# 益气解毒通络颗粒对乙肝肝硬化患者肝星状细胞标记物 VEGF 和 PDGF-AB 的影响

赫伟丽[1]　苑晓晨[2]　赵　帆[1]　徐光福[1]　张爱军[1]

（1 北京中医药大学东直门医院，北京，100700；2 中国医学科学院 & 北京协和医学院微循环研究所，北京，100005）

**摘要**　目的：探讨益气解毒通络颗粒剂治疗乙肝肝硬化好转的分子机制，完善该方治疗乙肝肝硬化的理论基础。方法：选取 2015 年 6 月至 2017 年 10 月在北京中医药大学东直门医院，采用简单随机化分组方法，随机选择符合入排标准的体检中心体检健康者 15 例，肝炎门诊就诊的乙肝肝硬化患者 42 例。乙肝肝硬化患者均已规范使用抗病毒药恩替卡韦分散片治疗，入组后予益气解毒通络颗粒治疗 6 个月；对健康者，乙肝肝硬化患者治疗前、治疗 6 个月后，分别采集血样，待标本集中后采用酶联免疫吸附法成批检测 VEGF、PDGF-AB 含量。并将测定结果进行统计分析。结果：结果显示，血清 VEGF 水平乙肝肝硬化患者治疗前较健康者轻度升高，治疗后较治疗前及健康者均有所下降，但组间比较无统计学意义（$P > 0.05$）；血清 PDGF-AB 水平乙肝肝硬化患者治疗前较健康者显著降低（$P < 0.001$），治疗后较治疗前有所升高（$P < 0.05$）但仍低于健康者（$P < 0.05$）。结论：VEGF 和 PDGF-AB 水平的变化与乙肝后肝硬化的发病相关，益气解毒通络颗粒能够改善乙肝肝硬化患者血清 VEGF 和 PDGF-AB 水平，这可能是其治疗乙肝肝硬化的作用机制之一。

**关键词**　益气解毒通络颗粒；乙肝肝硬化；毒损肝络，气虚络闭型；益气解毒通络法；肝星状细胞；血管内皮生长因子；血小板衍生生长因子；血小板衍生生长因子-AB

## Effects of Yiqi Jiedu Tongluo Granules on VEGF and PDGF-AB in Patients with Post-Hepatitis B Liver Cirrhosis

He Weili[1], Yuan Xiaochen[2], Zhao Fan[1], Xu Guangfu[1], Zhang Aijun[1]

(*Dongzhimen Hospital*, *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100700, *China*)

**Abstract**　**Objective**: To discuss the molecular mechanism of Yiqi Jiedu Tongluo Granules, which was used for treating patients with post-hepatitis B liver cirrhosis, and to provide the theory foundation for it. **Methods**: Cases were randomly selected from the visitors in Dongzhimen Hospital from June 2015 to October 2017 with 15 healthy persons of Medical Examination Center, and 42 patients with post-hepatitis B liver cirrhosis of Hepatitis clinic. The patients with post-hepatitis B liver cirrhosis had been treated by entecavir. The patients were treated with Yiqi Jiedu Tongluo Granules for 6 months; The serum of the healthy persons, the patients before treatment, and the patients after treatment was collected. The method of ELISA was used to detect the serum level of VEGF and PDGF-AB. **Results**: The serum level of VEGF in patients with post-hepatitis B liver cirrhosis was increased than those of healthy persons, and after-treating was decreased than before-treating. But the level of VEGF was not statistically significant among groups ($P > 0.05$). The serum level of PDGF-AB in patients with post-hepatitis B liver cirrhosis was significantly decreased than those of healthy persons ($P < 0.001$); after-treating was increased than before-treating ($P < 0.05$), but was lower than those of healthy persons ($P < 0.05$). **Conclusion**: The serum level of VEGF and PDGF-AB has some relativity with post-hepatitis B liver cirrhosis. Yiqi Jiedu Tongluo Granules can affect the serum level of VEGF and PDGF-AB, which may be one of its treatment mechanisms.

**Key Words**　Yiqi Jiedu Tongluo Granules; Post-hepatitis B liver cirrhosis; Toxic damage to the liver collaterals; Qi deficiency collateral closure; Yiqi Jiedu Tongluo Granules method; Hepatic stellate cell; VEGF; PDGF; PDGF-AB

**中图分类号**：R256.4　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2018.11.013

2010 年乙肝报告发病率显著下降，其后在 2013 年再次明显下降[1]，说明随着我国的乙肝防治工作加强，整体发病例数在降低。但根据 2006 年全国乙型肝炎血清流行病学调查推算，我国仍有慢性 HBV 感染者约 9 300 万人[2]。我国肝硬化患者中，由 HBV 感染引起的比例为 60%[3]。而乙肝病毒相关肝硬化患者的中位生存期为 10～12 年。一旦进展为失代偿，患者常出现因门静脉高压导致的食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水、脾功能亢进、肝性脑病、肝肾综合征等并发症，死亡风险明显增加。代偿期和失代偿期肝硬化患者的 5 年生存率分别为 84% 和 14%[4]。对于乙肝肝硬化患者，抗病毒治疗不能彻

基金项目：2015 年北京中医药校级课题（2015-JYB-JSMS085）

作者简介：赫伟丽（1980.12—），女，硕士研究生，主治医师，研究方向：中医药治疗慢性肝病，E-mail：heweili2004@163.com

通信作者：徐光福（1962.08—），男，博士研究生，主任医师，教授，研究方向：中医药治疗慢性肝病，E-mail：515801715@qq.com

底清除病毒[5-6]，病毒复制只是诱因，与肝硬化不是直接的因果关系。有的患者已经抗病毒数年但病情仍在进展，加之患者体质各有差异，即使 DNA 复制阴性者仍可发展至失代偿期。所以，抗病毒药物的问世及使用，虽然取得了巨大的进步，稳定了患者的病情，使之发展进程变慢了，但对部分患者来说，仍然未能彻底改变其门脉高压症及并发症发生的结局。因此，如何控制肝硬化的发展，改善生命质量，延长寿命仍是目前亟待解决的世界性难题。国内外基础研究发现，只要条件合适，肝硬化完全可以逆转[7-10]。近年来，大批国内学者及机构致力于中医药防治乙肝肝硬化的工作，并取得了一定进展，但因其具体作用机制未明，目前仍难以被大多数专家学者所接受，已成为中医药国际化发展的瓶颈。因此，如何将现代医学的最新研究技术与传统中医理论相结合，实现中医辨证的客观化和科学化仍然是我们面临的主要课题。

本研究的“益气解毒通络颗粒”是我院徐光福教授结合多年的临床实践创立的，从以往的临床研究中已证实其在治疗乙肝肝硬化中，具有减轻症状、体征，降酶、改善肝纤维化血清学指标及肝脏超声等作用[11]。本研究是在益气解毒通络方使用前后，观察患者血液中表达的促血管生成的关键因子 VEGF 和 PDGF-AB 的动态变化，以帮助我们进一步揭示中医药疗效的本质，探讨益气解毒通络方治疗乙肝肝硬化好转的分子机制，完善该方治疗乙肝肝硬化的理论基础。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 10 月采用简单随机化分组方法，随机选择符合入排标准的，在北京中医药大学东直门医院体检中心体检健康者 15 例，肝炎门诊就诊的乙肝肝硬化患者 50 例，其中脱落 8 例，有效病例 42 例，乙肝肝硬化患者均已规范使用抗病毒药恩替卡韦分散片治疗 3 个月以上，且 HBV-DNA 在检测下限内。在经过一系列检查项目后，符合研究标准的健康者及患者签署知情同意，均经医院伦理委员会批准通过（伦理审批号：ECPJ-BDY-2015-27）。然后对健康者及患者进行血样采集。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会第五届学术交流会（1993.11）制定的《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准》，经整理拟定诊断标准如下：主症：肝病面容；胁肋刺痛；胁下痞块；舌质暗红或紫暗或红，舌体胖大，边有齿痕，舌苔薄黄或黄或黄腻；脉弦细数或弦滑数，或脉小、沉、弱。次症：脘腹胀满；纳差；神疲乏力；赤丝红缕；肝掌；腹部胀大；腹壁青筋暴露；吐血或便血。

1.2.1.1 辨病要求 1）具备主症中三项者，即属本病；2）具备主症二项及次症二项以上者，即属本病。

1.2.1.2 辨证标准 毒损肝络，气虚络闭型：肝病面容，胁肋刺痛，胁下痞块，脘腹胀满，纳差，神疲乏力；肝掌，赤丝红缕，腹部胀大，腹壁青筋暴露，舌质暗红或紫暗或红，或见瘀斑，舌下脉络迂曲，舌体胖大，边有齿痕，舌苔薄黄或黄或黄腻，脉弦、细、滑或数，或数脉并见，沉取无力。

1.2.2 西医诊断标准 参照中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会西安会议（2000.9）联合修订的《病毒性肝炎防治方案》、国家药品监督管理局制定的《中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则》（2002.5，第 1 版）、梁扩寰等主编的《肝脏病学》（2006.1，第 2 版）以及中华医学会感染病分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》（2010.12），经整理拟定诊断标准如下：1）症状：既往具有慢性病毒性乙型肝炎病史，或急性乙型肝炎病程迁延史超过半年，目前有较明显症状如神疲乏力，饮食减少、腹胀、右上腹部疼痛、上消化道出血史等；2）体征：可有肝病面容、肝脾扪痛，可有肝脾肿大，腹水症或腹部移动性浊音，腹壁与脐周静脉曲张，可有肝掌，蜘蛛痣等；3）肝功能：可有血清谷丙转氨酶升高，或谷草转氨酶升高，血清白蛋白降低，白球蛋白比值异常，或血清总胆红素升高；4）乙肝表面抗原阳性，乙肝 e 抗原或 e 抗体阳性，乙肝核心抗体阳性；5）超声检查：超声提示肝表面包膜欠光滑、凹凸不平或呈锯齿状，肝内回声明显增多增强，可见斑片状、网状、索状或结节状的强回声光团，门静脉主干内径 > 1.4 cm、脾静脉 > 1.0 cm；6）CT 检查：少数肝硬化表现为全肝萎缩；更多的表现为尾叶、左叶外侧段增大，右叶发生萎缩，部分也表现右叶增大，左叶萎缩或尾叶萎缩，结果出现肝各叶大小比例失调。肝轮廓边缘显示凹凸不平，肝门、肝裂增宽以及脾大、腹水、胃底和食管静脉曲张等门脉高压征象；7）病理诊断：炎性反应活动度、纤维化程度符合 S4G4 者。

1.3 纳入标准 健康对照组：1）同期健康体检者 15 例；2）年龄 30 ~ 70 岁；3）来自于本院体检中心，既往无疾病史的健康者；4）被充分告知此次研究的研究性质、研究目的、研究可能带来的利益及伤害后

主动愿意参与本实验研究并签署知情同意书。乙肝肝硬化患者:任何一名参加本次研究的患者需满足以下全部入选标准:1)患者被充分告知此次研究的研究性质、研究目的、研究可能带来的利益及伤害后主动愿意参与本实验研究并签署知情同意书;2)年龄 30~70 岁,患者需要满足方案当中的中西医诊断标准,被研究医生明确诊断为乙肝诱导的肝硬化,乙肝肝硬化患者均已规范使用抗病毒药恩替卡韦分散片治疗 3 个月以上,且 HBV-DNA 在检测下限内;3)所有病史可以被记载和追溯的;4)近 6 个月来未接受过中医药治疗。

1.4　排除标准　1)患者不能够在诊断依据内被明确判断为乙肝诱导肝硬化的;2)合并有心脑血管、肺、肾和造血系统等严重原发性疾病或肿瘤及精神异常患者;由其他疾病用药后出现不良影响的患者,如正使用激素治疗的患者;3)年龄在 30 岁以下或 70 岁以上者,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对本药过敏;4)患者有致命的症状且难以完成实验要求(如抽血等)的;5)患者伴有糖尿病、慢性肾脏疾病、心脑血管病、眼底病变等微血管损害的疾病及自身免疫系统疾病;6)患者存在药物滥用史。

1.5　脱落与剔除标准

1.5.1　病例脱落标准　符合纳入标准而因某种原因未完成研究的病例,当属脱落病例。包括受试者自行退出和医生认定受试者退出的病例。1)受试者依从性差。2)发生严重不良事件、并发症和特殊生理变化不宜继续接受研究的病例。试验期间,患者一旦出现急性食管-胃底静脉曲张出血、顽固性腹水、感染等情况,及早合理采取曲张静脉套扎术、硬化剂注射等方法止血、控制腹水、抗感染等有效治疗措施,待病情稳定以后,可继续相关中医药治疗,但本病例血样按脱落处理。本试验方案能确实保障患者的安全、健康和权益受到保护,符合伦理学要求,亦符合试验的严谨性要求。3)受试者自行退出的病例。4)未按研究方案规定用药的病例。

1.5.2　病例剔除标准　不符合纳入标准而被误纳入的病例和虽符合纳入标准而纳入后未曾服药的病例,需予剔除。

1.6　治疗方法　入组患者均已规范使用抗病毒药恩替卡韦分散片治疗 3 个月以上,在继续抗病毒药物治疗的前提下,予益气解毒通络颗粒剂(主要由生黄芪、茯苓、陈皮、制香附、苦参、土茯苓、三棱、莪术、三七、鳖甲等药物组成,由北京康仁堂药业有限公司提供相应药物的免煎颗粒剂,北京中医药大学东直门医院草药房制备)治疗,1 包/次,2 次/d,开水冲服;连续用药治疗 6 个月。

1.7　观察指标

1.7.1　血样采集方法　分别采健康者,乙肝肝硬化患者用中药干预前、用中药连续干预 6 个月后的清晨空腹静脉血 3 mL,静置 30 min 后,3 000 r/min 离心,10 min 分离血清,分装于 Eppendorf 管中密封,置 -70 ℃保存待用。待标本集中后采用酶联免疫吸附法成批检测 VEGF、PDGF-AB 含量,避免反复冻融。

1.7.2　主要仪器　Varioskan Flash 多功能酶标仪:美国赛默飞世尔科技公司。

1.7.3　主要规格及技术指标　1)板型:荧光、时间分辨荧光和化学发光:6-1536 孔板;光吸收:6-384 孔板。2)荧光测量:激发光波长:200~1 000 nm;发射光波长:270~840 nm,检测灵敏度:<0.4 fmolATP/孔,动态范围>6 个数量级。3)化学发光波长范围:360~670 nm;扫描波长范围:270~840 nm;检测灵敏度:<7 amolATP/孔,动态范围>7 个数量级。4)光吸收检测:波长范围:200~1 000 nm;线性测量:0~4 Abs,(96 孔板)at 450 nm,<±2%。

1.7.4　检测步骤　1)加样:分别设标准孔、待测样本孔、空白孔。设标准孔 7 孔,依次加入 100 μL 不同浓度的标准品,空白孔加 100 μL 稀释液,余孔加待测样本 100 μL,酶标板加上覆膜,37 ℃温育 2 h。2)弃去液体,甩干,不用洗涤。3)每孔加检测溶液 A 工作液 100 μL,酶标板加上覆膜,37 ℃温育 1 h。4)弃去孔内液体,每孔加 350 μL 洗涤液洗涤,浸泡 2 min,甩掉酶标板内的液体,在试验台上铺几层吸水纸,酶标板朝下用力拍打,重复洗板 3 次,最后一次洗涤后,要把孔内的洗涤液完全甩干。5)每孔加检测溶液 B 工作液 100 μL,加上覆膜,37 ℃温育 30 min。6)弃去孔内溶液,甩干,洗板 5 次,方法同步骤 4。7)每孔加底物溶液 90 μL,加上覆膜,37 ℃避光显色(反应时间控制在 25 min 内)。8)每孔加终止溶液 50 μL,终止反应,此时蓝色变黄色,终止液的加入顺序应尽量与底物溶液的加入顺序相同。如出现颜色不均一,轻晃酶标板使溶液混合均匀。9)在确保酶标板底无水滴及孔内无气泡后,立即用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的光密度(OD 值)。

1.8　疗效判定标准　根据乙肝肝硬化患者治疗前后症状积分、体征积分、超声积分及肝功能数值的变化检验临床疗效;检测得出的乙肝肝硬化患者治疗前与治疗后的血清 VEGF 和 PDGF-AB 的浓度与健康者的浓度水平比较,乙肝肝硬化患者治疗后的值

接近或向健康者的血清浓度值靠拢,说明治疗有效。

1.9 不良反应评定 一旦发现患者出现皮疹、发热、肝损伤进行性加重、肾功能异常、尿常规异常等情况视为不良反应。

1.10 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个均数间比较采用单因素方差分析,配对资料采用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 VEGF 和 PDGF-AB 检测

2.1.1 标准曲线 方程:$y=(A-D)/[1+(x/C)^B]+D$($A=5.852\ 71$, $B=-1.202\ 28$, $C=625.650\ 41$, $D=0.091\ 78$, $r^2=0.999\ 92$),说明:根据标准品浓度稀释后,不同浓度下吸光度值计算标准曲线。见图 1。公式是 $y=(A-D)/[1+(x/C)^B]+D$,然后真实样本检测吸光度后,套公式就可以计算出样本中该蛋白质的浓度。

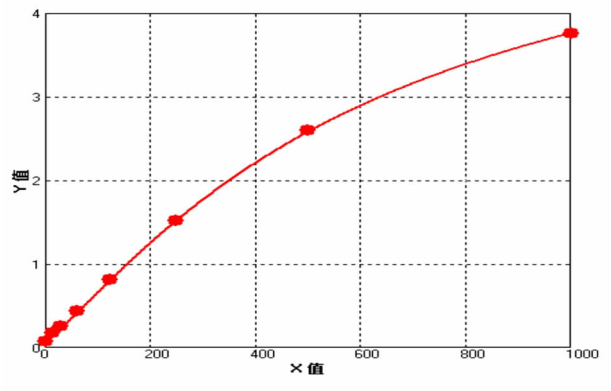


图 1 标准曲线图

2.1.2 VEGF 检测结果 乙肝肝硬化患者血清 VEGF 水平治疗前较健康者轻度升高,治疗后较治疗前及健康者均有所下降,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

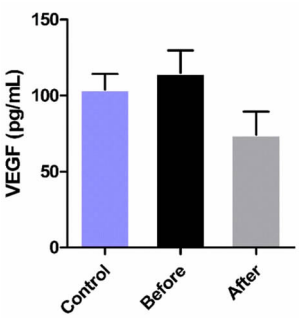


图 2 VEGF 浓度比较

2.1.3 PDGF-AB 检测结果 乙肝肝硬化患者血清 PDGF-AB 水平治疗前较健康者显著降低($P<0.001$);治疗后较治疗前有所升高($P<0.05$),但仍低于健康者($P<0.05$)。见图 3。

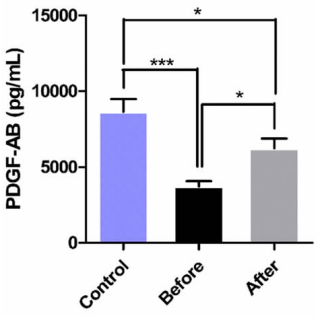


图 3 PDGF-AB 浓度比较

注:* 表示 $P<0.05$;*** 表示 $P<0.001$

2.2 治疗前后临床疗效比较 通过对 42 例有效病例临床疗效经分析可知:各项症状指标积分在治疗前后,经 $t$ 检验分析差异有统计学意义($P<0.001$),说明益气解毒通络颗粒可以改善乙肝肝硬化患者的临床症状。见表 1。各项体征指标积分在治疗前后,经 $t$ 检验分析,差异有统计学意义($P<0.001$),说明益气解毒通络颗粒在改善乙肝肝硬化患者的体征方面有效。见表 2。治疗前后在肝脏超声积分结果方面,差异无统计学意义($P>0.05$),说明经过 6 个月的治疗,肝脏形态未见显著改善;谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白数值在治疗前后,经 $t$ 检验分析,差异有统计学意义($P<0.0010$),说明益气解毒通络颗粒在改善肝功能方面有效;A/G 值经 $t$ 检验分析,差异无统计学意义($P>0.05$),说明益气解毒通络颗粒在短期内很难改善肝脏形态。见表 3。

2.3 病例剔除和脱落情况 肝炎门诊就诊的乙肝肝硬化患者 50 例,所有病例经审核均符合纳入标准无剔除病例;其中 8 例脱落,有效病例 42 例。脱落原因:受试者依从性差,未规律服药 2 例;受试者于试验期间,出现急性食管-胃底静脉曲张出血 2 例;出现顽固性腹水 1 例;因进食不洁饮食出现胃肠道感染 1 例;受试者自行退出试验 2 例。

2.4 不良反应观察 入组病例患者在试验期间均未出现皮疹、发热、肝损伤进行性加重、肾功能异常、尿常规异常等情况。

## 3 讨论

针对乙肝肝硬化的病机变化,徐光福教授结合多年的临床实践,创立了“益气解毒通络方”,该方将益气、解毒、通络合理地组织起来,有所侧重,合理用药,较大的起到了剥茧捋丝又工专力宏的效果。本研究结果表明,益气解毒通络颗粒在临床上可以改善乙肝肝硬化患者的症状和体征,降低转氨酶及升高白蛋白($P<0.001$),但在改善肝脏形态方面,短期内未见到明确的效果(超声和 A/G 结果 $P>0.05$)。

表 1　治疗前后症状指标积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 胁肋刺痛 | 脘腹胀满 | 纳食减少 | 神疲乏力 |
|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 1.90 ±0.656 | 2.60 ±0.544 | 1.90 ±0.484 | 2.05 ±0.492 |
| 治疗后 | 0.62 ±0.661 | 0.26 ±0.445 | 0.17 ±0.437 | 0.36 ±0.618 |
| *P* | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 2　治疗前后体征指标积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 肝病面容 | 胁下痞块(脾) | 肝区闷痛 | 赤丝红缕 | 肝掌 |
|---|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 2.21 ±0.565 | 1.98 ±0.563 | 1.74 ±0.497 | 2.67 ±0.687 | 2.83 ±0.377 |
| 治疗后 | 0.40 ±0.701 | 1.57 ±0.59 | 0.40 ±0.587 | 0.88 ±0.803 | 1.83 ±0.621 |
| *P* | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 3　治疗前后肝脏超声积分和肝功能结果比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 超声积分(分) | ALT(U/L) | AST(U/L) | ALB(g/L) | A/G |
|---|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 3.00 ±0.00 | 42.231 ±22.007 | 39.255 ±20.227 | 34.127 ±4.464 | 1.138 ±0.213 |
| 治疗后 | 2.95 ±0.216 | 19.762 ±13.077 | 22.331 ±12.923 | 39.017 ±4.136 | 1.624 ±1.809 |
| *P* | >0.05 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | >0.05 |

血管内皮生长因子(VEGF)是缺氧诱导因子(HIF-1α)激活的一个主要的促血管生成因子。VEGF 可诱导基质金属蛋白酶的表达,降解毛细血管基底膜从而有利于内皮细胞的迁移和趋化;VEGF 通过与其受体 VEGFR-2 结合,以蛋白激酶 C 途径(不依赖于 Ras)激活细胞外信号调节激酶(ERK)通路促进内皮细胞增殖[12]。VEGF 是肝脏病理性血管生成的重要启动因子之一,抑制应力纤维带形成[13],在与血管外基质降解和 SEC 形态学改变相关的血管生成早期阶段发挥关键作用。而且 J Siedlecki 等的研究亦认为长期抑制 VEGF 的生成有助于减少亲纤维性细胞的形成,有利于改善组织器官的纤维化进展[13]。血小板衍生生长因子(PDGF)由二硫键连接的同源二聚体或异源二聚体组成,其受体(PDGF-βR)属受体酪氨酸激酶家族。PDGF 受体结合配体后,胞内结构域酪氨酸残基自身磷酸化将信号传入胞内,进而激活下游级联反应。PDGF 是一有效的血管生成趋化因子,对周细胞募集有促进作用。在肝脏血管生成中,SEC 分泌的 PDGF 能够诱导并募集表达其受体的肝星状细胞至新生血管周围,使其稳定成熟从而转变为具有正常功能的血管[14]。PDGF 是由 A,B2 种单体构成的二聚体结构,可以形成 PDGF-AA,PDGF-AB,PDGF-BB 3 种形式,在人类血小板来源的 PDGF 中,约 85%~90% 为 AB 型[15-16]。在对肿瘤患者癌细胞的研究中发现癌组织中 VEGF 和 PDGF 存在高表达,可用于肿瘤的预后评估和疗效的监测[17];在对肿瘤的抗血管生成治疗中发现,单一抑制 VEGF 信号转导的长期疗效不佳,且易产生肿瘤耐药,而在阻断 VGEF 和促进 PDGF 分泌后疗效明显改善[18-19]。因此以抑制病理性血管生成来抗肝硬化的有效治疗也应是多途径和多靶标的;血管生成对于肝组织的损伤恢复也是必需的,因此需要在拮抗病理性血管生成的同时应能够控制正常功能的血管再生程度,以延缓肝硬化的进展甚至促进肝脏形态的好转。

而本研究中,肝脏病理性血管生成的重要启动因子之一的血清 VEGF 水平:乙肝肝硬化患者用中药治疗前较健康者轻度升高,治疗后较治疗前及健康者均有所下降,虽然组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但从浓度值来看益气解毒通络颗粒在抑制病理性血管生成方面有一定的作用;能够诱导并募集表达其受体的肝星状细胞至新生血管周围,使其稳定成熟从而转变为具有正常功能血管的血清 PDGF-AB 水平:乙肝肝硬化患者治疗前较健康者显著降低($P<0.001$),虽然中药干预后仍低于健康者($P<0.05$),但中药干预后较干预前有所升高($P<0.05$),说明益气解毒通络颗粒有促进肝脏的正常功能血管生成的作用。

由上我们可以得出,益气解毒通络颗粒能够治疗乙肝肝硬化,其作用机制可能是通过抑制血清 VEGF 浓度和促进 PDGF-AB 浓度的升高,从而在拮抗病理性血管生成的同时,能够控制正常功能的血管再生程度,以延缓肝硬化的进展甚至促进肝脏形态的好转,具体作用环节还需进一步研究。目前在临床中我们观察中医药治疗肝硬化的效果,只能通过肝穿刺和影像学的检查来实现,但是肝穿刺创伤

性较大且单个肝组织活检标本不一定能全面反映肝脏整体纤维化程度,亦不便于门诊应用;而影像学的检查在短期的治疗时间段内是看不出明显变化的。如若能通过动态观察肝星状细胞表达的促血管生成的关键因子 VEGF 和 PDGF 的变化来客观衡量肝硬化药物治疗的微观效果,那么在临床中会极大的提高患者治疗的依从性,从而获得较大的临床收益。

**参考文献**


[1] 王祖煜,刘熠赫,张芮,等. 2004-2013 年中国乙型病毒性肝炎的流行病学特征研究[J]. 中国全科医学,2017,20(23):2879-2883.

[2] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl),2009,122(1):3-4.

[3] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology,2014,60(6):2099-2108.

[4] 科技部十二五重大专项联合课题组. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22(5):327-335.

[5] 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2010,4(1):82-91.

[6] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol Clin Biol,2009,33(6-7):539-554.

[7] Wang XB, Liu P, Tang ZP. Intervening and therapeutic effect of cordyceps mycelia extract on liver cirrhosis induced by dimethylnitrosamine in rats[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine,2008,28(7):617-622.

[8] Balsano C, Alisi A, Nobili V. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism[J]. Curr Drug Targets,2009,10(6):505-512.

[9] Domitrović R, Jakovac H. Antifibrotic activity of anthocyanidin delphinidin in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice[J]. Toxicology,2010,272(1-3):1-10.

[10] Sobrevals L, Rodriguez C, Romero-Trevejo JL, et al. Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats[J]. Hepatology,2010,51(3):912-921.

[11] 赫伟丽,徐光福. 益气解毒通络方逆转肝纤维化的临床研究[C]. 上海:第 14 届全国中西医结合肝病会议,2010.

[12] Grünewald FS, Prota AE, Giese A, et al. Structure-function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling[J]. Biochim Biophys Acta,2010,1804(3):567-580.

[13] 高洁,王明国,李秀梅,等. PRF 及所含三因子对大鼠脂肪干细胞增殖和黏附的影响[J]. 实用口腔医学杂志,2016,32(4):462-466.

[14] Siedlecki J, Asani B, Wertheimer C, et al. Combined VEGF/PDGF inhibition using axitinib induces αSMA expression and a pro-fibrotic phenotype in human pericytes[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2018,256(12):1-9.

[15] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine[J]. Genes Dev,2008,22(10):1276-1312.

[16] 方玉强. 血小板衍生生长因子在组织细胞再生和创伤修复的作用及其机制[J]. 国外医学创伤与外科基本问题分册,1997,18(1):1-3.

[17] Russell R, Elaine W R, Daniel FB, et al. The biology of platelet-derived growth factor[J]. Cell,1986,46(5):155-169.

[18] 姜春霞. 肾细胞癌组织中 VEGF 和 PDGF 的表达[J]. 肿瘤基础与临床,2015,28(6):480-482.

[19] Sobrevals L, Rodriguez C, Romero-Trevejo JL, et al. Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats[J]. Hepatology,2010,51(3):912-921.

[20] Grimmig T, Moench R, Kreckel J, et al. Toll Like Receptor 2,4, and 9 Signaling Promotes Autoregulative Tumor Cell Growth and VEGF/PDGF Expression in Human Pancreatic Cancer[J]. Int J Mol Sci,2016,17(12):2060-2077.


(2018-05-04 收稿 责任编辑:王明)

# 世界中联与中国国际能源签订战略合作框架协议

2018 年 10 月 29 日,世界中医药学会联合会与中国国际能源控股有限公司签署战略合作框架协议。

世界中医药学会联合会副主席兼秘书长桑滨生表示,中医药正处在前所未有的发展机遇期,在维护人类健康方面的作用愈发受到世界各国的重视,中医药海内外发展环境日渐转好,正是合作开展中医药国际化、标准化工作的最好时机。随着中医药的传播与应用,本次合作的开启,是进一步推进中医药发展的良好机遇,是对于"一带一路"倡议和"健康中国"战略贯彻实施的重要落地举措,具有极好的现实意义。希望本次合作能够真正增强人民群众对中医药服务的"获得感"。

中国国际能源控股有限公司董事局主席陈志鸿指出,中医药在顶层设计以及资源发展方面都具有独特优势,双方要各取所长,挖掘、利用并保护中医药这一宝贵财富。中国国际能源控股有限公司成立于 1988 年,是一家以战略投资和资源开发为主营业务、以资本运作为纽带的多元化产业集团,业务主要覆盖能源、金融、科技、矿业、文旅、健康等领域。

好风凭借力,海阔正扬帆。本次合作将为中医药发展的"海外引擎"注入"国际能源",推动中医药更广、更快地覆盖全球。世界中医药学会联合会将携手"社会资本"助推大健康事业,与中国国际能源控股有限公司以服务全球、推动中医药及相关行业创新发展和国际传播为基本目标和原则,整合资源、凝聚力量,将在多个领域开展深度合作,共同建设中医药高端智库,举办中医药学术活动,举办中医药慈善公益活动,开展中医药文化交流活动,发展中医药康养产业,推进中医药科研项目研发和成果转化,着力推动中医药振兴发展。