

清热祛湿健脾方抗乙型肝炎肝纤维化的研究

鲁艳平 郑娟丽 杨从意 陈慧基 赵志恩

(深圳宝安中医院肝病科,深圳,518133)

摘要 目的:观察清热祛湿健脾方对慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效及其对 TGF- β 1 和 PDGF 的影响。方法:将本院 100 例慢性乙型肝炎早期肝硬化患者纳入研究,随机分为对照组及观察组,各 50 例。2 组患者均接受多烯磷脂酰胆碱胶囊改善肝功能、恩替卡韦抗病毒治疗,观察组在对照组治疗方案基础上加用清热祛湿健脾方,2 组均接受为期 24 周的治疗疗程,治疗结束后比较 2 组患者肝功能、肝纤维化指标、肝脏彩超结果以及外周血清 TGF- β 1 和 PDGF 浓度变化。结果:1) 治疗后 2 组患者肝功能、肝纤维化指标、肝脏彩超结果均较治疗前有所改善,其中观察组改善幅度较对照组明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2) 治疗后 2 组患者外周血清 TGF- β 1 和 PDGF 水平均较治疗前下降,其中观察组下降趋势较对照组明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:清热祛湿健脾方可明显改善慢性乙型肝炎肝纤维化的病情,其作用机制可能与下调外周血清 TGF- β 1 和 PDGF 水平有关。

关键词 清热祛湿健脾方;慢性乙型肝炎;肝纤维化;TGF- β 1;PDGF

Qingrequshijianpi Decoction in Liver Fibrosis of Chronic Hepatitis B

Lu Yanping, Zheng Juanli, Yang Congyi, Chen Huiji, Zhao Zhien

(Shenzhen Baoan Hospital of Chinese Medicine, Baoan 518133, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Qingrequshijianpi decoction in hepatic fibrosis of chronic hepatitis B and its influence on the expression of TGF-1 and PDGF. **Methods:** One hundred cases of chronic hepatitis B patients with early cirrhosis in our hospital were randomly divided into a control group and an observation group, 50 cases of each. They all received Polyene Phosphatidylcholine Capsules to improve liver function and entecavir for antiviral, but the observation group had extra Qingrequshijianpi decoction. The two groups were treated for 24 weeks and their liver function, liver fibrosis, liver ultrasound results and serum TGF-beta 1 and PDGF concentration changes were compared after treatment. **Results:** 1) The liver function, liver fibrosis, liver ultrasound results were all better than those before treatment in the 2 groups, while the observation group improved more significantly and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 2) After the treatment, all patient' serum levels of TGF-beta 1 and PDGF decreased than those before treatment, while the observation group decreased more significantly and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qingrequshijianpi decoction can improve hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients, and the mechanism may be related to down-regulation of peripheral serum levels of TGF-beta 1 and PDGF.

Key Words Qingrequshijianpi decoction; Chronic Hepatitis B; Liver Fibrosis; TGF- β 1; PDGF

中图分类号:R256.4;R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.030

肝脏细胞在各类病理因素刺激下逐渐发生变性,甚至坏死,病情进一步发展出现肝脏细胞结节性增生或弥漫性纤维化,最终导致肝小叶构架受损及假小叶的产生而导致肝硬化,由此我们认为逆转肝硬化的重要原则是早期介入干预。随着医疗水平的不断发展,虽然诸多西医手段可以一定程度发挥治疗效果,但与此同时其亦存在不良反应明显,价格昂贵等,影响患者依从性^[1-3]。近年来中草药以其疗效显著、不良反应小而广受临床工作人员重视,中医学将乙型肝炎纤维化归纳为“积聚”“瘀血”“症瘕痞

块”的范畴,病位在肝脾肾,病机属于肝肾亏虚,湿热郁结,因此治疗时立足于疏肝健脾补肾,祛邪与扶正兼顾。通过查阅大量文献我们可知细胞因子 TNF- α 和 PDGF 均在参与机体的炎性反应,而肝硬化则是机体炎性反应和抗炎反应失衡的表现,有文献显示肝硬化患者体内上述 2 个指标均有不同程度的上调,因此我们认为:干预措施如若可降低 TNF- α 和 PDGF 浓度将可能产生治疗作用。本研究采用清热祛湿健脾方治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化,并进行一系列观察研究。现将结果报道如下。

基金项目:广东省医学科研基金(编号:A2012420)

作者简介:鲁艳平(1982.07—),女,博士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肝病,E-mail:2725850656@qq.com

通信作者:胡敬宝(1965.11—),男,硕士,主任医师,研究方向:乙肝抗纤维化研究,E-mail:3056861346@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取于2014年5月至2016年10月前来我院肝病科及住院部就诊,经确诊为慢性乙型肝炎合并肝纤维化患者共100例。通过抽取随机数字法分为观察和对照组,每组50例,其中观察组女27例,男23例;年龄39~68岁,平均年龄(47.35±12.56)岁;病程5~14年,平均病程(6.81±1.27)年;对照组女28例,男22例;年龄38~70岁,平均年龄(48.67±14.45)岁;病程5~15年,平均病程(7.18±2.11)年。2组患者在年龄、性别、病程等方面经过统计比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 入组患者诊断均符合2015年中华医学会颁布的《慢性乙型肝炎防治指南》中关于慢性乙型肝炎合并肝硬化的诊断标准。

1.3 纳入标准^[2] 1)HBV-DNA(+),HbeAg(+),肝功能Child-Pugh分级为A级或者B级;2)签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)其他病毒肝炎引起的肝硬化患者;2)有腹水、肝性脑病等严重并发症者;3)入组前半年内使用过抗病毒或者免疫调节类药物者;4)伴严重心血管疾病、肾脏疾病等患者。

1.5 剔除与脱落标准 1)不符合诊断标准者;2)治疗过程中死亡者;3)不予配合治疗或签署知情同意书者。

1.6 治疗方法 基础治疗:根据患者病情的不同,2组患者都予肝硬化常规护理及对症治疗,2组患者均接受多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药有限公司]改善肝功能、恩替卡韦(江西青峰药业有限公司)抗病毒治疗,观察组在对照组治疗方案基础上加用清热祛湿健脾方,治疗周期24周。详方如下:生地黄20g、牡丹皮15g、山茱萸15g、女贞子15g、桑寄生15g、菟丝子10g、仙茅10g、五味子10g、黄芪10g、白术15g、川草薢15g、川厚朴15g、叶下珠30g。

1.7 观察指标 治疗前肝脏彩超检测2组患者肝纤维化的病理分期情况;采用放免法检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)

和总胆红素(TB)水平,比较2组患者治疗前后肝功能。检测血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及层黏蛋白(LN)等肝纤维化指标。最后利用酶联免疫吸附(ELISA)检测2组患者治疗前后外周血转化生长因子(TGF-β1)和血小板衍生生长因子(PDGF)的浓度变化。所有试剂盒均购自上海太阳生物技术有限公司,操作步骤均严格参照说明书进行。

1.8 统计学方法 运用软件SPSS 18.0进行数据的统计分析,计数资料采用非参数 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料以例数(百分率)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者肝脏超声影像学及纤维化分期情况

肝脏超声显示纳入患者多为乙肝合并早期肝纤维化,2组治疗后乙型肝炎肝纤维分期情况均较治疗前纤维化分期有所改善($P < 0.05$),且2组治疗前肝纤维化分期情况比较统计无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 2组患者治疗前后肝功能相关指标比较 经过24周治疗后2组患者ALT、AST及TB均较治疗前有所下降($P < 0.05$),其中观察组下降的趋势较对照组明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组治疗前后肝纤维化指标变化 2组患者接受治疗措施后肝纤维化指标均有不同程度下降,其中观察组下降的幅度更大($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清TGF-β1和PDGF浓度比较 经过为期24周治疗后2组患者外周血TGF-β1和PDGF浓度均下降,观察组下降更明显,具体如下:观察组TGF-β1:治疗后(108.52±13.59)pg/L vs 治疗前(147.41±11.60)pg/L, $t = 24.76, P = 0.000 < 0.05$;对照组TGF-β1:治疗后(135.94±11.28)pg/L vs 治疗前(148.62±16.23)pg/L, $t = 2.35, P = 0.043 < 0.05$ 。2组治疗后比较 $t = 12.98, P = 0.000 < 0.05$ 。观察组PDGF:治疗后(94.65±16.52)pg/L vs 治疗前(156.55±17.18)pg/L, $t = 37.25, P = 0.000 <$

表1 2组患者肝脏超声影像学及纤维化分期情况[n(%)]

组别	例数	治疗前后	肝脏超声影像学及纤维化分期			t	P
			I	II	III		
观察组	50	治疗前	9(18.00)	25(50.00)	16(32.00)	14.167	0.001
		治疗后	27(54.00)	15(30.00)	8(16.00)		
对照组	50	治疗前	8(16.00)	24(48.00)	18(36.00)	8.374	0.015
		治疗后	21(42.00)	18(36.00)	11(22.00)		

0.05; 对照组 PDGF: 治疗后 (125.26 ± 19.24) pg/L vs 治疗前 (155.24 ± 16.26) pg/L, $t = 4.94, P = 0.011 < 0.05$ 。2 组治疗后比较 $t = 15.63, P = 0.000 < 0.05$ 。见图 1。

表 2 治疗前后肝功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT (U/L)	ALT (U/L)	TB ($\mu\text{mol/L}$)
观察组	50	治疗前	156.42 ± 32.33	127.42 ± 29.53	97.34 ± 21.32
		治疗后	50.25 ± 23.15 [△] *	45.82 ± 11.23 [△] *	40.01 ± 13.67 [△] *
		t	63.64	44.01	28.25
P		0.000	0.000	0.000	
对照组	50	治疗前	157.03 ± 36.24	128.21 ± 32.35	98.05 ± 20.22
		治疗后	74.18 ± 30.21 [△]	65.96 ± 23.19 [△]	63.51 ± 18.93 [△]
		t	48.76	37.23	20.98
P		0.000	0.000	0.000	

注: “[△]”与治疗前比较, $P < 0.05$; “*”与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HA ($\mu\text{g/L}$)	PCⅢ ($\mu\text{g/L}$)	LN ($\mu\text{g/L}$)
观察组	50	治疗前	275.56 ± 72.34	225.23 ± 48.19	198.23 ± 44.52
		治疗后	103.25 ± 35.13 [△] *	103.12 ± 21.23 [△] *	98.36 ± 25.23 [△] *
		t	79.36	74.05	62.27
P		0.000	0.000	0.000	
对照组	50	治疗前	278.34 ± 63.11	229.12 ± 45.98	201.11 ± 53.73
		治疗后	160.23 ± 42.26 [△]	165.06 ± 33.19 [△]	147.13 ± 39.03 [△]
		t	74.11	53.92	30.32
P		0.000	0.000	0.000	

注: “[△]”与治疗前比较, $P < 0.05$; “*”与对照组比较, $P < 0.05$ 。

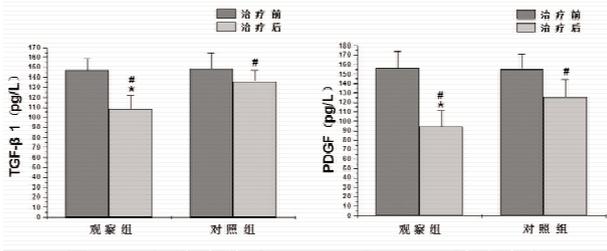


图 1 2 组治疗前后 TGF-β1 和 PDGF 浓度变化

注: “[△]”与治疗前比较, $P < 0.05$; “*”与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

肝脏细胞长期在乙型肝炎病毒作用下逐渐发生变性、坏死, 炎性反应细胞的长期浸润导致肝脏组织微循环系统受损, 此阶段逐渐产生 CEM 细胞, 并且随着炎性反应浸润程度加重 CEM 细胞数量逐渐增多, 导致其在肝脏组织堆积增加, 降解减少, 从而出现肝纤维化, 病情逐渐恶化最终出现肝硬化。中医学一直讲病理学检测视为诊断肝硬化及其评估疗效的金标准, 但是因其具有明显创伤性, 且取样过程存在一定程度误差, 因此其最终无法全面、广泛开展。随着分子生物学检测水平的不断发展, HA、PCⅢ及 LN 被视为反应肝硬化程度的准确指标, 且我们通过查阅大量文献可知有学者证实肝硬化程度越严重则 HA、PCⅢ及 LN 的升高的趋势越明显, 肝组织胶原

及 LN 合成减少, 胶原蛋白降解加速, 因此肝组织内胶原蛋白的沉积趋势受到抑制, 逆转肝纤维化^[4-6]。在本研究我们也证实上述现象, 随着干预措施的继续, HA、PCⅢ及 LN 逐渐下降, 这说明本研究治疗方法有效的延缓甚至逆转了肝纤维化。于此同时我们对传统肝功能指标 ALT、AST 及 TB 进行检测, 结果显示 ALT、AST 及 TB 与 HA、PCⅢ及 LN 具有相同趋势, 这也进一步说明了 HA、PCⅢ及 LN 的降低亦可体现肝功能的改善。

我们对结果进行统计分析后得知加用自拟清热祛湿健脾方的观察组患者不论在改善传统肝功能指标, 或者肝纤维化指标方面均明显于对照组, 这显示了此中药方有明显改善肝功能, 逆转肝纤维化的作用。中医学书籍尚无对肝硬化、肝纤维化的记载, 其属于“症瘕”“积聚”等范畴, 病机考虑与脾虚气弱关系密切, 脾气亏虚, 气血生化不足, 湿热疫毒乘虚内侵, 邪藏血分而不行, 肝瘀血虚, 久病累肾。因此脾气亏虚是肝硬化的核心原因, 而湿热疫毒则是诱发因素, 而瘀血内阻即是本质, 张仲景于《金匱要略》一书中指出: 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾。因此健脾益气活血化瘀是治疗肝硬化的主要治则。本研究使用中药方中茵陈、败酱草、垂盆草可清热祛湿, 白术、薏苡仁、茯苓共奏健脾化湿之功, 桃仁、红花有活血化瘀之功效, 半夏、厚朴、柴胡可发挥疏肝的目的, 党参有益气之功, 可达扶正以祛邪, 整方共奏扶正以祛邪, 攻补兼施, 肝脾共调, 软坚散结^[6-11]。我们再对作用机制进一步探讨时我们对 TGF-β1 及 PDGF 2 个指标进行检测, 结果发现随着干预的进行 2 组患者外周血 TGF-β1 及 PDGF 均有不同程度下降, 其中观察组下降的趋势更为明显, 这说明了治疗方法在改善肝功能、肝纤维化程度时同时有降低 TGF-β1 及 PDGF 的作用, TNF-α 即肿瘤坏死因子, 既往对其研究主要集中于抑制肿瘤细胞方面, 随着对 TNF-α 研究的深入, 研究人员发现 TNF-α 不仅与肿瘤的发生进展有关, 且参与机体多个炎性反应环节, 其通过介导多条信号通路广泛参与类风湿关节炎、炎症性肠病、动脉粥样硬化等疾病, 迄今为止, TNF-α 作为炎性反应核心因子的文献报道不胜枚举。TNF-α 由单核细胞、巨噬细胞或淋巴细胞分泌, 以激活不同跨膜受体, 磷酸化下游通路参与炎性反应, 因此降低其浓度被认为是抑制炎性反应的有效措施。PDGF 是血小板衍生生长因子是近年来逐渐受到关注的细胞因子, 正常状态下 PDGF 以 α 颗粒的形式存在于血小板中, 当肝脏细胞受到炎性反应

细胞浸润时,血小板以及激活的星状细胞可大量分泌 PDGF,与此同时 PDGF 可通过不同的方式反作用于星状细胞,使其发生增殖及迁移,从而诱发胶原的产生及堆积,最终加剧肝纤维化程度^[12-16]。本研究中我们发现中药方可降低 PDGF 的水平,说明随着 PDGF 浓度的下降,肝纤维化程度可逐渐改善。

综上所述,清热祛湿健脾方可明显改善慢性乙型肝炎早期肝硬化的病情,其作用机制可能与下调外周血 TNF- α 及 PDGF 浓度介导逆转肝纤维化进程有关,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,16(5):316-320.
- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(16):1-16.
- [3] 薛爱玲,胡益民,高宗玲. 病毒性肝炎病人血清肝纤维化标志检测及其意义[J]. 中国基层医药,2004,11(3):453-454.
- [4] 宋洋. 瞬时弹性成像对病毒性肝炎肝纤维化的诊断价值浅析[J]. 中国实验诊断学,2014,18(9):1520-1521.
- [5] 李兵顺,王继,刘金星,等. 联合检测血清 PCⅢ、HA、LN 对肝纤维化的诊断价值[J]. 中华传染病杂志,1998,16(2):85-87.
- [6] 左俊岭. 肝纤 1 号冲剂对慢性病毒性肝炎肝纤维化的临床疗效的影响[J]. 广州中医药大学学报,2005,22(4):259-262.

- [7] 刘翔,顾丰华,陈嘉,等. 鳖甲煎丸对 ConA 诱导小鼠肝炎和肝纤维化的治疗作用[J]. 中成药,2013,35(10):2088-2093.
- [8] 刘平. 发挥中西医结合思维优势进一步提高中医药抗肝纤维化的临床疗效[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(1):7-8.
- [9] 曹兴国,蔡莉静. 苦参素对慢性乙型肝炎病毒复制的抑制作用[J]. 中国生化药物杂志,2007,28(1):58-59.
- [10] 孟繁钦,吴宜艳,雷涛,等. 茵陈的药理作用及临床应用进展[J]. 牡丹江医学院学报,2009,30(1):48-49.
- [11] 孙瑞芳,刘立新. 丹参及其单体治疗肝纤维化的研究进展[J]. 中国药物与临床,2009,9(2):88-89.
- [12] 田甜. 扶正化瘀抗纤方对肝纤维化大鼠 TGF- β 1 及 PDGF 表达的影响研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2016.
- [13] 陈莲香,舒建昌. PDGF 与肝纤维化关系的研究新进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2011,20(1):575.
- [14] 张健珍,龙英姿,李穗芬,等. 慢性乙型肝炎血清 MMP-1 和 TIMP-1 与肝脏炎症及肝纤维化的相关性[J]. 中国实用内科杂志,2009,19(9):101-103.
- [15] 陈江,章荣华,吴蕙岭,等. 实验性肝纤维化形成和逆转过程中 MMP-2 及其抑制物 TIMP-2 表达的动态研究[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(10):2401-2406.
- [16] 蔡卫民,张彬彬,翁红雷,等. 八项肝纤维化血清标志物比较研究[J]. 中华肝脏病杂志,2004,12(4):219-222.

(2017-03-03 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1335 页)

- [14] 张康乐,郭艳幸. 中药外敷联合滑膜炎颗粒口服及功能锻炼对膝骨关节炎性滑膜炎临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2016,5(6):18-20.
- [15] Oliveira AM, Peccin MS, Silva KN, et al. Impact of exercise on the functional capacity and pain of patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial[J]. Rev Bras Reumatol,2012,52(6):876-882.
- [16] Bennell KL, Dobson F, Roos EM, et al. Influence of Biomechanical Characteristics on Pain and Function Outcomes From Exercise in Medial Knee Osteoarthritis and Varus Malalignment: Exploratory Analyses From a Randomized Controlled Trial[J]. Arthritis Care Res

(Hoboken),2015,67(9):1281-1288.

- [17] 付海燕,高汉义,张学玲,等. 膝骨性关节炎中医手法与功能锻炼后的生物力学分析[J]. 中国组织工程研究,2015,19(33):5351-5355.
- [18] 许文胜,张涛,陈永军,等. 功能锻炼结合药物关节腔内注射治疗膝骨关节炎分析[J]. 中国处方药,2016,14(4):111-112.
- [19] 刘蜀君,袁恭贵,程亚锋,等. 功能锻炼对膝关节骨性关节炎治疗的影响效果[J]. 世界临床医学,2016,10(22):156,159.
- [20] 赵燕. 膝关节功能锻炼护理对膝骨关节炎康复的影响[J]. 内蒙古中医药,2016,35(6):160.

(2017-05-02 收稿 责任编辑:张文婷)