

· 临床报道 ·

# 柔肝化纤方联合西药治疗肝硬化伴糖尿病肝肾阴虚型 56 例

黄鸿娜 黄晶晶 潘哲 王振常 毛德文 李民杰

**【摘要】 目的** 观察柔肝化纤方治疗乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病的临床疗效。**方法** 将符合纳入标准的乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病患者 112 例,按随机数字表法分为治疗组 and 对照组各 56 例,对照组患者给予注射异甘草酸镁注射液、注射用丁二磺腺苷蛋氨酸、促肝细胞生长素、及前列地尔注射液,并口服恩替卡韦片,连用 24 周;治疗组患者在对照组治疗的基础上给予柔肝化纤方辨证治疗,连用 24 周。疗程结束后比较两组患者的临床疗效,并观察两组患者肝功能指标变化。**结果** 经过 24 周疗程结束后,治疗组总有效率为 80.35%,显著高于对照组的 69.64%,经 $\chi^2$  检验,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清白蛋白(ALB)、血清总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间(PTs)、凝血酶原活动度(PTA)恢复状况均优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 柔肝化纤方联合治疗乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病,疗效显著,肝功能状况恢复良好,值得临床推广应用。

**【关键词】** 柔肝化纤方; 乙型肝炎肝硬化; 肝源性糖尿病; 中医治疗

**【中图分类号】** R259 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.014

目前,中国是肝病高发区,人口基数大,肝硬化合并有血糖升高的患者,在临床上较常见。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)具有一定的“泛嗜性”,除了能侵犯肝脏外,偶尔也会侵犯人体的胰腺。可能影响胰岛素的分泌,使其分泌减少,从而使血糖升高,导致 HBV 相关性糖尿病,也称肝源性糖尿病。特别是肝脏炎症明显时,引起的肝源性糖尿病在临床上时有发生。笔者采用柔肝化纤方联合治疗肝硬化合并肝源性糖尿病,取得了满意的疗效,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入选病例为广西中医药大学第一附属医院肝病科 2011 年 1 月至 2013 年 1 月收治的乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病(肝肾阴虚型)住院患者 112 例。其中男 89 例,女 33 例,年龄 33~86 岁,平均年龄乙型肝炎肝硬化病程 1~34 年,糖尿病病程 0~15 年。按照随机数字表法将患者分为治疗组和对照组各 56 例。两组患者的性别、年龄、病程资料比较,差异均无显著性统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

基金项目:广西科技攻关项目资助(桂科攻 0632007-2)

作者单位:530023 南宁,广西中医药大学第一附属医院肝病科(黄鸿娜、黄晶晶、王振常、毛德文);广西中医药大学[潘哲(硕士研究生)、李民杰(硕士研究生)]

作者简介:黄鸿娜(1982-)女,硕士,主治医师。研究方向:主要从事肝病规范化防治研究。E-mail:306211198@qq.com

通讯作者:黄晶晶(1982-)女,硕士,主治医师。研究方向:主要从事肝硬化、肝癌防治的临床研究。E-mail:55869563@qq.com

### 1.2 诊断标准

全部病例诊断均符合乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病的诊断标准<sup>[1]</sup>,即以美国糖尿病学会 2009 年诊断标准。参照中华中医药学会糖尿病中医防治指南<sup>[2]</sup>,临床辨证符合肝肾阴虚型。乙型肝炎硬化的诊断均符合慢性乙型肝炎抗病毒治疗(2012 年欧洲肝病研究学会指南)<sup>[3]</sup>。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予两组均采用西医常规综合治疗:异甘草酸镁注射液(天晴甘美,江苏正大天晴药业股份有限公司生产,药品批号:20101002)、注射用丁二磺腺苷蛋氨酸(浙江海正药业股份有限公司生产,药品批号:20100105)、促肝细胞生长素(威佳,威海赛洛金药业有限公司生产,药品批号:20100101)及前列地尔注射液(凯时,北京泰德制药股份有限公司,药品批号:20110104),口服恩替卡韦片(博路定,中美上海施贵宝制药有限公司,药品批号:20091009)0.5 mg/片,抗肝纤维化,护肝,利胆退黄,利尿消肿,胰岛素降糖,常规腹腔穿刺放腹水术、严格控制钠盐摄入等内科治疗,连用 24 周。

治疗组患者在对照组治疗的基础上给予柔肝化纤方加减治疗:黄芪 45 g、牡蛎 30 g、黄精 20 g、枸杞 20 g、薏苡仁 45 g、橘红 10 g、泽兰 30 g、鸡内金 15 g、鳖甲 30 g、虎杖 20 g、丹皮 12 g、大枣 15 g。气虚乏力者,重用黄芪,加党参、白术;畏寒、肢冷、舌淡者,加附子、肉桂;心悸不宁、脉细弱者,加熟地黄等随症加减。浓煎 100 ml 早晚温服,每天 1 剂,连用 24 周。

### 1.4 观测项目

1.4.1 临床疗效判定 参考卫生部所制定《中药新药临床

研究指导原则》中消渴病(糖尿病)疗效判断标准判定临床疗效<sup>[4]</sup>。显效:肝功能恢复,糖尿病得到控制;有效:肝功能和糖尿病有所好转;无效:未达到上述标准者。

1.4.2 肝功能与血糖检测 疗程结束后比较两组患者的疗效,2组均于治疗前及治疗24周后进行检测,记录口干、口苦、乏力、消瘦、失眠、头晕、腹胀、食欲等主观感觉,检测两组患者肝功能指标(包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、血清白蛋白(serum albumin,ALB)、血清总胆红素(serum total bilirubin,TBIL)、凝血功能凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity,PTA)、三酰甘油(triacylglycerol,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、餐后2小时血糖(2 hour postprandial blood glucose,2hPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c,HbA1c)。

## 1.5 统计学方法

统计分析软件使用SPSS 19.0。计量资料使用 $t$ 检验,组内前后比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用成组资料 $t$ 检验,临床疗效比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效比较

治疗24周结束后,治疗组总有效率为80.35%,显著高于对照组的总有效率69.64%。两组临床综合疗效总有效率的比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义。可认为乙肝肝硬化合并肝源性糖尿病(肝肾阴虚型)患者治疗组和对照组有差别,治疗组治疗的总有效率高于对照组治疗,见表1。

表1 乙肝肝硬化合并肝源性糖尿病(肝肾阴虚型)患者治疗前后疗效比较

组别	例	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	56	26	19	11	80.35%
对照组	56	18	21	17	69.64%

### 2.2 肝功能指标比较

治疗24周结束后,观察2组ALT、AST、ALB恢复状况,组内前后比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用成组资料 $t$ 检

验。其中ALT方面,两组内前后比较,治疗组 $t = 97.5934$ , $P < 0.05$ ,对照组 $t = 74.918$ , $P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前 $t = 0.2866$ , $P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后 $t = 4.3453$ , $P < 0.05$ ,两组治疗后差异有统计学意义。两组治疗前后差值 $t = 17.0139$ , $P < 0.05$ ,两组治疗前后差值的差异有统计学意义。AST方面,两组内前后比较,治疗组 $t = 137.743$ , $P < 0.05$ ,对照组 $t = 117.477$ , $P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前 $t = 0.62592$ , $P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后 $t = 3.25579$ , $P < 0.05$ ,两组治疗后差异有统计学意义。两组治疗前后差值比较 $t = 7.27345$ , $P < 0.05$ ,两组治疗前后差值比较,差异有统计学意义。ALB方面,两组内前后比较,治疗组 $t = 10.9445$ , $P < 0.05$ ,对照组 $t = 6.46452$ , $P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前 $t = 0.58865$ , $P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后 $t = 0.96679$ , $P > 0.05$ ,两组治疗后差异无统计学意义。两组治疗前后差值比较 $t = 3.26667$ , $P < 0.05$ ,两组治疗前后差值比较差异有统计学意义。TBIL方面,两组内前后比较,治疗组 $t = 117.561$ , $P < 0.05$ ,对照组 $t = 97.2952$ , $P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前 $t = 0.81092$ , $P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后 $t = 6.12221$ , $P < 0.05$ ,两组治疗后差异有统计学意义。两组治疗前后差值 $t = 7.04377$ , $P < 0.05$ ,两组治疗前后差值差异有统计学意义,见表2。

### 2.3 两组凝血功能指标比较

治疗24周结束后,观察2组PT、PTA的恢复状况。组内前后比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用成组资料 $t$ 检验。其中PT方面,两组内前后比较,治疗组 $t = 9.33326$ , $P < 0.05$ ,对照组 $t = 4.73013$ , $P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前 $t = 0.63294$ , $P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后 $t = 2.34756$ , $P < 0.05$ ,两组治疗后差异有统计学意义。两组治疗前后差值 $t = 3.33473$ , $P < 0.05$ ,两组治疗前后差值的差异有统计学意义。PTA方面,两组内前后比较,治疗组 $t = 38.0133$ , $P < 0.05$ ,对照组 $t = 27.9684$ , $P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前 $t = 0.67231$ , $P > 0.05$ ,

表2 乙肝肝硬化合并肝源性糖尿病(肝肾阴虚型)患者治疗前后肝功能比较

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(umol/L)
治疗组				
治疗前	121.59 ± 58.21	156.83 ± 49.58	25.18 ± 11.74	114.68 ± 12.27
治疗后	39.82 ± 19.38	41.42 ± 37.91	34.35 ± 13.83	16.18 ± 8.4
对照组				
治疗前	118.51 ± 55.49	162.69 ± 49.50	26.42 ± 10.52	106.43 ± 8.5
治疗后	56.74 ± 21.76	65.83 ± 41.36	31.75 ± 14.62	26.21 ± 8.93

两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后  $t = 2.22618, P < 0.05$ ,两组治疗后差异有统计学意义。两组治疗前后差值  $t = 7.47762, P < 0.05$ ,两组治疗前后差值差异有统计学意义,见表 3。

表 3 乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病(肝肾阴虚型)患者治疗前后凝血功能比较

组别	凝血酶原时间 PT(S)	凝血酶原活动度 PTA(%)
治疗组		
治疗前	22.37 ± 7.81	41.47 ± 8.93
治疗后	14.55 ± 8.21	73.32 ± 16.84
对照组		
治疗前	21.59 ± 4.92	42.62 ± 9.22
治疗后	17.69 ± 5.74	65.68 ± 19.39

2.4 两组血糖、血脂指标变化比较

治疗 24 周后,2 组 FBG、2hPG、HbA1c 均明显下降,TC、TG 比较,组内前后比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用成组资料  $t$  检验。其中 FBG 方面,两组内前后比较,治疗组  $t = 9.1423, P < 0.05$ ,对照组  $t = 5.84596, P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前  $t = 0.21091, P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后  $t = 8.89222, P < 0.05$ ,两组治疗后差异有统计学意义。两组治疗前后差值  $t = 2.41598, P < 0.05$ ,两组治疗前后差值的差异有统计学意义。2hPG 方面,两组内前后比较,治疗组  $t = 13.797, P < 0.05$ ,对照组  $t = 10.7702, P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前  $t = 0.58687, P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后  $t = 8.73313, P < 0.05$ ,两组治疗后差异有统计学意义。两组治疗前后差值  $t = 2.27987, P < 0.05$ ,两组治疗前后差值差异有统计学意义。HbA1c 方面,两组内前后比较,治疗组  $t = 7.50718, P < 0.05$ ,对照组  $t = 5.43359, P < 0.05$ ,组内前后差异有统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前  $t = 0.45001, P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后  $t = 0.96679, P > 0.05$ ,两组治疗后差异无统计学意义。两组治疗前后差值  $t = 1.53976, P > 0.05$ ,两组治疗前后差值差

异无统计学意义。TG 方面,两组内前后比较,治疗组  $t = 0.58482, P > 0.05$ ,对照组  $t = 1.32201, P > 0.05$ ,组内前后差异无统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前  $t = 0.26242, P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后  $t = 1.87708, P > 0.05$ ,两组治疗后差异无统计学意义。两组治疗前后差值  $t = 0.51042, P > 0.05$ ,两组治疗前后差值差异无统计学意义。TC 方面,两组内前后比较,治疗组  $t = 0.919, P > 0.05$ ,对照组  $t = 0.64281, P > 0.05$ ,组内前后差异无统计学意义。两组间前、后比较,两组治疗前  $t = 0.37405, P > 0.05$ ,两组治疗前差异无统计学差异,两组治疗后  $t = 0.58741, P > 0.05$ ,两组治疗后差异无统计学意义。两组治疗前后差值  $t = 0.20417, P > 0.05$ ,两组治疗前后差值差异无统计学意义。见表 4。

3 讨论

肝源性糖尿病是 Naunyn 于 1906 年首先提出,它是指慢性肝损害引起的糖尿病<sup>[5]</sup>。中医学本没有该病的诊断,根据发病的症状将其归类为“肝着”、“积聚”、“黄疸”、“鼓胀”、“消渴病”等范畴。乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病的病机为:先天禀赋不足,外感邪毒致肝气郁滞,肝失疏泄,脉络瘀滞,内外相合,造成肝脏损伤,枢机不利,久病郁火,阴液亏耗,燥热偏盛,以阴虚为本、燥热为标,两者互为因果,阴愈虚燥热愈盛,燥热愈盛则阴愈虚最终出现临床诸多证候<sup>[6]</sup>。故治疗上柔肝补肾,理气健脾,拟以柔肝化纤方加减治疗。柔肝化纤方是在全国名老中医林沛湘(壮肝逐瘀煎)及关幼波教授治疗肝炎肝硬化有效验方基础上组方而成的,治疗上以健脾补肾柔肝为主,兼顾解毒活血、化痰软坚散结,多年临床应用显示出良好的保肝、抗肝纤维化作用,联合普萘洛尔能较好地改善肝硬化门脉高压,其作用机制可能与降低门静脉系统血流、改善肝功能及血管活性物质的代谢有关<sup>[7]</sup>。实验研究证实该方能从信号转导调控激活素 A、卵泡抑素表达,从而减少肝细胞凋亡、促进细胞再生,从而达到改善肝组织病理、抗纤维化作用<sup>[8-9]</sup>,药理学研究黄芪中有效成分黄芪皂苷、黄酮和多糖等能改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性,加强葡萄糖转运,增加糖原合成<sup>[10]</sup>。董琦等<sup>[11]</sup>研究黄精水提液可提高 T2DM 胰岛素抵抗大鼠葡萄糖转运蛋白-4 基因表达率,发挥降低血糖的作用。李友元等<sup>[12]</sup>研究表明黄精多

表 4 乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病(肝肾阴虚型)患者治疗前后生化检查比较

组别	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
治疗组					
治疗前	12.46 ± 1.69	17.38 ± 1.05	10.36 ± 2.03	2.16 ± 1.54	5.03 ± 1.36
治疗后	4.84 ± 1.54	5.82 ± 1.21	4.07 ± 1.94	1.67 ± 0.86	4.26 ± 1.59
对照组					
治疗前	12.39 ± 1.82	17.27 ± 0.93	10.52 ± 1.72	2.23 ± 1.27	4.94 ± 1.18
治疗后	7.57 ± 1.75	8.39 ± 1.84	6.04 ± 1.93	1.92 ± 1.14	4.41 ± 1.06

糖通过抑制蛋白非酶糖基化过程,抗氧化,清除自由基,延缓了胰腺纤维化,改善了胰岛的分泌功能,降低实验性糖尿病鼠血糖和血清糖化血红蛋白浓度,提高血浆胰岛素浓度及 C 肽水平。鳖甲超微粉对大鼠 HSC-T6 细胞增殖的影响,并降低了 I 型胶原的含量,有效改善大鼠肝纤维化<sup>[13]</sup>。柔肝化纤方联合治疗乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病,疗效显著,肝功能状况恢复良好,能有效降低血糖水平,值得临床推广应用,其机制可能缘于其能抗肝纤维化、改善肝功能,进而改善肝脏对血糖的调节作用,同时因部分中药有直接降低血糖的作用,二者共同作用而见效。但由于目前的病例数太少,观察时间较短,远期疗效有待进一步前瞻性研究,其机制有待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] 谢锦桃,刘军,周盛鹏,等. 美国糖尿病协会 2009 糖尿病诊疗指南解读[J]. 中国全科医学, 2009, 12(14): 1255-1257.
- [2] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[J]. 中国现代远程教育, 2011, 9(4): 148-151.
- [3] 金生. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗 2012 年欧洲肝病研究学会指南[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(3): 193-199.
- [4] 卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 215-218.
- [5] 钟锐. 慢性乙型肝炎肝源性糖尿病临床特征分析[J]. 中国医药导报. 2012, 9(16): 61-65.
- [6] 李丹清, 苏本利. 肝性糖尿病[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2010, 31(11): 11.
- [7] 王振常, 黄晶晶, 夏兰, 等. 柔肝化纤颗粒联合普萘洛尔对肝硬化门脉高压患者血流动力学的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 726-727.
- [8] 杨删, 王婷, 王振常. 柔肝化纤颗粒对肝纤维化大鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 科技创新, 2011, 12: 122-123, 24.
- [9] 杨删, 王婷, 王振常. 柔肝化纤颗粒对肝纤维化大鼠 FS 表达的影响[J]. 广西中医药, 2011, 34(4): 55-57.
- [10] 李承德, 李静静, 王琳, 等. 黄芪多糖对 Fas 介导的糖尿病大鼠胰岛  $\beta$  细胞凋亡的抑制作用[J]. 中药材, 2010, 34(10): 1579-1582.
- [11] 董琦, 董凯, 张春军. 黄精对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠葡萄糖转运蛋白-4 基因表达的影响[J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(7): 493-495.
- [12] 李友元, 邓洪波, 张萍, 等. 黄精多糖对糖尿病模型小鼠糖代谢的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(7): 90-91.
- [13] 徐平华, 靳世英, 李寅超, 等. 基于血浆药理学的鳖甲超微粉抗肝纤维化作用研究[J]. 解放军药学报, 2013, 29(1): 9-12.

(收稿日期:2014-01-04)

(本文编辑:董立业)

## · 信息之窗 ·

### 本刊核心影响因子为 0.603

据 2013 年 9 月 27 日中国科技信息研究所每年一次发布的《2013 年版中国科技期刊引证报告(核心版)》显示,《环球中医药》核心影响因子为 0.603(2011-2012),比去年统计的 0.338 有较大的提升,在 29 种中医药类中国科技核心期刊中排名第 5。在 1930 种中国科技核心期刊中,《环球中医药》影响因子排名从原来的 1149 位上升到 523 位,综合评价总分从原来的 1358 位上升到 617 位。

同期,本刊扩展影响因子 0.821,扩展他引率 0.89,扩展 H 指数 6(至少有 6 篇文章被引不低于 6 次)。

### 欢迎订阅 2014 年《环球中医药》杂志

《环球中医药》杂志(CN 11-5652/R,ISSN 1674-1749)由国家卫生和计划生育委员会主管,中华国际医学交流基金会主办。本刊为中国科技核心期刊,美国《化学文摘》收录期刊。张伯礼院士担任总编辑,以国内外中医药专业人员为主要读者。

本刊为月刊,大 16 开本,每期 80 页,每月 6 日出版。每期定价 10 元,每年 120 元。本刊 2014 年杂志可在全国各地邮局订阅,国内邮发代号:80-726。海外发行由中国国际图书贸易总公司代办(北京 399 信箱,100044),代号 M8788。

### 欢迎订购《环球中医药》2014 年合订本

《环球中医药》杂志 2014 年合订本于 2015 年 2 月中旬出版。其中汇集了本刊 2014 年全部 12 期 320 篇左右精彩文章,约 200 万字,大 16 开,980 页。内容丰富,信息量大,印装精美,是一本不可多得的中医药相关领域的学术参考书,具有一定的保存价值。

《环球中医药》杂志 2014 年合订本每本定价 120 元。免邮费挂刷投寄。

邮局汇款地址:北京市东城区东四西大街 46 号综合楼 203 室,邮编 100711,收款人“环球中医药杂志社”。请在邮局汇款单附言栏注明 2014 年合订本。

咨询请致电:010-65133322 转 5203