

鳖甲煎丸对慢性乙型肝炎早期肝硬化患者肿瘤坏死因子- α 和基质金属蛋白酶-2 的影响

徐玉玲¹ 罗宏伟² 丁 沛²

(1 郑州市中医院消化内科, 郑州, 450000; 2 郑州中医院肝胆外科, 郑州, 450000)

摘要 目的: 观察鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化的临床疗效及其对肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和基质金属蛋白酶-2(Matrix Metalloproteinase-2, MMP-2)的影响。方法: 将 80 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 40 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鳖甲煎丸, 2 组均接受为期 12 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 TNF- α 和 MMP-2 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 TNF- α 和 MMP-2 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: 鳖甲煎丸可明显改善慢性乙型肝炎早期肝硬化患者病情, 其作用机制可能与下调外周血清 TNF- α 和 MMP-2 水平有关。

关键词 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 鳖甲煎丸; 肿瘤坏死因子; 基质金属蛋白酶-2

Influence of Turtle Carapace Decoction Pill on Chronic Hepatitis B Patients with Earlier Period Cirrhosis on TNF- α and MMP-2

Xu Yuling¹, Luo Hongwei², Ding Pei²

(1 Digestive Internal Medicine, Zhengzhou Hospital of traditional Chinese medicine, Zhengzhou 45000, China;

2 Hepatobiliary Department, Zhengzhou Hospital of traditional Chinese medicine, Zhengzhou 45000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative of Turtle Carapace Decoction Pill on chronic hepatitis B patients with earlier period cirrhosis, and on TNF- α and MMP-2. **Methods:** A total of 80 chronic hepatitis B patients with earlier period cirrhosis from November 2013 to December 2015 in our hospital were studied, and they were randomly divided into the control group (40 cases) and the study group (40 cases). Both of the two groups received polyene phosphatidylcholine capsule to improve liver function, and entecavir antiviral treatment. The study group was treated with Turtle Carapace Decoction Pill based on the treatment of the control group, and then two groups of patients after 12 weeks' treatment regarding liver function, liver fibrosis indexes, color doppler ultrasound of liver, and the concentration changes of peripheral blood T TNF- α and MMP-2 were compared. **Results:** 1) The liver function, liver fibrosis indexes and color doppler ultrasound results of both two groups were better after the treatment, and the study group received better results compared with the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); 2) The TNF- α and MMP-2 levels in peripheral blood decreased in the two groups after treatment, the downtrend of study group was obvious than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Turtle Carapace Decoction Pill can obviously improve the health condition of early cirrhosis of chronic hepatitis B patients, and the mechanism may be related to decreased TNF- α and MMP-2 levels in peripheral blood.

Key Words Turtle Carapace Decoction Pill; Chronic hepatitis B; Cirrhosis; TNF- α and MMP-2

中图分类号: R289.5; R575 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.023

不同病因持续慢性刺激肝脏细胞, 导致其逐渐变性、坏死、结节性再生或弥漫性纤维化, 最终出现肝小叶结构破坏和假小叶形成而出现肝硬化, 肝硬化是多种慢性肝脏疾病的共同最终结局^[1]。在一定治疗措施干预下早期肝硬化可一定程度被逆转, 我

们多年临床经验证实鳖甲煎丸对慢性乙型肝炎早期肝硬化病情有理想改善作用, 但其作用机制目前尚无统一论。肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和基质金属蛋白酶-2(Matrix Metalloproteinase-2, MMP-2)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。本研究采用鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化,并进行一系列观察研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取于2013年11月至2015年12月前来我院肝胆科门诊及住院部就诊,经确诊为慢性乙型肝炎早期肝硬化患者共80例。通过抽取随机数字法分为观察和对照组,每组40例,其中观察组女17例,男23例;年龄48~72岁,平均年龄(57.5±15.6)岁;病程6~18年,平均病程(14.1±2.7)年;对照组女18例,男22例;年龄49~73岁,平均年龄(57.7±14.5)岁;病程7~17年,平均病程(14.8±2.1)年。2组患者在年龄、性别、病程等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 患者入组患者诊断均符合2011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早期肝硬化的诊断^[2]。

1.3 纳入标准 1)符合1.2者;2)HBV-DNA(+),HbeAg(+),肝功能Child-Pugh分级为A级或者B级。

1.4 排除标准 1)入组前半年内使用过抗病毒或者免疫调节类药物者;2)有腹水、肝性脑病等严重并发症者;3)非乙型肝炎相关性肝硬化者;4)不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中配合差者。2)患者自行退出本研究。3)出现严重并发症或并发症者。4)虽然完成试验,但服药量不在应服量的80%~120%范围内;5)泄盲或紧急揭盲者。

1.6 治疗方法 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)制药有限公司生产,国药准字H20059010)456 mg/次,2次/d,改善肝功能、恩替卡韦(福建广生堂药业股份有限公司生产,国药准字H20110172)0.5 mg/次,1抗病毒治疗,观察组在对照组治疗方案基础上加用鳖甲煎丸(国药集团中联药业有限公司生产,国药准字Z42020772),3 g/次,2次/d。2组均接受为期12周的治疗疗程。

1.7 观察指标 采用放免法对2组患者治疗前后肝功能进行检测,主要检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TB)水平。检测肝纤维化指标,主要检测血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及层黏蛋白(LN)。最后

利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测2组患者治疗前后外周血TNF-α和MMP-2的浓度变化。所有试剂盒均购自广州达安生物技术有限公司,操作步骤均严格参照说明书进行。

1.8 疗效判定标准 根据2组治疗前后肝功能指标、肝纤维化指标以及外周血TNF-α和MMP-2的浓度进行治疗措施疗效判断。

1.9 统计学方法 运用统计软件SPSS 16.0进行数据分析,计数资料采用非参数 χ^2 检验,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料以率表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后肝功能相关指标比较 经过12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,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组治疗前后肝功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	ALT(U/L)	TB(μmol/L)
观察组($n=40$)			
治疗前	155.42±31.33	128.42±29.53	95.44±21.32
治疗后	49.25±23.15*	46.12±11.23*	39.11±13.67*
对照组($n=40$)			
治疗前	155.53±31.24	127.21±32.35	98.25±20.22
治疗后	73.18±33.21	66.06±23.19	62.51±18.93

注:与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

2.2 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($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HA(μg/L)	PCⅢ(μg/L)	LN(μg/L)
观察组($n=40$)			
治疗前	274.56±62.34	225.23±48.19	193.23±41.52
治疗后	102.25±25.13*	103.12±21.23*	99.23±22.23*
对照组($n=40$)			
治疗前	280.34±63.11	231.12±45.98	201.25±43.73
治疗后	158.23±42.26	166.06±23.19	146.53±38.03

注:与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

2.3 血清TNF-α和MMP-2浓度比较 经过为期12周治疗后2组患者外周血TNF-α和MMP-2浓度均下降,观察组下降更明显。对照组TNF-α治疗后(35.92±11.20)μg/L对治疗前(48.42±16.23)μg/L($P=0.03$);观察组TNF-α:治疗后(28.52±3.98)μg/L对治疗前(47.35±17.63)μg/L($P=0.02$)。2组治疗后比较,差异有统计学意义($P=0.01$)。对照组MMP-2:治疗后(25.23±9.43)μg/L

对治疗前(55.39 ± 16.24) $\mu\text{g/L}$ ($P = 0.03$); 观察组 MMP-2: 治疗后(14.62 ± 6.22) $\mu\text{g/L}$ 对治疗前(56.52 ± 17.11) $\mu\text{g/L}$ ($P = 0.03$)。2 组治疗后比较, 差异有统计学意义($P = 0.02$)。

3 讨论

乙型肝炎病毒长期作用于肝细胞后逐渐使之变性、坏死, 随着炎症反应细胞的浸润, 肝组织微循环受破坏, CEM 细胞生成数量逐渐增多, 降解减少, 导致 CEM 细胞在肝组织中过多堆积后出现肝纤维化, 随着纤维化日益严重最终导致肝硬化。医学传统观点认为病理学检测是诊断肝硬化的金标准, 但是由于其具有明显的创伤性, 且取样过程中存在误差, 因此其最终无法全面、广泛开展。随着肝硬化研究的逐渐深入, 多数学者认为 HA、PCⅢ及 LN 可准确反映肝纤维化程度, 有学者已证实上述各指标的浓度高低与肝纤维化程度具有显著正相关。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]。因此本研究将 HA、PCⅢ及 LN 设为检测患者肝纤维化程度的临床观察指标, 结果显示患者接受为期 12 周的治疗后 HA、PCⅢ及 LN 水平均有所下降, 这说明干预措施理想的逆转了肝纤维化过程。于此同时我们对传统肝功能指标指标进行检测, 结果显示 2 组患者 ALT、AST 及 TB 亦有改善, 这说明 2 组治疗方法均改善了肝功能。

在数据统计分析后我们发现, 接受鳖甲煎丸患者不论在改善肝功能方面还是逆转肝纤维化方面均较对照组显著, 这说明鳖甲煎丸可明显改善乙型肝炎患者肝硬化的病情。中医学并无肝硬化这一说法, 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《金贵要略》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。鳖甲煎^[7-8]丸源自《金贵要略》, 其主要由鳖甲、桃仁、赤芍、大黄、人参、白芍、半夏、厚朴、柴胡等组合而成, 扶正以祛邪, 攻补兼施, 肝脾共调, 软坚散结。现代药理学通过检测手段亦发现该药方具有抑制胶原蛋白合成的作用, 可改善肝组织的微循环^[9-12]。我们在对鳖甲煎丸作用机理的进一步研究中发现, 观察组鳖甲煎丸可进一步下调患者外周血 TNF- α 和 MMP-2 的浓度,

TNF- α 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, 且参与机体多个炎症反应环节, 其通过介导多条信号通路广泛参与类风湿关节炎、炎症肠病、动脉粥样硬化等疾病, 迄今为止, TNF- α 作为炎症反应核心因子的报道不胜枚举^[13-14]。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症反应, 因此降低其浓度被认为是抑制炎症反应的有效措施。MMP^[15-16]是细胞外基质的主要调节酶系统, 其中 MMP-2 是降解胶原类的特异性蛋白因子, 其浓度的高低直接影响肝纤维化程度, 因此有研究人员将 MMP-2 视为慢性肝脏疾病的标志, MMP-2 可明显降解 I、IV、V3 型胶原、纤维连接蛋白等效应, 而肝纤维化的主要病理过程即细胞外基质在肝脏组织内的过度沉淀, 其中 I 型胶原的含量增加最明显, 且肝纤维化是细胞外基质生成及降解的动态平衡被破坏的结果, 而近年来, 越来越多的研究表明, 此类失衡与 MMPs 家族病理性表达关系密切。因此有学者认为随着 MMP-2 浓度的下降, 肝纤维化程度可逐渐改善, 而本研究数据结果亦证实了上述观点。

综上所述, 鳖甲煎丸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 MMP-2 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] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 9(1): 13-24.
- [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 I 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] 徐礼通, 杨平. 鳖甲煎丸对慢性乙型肝炎早期肝硬化患者血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(1): 13-15.

(下接第 2083 页)

好疗效^[4-8]。在研究中我们发现,观察组治疗 1 疗程后比较对照组疼痛改善更优,但 3 个月复查,观察组腰腿痛缓解明显优于对照组,且优良率较高,这对患者的治疗效果满意度具有意义,2 组整体总有效率均较高,说明 2 组对本病均具有治疗效果。相较手术,对于腰痛病即腰椎间盘突出症的保守治疗更被青睐,无论从患者经济负担及治疗效果,观察组患者均表达出满意态度,对本研究均有一定指导意义。对比疗效,对于轻中度 LDH 患者,保守治疗的远期疗效更佳^[9-11],这点在本研究具有数据支持。本研究仅以外部磁共振热治疗仪进行治疗,相关报道显示,推拿合用身痛逐瘀汤治疗急性腰椎间盘突出症效果较好^[12-14],我们将在后续的研究方案中进一步探究。

应用身痛逐瘀汤联合磁振热治疗血瘀气滞型腰痛病^[15],治疗后随访,观察组腰腿痛疼痛评分显著优于对照组,长期优良率方面观察组明显高于对照组。总之,应用内外兼治法治疗血瘀气滞型腰痛病具有较好的远期临床疗效,值得广泛应用及临床推广。

参考文献

- [1] 黄娜. 针灸联合牵引治疗腰椎间盘突出症的疗效探讨[J]. 系统医学,2016,1(4):58-59,63.
- [2] 罗亚,陈立. 近 6 年单纯针刺治疗腰椎间盘突出症的研究概况[J]. 湖南中医杂志,2016,32(5):209-211.
- [3] 董刚. 膀胱经留针拔罐治疗季节受风致腰痛 50 例疗效观察[J].

世界中西医结合杂志,2014,9(12):1312-1314.

- [4] 乐章. 针灸 + 身痛逐瘀汤 + 神灯照射治疗腰椎间盘突出随机平行研究[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(11):131-132.
- [5] 张国忠,唐可,何冀川. 微创联合针刀松解术治疗椎间盘源性下腰痛疗效分析[J]. 中国医药,2013,8(6):821-823.
- [6] 苗戍燕. 温针联合磁振热治疗膝关节骨性关节炎疗效分析[J]. 中医药信息,2014,31(4):137-138.
- [7] 汤风平. 腰椎间盘突出症诊治中的问题探讨[J]. 中国疗养医学,2016,25(5):554-556.
- [8] 于娟,丁汉荣. 身痛逐瘀汤加减治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 现代实用医学,2016,28(4):512-513.
- [9] 喻秋萍,唐萌芽,王峥峰,等. 身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症的系统评价[J]. 中医正骨,2016,28(6):24-27.
- [10] 张凤英. 多种物理因子联合治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志,2011,28(4):424-425.
- [11] 陆海鹏. 椎间盘突出症非手术治疗研究进展[J]. 中国药业,2013,22(24):95-96.
- [12] 宋云娟. 身痛逐瘀汤配合针灸治疗腰椎间盘突出症 46 例[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(12):34-35.
- [13] 李涛. 身痛逐瘀汤治疗风湿性关节炎的临床研究[J]. 医药论坛杂志,2014,35(10):174-175.
- [14] 衷诚,万小强,肖华中. 手法加身痛逐瘀汤治疗急性期腰椎间盘突出症 380 例临床体会[J]. 中国实用医药,2015,10(24):165-166.
- [15] 都芳涛,郑建红,于德国,等. 复方南星止痛膏外敷配合经皮激光椎间盘减压术治疗椎间盘源性腰痛的临床效果[J]. 中国医药,2014,9(1):100-103.

(2017-04-12 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2079 页)

- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 慧杰,褚瑞海. 基质金属蛋白酶抑制剂-1 与慢性乙型肝炎肝纤维化发生发展的相关性分析[J]. 辽宁医学院学报,2013,34

(6):14-16.

- [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,2007,27(19):1520-1522.
- [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.

(2016-11-17 收稿 责任编辑:杨觉雄)