

丹鸡活血汤辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 对患者肝功能及血清炎性反应介质的影响

申广文 刘 颖 李 强 郑华飞

(河北省邯郸市传染病医院, 邯郸, 056002)

摘要 目的:探讨丹鸡活血汤辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化对患者肝功能及血清炎性反应介质的影响。方法:选取2015年3月至2017年3月邯郸市传染病医院收治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者160例,随机分为观察组与对照组,每组80例。对照组采用常规护肝治疗,观察组在对照组的基础上给予丹鸡活血汤治疗,3个月为1个疗程,2组均连续治疗2个疗程。比较2组治疗前后中医证候积分、肝功能指标、肝纤维化指标及血清炎性反应介质变化。结果:与治疗前比较,治疗后2组肝部不适或疼痛、舌质暗红、面色晦暗、食欲衰退与乏力等主要中医证候积分均显著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸转氨酶(AST)均显著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);白蛋白(ALB)显著升高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及观察组丙二醛(MDA)水平均显著下降($P < 0.05$),且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$)。结论:丹鸡活血汤辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可有效改善患者临床症状,改善其肝功能的同时抑制肝纤维化进展,其作用机制可能与其降低炎性反应介质水平有关。

关键词 慢性乙型肝炎;肝纤维化;丹鸡活血汤;肝功能;炎性反应介质

Effects of Adjuvant Therapy with Danji Huoxue Decoction on Liver Function and Serum Inflammatory Factors in Patients with Chronic Hepatitis B Liver Fibrosis

Shen Guangwen, Liu Ying, Li Qiang, Zheng Huafei

(Handan Hospital of Infectious Disease, Handan 056002, China)

Abstract Objective: To explore the effects of adjuvant therapy with Danji Huoxue Decoction on liver function and serum inflammatory factors in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis. **Methods:** A total of 160 patients with chronic hepatitis B liver fibrosis treated in Handan Hospital of Infectious Disease from March 2015 to March 2017 were selected and randomly divided into observation group and control group, with 80 cases in each group. Control group was treated with routine liver protection while observation group was treated with Danji Huoxue Decoction on the basis of the same treatment. Both groups were continuously treated for 2 courses (3 months as a course). The changes of Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes scores, liver function index, liver fibrosis index and serum inflammatory factor level in both groups were compared before and after treatment. **Results:** Compared with before treatment, the scores of major TCM syndromes such as liver discomfort or pain, dark red tongue, dark complexion, loss of appetite and fatigue of both groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.01$), and observation group decreased more significantly than control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with before treatment, the serum ALT, TBILN, AST levels decreased significantly in both groups after treatment ($P < 0.01$), and the levels of observation group decreased more significantly than control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). ALB levels increased significantly ($P < 0.01$), and observation group increased more significantly than control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with before treatment, the serum HA, LN, PC-Ⅲ, Ⅳ-C, MMP-1, IL-6, TNF- α of both groups and the MDA level of observation group were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the levels of MDA in the observation group significantly decreased after treatment. The observation group decreased more significantly than control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** The adjuvant therapy with Danji Huoxue Decoction in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis can effectively improve the clinical symptoms, improve the liver function and inhibit the progress of liver fibrosis. Its mechanism may be related to the reduction of inflammatory factors level.

Key Words Chronic hepatitis B liver fibrosis; Danji Huoxue Decoction; Liver function; Inflammatory factor

中图分类号: R289.5; R512.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.011

目前我国慢性乙型肝炎病毒携带者高达 3 000 万人,且随着病情的发展,患者发生肝纤维化比例较高,这是由肝脏受到损伤后激发的愈合反应所致,因此如何阻止或逆转肝纤维化成为临床治疗的关键^[1]。目前西医在抗乙型肝炎肝纤维化方面侧重于抗病毒治疗,如干扰素、拉米呋定等,虽取得一定疗效,但也有报道称其可造成 HBeAg/抗 HBe 血清转换率低;此外单纯的抗病毒治疗虽可有效清除病毒,但未能完全治愈疾病^[2-3]。中医辨证看待慢性乙型肝炎,认为该病主要由血瘀所致,湿热肝郁、脾虚阴虚等皆为其致病之机,故常采用活血化瘀类方剂进行治疗,在改善患者肝细胞炎性反应程度与阻止肝纤维化方面具有独到优势^[4]。本研究探讨丹鸡活血汤辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化对患者肝功能及血清炎性反应介质的影响。现将报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月本院接受的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 160 例。随机分为观察组与对照组,每组 80 例。观察组中男 45 例,女 35 例;年龄 22 ~ 64 岁,平均年龄(35.08 ± 10.27)岁。对照组中男 47 例,女 33 例;年龄 22 ~ 65 岁,平均年龄(35.14 ± 10.08)岁。2 组间年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得我院医学伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 西医诊断参照 2000 年全国传染病与寄生虫学术会议(西安)修订的病毒性肝炎防治方案中的相关标准^[5],中医诊断参照《中医肝病诊疗常规》^[6]中相关标准,辨证分型为血瘀正虚型。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准,且经检测血清中 HBsAg、HBeAg、HBeAb 均呈阳性,HBV DNA > 105 拷贝/mL 者;近 6 个月未使用免疫调节药物、抗病毒药物或其他影响疗效判定药物者;伴有肝部不适或疼痛、舌质暗红、面色晦暗、食欲衰退与乏力等症状;自愿加入研究并签署知情同意书等。

1.4 排除标准 合并自身免疫性肝病、酒精性肝病、肝性脑病、消化道出血及恶性肿瘤者;伴有精神疾病或意识障碍者;妊娠或哺乳期妇女等。

1.5 治疗方法 对照组采用常规护肝、抗病毒治疗,包括静脉滴注葡萄糖酸钠(珠海经济特区生物化学制药厂,国药准字 H20050873),0.26 g/支,口服护肝片(广东省惠州市中药厂有限公司,国药准字 Z44021877),0.35 g/片,维生素 C 片(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字 H21020713)与恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字

H20052237)等。

观察组在对照组的基础上给予丹鸡活血汤治疗,取黄芪 30 g,鸡血藤、鳖甲各 25 g,党参、丹参、各 20 g,柴胡、白芍、赤芍、郁金、香附各 15 g,上述中药以水煎煮浓缩至 300 mL,1 剂/d,每天早晚分 2 次温服,3 个月为 1 个疗程,2 组均连续治疗 2 个疗程。

1.6 观察指标 评估 2 组治疗前后主要中医证候积分,丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸转氨酶(AST)及白蛋白(ALB)等;透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C);基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。

1.7 疗效判定标准 1)依据《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[7]评估 2 组治疗前后主要中医证候积分,包括肝部不适或疼痛、舌质暗红、面色晦暗、食欲衰退与乏力等,按症状严重程度分为无、轻、中、重 4 个等级,分别计为 0-3 分;2)分别于治疗前后采集 2 组空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心分离血清后,用自动生化仪检测其肝功能指标,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸转氨酶(AST)及白蛋白(ALB)等;3)用放射免疫法检测其血清中肝纤维化指标,包括透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)等;4)用酶联免疫吸附法检测其血清炎性反应介质水平,包括基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,丙二醛(MDA)采用硫代巴比妥酸法检测。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组中医证候积分比较 与治疗前比较,治疗后 2 组肝部不适或疼痛、舌质暗红、面色晦暗、食欲衰退与乏力等主要中医证候积分均显著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组肝功能比较 与治疗前比较,治疗后 2 组血清 ALT、TBIL、AST 均显著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);ALB 显著升高($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组肝纤维化比较 与治疗前比较,治疗后 2 组血清 HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 均显著下降,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	肝部不适或疼痛	舌质暗红	面色晦暗	食欲衰退	乏力
观察组($n=80$)					
治疗前	2.28 ± 0.40	2.03 ± 0.68	1.98 ± 0.53	2.64 ± 0.21	2.06 ± 0.54
治疗后	0.62 ± 0.04 * [△]	0.65 ± 0.30 * [△]	1.04 ± 0.07 * [△]	0.82 ± 0.05 * [△]	1.32 ± 0.45 * [△]
对照组($n=80$)					
治疗前	2.32 ± 0.45	2.07 ± 0.71	2.01 ± 0.47	2.71 ± 0.24	2.11 ± 0.69
治疗后	1.07 ± 0.25 *	1.52 ± 0.41 *	1.15 ± 0.41 *	1.84 ± 0.06 *	1.48 ± 0.34 *

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 2 2 组肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)
观察组($n=80$)				
治疗前	161.75 ± 30.47	54.70 ± 9.82	154.78 ± 42.95	32.17 ± 3.55
治疗后	64.62 ± 10.87 * [△]	21.43 ± 6.75 * [△]	64.50 ± 10.07 * [△]	38.22 ± 4.70 * [△]
对照组($n=80$)				
治疗前	157.89 ± 29.60	54.64 ± 8.87	153.82 ± 41.88	32.23 ± 3.64
治疗后	93.40 ± 10.05 *	31.17 ± 7.05 *	81.65 ± 10.10 *	36.72 ± 2.55 *

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 3 2 组肝纤维化比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	HA	LN	PC-Ⅲ	Ⅳ-C
观察组($n=80$)				
治疗前	187.52 ± 40.20	177.45 ± 47.28	195.07 ± 58.46	169.13 ± 50.15
治疗后	109.40 ± 32.92 * [△]	91.03 ± 3.65 * [△]	119.70 ± 45.41 * [△]	90.77 ± 38.19 * [△]
对照组($n=80$)				
治疗前	186.61 ± 39.60	176.98 ± 46.21	194.10 ± 60.12	170.15 ± 49.13
治疗后	148.57 ± 35.84 *	120.02 ± 39.55 *	153.83 ± 40.06 *	118.81 ± 37.20 *

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 4 2 组血清炎症反应介质比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-1(g/L)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	MDA(mmol/mL)
观察组($n=80$)				
治疗前	3.60 ± 0.27	41.52 ± 10.20	42.83 ± 8.05	3.72 ± 1.60
治疗后	2.92 ± 0.40 * [△]	30.24 ± 9.35 * [△]	36.80 ± 7.48 * ^{**}	2.75 ± 1.34 * [△]
对照组($n=80$)				
治疗前	3.63 ± 0.31	41.68 ± 9.94	42.74 ± 8.01	3.78 ± 1.57
治疗后	3.35 ± 0.19 *	38.57 ± 9.70 *	39.65 ± 6.40 *	3.51 ± 1.24

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

2.4 2 组血清炎症反应介质比较 与治疗前比较,治疗后 2 组血清 MMP-1、IL-6、TNF- α 及观察组 MDA 均显著下降($P<0.05$),且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

慢性乙型肝炎随着病情的进展,较多患者发生肝脏结缔组织异常增生,即肝纤维化,而肝纤维化进一步可发展为肝硬化,重者可导致患者死亡,严重威胁患者生命健康。乙型肝炎病毒是肝脏发生炎症反应及纤维化的病原学基础,因此目前临床上多采取抗病毒联合抗纤维化的治疗方案^[8]。核苷类药物

是乙肝患者抗病毒的首选,其中恩替卡韦的抗病毒效果明显,且耐药与不良反应发生率均较低,更加适用于长期用药患者;但在抗纤维化治疗方面西医尚未特效治疗药物。

中医将肝纤维化归属于“癥积”范畴,其病机为正气亏虚、湿热毒邪袭入,以致气滞血瘀、肝郁气滞、肝胆脾胃疏泄运化失调等;肝炎初起以邪实为主,气候正气与肝肾渐损,虚实夹杂,因而兼顾统筹湿、热、郁、瘀、毒、虚等六端,坚持清热解毒、活血化瘀、抗纤护肝是该疾病治疗的关键^[9-10]。本研究采用的丹鸡活血汤中黄芪扶正益气、利水消肿;丹参、柴胡、鳖甲

活血化瘀、软肝散结、疏肝理气；鸡血藤活血补血、舒筋通络；党参补中益气、健脾益肺；郁金利胆退黄、行气解郁；白芍养血补血；香附理气解郁；赤芍散瘀解毒、清热凉血，诸药共奏活血化瘀、清热解毒、扶正固本、益气养肝护肝之功效^[11]。本研究中，与治疗前比较，治疗后 2 组肝部不适或疼痛、舌质暗红、面色晦暗、食欲衰退与乏力等主要中医证候积分均显著下降，且观察组显著低于对照组；与治疗前比较，治疗后 2 组血清 ALT、TBIL、AST 均显著下降，ALB 显著升高，且 2 组存在显著差异，提示丹鸡活血汤辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可有效改善患者临床症状与肝功能。肝纤维化是肝内炎性反应坏死发生后所导致的纤维结缔组织异常增生，且可通过促进细胞因子释放或影响肝内微循环等加剧肝脏炎性反应坏死过程，长此以往形成恶性循环，加速病情进展，因此如何阻止或延缓肝纤维化是临床治疗的关键^[12]。研究表明，中药可有效调节机体免疫、抑制肝脏炎性反应与病毒复制、减少胶原分泌与合成、促进胶原降解等，因此具有独到的抗纤维化效果^[13]。HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 等是常见的肝纤维化指标，且与纤维化程度成正比。本研究中，与治疗前比较，治疗后 2 组血清 HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 均显著下降，且观察组显著低于对照组，提示丹鸡活血汤可有效延缓慢性乙型肝炎患者的肝纤维化。

炎性反应在慢性乙型肝炎的发生与肝纤维化的进展中发挥重要作用，基质金属蛋白酶类物质 (MMPs) 在减少细胞外基质的合成或促进其降解中发挥调节作用，MDA 是脂质过氧化过程中最主要的毒性代谢产物，TNF- α 、IL-6 则是由免疫活性细胞产生的炎性反应介质，上述指标与肝纤维化的进展联系密切^[14-15]。药理学研究表明，丹参可有效提高 MMPs 活性，从而促进胶原降解，发挥抗氧化、抗纤维化及保护肝细胞等功效^[16-17]；当归与黄芪则可通过抑制相关炎性反应，促进 ALB 合成，减少胶原沉积，从而有效保护并促进肝细胞再生。本研究结果表明，与治疗前比较，治疗后 2 组血清 MMP-1、IL-6、TNF- α 及观察组 MDA 均显著下降，且观察组均显著低于对照组，提示丹鸡活血汤有效降低慢性乙型肝炎患者血清炎性反应介质水平，这可能是其抗纤维化的作用机制之一。

综上所述，丹鸡活血汤辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可有效改善患者临床症状，改善其肝功能的

同时延缓肝纤维化进展，这可能与对炎性反应介质的抑制作用有关。

参考文献

- [1] 柳诗意, 张引强, 刘燕玲, 等. 不同活血化瘀法分阶段辨证干预乙型肝炎纤维化的临床疗效研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(11): 1457-1457.
- [2] 杨增强, 陈悦, 吴文琴, 等. 九味肝泰联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎早期肝硬化患者肝纤维化及肝功能的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1191-1194.
- [3] 李慎立. 阿德福韦酯联合软肝健脾方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 30 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(3): 34-35.
- [4] 姜一鸣, 姜学连, 刘新军, 等. 中医综合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化优化方案的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(1): 75-77.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2000, 40(1): 62-68.
- [6] 国家中医药管理局中医肝病重点专科写作组. 中医肝病诊疗常规[S]. 上海: 上海科技教育出版社, 2005.
- [7] 高衍义, 薛敬东, 叶苗青. 虎芪益肾健脾调肝颗粒方合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 48 例[J]. 陕西中医, 2015, 36(5): 525-528.
- [8] 周颖, 陈孝平. 还原型谷胱甘肽联合恩替卡韦治疗对慢性乙肝患者肝纤维化指标的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(4): 121-123.
- [9] 王业秋, 任燕冬, 刘海洋, 等. 逍遥散抗大鼠肝纤维化活性部位的筛选[J]. 中医学报, 2014, 42(3): 141-143.
- [10] 马小勇, 席蓉蓉, 房荣. 复方鳖甲软肝片辅助治疗慢性丙型肝炎纤维化疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(8): 887-890.
- [11] 申广文, 李强, 刘颖. 丹鸡活血汤对乙型肝炎肝硬化患者血清炎症指标及肝纤维化降解指标的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1188-1190.
- [12] 郭艳祥, 杨迎春, 李冬梅. MMPs 及 TIMPs 在肝纤维化的作用机制及研究进展[J]. 贵州医药, 2015, 39(7): 663-665.
- [13] 王靖思, 吴洁, 孙桂芝, 等. 桃红芪术软肝煎对肝纤维化大鼠病理及 TGF- β /Smad 信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1499-1505.
- [14] 王慧, 陈源文, 徐雷鸣. 单核巨噬细胞及其受体在肝纤维化机制中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(3): 260-263.
- [15] 巴图德力根, 韩志强, 娜日苏. 德都红花-7 味散对 CCl₄ 诱导实验性肝纤维化疗效和 IL-1、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(4): 316-322.
- [16] 张燕丽, 孟凡佳, 左冬冬. 丹参与丹皮配伍后的化学成分及药理作用变化研究进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(1): 127-128.
- [17] 张旭东, 董占军. 复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝纤维化临床研究概况[J]. 河北中医学报, 2016, 31(2): 62-64.

(2018-06-25 收稿 责任编辑: 杨觉雄)