

基于“肠-肝轴”肠道菌群调节观察当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效

刘礼剑¹ 杨成宁¹ 沈飞霞¹ 庞丽霞¹ 梁楚佳¹ 胡晓萍² 黄瑞² 谢胜¹ 韦金秀³

(1 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科, 南宁, 530023; 2 广西中医药大学研究生学院, 南宁, 530023;

3 柳州市中医院脾胃病科, 柳州, 545000)

摘要 目的:研究基于“肠-肝轴”肠道菌群调节观察当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效。方法:选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月广西中医药大学第一附属医院收治的肝硬化患者 50 例。根据不同治疗方式分为观察组 30 例,对照组 20 例,其中对照组患者予以常规西医治疗,观察组患者则在对照组的基础上加用当归芍药散治疗。2 组均连续治疗 1 个月。比较 2 组临床治疗疗效,Child-Pugh 分级情况,治疗前后肝功能指标水平变化情况以及治疗前肠道菌群变化情况。结果:观察组患者治疗总有效率为 86.67% (26/30),高于对照组的 60.00% (12/20),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者 Child-Pugh 分级为 A 级的人数占比为 60.00% (18/30),高于对照组的 30.00% (6/20),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者的 ALT 及 TBIL 水平分别为 (68.9 ± 13.2) U/L、 (49.3 ± 5.0) $\mu\text{mmol/L}$,均低于对照组的 (112.7 ± 13.5) U/L、 (61.4 ± 5.4) $\mu\text{mmol/L}$ ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者双歧杆菌水平高于对照组,而大肠杆菌水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:当归芍药散加味治疗肝硬化的主要作用机制可能与改善肠道菌群失调,修复肠道黏膜屏障以及减轻内毒素血症等有关。

关键词 肝硬化;当归芍药散;肠道菌群;肠-肝轴;临床疗效

Effect Observation on Modified Danggui Shaoyao San in Treating Liver Cirrhosis Based on “Intestine-Liver Axis”

Liu Lijian¹, Yang Chengning¹, Shen Feixia¹, Pang Lixia¹, Liang Chujia¹, Hu Xiaoping², Huang Rui², Xie Sheng¹, Wei Jinxiu³

(1 Spleen and Stomach Diseases Department, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guangxi 530023, China; 2 Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guangxi 530023, China;

3 Spleen and Stomach Diseases Department, Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangxi 545000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of modified Danggui Shaoyao San in the treatment of liver cirrhosis based on “Intestine-liver axis”. **Methods:** Selected fifty cases of patients with liver cirrhosis admitted in our hospital from March 2014 to March 2016. Then divided patients into observation group and control group, with 30 cases in control group and 20 cases in observation group. Routine western medicine was given the control group, and on the basis of that, the observation group of patients were also treated with Bangui Shaoyao San. Both groups were treated for 1 month. Compare the clinical curative effect, Child-Pugh, grading, liver function index before and after the treatment of the two groups, as well as the changes of the level and changes of intestinal flora before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group was 86.67% (26/30), higher than that of the control group 60.00% (12/20) ($P < 0.05$). After treatment, Child-Pugh A class in the observation group is 60.00% (18/30), higher than that of the control group 30.00% (6/20) ($P < 0.05$). After treatment, ALT and TBIL levels in the observation group are (68.9 ± 13.2) U/L, (49.3 ± 5.0) $\mu\text{mmol/L}$, lower than those of the control group (112.7 ± 13.5) U/L, (61.4 ± 5.4) $\mu\text{mmol/L}$ ($P < 0.05$). After treatment, bifidobacteria level of the observation group is higher than the control group, and e. coli level is lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The mechanism of Danggui Shaoyao San may be related to intestinal flora balance improvement, intestinal mucosal barrier restore and endotoxin reliefment.

Key Words Liver cirrhosis; Danggui Shaoyao san; Intestinal flora; Intestine-liver axis; Clinical curative effect

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.016

肝硬化是临床上较为常见的肝病之一,其主要是指一种或多种病因反复或长期作用在肝脏,从而

导致的慢性进行性弥漫性肝病^[1]。该病具有较高的发病率,且患者通常存在较多的并发症,给临床治疗

基金项目:广西医疗卫生适宜技术与开发项目(S201529)

作者简介:刘礼剑(1984.08—),男,硕士,主治医师,研究方向:消化肝胆,E-mail:sajf621150@163.com

通信作者:谢胜(1966.04—),男,硕士,主任医师,研究方向:消化肝胆,E-mail:286949715@qq.com

造成了极大的困难,患者预后较差^[2]。如不给予及时有效的治疗,随着病情不断发展甚至会引发肝癌的发生,严重影响患者生命健康安全。既往,临床上主要是采用西医方式进行治疗,但临床疗效并不十分理想,且会产生一定程度的不良反应。而随着近年来中医药在临床治疗中的应用日益广泛,中医治疗肝硬化开始被广泛关注^[3]。另有研究报道显示,肠道菌群失调是肝硬化发生、发展的重要机制之一^[4]。鉴于此,本文通过基于“肠-肝轴”肠道菌群调节观察当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效并进行分析,目的在于为探究当归芍药散加味治疗肝硬化的具体机制,从而为临床治疗提供参考依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月我院收治的肝硬化患者 50 例。根据不同治疗方式分为观察组 30 例,对照组 20 例。其中观察组男 17 例,女 13 例,年龄 34~67 岁,平均年龄(46.3±5.5)岁;病程 1~8 年,平均病程(4.3±1.4)年。对照组男 12 例,女 8 例,年龄 35~66 岁,平均年龄(46.2±5.4)岁;病程 2~8 年,平均病程(4.4±1.4)年。2 组患者在年龄、性别等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),存在可比性。所有患者均知情病签署了同意书,且经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准^[5] 1)所有患者均经病史、临床症状和体征以及影像学检查结果等确诊为肝硬化;2)不伴有其他系统严重疾病;3)治疗依从性较好;4)符合 2000 年全国传染病与寄生虫病学和肝病学术会议所制定的相关诊断标准。

1.3 治疗方法 其中对照组患者予以常规西医治疗,主要包括常规的维持水电解质平衡、防治并发症以及纠正低蛋白血症等治疗。观察组患者则在对照组的基础上予以当归芍药散加味治疗:其中基本方为当归、赤芍、生白芍、生白术各 20 g;川芎、泽泻以及生白术各 10 g;茯苓、制鳖甲、生牡蛎各 30 g。若患者为湿热郁结型则加茵陈 20 g 以及白花蛇舌草 20 g。2 组均连续治疗 1 个月。

1.4 观察指标 比较 2 组临床治疗疗效,Chid-Pugh 分级情况,治疗前后肝功能指标水平变化情况以及治疗前肠道菌群变化情况。

1.5 疗效判定标准^[6] 1)显效:治疗后患者临床症状、体征均显著改善,肝功能基本恢复正常;2)有效:治疗后患者临床症状、体征均有所好转,但不明显,肝功能无显著改善;3)无效:治疗后患者临床症状、

体征以及肝功能均无好转,甚至加重。总有效率 = 显效率 + 总有效率。其中 Child-Pugh 分级判定标准主要根据患者肝性脑病、腹水、胆红素、白蛋白以及凝血酶原时间 5 项指标进行^[7]:无肝性脑病记为 1 分,Ⅰ~Ⅱ肝性脑病记为 2 分,Ⅲ~Ⅳ期肝性脑病记为 3 分;无腹水记为 1 分,腹水易消退记为 2 分;腹水难消退记为 3 分;胆红素低于 34 μmol/L 记为 1 分,胆红素在 34~51 μmol/L 范围内记为 2 分,胆红素 >51 μmol/L 记为 3 分;白蛋白高于 35 g/L 记为 1 分,白蛋白在 28~35 g/L 记为 2 分,白蛋白低于 28 g/L 记为 3 分;凝血酶时间在 14 s 之内记为 1 分,凝血酶时间在 15~17 s 之间记为 2 分,凝血酶时间高于 18 s 记为 3 分。5 项总得分 5~8 分记为 A 级,9~11 分记为 B 级,11~15 分记为 C 级。肝功能指标主要包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)。肠道菌群主要包括双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌以及大肠杆菌等,测定方法如下:采集患者新鲜粪便进行菌群培养,被使用 VITEK-AMS 全自动微生物鉴定系统(美国梅里埃公司生产)进行菌群水平的测定^[6]。

1.6 统计学方法 针对本文涉及的数据使用 SPSS 20.0 软件实施检测,对于计数资料予以 χ^2 检验,对于计量资料,通过平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,实施 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组患者治疗总有效率为 86.67%(26/30),高于对照组的 60.00%(12/20),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=30$)	12(40.00)	14(46.67)	4(13.33)	26(86.67)
对照组($n=20$)	6(30.00)	6(30.00)	8(40.00)	12(60.00)
χ^2	0.521	1.389	4.678	4.678
P	0.470	0.239	0.031	0.031

2.2 治疗后 2 组患者的 Chid-Pugh 分级情况比较 治疗后观察组患者 Chid-Pugh 分级为 A 级的人数占比为 60.00%(18/30),高于对照组的 30.00%(6/30),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后 2 组患者的 Chid-Pugh 分级情况比较[例(%)]

组别	A 级	B 级	C 级
观察组($n=30$)	18(60.00)	11(36.67)	1(3.33)
对照组($n=20$)	6(30.00)	11(55.00)	3(15.00)
χ^2	4.327	1.637	2.219
P	0.038	0.201	0.136

2.3 治疗前后 2 组患者各项肝功能指标变化情况比较 治疗后观察组患者的 ALT 及 TBIL 水平分别为 (68.9 ± 13.2) U/L、(49.3 ± 5.0) μmmol/L, 均低于对照组的 (112.7 ± 13.5) U/L、(61.4 ± 5.4) μmmol/L (均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后各项肝功能指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmmol/L)
观察组($n = 30$)			
治疗前	193.5 ± 15.4	162.3 ± 13.6	75.5 ± 5.2
治疗后	68.9 ± 13.2	56.5 ± 13.2	49.3 ± 5.0
对照组($n = 20$)			
治疗前	192.4 ± 15.2	160.8 ± 13.8	75.8 ± 5.5
治疗后	112.7 ± 13.5	62.3 ± 13.4	61.4 ± 5.4
t	11.391	1.513	8.120
P	0.000	0.137	0.000

2.4 治疗前后 2 组患者肠道菌群变化情况比较 治疗后观察组患者双歧杆菌水平高于对照组, 而大肠杆菌水平低于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后患者肠道菌群变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠球菌	大肠杆菌
观察组($n = 30$)				
治疗前	7.6 ± 4.3	9.1 ± 1.2	6.9 ± 1.6	8.1 ± 1.5
治疗后	10.0 ± 2.9	9.4 ± 1.2	7.2 ± 1.8	7.3 ± 1.4
对照组($n = 20$)				
治疗前	7.6 ± 4.5	9.2 ± 1.2	6.8 ± 1.7	8.1 ± 1.6
治疗后	7.4 ± 3.2	9.3 ± 1.3	7.4 ± 1.6	8.5 ± 1.5
t	2.692	0.253	0.371	2.616
P	0.011	0.802	0.712	0.000

3 讨论

中医认为:肝硬化属于“鼓胀”“黄疸”范畴,其主要发病机理为肝、肾、脾功能失调,致使气滞、水饮与血瘀互结并停于腹中,本虚标实,虚实错杂^[9-10]。因此临床上的主要治疗目标位益气养阴、活血化瘀。有研究报道显示,肝硬化会导致患者的肝脏功能发生障碍,同时降低机体抵抗力以及肝细胞解毒功能,并形成门静高压,进一步使得肠-肝屏障遭受损害,而当肠道内的菌群出现失调时,其中有害阴性杆菌会大量繁殖、裂解,并分泌大量的内毒素,绕过肝脏直接在人体循环中发挥作用,最终诱发多种细菌感染、脓毒血症以及内毒素血症等疾病^[11-12]。而长期反复的肠道菌群失调会使得内毒素水平升高,从而对肝脏造成更大的损伤,进一步加剧了肝功能障碍、门静高压症以及肝肾综合征等情况的发生,最终对患者的预后产生不利影响^[13-14]。另有研究报道表

明^[15-16]:肝功能障碍和肠道菌群失调存在密切相关。当肝脏遭受损害后,由于其合成功能的减退,从而导致了补体生成不足,进一步降低了补体的免疫调节功能,无法对来自门静脉以及体循环中的细菌及其代谢产物进行有效的清除,最终导致了细菌易位以及内毒素血症的发生。因此,有研究学者认为肝脏病变可能会对肠-肝轴平衡产生破坏,进一步导致肠道菌群失调,从而致使肝功能损害的加剧。

本文通过研究,结果发现:观察组患者治疗总效率为 86.67% (26/30), 高于对照组的 60.00% (12/20), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这表明了当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效显著。其中主要原因在于:当归、赤芍以及川芎具有活血化瘀、柔肝养血的功效,不但可有效减轻肝细胞的变性坏死,同时可改善微循环,降低门静脉压,此外,对成纤维细胞增殖具有一定的抑制作用,从而有效防止肝纤维化,有利于肝细胞的再生。其中姚瑶等人的研究报道显示^[17], 赤芍可通过诱导肝细胞色素 P-450 抗脂质过氧化物形成,从而达到解毒保肝的功效。此外,Child-Pugh 分级由于计算简便,目前被广泛应用于临床上对肝硬化患者的病情预后的评估。而本文结果显示:治疗后观察组患者 Child-Pugh 分级为 A 级的人数占比为 60.00% (18/30), 高于对照组的 30.00% (6/30), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明了当归芍药散加味治疗肝硬化可有效改善患者预后。另外,治疗后观察组患者的 ALT 及 TBIL 水平均显著低于对照组。这提示了当归芍药散加味治疗肝硬化可显著改善患者的肝功能。分析原因,我们认为茯苓具有健脾利湿的作用,且能有效调节网状内皮系统免疫功能,从而达到保肝的功效^[18]。本文结果还显示了治疗后观察组患者双歧杆菌水平高于对照组,而大肠杆菌水平低于对照组,差异均有统计学意义。这说明了当归芍药散加味治疗肝硬化的主要机制可能是通过调节肠道菌群失衡实现。国内外也有不少研究报道表明了肝硬化的发病机制主要和肠道菌群失调以及内毒素血症等存在密切相关^[19-20]。因此,作者推测当归芍药散加味治疗肝硬化的主要作用机制可能是通过改善肠道菌群失调,修复肠道黏膜屏障以及改善内毒素血症等多个方面有关。

综上所述,当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效显著,可有效促进患者的肝功能恢复,其作用机制可能在于改善肠道菌群失调以及修复肠道黏膜屏障等。

参考文献

- [1] Stine JG, Wynter JA, Niccum B, et al. Reply to “HbA1c levels as a parameter of glycemic control in patients with liver cirrhosis”[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(3):471-472.
- [2] 刘瑶, 吴同玉. 中医治疗乙型肝炎肝硬化的研究近况[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(6):823-825.
- [3] 刘岩, 冯艳霞, 王汉伟, 等. 肠道益生菌联合奥曲肽预防肝硬化食管静脉曲张初次出血的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(3):286-287.
- [4] 陈萌萌, 郑吉顺, 刘艳艳, 等. 慢性乙型肝炎以及肝硬化患者肠道微生物研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(5):648-652.
- [5] 侯淑娅. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化 30 例临床研究[J]. 临床研究, 2016, 24(12):173-174.
- [6] 石勇明, 周祖模, 陈林, 等. 肝硬化患者益生菌干预效果及肠道菌群变化分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(3):297-301.
- [7] Lai CC, Ho CH, Cheng KC, et al. Effect of liver cirrhosis on long-term outcomes after acute respiratory failure: A population-based study[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(12):2201-2208.
- [8] 刘勇, 许筱伦, 仇永亮, 等. 心理护理干预对肝硬化患者自我疾病感知及生活质量的影响[J]. 中国现代医生, 2016, 54(23):145-148.
- [9] 杨振林, 袁浦军. 乙型肝炎肝硬化患者应用中西医结合治疗的临床疗效[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(2):330-332.
- [10] 刘卫东. 中医治疗肝硬化腹水临床体会[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(2):156-157.
- [11] 马振增, 陆伦根. 肝硬化和微生态失调: 下一代测序的新见解[J]. 肝脏, 2016, 21(6):501-502.
- [12] 徐元红, 宋传芳, 周志坚, 等. 粪菌移植治疗肝硬化合并细菌性自发性腹膜炎的临床疗效[J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(1):56-57.
- [13] 张要栋, 徐尧江. 中西医结合对重型慢性乙型肝炎肠道菌群和血浆内毒素的影响[J]. 山西中医, 2016, 32(9):23-25.
- [14] 陈斌, 徐嘉蔚, 彭杰, 等. 基于逍遥散及其拆方研究“肝病实脾法”对肝纤维化大鼠肠道菌群的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4):657-662.
- [15] 王慧, 李静, 李锦绣, 等. 双歧杆菌四联活菌片对肝硬化患者肠道菌群、血浆内毒素及肝功能的影响[J]. 临床医学, 2017, 37(2):76-78.
- [16] 周永健. 肠道微生态与肝硬化[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(2):139-142.
- [17] 姚瑶, 王成业, 岳晓莉, 等. 当归芍药散及其拆方对肝硬化腹水大鼠电解质的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(2):56-59.
- [18] 王成业, 许钊, 王满媛, 等. 当归芍药散对肝硬化腹水大鼠的干预作用研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6):871-874.
- [19] 陈曦. 肝硬化患者肠道菌群的特征及药物治疗观察[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(6):4-5.
- [20] 周业敏, 王健. 肠道菌群在肝硬化中的作用[J]. 实用临床医学, 2016, 17(1):89-91.
- (2017-05-09 收稿 责任编辑: 张文婷)
- (上接第 1788 页)
- [2] 杨梅, 杨艳娥. 顺尔宁联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2014, 11(3):50-51, 60.
- [3] 陈岚榕, 吴灵敏, 叶艺茹, 等. 陈辉清主任治疗小儿慢性咳嗽经验拾萃[J]. 世界中医药, 2015, 8(7):1030-1033.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2):104-107.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则: 试行[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:54.
- [6] 薛钧. 中医辨证规范与疗效评价的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2008.
- [7] 傅丹, 旷寿金, 贺亮, 等. IL-21、MMP-2 与 TIMP-1 在哮喘小鼠气道及肺组织中的表达及布地奈德干预后的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2013, 10(4):44-48.
- [8] 董逸翔, 陈华. 俞景茂教授治疗小儿慢性咳嗽经验探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 13(2):147-149.
- [9] 韩桂玲, 屈毓敏, 王辛秋, 等. 基于数据挖掘的晁恩祥教授治疗慢性咳嗽临床观察[J]. 世界中医药, 2015, 10(10):1555-1558.
- [10] 李华, 李颀. 中西医结合治疗小儿慢性咳嗽的临床研究[J]. 河北医学, 2015, 29(12):1965-1967.
- [11] 智克, 陈光明. 黄芩止嗽饮治疗小儿肺脾气虚型慢性咳嗽 30 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(2):42-44.
- (2017-07-10 收稿 责任编辑: 徐颖)