

# 健脾调肝方联合激素治疗自身免疫性肝炎的疗效及对肝功能的影响

朱吉 王磊 陈戈 马恰怡

(上海市长宁区天山中医医院, 上海, 200051)

**摘要** 目的:探究健脾调肝方联合激素治疗自身免疫性肝炎的疗效及对肝功能的影响。方法:选取2017年1月至2018年5月上海市长宁区天山中医医院收治的自身免疫性肝炎患者72例作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组36例。对照组给予常规对症治疗及激素治疗,观察组在对照组的基础上联合健脾调肝方治疗,2组患者均连续治疗3个月。治疗后统计2组临床疗效及中医证候积分,检测并比较治疗前后2组血清肝功能指标及免疫球蛋白水平变化,记录2组治疗期间不良反应发生情况。结果:治疗后观察组临床疗效总有效率及证候积分疗效总有效率分别为80.56%、91.67%,高于对照组的58.33%、72.22%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后对照组血清IgG、IgM及IgA水平与治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而治疗后2组血清丙氨酸转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、谷氨酰转肽酶(GGT)、球蛋白(GLB)水平及观察组IgG、IgM、IgA水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组治疗期间均未见严重不良反应发生。结论:健脾调肝方联合激素治疗可显著改善自身免疫性肝炎患者临床症状,降低血清异常升高的免疫球蛋白含量,并可有效恢复其肝功能且安全性良好,总体疗效优于单独激素治疗。

**关键词** 自身免疫性肝炎;健脾调肝方;肝功能;免疫球蛋白;疗效

## Clinical Efficacy of Jianpi Tiaogan Prescription Combined with Hormone in the Treatment of Autoimmune Hepatitis and the Effects on Liver Function

Zhu Ji, Wang Lei, Chen Ge, Ma Qiayi

(Shanghai Changning Tianshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 200051, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical efficacy of Jianpi Tiaogan Prescription combined with hormone in the treatment of autoimmune hepatitis and the influence on liver function. **Methods:** A total of 72 cases of autoimmune hepatitis patients in Shanghai Changning Tianshan Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2017 to May 2018 were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 36 cases for each group. The control group was treated with routine symptomatic therapy and hormone therapy, and the observation group was treated combined with Jianpi Tiaogan Prescription on the basis of control group. The 2 groups were treated for 3 months continuously. The clinical efficacy and the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome points efficacy in the 2 groups after treatment were evaluated, and the changes of serum liver function indexes and immunoglobulin content in the 2 groups were detected and compared before and after treatment. The occurrence of adverse reaction in the 2 groups during the treatment was recorded. **Results:** The total clinical effective rate and the total effective rate of TCM syndrome points efficacy in the observation group after treatment were 80.56%, 91.67%, which were significantly higher than 58.33%, 72.22% in the control group ( $P < 0.05$ ); compared with before treatment, the serum IgG, IgM and IgA contents in the control group after treatment had no significant changes ( $P > 0.05$ ); while the serum ALT, AST, TBIL, GLB, GGT levels in the 2 groups and the IgG, IgM, IgA contents in the observation group decreased significantly, and the observation group was lower than the control group significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); no serious adverse reaction occurred during the treatment in the 2 groups. **Conclusion:** Jianpi Tiaogan Prescription combined with hormone treatment can improve the clinical symptoms of autoimmune hepatitis patients, reduce the serum abnormally elevated immunoglobulin content, restore the liver function effectively and has good safety. The overall efficacy is superior to hormone therapy alone.

**Key Words** Autoimmune hepatitis; Jianpi Tiaogan Prescription; Liver function; Immunoglobulin; Efficacy

中图分类号: R289.5; R593 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.048

自身免疫性肝炎是一种进展性慢性肝病, 主要是由机体自身免疫反应异常介导的肝脏炎性反应, 其起病隐匿, 且女性患者较为多见, 若不进行有效治疗则可进展为肝硬化, 并最终导致肝脏失代偿、肝功

基金项目: 上海市长宁区卫生和计划生育委员会科技项目(20144Y018)

作者简介: 朱吉(1967.11—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 中医预防保健, E-mail: zhuji980@163.com

通信作者: 马恰怡(1965.06—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 中医预防保健, E-mail: laoxia524@163.com

能衰竭等,严重者需进行肝脏移植或导致患者死亡<sup>[1-2]</sup>。自身免疫性肝炎的主要治疗原则为改善临床症状,改善异常生化指标并减轻肝脏炎症反应及肝组织病变。目前其临床治疗以糖皮质激素及免疫抑制剂为主,可有效维持并缓解患者病情,但起效较慢,停药后易复发,整体疗效并不理想<sup>[3-4]</sup>。中医学认为自身免疫性肝炎多因先天不足或劳累过度、脾运失健、痰瘀互结、痹阻肝络所致,治疗宜扶正健脾、化瘀解毒<sup>[5]</sup>。王艳丽等<sup>[6]</sup>研究报道,健脾调肝方对自身免疫性肝炎患者肝功能及免疫功能有显著的调节作用,但相关研究尚不多见,本研究探究健脾调肝方联合激素治疗自身免疫性肝炎的疗效及对肝功能的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 5 月上海市长宁区天山中医医院收治的自身免疫性肝炎患者 72 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 36 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究已本院医学伦理委员会研究批准。

1.2 诊断标准 西医诊断参照国际自身免疫性肝炎小组修订的《自身免疫性肝炎诊断标准及评分标准》<sup>[7]</sup>;中医诊断符合中国中医药学会内科肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医辨证标准》<sup>[8]</sup>及《实用中医内科学》<sup>[9]</sup>中的相关诊断标准,并辨证为肝郁脾虚型。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准者;年龄 25~75 岁者;入院前 1 个月内未服用过激素或免疫抑制剂等药物者;对本研究所用药物无过敏反应者;患者及其家属均签署知情同意书者。

1.4 排除标准 病毒性、药物性或酒精性肝炎者;合并血液系统疾病或心、肝、肾等重要脏器病变者;伴有恶性肿瘤者;妊娠或哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间擅自服用其他药物治疗者;治疗依从性差且未能完成治疗计划者;治疗期间因发生严重不良事件必须终止治疗计划者;中途主动退出或同时参与其他试验研究者;失访者等。

1.6 治疗方法 对照组患者给予甲泼尼龙片(天津

天药药业股份有限公司,国药准字 H20020224)治疗,4 mg/片,第 1~4 周,24 mg/d;第 5~8 周,减量至 16 mg/d;第 9~12 周减量至 8 mg/d,第 12 周及之后维持 6 mg/d 进行治疗,口服巯唑嘌呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31021422)治疗,50 mg/片,100 mg/d。嘱患者活动期卧床休息,限制体力劳动,禁烟禁酒且控制饮食等。观察组患者在对对照组治疗的基础上联合健脾调肝方治疗,药方组成:黄芪、白术各 20 g,茯苓、薏苡仁、白芍、生地黄、各 15 g,郁金、佛手各 10 g,柴胡 6 g、甘草 9 g。其中乏力者加太子参、黄精;黄疸、皮肤瘙痒者加栀子、黄芩;纳差者加山楂等。每日 1 剂,以水煎服,分早晚 2 次服用,2 组均连续治疗 3 个月。

1.7 观察指标 1)比较 2 组患者临床疗效及中医证候积分疗效;2)采集 2 组患者晨起空腹静脉血 5 mL,静置 30 min,经 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,以日立全自动生化分析仪检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平、谷氨酰转肽酶(GGT)、球蛋白(GLB);另采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清免疫球蛋白 G、M、A(IgG、IgM、IgA)含量;3)比较 2 组患者治疗期间相关不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 参照《2010 年美国肝病学会自身免疫性肝炎诊治指南》<sup>[10]</sup>评估患者临床疗效,患者临床症状、体征明显改善,肝功能及血清免疫球蛋白检测结果较治疗前改善 50% 以上为显效;患者临床症状、体征有所好转,肝功能及血清免疫球蛋白检测结果较治疗前改善 30%~50% 者为有效;患者临床症状、体征有未见好转或有所加重,血清肝功能指标未见降低甚至升高,免疫球蛋白含量也未见降低者为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。参照《中药新药临床指导原则》<sup>[11]</sup>评估患者中医证候积分疗效,患者临床症状消失且证候积分减少 95% 以上者为临床治愈;患者临床症状明显减轻或部分消失,证候积分减少 70%~95% 者为显效;患者部分临床症状缓解,证候积分减少 30%~70% 者为有效;患者临床症状未见改善或有所加重,证候积分减少不足 30% 者为无效。总有效率 = 临床治愈率 + 显效率 + 有效率。

表 1 2 组患者一般资料比较

| 组别            | 性别(例) |    | 年龄    |                          | 病程     | 病程                       | 疾病分期(例) |     |
|---------------|-------|----|-------|--------------------------|--------|--------------------------|---------|-----|
|               | 男     | 女  | 年龄(岁) | 平均年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) |        | 平均病程( $\bar{x}\pm s$ ,年) | 活动期     | 缓解期 |
| 对照组( $n=36$ ) | 13    | 23 | 26~74 | 49.67 $\pm$ 5.98         | 8个月至6年 | 3.43 $\pm$ 1.23          | 21      | 15  |
| 观察组( $n=36$ ) | 11    | 25 | 25~73 | 50.23 $\pm$ 6.01         | 8个月至5年 | 3.29 $\pm$ 1.25          | 20      | 16  |

表 2    2 组患者临床疗效及证候积分疗效比较

| 组别                  | 临床疗效  |       |       |                    | 证候积分疗效  |       |       |       |                    |
|---------------------|-------|-------|-------|--------------------|---------|-------|-------|-------|--------------------|
|                     | 显效(例) | 有效(例) | 无效(例) | 总有效率(%)            | 临床治愈(例) | 显效(例) | 有效(例) | 无效(例) | 总有效率(%)            |
| 对照组( <i>n</i> = 36) | 8     | 13    | 15    | 58.33              | 4       | 10    | 12    | 10    | 72.22              |
| 观察组( <i>n</i> = 36) | 19    | 10    | 7     | 80.56 <sup>*</sup> | 11      | 14    | 8     | 3     | 91.67 <sup>*</sup> |

注:与对照组比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05

表 3    2 组患者血清肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                  | ALT(U/L)                    | AST(U/L)                    | TBIL(nmol/L)                | GLB(g/L)                   | GGT(U/L)                    |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 对照组( <i>n</i> = 36) |                             |                             |                             |                            |                             |
| 治疗前                 | 166.12 ± 29.87              | 133.52 ± 25.79              | 46.44 ± 15.87               | 45.07 ± 6.46               | 199.67 ± 38.92              |
| 治疗后                 | 74.96 ± 23.21 <sup>*</sup>  | 82.46 ± 19.54 <sup>*</sup>  | 38.99 ± 14.91 <sup>△</sup>  | 39.16 ± 5.81 <sup>*</sup>  | 87.74 ± 32.46 <sup>*</sup>  |
| 观察组( <i>n</i> = 36) |                             |                             |                             |                            |                             |
| 治疗前                 | 164.59 ± 31.04              | 129.97 ± 26.31              | 48.34 ± 16.23               | 44.88 ± 6.27               | 197.46 ± 39.15              |
| 治疗后                 | 35.24 ± 20.09 <sup>*△</sup> | 38.25 ± 18.33 <sup>*△</sup> | 18.26 ± 12.11 <sup>*△</sup> | 25.31 ± 5.13 <sup>*△</sup> | 60.03 ± 29.12 <sup>*△</sup> |

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>*P* < 0.05

1.9 统计学方法    采用 SPSS 18.0 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,采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效及证候积分疗效比较    治疗后观察组临床疗效总有效率及证候积分疗效总有效率高于对照组( $\chi^2 = 4.189, P = 0.041; \chi^2 = 4.600, P = 0.032$ )。见表 2。

2.2 2 组患者血清肝功能比较    与治疗前比较,治疗后 2 组 ALT、AST、TBIL、GLB 及 GGT 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 2 组患者血清免疫球蛋白水平比较    与治疗前比较,治疗后对照组血清 IgG、IgM 及 IgA 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05);而观察组血清 IgG、IgM 及 IgA 水平均降低,且低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4    2 组患者血清免疫球蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

| 组别                  | IgG                        | IgM                       | IgA                       |
|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组( <i>n</i> = 36) |                            |                           |                           |
| 治疗前                 | 19.15 ± 5.38               | 2.98 ± 1.02               | 3.53 ± 1.08               |
| 治疗后                 | 17.89 ± 5.12               | 2.89 ± 0.74               | 3.61 ± 0.89               |
| 观察组( <i>n</i> = 36) |                            |                           |                           |
| 治疗前                 | 19.07 ± 5.51               | 3.01 ± 1.01               | 3.55 ± 1.05               |
| 治疗后                 | 14.01 ± 5.03 <sup>*△</sup> | 2.54 ± 0.71 <sup>*△</sup> | 3.05 ± 0.83 <sup>*△</sup> |

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>*P* < 0.05

2.4 2 组患者安全性分析    治疗期间 2 组患者血常规、尿常规及大便常规检测均未见明显异常,肾功能及电解质检测也未见异常,同时也未出现药物过

敏反应。

3 讨论

目前对于自身免疫性肝炎患者尚无特效疗法,长期应用激素治疗及免疫抑制剂治疗不良反应明显,如肥胖、容貌改变、血小板减少等,且停药后易复发,治疗效果欠佳,患者多会进展为肝纤维化及肝硬化,严重危害患者生命健康,因此需求更为安全、有效的治疗自身免疫性肝炎的方案成为临床关注的热点<sup>[12]</sup>。

中医学将自身免疫性肝炎归属为“黄疸”“胁痛”“痞满”“积聚”“鼓胀”“血证”“虚劳”等范畴,机体先天禀赋不足,或长期情志抑郁,所欲不遂,或过食酒热肥甘、服药不当等均会导致发病,湿、热、瘀、毒、虚为其主要病理因素,其病位在肝、胆、脾、肾,病性为本虚标实<sup>[13]</sup>。《景岳全书·黄疸》中记载:“脾胃虚损,肝肾不足致内伤黄疸,阴黄证,则全非湿热,而总由气血之败。盖气不生血,所以血败;血不华色,所以色败”。故其主要病机为禀赋不足或劳伤脾胃,湿邪内生,湿从热化,湿热蕴结肝胆,熏蒸胆汁外溢,则身目及小便发黄;阻滞气机则胁肋疼痛;结为癥积则肝脾大。脾虚贯穿始终,临床辨证当以脾虚为本、湿热为标,治疗应以疏肝健脾、清热利湿为主;肝病日久致肝主疏泄的功能障碍,肝郁气滞,肝木克脾土,则致肝郁脾虚;机体气机阻滞,血运不畅,致脉络瘀阻,故治疗亦需辅以活血化瘀解毒之药<sup>[14-15]</sup>。本研究所用健脾调肝方中黄芪、白术共为君药,可健脾益气、扶正燥湿;茯苓、薏苡仁、白芍、生地黄、郁金具有健脾利湿、活血化瘀、养阴疏肝之功效,共为臣药;柴胡、佛手为佐药,可疏肝解郁;甘草为使药,可解毒缓中,调和诸药药性,全方共奏疏肝

解郁、养阴柔肝、健脾益气、活血祛瘀、解毒化湿之功效,并随证加减,同时联合西药治疗自身免疫性肝炎效果显著<sup>[16]</sup>。研究结果显示,治疗后观察组临床疗效总有效率及证候积分疗效总有效率显著高于对照组;且治疗后 2 组血清肝功能指标 ALT、AST、TBIL、GLB 及 GGT 水平均降低,且观察组低于对照组,提示健脾调肝方联合激素治疗可显著改善自身免疫性肝炎患者临床症状及肝功能,有效提高其临床疗效。

自身免疫性肝炎患者自身产生肝细胞膜靶抗原,免疫功能紊乱,导致肝细胞膜受损及肝脏自身免疫耐受性降低。目前有关中西医结合治疗可调节自身免疫性肝炎患者免疫功能的报道日渐增多,任方元和李小丹<sup>[17]</sup>报道,健脾清化方可有效调整自身免疫性肝炎患者外周血调节性 T 细胞亚群,改善患者整体细胞免疫状态;现代药理学研究报道,黄芪主要药理成分黄芪皂苷及黄芪多糖均具有双重免疫调节作用,可促使自身免疫性疾病患者自身抗体转阴<sup>[18]</sup>;薏苡仁中薏苡素、薏苡仁脂也是现代治疗自身免疫性疾病主要药物活性成分,具有显著的抗炎、增强肾上腺皮质功能及免疫调节作用。本研究结果显示,治疗后对照组血清 IgG、IgM 及 IgA 水平无显著变化,而观察组血清 IgG、IgM 及 IgA 水平降低,且低于对照组,提示健脾调肝方联合激素治疗可降低自身免疫性肝炎患者异常升高的免疫球蛋白水平,调节机体免疫功能。此外,本研究中 2 组治疗期间均未见严重不良反应发生,提示健脾调肝方联合激素治疗对自身免疫性肝炎患者具有良好的安全性。

综上所述,健脾调肝方联合激素治疗可显著改善自身免疫性肝炎患者临床症状,降低血清异常升高的免疫球蛋白水平,并可有效恢复其肝功能且安全性良好,总体疗效优于单独激素治疗。

#### 参考文献

[1] Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions[J]. Gut Liver, 2016, 10(2): 177-

203.

- [2] 张洪文,刘会敏,林睿,等. 自身免疫性肝炎治疗应答不良患者的临床特点分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(10): 755-759.
- [3] McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnostic criteria[J]. Can J Gastroenterol, 2001, 15(2): 107-113.
- [4] 孙静静,孙大林,胡振斌. 自身免疫性肝炎的诊断及治疗进展[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(2): 87-89.
- [5] 张丽. 中医辨证治疗自身免疫性肝炎的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [6] 王艳丽,吴东. 中西医结合治疗自身免疫性肝炎临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(11): 18-19.
- [7] 陶庆春. 关于自身免疫性肝炎的诊断标准和评分系统的临床应用的认知[C]. 济南: 第九届全国免疫学学术大会, 2014.
- [8] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1839-1846.
- [9] 王永炎,严世芸. 实用中医内科学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 382-388.
- [10] 张玉波,段维佳,贾继东. 2010 年美国肝病学会自身免疫性肝炎诊治指南要点[J]. 肝脏, 2010, 15(5): 367-368, 371.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 85-86.
- [12] Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Corrigendum to "Autoimmune Hepatitis: Progress from Global Immunosuppression to Personalised Regulatory T Cell Therapy" [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2016, 2016: 1468106.
- [13] 万琦兵,陈礼荣. 疏肝祛风清血法联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎 30 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(4): 249-250.
- [14] 张晓琳,孙建光. 自身免疫性肝炎的中医辨证论治[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(2): 2-4.
- [15] 胡青海. 中西医结合治疗自身免疫性肝炎的临床效果观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(11): 189-190.
- [16] 李军祥,王允亮,刘敏,等. 健脾疏肝方治疗非酒精性脂肪性肝炎多中心、随机、对照的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 15-19.
- [17] 任方元,李小丹. 中西医结合治疗 I 型自身免疫性肝炎患者临床疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(5): 549-552.
- [18] 黎胜. 基于循证医学中医诊治自身免疫性肝炎的临床证据分析研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.

(2019-01-10 收稿 责任编辑: 杨觉雄)