

养阴生津、凉血活血法早期介入治疗乙型肝炎肝硬化凝血功能紊乱的临床观察

关卫兵 李杨湄 杨跃武 杨宏志

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎肝硬化凝血功能紊乱的中西医结合治疗方案。**方法** 随机抽取乙型肝炎肝硬化凝血功能紊乱的患者 145 例。研究组(70 例)采用养阴生津、凉血活血法中医药辨证论治联合西医综合治疗,对照组(75 例)采用传统西医综合治疗,治疗 2 ~ 3 个疗程,观察两组患者凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板(PLT)等指标的变化情况以及出血事件的发生情况。**结果** 研究组 Fib、PT 等指标的改善、出血事件的控制均优于对照组;研究组凝血功能的改善总有效率为 67.1%,对照组为 52%,两组比较均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 养阴生津、凉血活血法早期介入治疗乙型肝炎肝硬化凝血功能紊乱,能较好的改善凝血功能,减少出血事件的发生,具有较好的安全性。

【关键词】 中西医结合;肝硬化;凝血功能

Clinical observation on early traditional chinese medicine therapy on Coagulation disorders in liver cirrhosis caused by hepatitis B

GUAN Wei-bing, LI Yang-mei, YANG Yue-wu, YANG Hong-zhi. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: YANG Hong-zhi, Email: hzyang1960@163.com

【Abstract】 Objective To discuss new therapy on coagulation disorders in liver cirrhosis caused by hepatitis B through the combination of traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine. **Methods** Total of 145 patients with liver cirrhosis caused by hepatitis B who complicated coagulation disorders were selected randomly. Seventy patients in research group were treated with TCM by “nourishing yin, cooling blood and invigorating blood circulation” and Western medicine, 75 patients in control group were treated with conventional Western medicine. Both groups were treated for two to three courses. The indexes of prothrombin time (PT), fibrinogen (Fib), platelet (PLT) and bleeding events were observed and compared. **Results**

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2010.02.006

基金项目:广东省科技计划项目(2008B030301041)

作者单位:510630 广州市,中山大学附属第三医院中医科

通讯作者:杨宏志,Email:hzyang1960@163.com

Indexes of PT, Fib and bleeding events in the research group were all better than that in the control group. The overall effective rate of coagulation function in the research group and control group were 67.1% and 52%, respectively. All the differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** According to the academic TCM theory of “preventive treatment of disease”, early treatment by “nourishing yin, cooling the blood and invigorating blood circulation” can get greater therapeutic effect on improving the coagulation function and reduce bleeding events with high safety.

【Key words】 Combination of TCM with Western medicine; Liver cirrhosis; Coagulation disorders

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者中,约 25% 最终将死于重症慢性肝病^[1,2],HBV 感染对人类健康和国民经济危害极大。凝血功能紊乱是慢性肝病患者的一个重要临床表现,通常是在实验室检查中首先发现的,表现为凝血酶原时间延长、纤维蛋白原降低、血小板减少等^[3],其临床后果是出血、贫血、粒细胞减少和易感染、血栓并发症、脏器功能减损乃至多脏器功能衰竭^[4]。目前临床上主要通过外源性补充凝血因子(如输注血浆等)来改善,但常受制于医疗费用昂贵、血制品紧缺等因素,尚缺乏经济有效的治疗措施。本研究旨在评价养阴生津、凉血活血法对乙型肝炎肝硬化凝血功能紊乱的临床疗效,探索其中西医结合治疗新方案。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准:(1) 肝硬化诊断标准依据 2000 年 9 月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会在西安联合修订的病毒性肝炎防治方案中肝炎肝硬化诊断标准^[5],以及 1993 年 11 月中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的肝硬化临床诊断标准^[6]。选择临床确诊为 HBV 感染后发生肝硬化的住院患者;(2) 在此基础上存在凝血功能紊乱者:入院治疗前实验室检查凝血酶原时间(PT) > 14.5 s、纤维蛋白原浓度(Fib) < 2.0 g/L,伴有或不伴有血小板(PLT)计数 $< 100 \times 10^9$ /L;(3) 入院时无鼻衄、齿衄、呕血、便血等出血事件发生;(4) 年龄 20 ~ 75 岁。

2. 排除标准:(1) 其他原因引起的肝硬化伴凝血功能紊乱者。如肝脏寄生虫感染、自身免疫性肝病、胆汁淤积性疾病、酒精性肝病、药物或毒物所致肝病、脂肪性肝病、肝脏遗传性疾病、肝脏血管性疾病发展而成的肝硬化;(2) 重叠其他嗜肝病毒感染;(3) 入院时发生 DIC 及溶血者;(4) 合并有心脑血管、血液系统、呼吸系统、泌尿系统等严重原发病及精神病患者;(5) 妊娠及哺乳期妇女。

3. 剔除标准:(1) 住院过程中接收各种检查或治疗依从性差,影响疗效判断者;(2) 临床资料不全者;(3) 住院天数 < 2 周者。

4. 病例资料:2002年1月至2008年2月,中山大学附属第三医院乙型肝炎后肝硬化存在凝血功能紊乱的住院患者145例,研究组70例,男:女为47:23,平均年龄(49.59 ± 11.54)岁,平均住院天数(37.17 ± 21.67)天;对照组75例,男:女为50:25,平均年龄(46.35 ± 10.67)岁,平均住院天数(37.87 ± 24.13)天。所有患者接受治疗前均知情同意。

二、方法

1. 治疗:对照组:单纯西医药综合治疗(护肝、利胆、退黄、抗感染)及补充凝血因子和血小板及白蛋白等对症支持治疗以及充分休息,未进行人工肝、肝移植等治疗手段。研究组:在对照组西医药综合治疗基础上增予养阴生津、凉血活血法为主的中医药治疗(基本方:益胃汤合大黄蜚虫丸加减:沙参15g、麦冬15g、生地30g、玉竹15g、大黄6~30g、黄芩12g、甘草6g、桃仁9g、杏仁12g、芍药12g、水蛭6g、土鳖虫6g)。治疗过程中随证加减:动血者:加用犀角地黄汤,并禁用破血药、慎用虫类药,加用白芨、乌贼骨、三七等。痰热蒙蔽心神者:加用钩藤、地龙、石菖蒲及醒脑静针。发热者:气分实热者合用白虎汤;湿热内蕴者合用甘露消毒丹汤。腹痛者:阳明腑实者加用大承气汤;兼砂石阻滞者:硝石矾石散;中脏虚寒者加用附子、干姜;胆胀加用大柴胡汤、银花、连翘、郁金、角刺;水湿停聚者加用大腹皮、茯苓、猪苓、白术等利水渗湿药物。每日1剂,水煎2次,每次100ml,饭后0.5h~1h后服下,1周为1疗程,依据病情服用2~3个疗程。

2. 观察指标及方法:(1)血清学指标:凝血功能:凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板(PLT)计数。由本院传染科中心实验室统一检测,试剂购自上海生物医学研究所。肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)。由本院检验科采用Technicon RA-1000全自动生化仪进行统一检测;(2)治疗期间各种出血事件及其他并发症的发生情况、住院期间病死率及治疗过程中出现的各种不良反应。

3. 疗效标准:有效:治疗后较治疗前PT缩短,Fib回升,PLT回升或不下降,无出血事件发生(4项同时具备为有效);无效:治疗后较治疗前PT无改善或更差,Fib无改善或更差,PLT下降,有出血事件发生(4项但见一项为无效)。

4. 统计分析:SPSS 11.5软件包进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,检验水准取 $\alpha = 0.05$ (治疗后临床资料比较取 $\alpha = 0.1$),均为双侧检验。

结 果

一、治疗前研究组和对照组资料

两组的年龄、性别、住院天数无明显差异(见表1);反映凝血功能状态的PT、Fib、PLT等指标基线水平一致,并且代表肝病病情程度的重要血清学指标ALT、AST、TBil、ALB以及并发症等的基线水平一致(表2~3)。

二、养阴生津、凉血活血法对凝血功能及肝功能的影响(见表4)

三、养阴生津、凉血活血法对临床相关并发症的影响(见表5)

表1 研究组与对照组间变量比较

	病例数(例)	男/女	平均年龄[$(\bar{x} \pm s)$, 岁]	住院天数[$(\bar{x} \pm s)$, d]
研究组	70	47/23	49.59 \pm 11.54	37.17 \pm 21.67
对照组	75	50/25	46.35 \pm 10.67	37.87 \pm 24.13

注: P 值均 > 0.05 表2 血清观察指标基线水平比较($\bar{x} \pm s$)

	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	Fib(g/L)	PT(s)	PLT(10^9 /L)
研究组	138.97 \pm 188.11	145.01 \pm 140.75	128.72 \pm 92.65	31.89 \pm 4.64	1.36 \pm 0.35	22.14 \pm 3.73	64.23 \pm 31.37
对照组	226.71 \pm 351.74	198.05 \pm 214.68	167.88 \pm 141.62	31.25 \pm 5.39	1.37 \pm 0.38	23.74 \pm 6.67	76.76 \pm 46.17

注: P 值均 > 0.05

表3 临床相关资料基线水平比较统计分析(例)

	腹水	合并肝性脑病	合并感染	肝癌
研究组	35	2	22	11
对照组	47	4	33	5

注: P 值均 > 0.05 ; 治疗前两组均未有合并肝肾综合征患者表4 血清观察指标($\bar{x} \pm s$)

		Fib(g/L)	PT(s)	PLT(10^9 /L)	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)
研究组	治疗前	1.36 \pm 0.35	22.14 \pm 3.73	64.23 \pm 31.37	128.72 \pm 92.65	31.89 \pm 4.64
	治疗后	1.76 \pm 0.43 ^{ab}	18.80 \pm 3.39 ^{ab}	67.66 \pm 37.07	45.92 \pm 26.34 ^{ab}	36.23 \pm 4.04 ^a
对照组	治疗前	1.37 \pm 0.38	23.74 \pm 6.67	76.76 \pm 46.17	167.88 \pm 141.62	31.25 \pm 5.39
	治疗后	1.50 \pm 0.45 ^{ab}	20.95 \pm 14.17 ^{ab}	68.59 \pm 39.46	133.71 \pm 167.36 ^{ab}	35.65 \pm 5.07 ^a

注: ^a $P < 0.05$ 为组内治疗前后比较, ^b $P < 0.05$ 为组间治疗后比较

表5 临床并发症统计(例)

		出血事件	腹水	肝性脑病	肝肾综合征	感染
研究组	治疗前	0	35	2	0	22
	治疗后	3 ^b	20 ^a	6	2	8 ^{ab}
对照组	治疗前	0	47	4	0	33
	治疗后	19 ^b	20 ^a	10	3	17 ^{ab}

注: ^a $P < 0.01$ 为组内治疗前后比较, ^b $P < 0.01$ 为组间治疗后比较

四、养阴生津、凉血活血法对凝血功能改善的总体疗效

研究组共 70 例, 有效 47 例, 无效 23 例, 总有效率 67.1%; 对照组共 75 例, 有效 39 例, 无效 35 例, 总有效率 52%; 对凝血功能改善的总体疗效上研究组优于对照组, 有统计学意义($P < 0.01$)。

五、不良反应

研究组 10 例患者出现食欲下降, 脘腹胀满, 嗳气频作, 9 例患者出现大便次数增多, 4~5 次/日, 经调整方药后均可改善。3 例血浆及血制品过敏现象, 停用血制品、即予抗过敏处理后可以缓解。

讨 论

乙型肝炎肝硬化患者,尤其是失代偿期多伴有凝血功能紊乱,其主要表现为PT延长,Fib降低,PLT减少等^[3],甚至发生出血事件以及其他严重并发症。目前受制于医疗费用昂贵、血制品紧缺等因素,尚缺乏经济有效的治疗措施。

中医认为HBV感染始动致病因素“湿热”之邪,其属温邪范畴,根据温病卫气营血辨证得出,当病情发展至肝硬化伴凝血功能紊乱时,已处于温病营血分证阶段。整个凝血功能紊乱从初期并无出血表现发展到后期发生各种出血事件的过程中,病情发展遵循:营分证热伤营阴(舌红绛、脉细数)→热伤血络(周身皮肤瘀斑,色淡紫)→由营入血→血分证血热阴伤(瘀斑颜色变深)→血热动血(牙衄、鼻衄、呕血、便血)的规律。笔者主张贯彻中医“治未病”中已病防传、病盛防危的思想,对此类患者应早期介入治疗,在其尚未有出血事件的发生时,采用养阴益气、凉血活血之法,以期早期改善患者凝血功能,预防出血事件发生、预防并发弥散性血管内凝血等急、危重的情况发生,不应局限于出血后的治疗。

所选的益胃汤系养阴经典方剂,大黄蜚虫丸具有祛瘀生新之功。研究组对PT、Fib等凝血指标的改善以及在控制出血事件的发生上较对照组有较大优势,通过现代医学研究表明,养阴生津、凉血活血为主的方药主要考虑从以下几个途径改善凝血功能:其一,改善微循环,增加肝脏供血供氧,促进肝细胞的修复和增殖,使有效肝细胞增多^[7-9];其二,抑制免疫反应,减轻HBV感染引起的免疫损伤对肝细胞的损害,减轻肝细胞变性坏死^[8,10,11];其三,对抗内毒素血症、炎症因子、减轻对肝细胞及血管内皮细胞的损害^[12-14]。对PLT无改善,考虑肝硬化凝血功能紊乱患者多伴有脾功能亢进,血小板被脾脏的吞噬与破坏明显,并且其是由骨髓造血组织中的巨核细胞分化而来,并非肝脏直接合成所致。

对患者TBil的消退亦有显著效果。考虑肝硬化患者出现的顽固性黄疸与凝血功能紊乱有着相同的病机——“血瘀”,故此处起到了“异病同治”之效,考虑与其疏通微循环血栓的功用、可以改善肝脏血循,缓解肝内胆汁淤积,并且通过抑制免疫损伤,减轻肝脏炎症,疏通扩张胆管以促进胆汁排泄而起到有助于患者TBil消退的作用。

对感染的控制,研究组优于对照组。考虑养阴方能增强患者免疫功能,使IgG和IgM含量同时升高,淋巴转化率的升高更加明显^[8,15],能增强网状内皮系统的吞噬能力,升高外周血白细胞,提高免疫功能,增强垂体-肾上腺素内皮系统作用,提高机体的适应性^[16]。同时,活血化瘀方能增强胃液pH值、抑制胃肠道细菌过度繁殖及内毒素的吸收^[17],可抑制血小板活化因子(PAE)介导的炎症反应,增强肠黏膜的增生与修复^[18]等机制对患者感染进行控制。

综上,养阴生津、凉血活血法可以较好的改善乙型肝炎肝硬化凝血功能紊乱患者的PT、Fib等指标,可以减少出血事件的发生,具有较好的安全性,并对其伴随的顽固性黄疸的消退、感染的控制亦具有良好疗效,充分发挥了中医药的优势,创造了较佳的卫生经济学价值,丰富了中西医结合治疗肝病的新方案。

参 考 文 献

- 1 徐立卓. 肝病与弥散性血管内凝血. 中国实用内科杂志, 2000, 20: 334-336.
- 2 彭文伟. 传染病学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 45.
- 3 吕云福. 肝病性凝血功能障碍. 中国现代实用医学杂志, 2006, 5: 47-50.
- 4 姚光弼. 临床肝脏病学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 311.
- 5 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志, 2001, 19: 56-62.
- 6 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案). 中国中西医结合杂志, 1994, 14: 237-238.
- 7 蒋立会, 刘亚文, 吴欣, 等. 丹参注射液对门脉高压患者血流影响的临床观察. 中国热带医学, 2006, 6: 500.
- 8 刘国强. 温病卫气营血证候动物实验研究. 西安: 陕西人民教育出版社, 1992: 127, 129, 149.
- 9 龚婕宁, 魏凯峰, 卞慧敏, 等. 养阴生津、凉血活血方及拆方防治血栓作用的机理研究. 中成药, 2003, 25: 1012-1014.
- 10 李筠. 重用茜草、希莢草治疗慢性肝炎高 γ -球蛋白血症. 中医杂志, 1993, 34: 603-604.
- 11 叶红军, 王秀敏. 丹参注射液对实验性肝纤维化动物免疫功能的影响. 临床肝胆病杂志, 1995, 11: 144.
- 12 蒲晓东. 内毒素血症中医病机及治法探讨. 中国中医急症, 2005, 14: 1190-1191.
- 13 徐丽君, 陆付耳, 王开富, 等. 3种温病治法制剂对家兔内毒素血症治疗效果的比较. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 132-134.
- 14 王尔宁, 黄争荣, 江明, 等. 益气养阴解毒活血方及其拆方对免疫性肝损伤小鼠防治作用的实验研究. 福建中医学院学报, 2005, 15: 27-30.
- 15 贾建伟, 杨积明, 袁桂玉. 重型肝炎治疗中鲜生地汁对凝血酶元时间及合并出血的观察. 天津中医, 2001, 18: 4-5.
- 16 雷载权. 中药学. 第6版. 上海: 人民卫生出版社, 1995: 307.
- 17 吴安平. 重视大黄在病毒性肝炎治疗的应用. 光明中医, 2006, 21: 48-51.
- 18 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎. 世界华人消化杂志, 2004, 12: 485-487.

(收稿日期: 2009-02-03)

(本文编辑: 李卓)

关卫兵, 李杨湄, 杨跃武, 等. 养阴生津、凉血活血法早期介入治疗乙型肝炎肝硬化凝血功能紊乱的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(2): 150-155.