

編號：CCMP94-RD-025

加味膈下逐瘀湯對肝硬化患者 臨床療效之研究

高尚德

中國醫藥大學

摘 要

病毒性肝炎是我國常見的疾病，肝炎病毒是導致肝纖維化、肝硬化的主要致病因子，特別是慢性 B 型、C 型肝炎，其病機複雜纏綿難癒；B 型肝炎、C 型肝炎病毒複雜活躍，肝功能及 A/G、 γ -球蛋白長期反覆異常，肝臟蛋白質代謝異常嚴重，發展為肝硬化、肝癌。台灣地區慢性 B 型肝炎患者中約有 20 至 25% 未來轉變成硬化，之後每年有 5% 之機率會由肝硬化轉變成肝癌，慢性 C 型肝炎患者約有 50 至 80% 會轉變成肝硬化。

膈下逐瘀湯是清王清任《醫林改錯》著名的方劑，加味膈下逐瘀湯是臨床治療肝硬化常用的方劑，本研究擬評估加味膈下逐瘀湯對肝炎後肝硬化之臨床影響。評估治療前後血液 WBC、RBC、Hb、Platelet；血清生化檢查 AST、ALT、ALK-P、total bilirubin、 γ -GT、albumin、globulin、A/G 比值、prothrombin time (PT)、INR、activated partial thromboplastin time (APTT) 及肝門靜脈血液流速、脾靜脈血液流速之變化，共有 74 位肝硬化患者進入篩選，符合入組條件且屬中醫肝陰血虛瘀結證型者共 33 名，依隨機雙盲分為實驗組與對照組，實驗組服用加味膈下逐瘀湯（12 克/天，4 克/次，一天三次），對照組服用安慰劑各 24 星期，其中 25 名研究對象完成 24 星期療程，實驗組 12 名，男性 7 名，女性 5 名，對照組 13 名，男性 5 名，女性 8 名。服藥 24 星期後，研究結果：顯示兩組間僅血液紅血球數在實驗組有意義增加外，其餘各項並無顯著差異，加味膈下逐瘀湯對於肝硬化之影響有待進一步之評估。

Number: CCMP94-RD-025

The Clinical Study of Ja-Wei-Ge-Xia-Zhu-Yu-Tang in Liver Cirrhosis

Shung-Te Kao

China Medical University

ABSTRACT

To observe the therapeutic effect of Ja-Wei-Ge-Xia-Zhu-Yu-Tang on human liver cirrhosis associated with viral hepatitis. There is a clinical need for noninvasive measurement of liver fibrosis both to diagnosis significantly liver fibrosis and to monitor the effects of therapy on fibrogenesis and fibrolysis, serum markers include extracellular matrix protein such as procollagen III、collagen IV、hyaluronan、laminin、metalloproteinase and their inhibitors. Use of multiple markers has led to 90% sensitivity in diagnosis cirrhosis, but specificity is variable at about 60%. Automated systems to measure these markers are being evaluated for their ability to monitor fibrosis during and after therapy in multiple liver disease.

Ja-Wei-Ge-Xia-Zhu-Yu-Tang (JWGXZYT), a Chinese traditional medicine, is a famous prescription to treat liver cirrhosis. In this study, we will evaluate the therapeutic effect of JWGXZYT, 12g/day for 24wks, in liver cirrhosis via (1) portal vein and spleen vein hemodynamic (2) liver synthetic capacity: albumin (3) coagulation tests: prothrombin time (PT)、platelet count、activated partial thromboplastin time (APTT) (4) liver biochemical test: alanine amino transferase (ALT)、aspartate amino transferase (AST)、gamma glutamyl transpeptidase (γ -GT) and total bilirubin (5) endogenous biochemical tests: hemoglobin (Hb) and gamma globulin. There are 33 patients involved in this clinical trial, The result show

JWGXYZT does not affect the above markets except significantly increase the total count of blood red blood cell (RBC) on the patient of postnecrotic liver cirrhosis, The precise mechanism of action of JWGXYZT in liver cirrhosis remains to be elucidated.

壹、前言

肝纖維化是一種對慢性肝損傷的修復反應，起初是發炎細胞、巨噬細胞（kupffer cell）的被激活，試圖除去造成肝損傷的外來刺激，其後因免疫介質及肝生長因子的調控，進而活化貯脂細胞，轉變為肌纖維母細胞，並分泌大量的肝細胞外基質物（ECM），如玻璃尿酸、醣蛋白、蛋白聚醣等，而造成膠原纖維樣物質的沈積⁽¹⁾。當肝纖維化形成後，若未除去損傷刺激的病因，或未加以治療，將進展成肝硬化、肝衰竭，甚至肝癌。

就肝纖維化的病因而言，最常見盛行的致病因是病毒性肝炎、酗酒、藥物濫用、原發性硬化型膽管炎（PSC）、原發性膽道性肝硬化（PBC）、次發性膽道阻塞型肝硬化、先天性代謝疾病、基因缺陷（ α -antitrypsin deficiency）、囊泡性肝纖維化、肝血吸蟲感染等。但就兒童而言，常見病因包括肝外膽管狹窄、家族性膽汁鬱積症候群、原發性硬化型膽管炎及新生兒原因不明性肝炎⁽²⁾。

當肝纖維化形成後，沈積的肝細胞外基質物使肝組織結構受到扭曲變形，連累至肝正常功能受損，且使肝細胞的基因型受到改變。而在整個肝纖維化的過程，最重要關鍵點在於貯脂細胞（fat-storing cell, hepatic stellate cell, Ito cell）被肝損傷的刺激原所活化，而轉變成肌纖維母細胞，並過度分泌大量肝細胞外基質物。其中，第一、三、四型膠原是主要的成份，且存在於肝被膜、門脈區及環繞在肝大血管周圍；第一、六型膠原則稀疏分布於肝葉中；而第三型膠原則分佈於門脈區周圍及中央靜脈區；其他非膠原類蛋白，如 undulin、fibronectin、laminin 則分布於門脈區及肝葉中⁽³⁾。當肝組織纖維化或肝硬化，此沈積的肝細胞外基質物增加六倍以上，其中尤以第一型膠原呈現不成比例的增加，遠勝過第三、四型膠原⁽⁴⁾。

免疫介質及肝生長因子等二者在肝纖維化過程中，都扮演極重要調控傳遞角色，特別是對貯脂細胞的活化。一般而言，將這些調控因子分為二類：（一）貯脂細胞有絲分裂型：如 TGF- α 、platelet-derived growth factor（PDGF）、IL-1、TNF- α 、Insulin-like GF（二）貯脂細胞纖維形成型：如 TGF- β 、IL-6。除了上述的有絲分裂及纖維形成兩種特質外，貯脂細胞的活化尚包括：retinoid 的損失，貯脂細胞的刺激移動，貯脂細胞的促進收縮，以及 Matrix metalloproteinase（MMP）、tissue inhibitor of metalloproteinase（TIMP）等誘導⁽⁵⁾。另外貯脂細胞在收過程會增加

α -smooth muscle actin (α -SMA) 的表現，因此可以用 α -SMA 來標記活化的貯脂細胞。發炎細胞分泌的 TNF- α 以及肥大細胞分泌的 TGF- β 及 PDGF，都會進一步活化貯脂細胞成為肌纖維母細胞，並會首先在門脈及中央靜脈周圍形成纖維化，最後擴展到肝竇間⁽⁶⁾。

在肝病進展成肝纖維化過程中重要且不變的關鍵是貯脂細胞的被活化，而此活化過程是由其他肝細胞 (paracrine factor) 或貯脂細胞本身 (autocrine factor)，所分泌衍生的生長因子及免疫介質來加以調控。其中，受損的肝細胞會自己分泌貯脂細胞活化因子，包括 Insulin-like growth factor (IGF)、IGF-binding protein、platelet-derived growth factor (PDGF)⁽⁷⁾。

另外，浸潤發炎細胞會製造貯脂細胞的有絲分裂原，如 IL-1、TNF- α 等。在膽道結紮動物模型中，肥大細胞則會積聚並分泌 heparin、histamine 及 basic fibroblast growth factor (bFGF)，以促進貯脂細胞分裂並合成膠原物質⁽⁸⁾。另外，Kupffer cell 亦會分泌 TNF- α 、IL-1 及 transforming growth factor- α (TGF- α)，以做為貯脂細胞的有絲分裂原⁽⁹⁾。

而在所有的肝生長因子中，TGF- β_1 則在肝纖維化過程中扮演極重要的角色，其主要是由肝組織中的內皮細胞、膽道表皮細胞、肝細胞、貯脂細胞本身等所分泌⁽¹⁰⁾。在人類的肝疾病及許多大白鼠的肝纖維化實驗中 (四氯化碳、膽道結紮、酒精毒性、血吸蟲)，其 TGF- β_1 mRNA 都有增強提昇的現象⁽¹¹⁾。在 TGF- β_1 過度表現的基因轉植小白鼠實驗中，其肝臟及腎臟皆有基質物沈積增加的現象⁽¹²⁾。TGF- β_1 的作用，包括：(一) 增強貯脂細胞對第一、三、四型膠原、fibronectin、laminin 的表現；(二) 加速平靜的貯脂細胞轉變為肌纖維母細胞⁽¹³⁾；(三) 抑制基質降解酵素 Matrix metalloproteinase (MMP)，如 interstitial collagenase、stromelysin、plasmin^(14, 15)；(四) 增強基質酵素抑制劑，如 tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) 及 plasminogen activator inhibitor (PAI)⁽¹⁴⁾。

就 TGF- β_1 的結構與功能而言，其是以一種潛伏型方式被分泌，分子量 112kDa，包含一個 25kDa 的活性 TGF- β_1 ，以非共價鍵結方式連接到另一個潛伏型胜肽 (latency-associated peptide)，因此皆不具有活性。大部分潛伏型 TGF- β_1 存在於血漿中，而在肝細胞外基質物中則與蛋白聚糖結合在一起。唯有當潛伏型 TGF- β_1 結合到 Insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor 時，潛伏型胜肽會發生蛋白水解，而釋放 25kDa 的活性 TGF- β_1 ，並引發後續的肝膠原、蛋白聚糖、醣蛋白等

合成的增加及 TIMP 與 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 的升高表現，以及膠原裂解酵素 (MMP) 的受抑制⁽¹⁶⁾雖然阻止 TGF- β_1 的合成與活化，成為治療肝纖維化的新策略，但不可忽略的是其扮演的重要生理意義，包括對免疫系統的阻礙及對表皮細胞的增生及分化。

在正常組織中，細胞外基質的穩定平衡，是由基質物的合成速率與基質物降解酵素的活性等二者的平衡來構成的。肝纖維化起因於基質物的合成能力遠勝過降解能力，許多證據指出肝纖維化中基質物積的增加，是由於降解能力的缺損及受抑制⁽¹⁶⁾。而基質物降解酵素，則包括了：plasmin、cathepsin、elastase、inflammatory cell-derive protease 及基質物金屬蛋白酶 matrix metalloproteinase (MMP)。其中 MMP 是鋅及鈣離子依賴性的蛋白酶，得以分解大部分的肝細胞外基質物 (ECM)⁽¹⁷⁾。一般而言，MMP 可分為三大類：(一)間質膠原酵素 interstitial collagenase 包括 MMP-1,-8,-13 等，其活性得以降解纖維樣膠原第一、二、三型及其他主要的纖維樣基質。而在肝纖維化組織中，主要以第一型膠原為主，因此這種間質膠原酵素的活性受抑制，將顯著影響肝纖維化的進展⁽¹⁸⁾。(二)乳膠酶 gelatinase A & B，包括 MMP-2,-9，其活性可以降解 laminin、fibronectin，第四型膠原及基底細胞膜。(三)基膠質酶 stromelysin，包括 MMP-3,-7,-10,-11，其酵素活性可以分解不同的膠原性及非膠原性蛋白⁽¹⁹⁾。

至於 MMP 的調控及影響因子包括有兩類：(一)發炎細胞的介質 IL-1, TNF- α , growth factor 等會調控 MMP 的轉錄 (transcription) 現象。(二)金屬蛋白酶的組織抑制劑 tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)，會阻斷 MMP 活性位，而強烈抑制 MMP 的活性⁽¹⁶⁾。另外，各種的 MMP 亦會有交互作用及調控，例如 pro-MMP-1 會被纖維蛋白酶 (plasmin) 及 MMP-3 所激活，而轉變成活性 active MMP-1，來促進肝膠原的降解。但基質的合成與降解間平衡，是由 TGF- β_1 所調控，包括：(一)抑制 MMP-1 及 MMP-3 的合成；(二)刺激 TIMP-1 及 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 二者的合成；(三)刺激膠原的合成及沈積⁽¹⁹⁾。

在肝硬化的組織中，TIMP 顯著抑制間質膠原酵素 (interstitial collagenase) 的活性。而在各種病因如慢性活動性肝炎、原發性膽管型肝硬化 (PBC)、原發性硬化型膽管炎 (PSC) 及膽道狹窄症等所引起的人類肝硬化疾病中，TIMP-1 的 mRNA 及 protein 表現，相對於正常肝組織，都提高 3-4 倍以上⁽²⁰⁾。因此，TIMP-1mRNA 的表現顯著與肝膠

原沈積量有直接關連性；除此之外，TIMP-2 亦會上升⁽²¹⁾。在四氯化碳及膽道結紮等大白鼠肝纖維化模型中，可觀察到 TIMP-1 及 TIMP-2 的 mRNA 表現的提昇，是同時伴隨第一型前膠原 mRNA 表現的增加。肝細胞受損時，貯脂細胞被活化而同時表現 MMP 及 TIMP。但是，在肝損後期，TIMP-1 的表現皆明顯增強，以致於抑制間質膠原酵素(MMP-1, -13) 的活性，使得肝纖維化的膠原無法降解而沈積⁽¹⁴⁾。而當肝纖維化緩解及復原時，膠原纖維樣縱隔將融解，肝膠原羥脯酸(HYP)的含量下降，此與 TIMP-1 及 TIMP-2 mRNA 表現的減少有極大關連性。

但是，超乎想像臆測的是，在肝纖維化緩解時，間質膠原酵素 interstitial collagenase 的 mRNA 表現，竟然維持不改變；其可能機轉是膠原酵素活性復原後，雖然表現量未增加，但已足以降解纖維基質，特別是降解第一型膠原。綜合上論可知：抑制 TIMP mRNA 表現及抑制 TIMP 結合到膠原酵素的策略，可預期的將應用於治療肝纖維化疾病⁽¹⁶⁾。臨床上需要非侵襲性方法去診斷肝纖維化及評估治療後之效果，血清標記包括 procollagen III、collagen IV、laminin 及 hyaluronic acid 是可用的評估方法^(22, 23)。

肝硬化屬於中醫學“積聚”、“臌脹”範疇，其病因病機為氣虛血滯乃病變之本，濕毒熱邪、稽留血分是為標，進而導致肝腎陰虛、陰虛血熱和脾氣虛弱，痰血膠凝貫穿其中。中醫治療主要以扶正、化瘀、祛邪並重為法，以益氣養陰、活血化瘀、清熱利濕為原則。肝硬化治療包括補、清、和、攻四法。補：補虛扶正，提高肝的代謝功能，清：清利濕熱，減輕肝臟損傷，和：活血化瘀，增加肝臟血流量，促進肝細胞再生，攻：軟堅散結，減輕或軟化結締組織增生，在肝硬化患者氣滯血瘀及瘀血阻路證型可見腹部青筋顯露，脅腹攻痛，面色黧黑或晦暗，頭頸胸腹紅點赤縷，唇色紫褐，大便色黑，小便短赤，舌質紫紅或有瘀點、瘀斑，舌下靜脈怒張，舌苔薄黃膩，脈細澀或芤。A/G 倒置、 γ -球蛋白明顯升高。治則為祛瘀通絡、活血利水。常用方藥為膈下逐瘀湯加減。

加味膈下逐瘀湯 (Ja-Wei-Ge-Xia-Zhu-Yu-Tang) 是清王清任《醫林改錯》著名的方劑-膈下逐瘀湯的加減方，是臨床上治療肝硬化常用的方劑，本研究評估肝硬化患者服用 24 星期加味膈下逐瘀湯後之變化，探討其對肝硬化患者是否有幫助。

貳、材料與方法

一、患者之篩選

在中國醫學大學附設醫院肝膽內科與中醫部肝膽內科篩選肝硬化患者74名。

二、入組標準

- (一) Child A 或 Child B 之肝硬化患者
- (二) 慢性病毒性肝炎後肝硬化患者
- (三) 符合肝陰血虛瘀結證型
- (四) 年齡介於 30-70 歲間
- (五) 無肝性腦病變病史者
- (六) 無肝腎綜合症病史者
- (七) 10 天內未服用血管擴張劑、血管收縮劑、利尿劑者

三、出組標準

- (一) 存在肝癌病史者
- (二) 胎兒蛋白 ≥ 100
- (三) 合併糖尿病、腎臟病、嚴重肺臟疾病者
- (四) 合併其它癌症者

四、加味膈下逐瘀湯之組成與比例

當歸	3	川芎	2	赤芍	2	桃仁	3
紅花	3	五靈脂	3	丹皮	2	烏藥	2
元胡索	1	香附	1.5	枳殼	1.5	生黃耆	5
別甲	5	地別蟲	3	生甘草	3	生地	4
白花蛇舌草	5						

五、實驗分組與藥物治療設計

將患者依隨機、對照、雙盲法則分為實驗組與對照組，兩者服藥時間皆為 24 星期。

- (一) 實驗組：服用加味膈下逐瘀湯，12 克/天，分三次服用。

(二) 對照組：服用安慰劑，12 克/天，分三次服用。

六、臨床症狀與體徵評估

二組患者於治療前後做一次臨床症狀與體徵評估。

七、臨床檢查

(一) 二組於治療前、後各檢測一次門靜脈血流速度。

(二) 二組於治療前、後各檢測一次脾靜脈血流速度。

八、實驗室檢查

二組於治療前、後各檢測一次血液血小板、紅血球、血紅素、白血球、血清 AST、ALT、Bilirubin、Albumin、Globulin、A/G、ALK-P、 γ -GT。

九、門靜脈脾靜脈血液動力學檢測

使用彩色都卜勒超音波診斷儀，按 Moriyashi 提出的方法與計算公式，在上午空腹安靜狀態接受檢查，取仰臥位，探查門靜脈與脾靜脈，取樣長度 2cm，對準靜脈走行（直角）測出血管截斷面積（S），包括左右徑（A）和前後徑（B），則 $S = (A \times B \times \pi) / 4$ ，血流速度 V_D 則以流速方向為主軸，相當於血管中心部超聲光束所測的流速為血管最大流速 CD_{max} ，公式如下： $Q = A \times B \times \pi \times 0.57 V_{dmax} / 4 \cos \theta \times 60$ （mL/min）， θ 為聲速與血流的夾角，小於 60° ，同一患者每次受檢時，取樣線與血液夾角保持相同，分別於治療前，治療後檢測、門靜脈血流速度、脾靜脈血流速度各一次。

十、方劑之組成與製備

加味膈下逐瘀湯處方之組成與比例，請中國醫藥大學附設醫院中藥局鑑定中藥基原，由 GMP 藥廠—科達製藥有限公司製備成濃縮藥粉提供研究。

十一、統計方法

以 Wilcoxon test 探討二組間各項目之變化比較。

參、結果

本研究共有 85 名患者進入篩選，符合條件屬中醫肝陰血虛淤結證型者 42 名，進入研究者共 33 名，實驗組 15 名，男性 8 名，女性 7 名，平均 52.6 歲，對照組 18 名，男性 7 名，女性 11 名，平均 55.9 歲，完成 24 星期療程者共 25 名。中途退出者共 8 名，實驗組 3 名，男性 1 名，女性 2 名，退出原因：一位急性肝炎發作，一位超音波檢查發現肝腫瘤，一位家人反對，對照組 5 名，男性 2 名，女性 3 名，一位超音波檢查發現肝腫瘤，一位改接受西醫治療，一位家人反對，二位無法配合照時間服藥及回診。整體實驗中並未發現明顯副作用。25 名已服藥結束之研究對象於服藥後肝腎功能檢測並無肝腎功能異常出現。

一、血液檢查之影響

項目	治療		服藥前		服藥八星期		服藥十六星期		服藥二十四星期	
	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組
WBC($10^3/\mu\text{L}$)	3.51 ± 0.39	4.05 ± 0.4	3.68 ± 0.43	4.16 ± 0.66	3.49 ± 0.35	4.18 ± 0.47	3.3 ± .43	3.51 ± 0.21		
RBC($10^6/\mu\text{L}$)	4.42 ± 0.27	4.35 ± 0.22	4.48 ± 0.28	4.35 ± 0.22	4.52 ± 0.28	4.47 ± 0.24	4.58 ± 0.30	4.32 ± 0.22		
HB(gm/dL)	14.11 ± 0.96	13.64 ± 0.68	14.14 ± 0.89	13.44 ± 0.76	14.13 ± 0.88	13.4 ± 0.94	14.39 ± 0.92	12.85 ± 0.99		
Pletlet($10^3/\mu\text{L}$)	84.71 ± 14.74	85.7 ± 12.73	81.43 ± 12.82	86.2 ± 13.33	81.29 ± 13.32	87.6 ± 12.84	83.57 ± 13.36	80.2 ± 12.17		

加味膈下逐瘀湯實驗組服藥後，血中白血球降低 $211 \pm 2.45/\mu\text{L}$ ，對照組降低 $548 \pm 267/\mu\text{L}$ ，兩者間無顯著差異；血中紅血球實驗組服藥後升高 $0.17 \pm 0.05 \times 10^6/\mu\text{L}$ ，對照組降低 $0.03 \pm 0.10 \times 10^6/\mu\text{L}$ ，兩組間有顯著差異 ($p < 0.05$)；血中血紅素實驗組服藥後升高 $0.27 \pm 0.18 \text{ gm/dL}$ ，對照組降低 $0.79 \pm 0.59 \text{ gm/dL}$ ，兩組間無顯著差異；血中血小板實驗組服藥後降低 $1.14 \pm 3.71 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，對照組降低 $5.5 \pm 7.81 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，兩組間無顯著差異。

二、血清生化檢查之影響

項目	治療		服藥前		服藥一星期		服藥十六星期		服藥二十四星期	
	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組
AST(IU/L)	67.9 ± 13.8	7.8 ± 14.5	77 ± 25.06	69 ± 10.7	88.71 ± 34.8	75.2 ± 14.12	75.86 ± 20.45	75.4 ± 11.42		
ALT(IU/L)	70.14 ± 14.77	82.5 ± 19.63	78.29 ± 19.10	75.9 ± 16.81	88.86 ± 21.07	77.7 ± 19.99	78.57 ± 17.22	76.4 ± 15.84		
ALK-P(IU/L)	72.86 ± 8.53	75.9 ± 6.86	71.43 ± 6.80	78.5 ± 8.31	72.71 ± 8.16	77.5 ± 8.84	79 ± 6.09	76.2 ± 8.92		
γ-GT(IU/L)	36.14 ± 11.19	58.9 ± 20.91	35.14 ± 9.14	58.5 ± 20.90	36.86 ± 9.19	57.5 ± 24.43	37.43 ± 11.39	54.8 ± 20.10		
Bil-T(mg/dL)	1.34 ± 0.19	1.46 ± 0.15	1.26 ± 0.21	1.60 ± 0.13	1.39 ± 0.21	1.64 ± 0.18	1.23 ± 0.27	1.31 ± 0.15		
Bil-D(mg/dL)	0.27 ± 0.04	0.3 ± 0.04	0.23 ± 0.53	0.32 ± 0.05	0.26 ± 0.05	0.37 ± 0.09	0.22 ± 0.06	0.31 ± 0.06		
Albumin(g/dL)	3.89 ± 0.21	3.63 ± 0.14	3.79 ± 0.19	3.55 ± 0.14	3.89 ± 0.18	3.66 ± 0.16	3.86 ± 0.17	3.59 ± 0.16		
Globulin(g/dL)	3.49 ± 0.42	3.54 ± 0.21	3.39 ± 0.34	3.53 ± 0.22	3.2 ± 0.42	3.48 ± 0.19	3.29 ± 0.42	3.28 ± 0.26		
A/G	1.20 ± 0.14	1.08 ± 0.11	1.19 ± 0.13	1.06 ± 0.09	1.34 ± 0.17	1.10 ± 0.10	1.28 ± 0.15	1.19 ± 0.14		

血清 AST 實驗組服藥後升高 8 ± 9.60 IU/L，對照組降低 2.6 ± 13.48 IU/L，兩組間並無顯著差異；血清 ALT 實驗組服藥後升高 8.43 ± 13.43 IU/L，對照組降低 6.1 ± 16.84 IU/L，兩組間並無顯著差異；血清 ALK-P 實驗組服藥後升高 6.14 ± 3.89 IU/L，對照組升高 0.3 ± 4.2 IU/L，兩組間並無顯著差異；血清 γ -GT 實驗組服藥後升高 1.29 ± 4.16 IU/L，對照組降低 4.1 ± 3.27 U/L，兩組間並無顯著差異；血清 total bilirubin 實驗組服藥後降低 0.11 ± 0.16 mg/dL，對照組降低 0.15 ± 0.13 mg/dL，兩組間並無顯著差異；血清 direct bilirubin 實驗組服藥後降低 0.05 ± 0.03 mg/dL，對照組升高 0.01 ± 0.02 mg/dL，兩組間並無顯著差異；血清白蛋白實驗組服藥後降低 0.03 ± 0.09 g/dL，對照組降低 0.4 ± 0.07 g/dL，兩組間並無

顯著差異；血清球蛋白實驗組服藥後降低 $0.2\pm 0.08\text{g/dL}$ ，對照組降低 $0.26\pm 0.13\text{g/dL}$ ，兩組間並無顯著差異；血清 A/G 比值實驗組服藥後升高 0.08 ± 0.05 ，對照組升高 0.11 ± 0.05 ，兩組間並無顯著差異。

三、血液 prothrombin time (PT)、activated partial thromboplastin time (APTT)、INR 之影響

項目	治療		服藥前		服藥八星期		服藥十六星期		服藥二十四星期	
	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組
PT	13.49	13.59	13.70	13.46	13.70	13.46	13.29	13.69		
	± 0.70	± 0.45	± 0.73	± 0.53	± 0.73	± 0.53	± 0.47	± 0.64		
APTT	30.16	30.39	31.33	30.6	31.33	30.6	31.9	30.97		
	± 1.17	± 0.96	± 1.16	± 1.44	± 1.16	± 1.44	± 0.98	± 1.44		
INR	1.27	1.23	1.20	1.18	1.20	1.18	1.17	1.21		
	± 0.07	± 0.04	± 0.06	± 0.05	± 0.05	± 0.05	± 0.04	± 0.05		

血液 PT 實驗組服藥後降低 0.2 ± 0.47 ，對照組升高 0.1 ± 0.38 ，兩組間並無顯著差異；血液 APTT 實驗組服藥後升高 1.74 ± 0.66 ，對照組升高 0.58 ± 1.21 ，兩組間並無顯著差異；血液 INR 實驗組服藥後降低 0.1 ± 0.05 ，對照組降低 0.02 ± 0.03 ，兩組間並無顯著差異。

四、肝門靜脈、脾靜脈血流速度

項目	治療		服藥前		服藥十二星期		服藥二十四星期	
	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組	實驗組	對照組
門靜脈(m/sec)	0.129	0.123	0.112	0.112	0.126	0.106		
	± 0.006	± 0.009	± 0.008	± 0.009	± 0.007	± 0.007		
脾靜脈(m/sec)	0.130	0.130	0.136	0.133	0.139	0.118		
	± 0.010	± 0.005	± 0.011	± 0.007	± 0.011	± 0.008		

門靜脈血液流速實驗組服藥後降低 $0.003\pm 0.009\text{m/sec}$ ，對照組降低 $0.018\pm 0.007\text{m/sec}$ ，兩組並無顯著差異；脾靜脈血液流速實驗組服藥後升高 $0.009\pm 0.01\text{m/sec}$ ，對照組降低 $0.012\pm 0.01\text{m/sec}$ ，兩組並無顯著差異。

肆、討論

肝硬化的病因病機可歸納為氣血虛瘀滯是病變之本，濕毒熱邪稽留血分是病變之標，進而導致肝腎陰虛、陰虛血熱和脾氣虛弱，痰血膠凝貫穿其中。中醫治療主要以扶正、化瘀、祛邪並重為法，以益氣養陰、活血化瘀、清熱利濕為原則。肝硬化中醫治療包括補、清、和、攻四法。補虛扶正，提高肝的代謝功能，清利濕熱，減輕肝臟損傷，活血化瘀，增加肝臟血流量，促進肝細胞再生，軟堅散結，減輕或軟化結締組織增生。

加味膈下逐瘀湯中當歸、川芎、生地補血，別甲、生地滋陰，黃耆補氣，這些藥物補充肝臟營養，改善肝臟機能，提高肝臟製造及代謝功能。五靈脂、丹皮活血化瘀，增加肝臟血流量，幫助肝臟損傷組織的修復，促進肝細胞再生，別甲、地別蟲軟堅散結，配合上述活血化瘀藥可減輕或軟化結締組織再生。24 星期的治療在血液及血清生化檢查、凝結試驗、肝製造合成功能及門脈高壓方面並沒有顯著的改變。肝硬化常見有五種中醫證型，本研究選擇肝陰血虛瘀結證型進入研究，在篩選符合證型研究對象上，例數無法在短時間內達到要求。研究時間不夠充足、例數不足與服藥時間三項應是檢討的地方，有關加味膈下逐瘀湯治療療效有待進一步探討。

伍、結論與建議

加味膈下逐瘀湯 12 克/天連續服用 24 星期對肝陰血虛瘀結證型肝硬化之臨床評估，研究結果在血小板、血中 albumin、A/G 比值、PT、APTT 及門靜脈血液流速、脾靜脈血液流速方面並沒有顯著改善。肝組織病理切片檢查是眾知的最佳評估方法，惟中醫門診患者接受度不高，本研究採自願方式，依患者意願是否做肝穿刺，無一研究對象願意做肝穿刺，這是研究上較遺憾的地方。又本研究經費及研究時間確實不足，主持人自行負擔可觀支出，研究結果有待進一步評估，研究精神或許還值得鼓勵。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP94-RD-025 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Gressner AM. Cytokines and cellular crosstalk involved in the activation of fat-storing cells. *JHepatology*. 1995; 22 (Suppl.2): 28-36.
2. Sokol RJ, Devereaux MW, Khandwala R. Effect of oxypurinol, a xanthine oxidase inhibitor, on hepatic injury in the bile duct-ligated rat. *Pediatr Res*. 1998; 44(3): 397-401.
3. Hahn EG, Wick G, Pencev D, Timp 1 R. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: Collagen type (4) laminin and fibronectin. *Get*. 1980; 21: 63-71.
4. Rojkind M, Giambrone M-A, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology*. 1979; 86: 710-719.
5. Tsukamoto, H. Cytokine regulation of hepatic stellate cell in liver fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23(5): 911-916.
6. Giuliano R, Thomas A. Cytokine in the liver. *Eur J Gastroen Hepat*. 2001; 13(7): 777-784.
7. Scharf JG, Ramadori G, Braulke T, Hartmann H. Synthesis of insulin-like growth factor binding proteins and of the acid-labile subunit in primary cultures of rat hepatocytes, of kupffer cell, and in culture: Regulation by insulin, insulin-like growth factor, and growth hormone. *Hepatology*. 1996; 23: 818-827.
8. Rioux KP, Sharkey KA, Wallace JL, Swain MG. Hepatic mucous mast cell hyperplasia in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1996; 23: 888-895.
9. Winwood PJ, Arthur MJP. Kupffer cell: Their activation and role in animals models of liver injury and human liver disease. *Semin Liver Dis*. 1993; 13: 50-59.
10. Milani S, Herbst H, Schuppan D, Stein H, Surrenti C. Transforming growth factor- β_1 and β_2 are differentially expressed in fibrotic liver disease. *Am J Pathol*. 1991; 139: 1221-1229.
11. Nakatsukasa H, Evarts Rp, Hsia CC, Thorgeirsson SS. Transforming growth factor- β_1 and type(1) procollagen transcripts during regeneration and early fibrosis of rat liver. *Lab Invest*. 1990; 63: 171-180.
12. Sanderson N, Factor V, Nagy P. Hepatic expression of mature transforming

- growth factor- β_1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2572-2576.
13. Bachem MH, Sell KM, Melchior R, Kropf J, Eller T, Gressner AM. TNF- α and TNF β_1 stimulate fibronectin synthesis and the trans differentiation of fat storing cells in rat liver to myofibroblasts. *Virchows Arch B Cell Pathol.* 1993; 63: 123-130.
 14. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ. Transforming growth factor- β modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J.* 1987; 6: 1899-1904.
 15. Overall CM, Wrana JL, Sudek J. Independent regulation of collagenase, 72KD progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor- β . *J Biol Chem.* 1989; 27(1): 75-85.
 16. Benyon RC, Arthur MJP. Mechanism of hepatic fibrosis. *J Pediatr Gastrutr.* 1998; 27(1): 75-85.
 17. Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioassays.* 1992; 14: 455-463.
 18. Maruyama K, Feinman L, Fainsilber Z, Nakano M, Okazaki I, Lieber CS. Mammalian collagenase increases in early alcoholic liver disease and decreases with cirrhosis. *Life Sci.* 1982; 30: 1379-1384.
 19. Benyon RC, Arthur MJP. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cell. *Semin Liver Dis.* 2001; 21(3): 373-384.
 20. Iredale JP, Goddard S, Murphy G, Benyon RC, Arthur MJP. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and interstitial collagenase expression in autoimmune hepatic lipocyte. *Clin Sci.* 1995; 89: 75-81.
 21. Benyon RC, Iredale JP, Goddard S, Winwood PJ, Arthur MJP. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and 2 is increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology.* 1996; 110: 821-831.
 22. Afdhal NH. Hepatic fibrosis: are any of the serum marker useful; *Current Gastroenterology Reports* 2001; 3(1): 12-8.
 23. Fabris C, Falletti E, Federico E, Toninutlo P, Pirisi M. A comparison of four serum markers of fibrosis in the diagnosis of cirrhosis. *Annals of clinical Biochemitry* 1997; 37(Pt2): 151-5.

24. 龔成新、何善述.血清膽鹼脂酶同 25. 工酶譜在肝病時的變化及其意義。中華消化雜誌 1989；9 (5)：270。
25. Bacigalupo A. Oneteo R. Bruno B et al. Serum cholinesterase is an early and sensitive marker of great-versus host disease (GVHD) and transplant-related mortality (TRM) . Bone Marrow Transplantation 2001; 28 (11): 1041-5.
26. Tacker F. Schoffski P. Trautwein C et al. Tissue factor and thrombomodulin levels are correlated with stage of cirrhosis in patients with liver disease. Blood cogulation Fibrinolysis. 2001; 12(7): 539-45.
27. Tsntsu H, Matsui K, Kanada N et al. IL-18 accounts for both TNF- α and Fas ligand-mediated hepatotoxic pathways in endotoxin induced liver injury in mice .J immunol. 1997; 159(8): 3961-3967.
28. Hellstrom S A Improved technique for Hyaluronan histochemitry using microwave irradiation. Histochem J 1990; 22(12): L677.
29. Risteli J. Analysing connective tissue metabolites in human serum: biochemical, Physiological and methodological aspects. J Hepatol 1995; 22(2)77.
30. Lin D Y. Serum carboxy terminal propeptide of type I procollagen to amino terminal propeptide of type III procollagen ratio is a better indicator than all single popetide and 7s domain of type IV for progresive fibrogenesis in chronic viral liver disease. Dig Dis Sci. 1995; 40(1): 21.
31. Tanikawak. Serum markers of hepatic tibrosis and related liver pathology. Pathol Res Pract. 1994; 190(9-10): 962.

