移植 10 年复发率达到 40%^[15]。本临床分析结果表明,采用体现补肾生髓成肝治疗法则的地五养肝方联合 UDCA 治疗 PBC 患者,发挥了中医药治疗的优势作用,改善了患者的症状及生化学指标,提高了临床疗效,一定程度上延缓了患者肝纤维化进程,提高患者的生活质量,可在临床推广应用,也具有深入研究的价值。

参考文献

- [1] 韩英,陈瑜. 2017 欧洲肝脏病学学会原发性胆汁性胆管炎诊治指南解读[J]. 中华肝病杂志,2017,25(11):814-818.
- [2] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2015,386(10003):1565-1575.
- [3] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from “cirrhosis” to “cholangitis”[J]. Gut, 2015,64(11):1671-1672.
- [4] 段维佳,田秋菊,尤红,等. 原发性胆汁性胆管炎的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(11):2062-2065.
- [5] Purohit T, Cappell M S. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy[J]. World J Hepatol, 2015,7(7):926-941.
- [6] AASLD. Primary biliary cirrhosis guideline[J]. Hepatology, 2009,50(1):291-308.
- [7] 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,2002:143-151.
- [8] 邱德凯,马雄主编. 自身免疫性肝病基础与临床[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:110-111,191-192.
- [9] 张宁,官嫚,周双男,等. 原发性胆汁性肝硬化中医证候分型文献分析[J]. 实用肝病杂志,2013,13(5):445-447.
- [10] 史文丽,刘飞飞,张晓锋,等. 原发性胆汁性肝硬化的中医症候特点及疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2014,24(4):225-226.
- [11] 宋春荣,南然. 原发性胆汁性肝硬化中西医结合研究概况[J]. 河南中医,2013,33(7):1073-1075.
- [12] 崔瑾,杨艳婷,张志勇. 中医药治疗原发性胆汁性肝硬化概况[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(6):104-106.
- [13] 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝脏病的基础与临床应用[J]. 中国科技成果,2017,18(23):57-59.
- [14] Carbone M, Sharp S J, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2016,63(3):930-933.
- [15] Selmi C, De Santis M, Cavaciocchi F, et al. Infectious agents and xenobiotics in the etiology of primary biliary cirrhosis[J]. DisMarkers, 2010,29(6):287-299.

(收稿日期:2018-11-05 编辑:韦怡)