

临床研究

中西医结合治疗对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者外周血 Th/Treg 平衡及淋巴细胞的影响研究

黄风雷¹ 张国梁² 李永生¹

(1 安徽省淮北市中医医院肝病科, 淮北, 235000; 2 安徽中医药大学第一附属医院感染科, 合肥, 230031)

摘要 目的:探究中西医结合治疗对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者外周血 Th/Treg 平衡及淋巴细胞影响性,以期提高疗效,丰富治疗方法。方法:选取2017年2月至2018年8月安徽省淮北市中医医院收治符合纳入条件乙型肝炎肝硬化失代偿期患者80例作为研究对象,按照就诊顺序编号随机分为对照组与观察组,每组40例。对照组给予常规西医治疗予一般治疗、药物治疗、补充白蛋白和血浆、放腹水、积极防治各种并发症治疗,观察组加用中药汤剂治疗,每日1剂,均治疗4周。观察2组患者治疗前、完成治疗后淋巴细胞指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19、自然杀伤细胞(NK细胞)变化并比较;观察2组患者治疗前、完成治疗后在辅助性T细胞(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡指标白细胞介素-17(IL-17)、IL-6和转化生长因子(TGF)- β 变化并比较;观察2组患者治疗前、完成治疗后在肝功能、肝纤维化指标、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、白球比(A/G)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、透明质酸(HA)、IV型胶原、层黏蛋白(LN)变化并比较;治疗过程中进行不良反应监测,并及时治疗,治疗结束后进行统计比较。结果:1)2组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19、NK细胞比较,差异无统计学意义($P>0.05$),完成治疗后2组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19、NK细胞较治疗前均显著上升,CD8⁺则显著下降($P<0.05$),完成治疗后观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19、NK细胞显著高于对照组,CD8⁺显著低于对照组($P<0.05$)。2)2组患者治疗前 Th17、IL-17、IL-6、Treg、TGF- β 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),完成治疗后2组患者 Th17、IL-17、IL-6较治疗前显著下降,Treg、TGF- β 显著升高($P<0.05$),完成治疗后观察组 Th17、IL-17、IL-6显著低于对照组,Treg、TGF- β 显著高于对照组($P<0.05$)。3)2组患者治疗前 ALT、ALB、A/G、 γ -GT、HA、IV型胶原、LN比较,差异无统计学意义($P>0.05$),完成治疗后2组患者 ALT、ALB、 γ -GT、HA、IV型胶原、LN较治疗前均显著下降、A/G较治疗前显著升高($P<0.05$),完成治疗后观察组 A/G显著高于对照组,余指标显著低于对照组($P<0.05$)。4)观察组疲乏无力发生率显著低于对照组($P<0.05$),而在恶心呕吐、肝功能异常比率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:中西医结合治疗能改善乙型肝炎肝硬化失代偿期患者外周血 Th/Treg 平衡,提供淋巴细胞水平,改善功能,从而提高疗效。

关键词 中西医结合;乙型肝炎肝硬化;失代偿期;外周血 Th/Treg 平衡;淋巴细胞;肝功能;肝纤维化;安全性

Effects of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Th/Treg Balance and Lymphocyte in Peripheral Blood of Patients with Decompensated Hepatitis B Cirrhosis

Huang Fenglei¹, Zhang Guoliang², Li Yongsheng¹

(1 Department of Hepatopathy, Huaibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huaibei 235000, China; 2 Department of Infection; The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Infection, Hefei 230031, China)

Abstract Objective: To explore the effects of integrated traditional Chinese and western medicine on Th/Treg balance and lymphocyte in peripheral blood of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis, so as to improve the curative effect and enrich the treatment methods. **Methods:** A total of 80 patients with decompensated hepatitis B cirrhosis admitted to Huaibei Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2017 to August 2018 were randomly divided into a control group (40 cases) and an observation group (40 cases). The control group was treated with routine western medicine, including general treatment, drug treatment, supplementation of albumin and plasma, ascites release, active prevention and treatment of various complications. The observation group was treated with Chinese herbal decoction, one dose a day, for 4 weeks. The changes of lymphocyte indexes CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19 and natural killer cells (NK cells) were observed and compared before and after treatment in the 2 groups. The changes of balance indexes of helper T cells (Th17)/regulatory T cells (Treg), interleukin-17 (IL-17), interleukin-6 (IL-6) and transformational growth factor (TGF) were observed before and after treatment in the 2 groups were observed and com-

pared before and after treatment. The changes of liver function, liver fibrosis index, alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), albumin ratio (A/G), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT), hyaluronic acid (HA), type IV collagen and laminin (LN) were compared. During the process, adverse reactions were monitored and treated in time. Statistical comparisons were performed after treatment. **Results:** 1) There was no significant difference in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19 and NK cells between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19 and NK cells in the 2 groups increased significantly, while CD8⁺ decreased significantly ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19 and NK cells in the observation group were significantly higher than those in the control group, and CD8⁺ was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). 2) There was no significant difference in Th17, IL-17, IL-6, Treg and TGF- β between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, Th17, IL-17 and IL-6 in the 2 groups decreased significantly, and Treg and TGF- β increased significantly ($P < 0.05$). After treatment, Th17, IL-17 and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and Treg and TGF- β were significantly higher than those in the control group. Treg and TGF- β were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). 3) There was no significant difference in ALT, ALB, A/G, γ -GT, HA, collagen IV and LN between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, ALT, ALB, γ -GT, HA, collagen IV and LN in the 2 groups decreased significantly compared with before treatment, and A/G increased significantly compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, A/G in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The remaining index was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). 4) The incidence of fatigue and weakness in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the ratio of nausea, vomiting and abnormal liver function ($P > 0.05$). **Conclusion:** Combination of traditional Chinese and western medicine can improve the balance of Th/Treg in peripheral blood of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis, provide the level of lymphocyte and improve the function, so as to improve the curative effect.

Key Words Integrated traditional Chinese and western medicine; Hepatitis B cirrhosis; Decompensated phase; Th/Treg balance in peripheral blood; Lymphocyte; Liver function; Liver fibrosis; Safety

中图分类号: R256.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.020

肝硬化是一种多病因引起的慢性、进行性、弥漫性肝脏病变,是肝脏在各种因子作用下肝细胞变性、凋亡、坏死,结缔组织再生,最终正常血管解剖和肝小叶结构破坏的疾病。乙型肝炎病毒是引起我国肝硬化主要病因,占全部肝硬化 40%~60%^[1]。肝结构破坏后血管阻塞,肝功能处于失代偿期,出现胃食管静脉曲张、肝性脑病、腹水、肝肾综合征、等会严重并发症,现代医学认为肝硬化一旦形成便进入不可逆转慢性病理状态,目前对肝硬化患者主要针对病因和姑息治疗,如保肝、抗炎、抗纤维化、抗病毒、调节免疫和对症支持治疗。失代偿期则主要针对腹水、低蛋白血症、门静脉高压等病理改变使用利尿、提高胶体渗透压、降低门静脉压力等对症治疗。但总体疗效较差,仍会出现电解质紊乱、心力衰竭、上消化道出血等并发症。中医在治疗肝硬化失代偿期上有一定优势,主要表现在改善症状、控制腹水、延缓病情进展。中医学将此病归属为“膨胀”“肝积”

范畴,认为此病因瘀血内阻、疫毒侵袭、湿浊凝聚、正气亏虚,为本虚标实、虚实错杂之候。在失代偿期则肝脾肾均虚,治疗上要着重治肝、治脾、治肾为主。本次研究在整体整体观出发,根据“既病防变”和“治病求本”思想,将活血化瘀、解毒利水有机结合,达到标本兼治,从而改善症状,提高生命质量^[2]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2018 年 8 月安徽省淮北市中医医院收治符合纳入条件乙型肝炎肝硬化失代偿期患者 80 例作为研究对象,按照就诊顺序编号随机分为对照组与观察组,每组 40 例。2 组患者性别、年龄、病程、Child-Puge 分级、中医证型比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经淮北市中医医院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2017034283)。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断标准参考《肝硬化中西医结合诊治方案》中乙肝后肝硬化失代偿期诊断标

表 1 2 组患者临床基线资料比较

组别	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)	Child-Puge 分级(例)			中医证型(例)			
	男	女			A 级	B 级	C 级	肝郁脾虚	脾虚湿滞	肝脾血瘀	脾肾阳虚
对照组($n = 40$)	23	17	58.57 $\pm$ 4.56	3.66 $\pm$ 1.23	4	14	12	10	11	8	11
观察组($n = 40$)	22	18	58.61 $\pm$ 4.54	3.65 $\pm$ 1.19	5	15	10	9	10	10	11

准,有慢性肝炎病史,有肝功能减退表现如胁痛、乏力、食欲差、腹胀、出血或贫血、蜘蛛痣、黄疸等,肝脏质地变硬,有门静脉高压征象如脾肿大、腹水、侧支循环开放等,实验室为肝功能明显异常,超声符合肝硬化,乙型肝炎病毒感染指标阳性^[3]。2)中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》中“胁痛”进行,主症为胁痛、乏力,次症为纳差、肌肉消瘦、口干口苦,面色萎黄或暗黑,舌质淡暗,脉细涩。肝郁脾虚证表现为胁肋痛,心情抑郁,嗳气太息,胸闷脘痞,纳食减少,腹胀便溏,舌质淡,苔薄白,脉细弦;脾虚湿滞证表现为腹部胀满,面色萎黄,气短乏力,渴不多饮,食欲不振,舌质淡,苔白腻,脉弦滑;肝脾血瘀证表现为腹大坚满,腹壁青筋怒张,胁腹刺痛,面色暗黑,手掌赤痕,渴不欲饮,舌质紫暗有瘀斑,脉弦滑;脾肾阳虚表现为腹大胀满,早宽暮急,形寒肢冷,四肢不温,神疲乏力,腰膝酸软,舌质淡胖,苔白滑,脉沉迟^[4]。

1.3 纳入标准 1)符合以上诊断标准者;2)年龄18~70岁;3)乙型肝炎病毒感染史明确;4)患者签署知情同意书;5)无其他系统严重基础疾病;6)受试前2周末服用相关药物或其他治疗方法者;7)依从性好,对治疗药物不过敏。

1.4 排除标准 1)其他原因引起的肝硬化;2)合并肝昏迷、重型肝炎、原发性肝癌等患者;3)不符合以上纳入标准;4)出现失代偿期前应用抗病毒药物治疗者;5)参与其他临床试验;6)合并其他系统原发性疾病者;7)对治疗药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)相关资料不全,影响疗效或安全性判断者;2)依从性差,无法判断疗效者;3)对中药过敏,或治疗期间出现严重不良反应,无法继续治疗者。

1.6 治疗方法 对照组予一般治疗、药物治疗、补充白蛋白和血浆、放腹水、积极防治各种并发症治疗。一般治疗如休息、低盐饮食,营养支持维持酸碱平衡,用甘利欣(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H10940191)150 mg 静滴保肝;恩替卡韦分散片(江西青峰药业有限公司,国药准字H20100141)0.5 mg qd 口服抗病毒治疗;苦黄注射液(常熟雷允上制药有限公司,国药准字Z10960004)40 mL 退黄;螺内酯(杭州民生药业有限公司,国药准字H33020070)40 mg bid、呋塞米(上海朝晖药业有限公司,国药准字H31021074)20 mg bid 口服利尿;白蛋白20~25 g/L(奥克特玛玛药剂生产有限公司,批准文号:S20080092)10 g 静滴注,3次/周,白蛋白<20 g/L,则血浆和白蛋白交替输注。对中重度腹水则每周2

次放腹水;对肝性脑病、肝肾综合征等积极治疗。观察组在对照组基础上加用中药治疗。药物组成有赤芍、丹参、大腹皮、白茅根、半枝莲各15 g,黄芪、白花蛇舌草各30 g,泽泻25 g,泽兰、路路通、柴胡各10 g。另外随症加减,若水湿过重则加茯苓、猪苓利水;湿热重加栀子、茵陈;腹胀明显加木香、砂仁;胁痛明显加郁金、佛手;便溏明显加米仁、炒扁豆;大便黑有出血倾向加三七、侧柏叶、茜根;肝郁脾虚加一贯煎化裁;脾虚湿滞加黄精、鸡内金、麦芽;肝脾血瘀加桃仁、红花;脾肾阳虚加附子、干姜。以上取汁400 mL分早晚2次服完,每日1剂,连续治疗4周。

1.7 观察指标

1.7.1 生化指标比较 观察2组患者治疗前、完成治疗后淋巴细胞指标 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD19$ 、自然杀伤细胞(NK细胞)变化并比较;观察2组患者治疗前、完成治疗后在辅助性T细胞(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡指标白细胞介素-17(IL-17)、IL-6和转化生长因子(TGF)- β 变化并比较;观察2组患者治疗前、完成治疗后在肝功能、肝纤维化指标谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、白球比(A/G)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、透明质酸(HA)、IV型胶原、层黏蛋白(LN)变化并比较;治疗过程中进行不良反应监测,并及时治疗,治疗结束后进行统计比较^[5-6]。

1.7.2 淋巴细胞指标检测 观察治疗前、完成治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD19$ 、NK细胞变化并比较。空腹抽取静脉血5 mL,3 000 r/min离心,提取血浆,采用流式细胞仪检测,仪器由美国BD公司提供,型号为FACS100。

1.7.3 Th17/Treg平衡指标评价 观察治疗前、完成治疗后Th/Treg平衡指标变化并比较。空腹抽取静脉血5 mL,3 000 r/min离心,提取血浆。采用流式细胞分析技术检测Th17/Treg含量水平并比较,观察在IL-17)、IL-6和TGF- β 含量变化并比较^[7]。

1.7.4 肝功能、肝纤维化指标评价 观察治疗前、完成治疗后ALT、ALB、A/G、 γ -GT、HA、IV型胶原、LN含量变化并比较。清晨空腹抽取静脉血4 mL,离心后取上层血清,在-20℃冰箱下保存,应用全自动生化检测仪器进行检测,试剂盒严格按照说明书进行,仪器由美国BD公司提供,型号为ASKS-T10^[8]。

1.7.5 药物不良反应监测 治疗过程中进行血液指标和心电图等安全性指标观察,观察是否出现恶心呕吐、肝功能异常、疲乏无力情况,比较2组患者发生率情况。

表 2 2 组患者淋巴细胞指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD19(%)	NK 细胞(%)
对照组($n=40$)						
治疗前	353.45 ± 66.45	245.66 ± 46.85	241.33 ± 59.13	1.04 ± 0.89	7.89 ± 2.41	10.34 ± 5.78
治疗后	452.37 ± 87.85 [*]	289.57 ± 51.57 [*]	212.34 ± 52.44 [*]	1.46 ± 0.91 [*]	8.54 ± 2.47 [*]	12.45 ± 5.82 [*]
观察组($n=40$)						
治疗前	354.11 ± 67.11	245.77 ± 46.87	242.02 ± 59.17	1.05 ± 0.91	7.91 ± 2.42	10.35 ± 5.79
治疗后	487.46 ± 91.35 ^{*△}	310.45 ± 54.67 ^{*△}	196.88 ± 55.11 ^{*△}	1.87 ± 0.88 ^{*△}	9.24 ± 2.67 ^{*△}	16.55 ± 6.11 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 3 2 组患者 Th17/Treg 平衡指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Th17(%)	IL-17(ng/L)	IL-6(ng/L)	Treg(%)	TGF-β(μg/L)
对照组($n=40$)					
治疗前	0.89 ± 0.14	32.56 ± 3.56	28.94 ± 2.89	1.96 ± 0.22	7.83 ± 0.79
治疗后	0.71 ± 0.11 [*]	20.67 ± 2.89 [*]	21.45 ± 1.94 [*]	3.57 ± 0.27 [*]	10.45 ± 0.93 [*]
观察组($n=40$)					
治疗前	0.90 ± 0.15	32.58 ± 3.57	28.96 ± 2.91	1.99 ± 0.23	7.85 ± 0.81
治疗后	0.58 ± 0.09 ^{*△}	15.64 ± 2.34 ^{*△}	16.44 ± 1.21 ^{*△}	5.11 ± 0.34 ^{*△}	16.34 ± 0.98 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 4 2 组患者肝功能、肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	ALB(g/L)	A/G	γ-GT(U/L)	HA(μg/L)	Ⅳ型胶原(μg/L)	LN(μg/L)
对照组($n=40$)							
治疗前	130.55 ± 45.66	27.86 ± 3.42	0.89 ± 0.23	114.23 ± 34.23	129.88 ± 24.56	511.45 ± 78.42	142.57 ± 33.97
治疗后	50.34 ± 18.45 [*]	30.55 ± 4.14 [*]	1.11 ± 0.28 [*]	58.97 ± 22.13 [*]	105.66 ± 20.41 [*]	378.57 ± 53.77 [*]	121.53 ± 23.21 [*]
观察组($n=40$)							
治疗前	130.57 ± 45.68	27.88 ± 3.44	0.90 ± 0.24	114.26 ± 34.25	130.11 ± 24.58	511.51 ± 78.44	142.58 ± 34.01
治疗后	37.86 ± 10.46 ^{*△}	32.44 ± 4.21 ^{*△}	1.46 ± 0.29 ^{*△}	49.44 ± 14.66 ^{*△}	74.78 ± 14.66 ^{*△}	273.44 ± 46.88 ^{*△}	97.45 ± 17.56 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,本研究所有数据均符合正态分布,用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者淋巴细胞指标比较 2 组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19、NK 细胞比较,差异无统计学意义($P>0.05$),完成治疗后 2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19、NK 细胞较治疗前均显著上升,CD8⁺ 则显著下降($P<0.05$),完成治疗后观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19、NK 细胞显著高于对照组,CD8⁺ 显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者 Th17/Treg 平衡指标比较 2 组患者治疗前 Th17、IL-17、IL-6、Treg、TGF-β 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),完成治疗后 2 组患者 Th17、IL-17、IL-6 较治疗前显著下降,Treg、TGF-β 显著升高($P<0.05$),完成治疗后观察组 Th17、IL-17、IL-6

显著低于对照组、Treg、TGF-β 显著高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者肝功能、肝纤维化指标比较 2 组患者治疗前 ALT、ALB、A/G、γ-GT、HA、Ⅳ型胶原、LN 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),完成治疗后 2 组患者 ALT、ALB、γ-GT、HA、Ⅳ型胶原、LN 较治疗前均显著下降、A/G 较治疗前显著升高($P<0.05$),完成治疗后观察组 A/G 显著高于对照组,余指标显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 2 组患者不良反应比较 观察组疲乏无力发生率显著低于对照组($P<0.05$),而在恶心呕吐、肝功能异常比率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 2 组患者不良反应比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	肝功能异常	疲乏无力
对照组($n=40$)	4(10.00)	4(10.00)	7(17.50)
观察组($n=40$)	3(7.50)	3(7.50)	2(5.00) [*]

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$

3 讨论

乙肝肝硬化失代偿期关键因素是“毒”,其临床表现均是毒邪侵袭结果,疫毒隐伏血分,留于肝脏,出现瘀毒之象,侵犯肝脾则肝气不疏,脾胃运化乏源,气机升降失司,气滞血停;或脾气虚弱,不能制约血液,血行脉外;或肝脾受损,气血生化乏源,气虚推动无力^[9];肝脏日久瘀血,血行不利则化而为水,停聚中焦乃成膨胀;脾病及肾,开阖失司,气化不利,则膨胀加重。故本病为本虚标实证,肝脾肾均虚弱,气血水搏结为标。病机为肝脾血瘀,疫毒侵袭,始则病气,继则病血,再则病水,气、血、水相互作用是基本病理表现^[10]。

在本次中药组方中,以赤芍为君,以丹参、黄芪、路路通为臣,以白花蛇舌草、泽泻、泽兰、柴胡、大腹皮、白茅根、半枝莲佐药。赤芍味苦,归肝经,能散瘀镇痛、清热凉血,记载称其“主邪气腹痛、除血痹、破坚积、寒热疝瘕、止痛、利小便”。丹参、路路通活血祛瘀、消坚软肝,治血不伤正、补血活血行气,能解气分郁结,也能行血分瘀滞,能扩血管、消腹水^[11];黄芪扶正固本,健脾益气,能制约水之中源。柴胡疏肝解郁、利胆消炎;泽兰、泽泻渗湿利水、利尿消肿;白茅根清热凉血、利尿导热下行,且白茅根不上脾胃,清热利水不伤阴,有效防血^[12]。大腹皮化湿利水、理气宽中;白花蛇舌草、半枝莲清热利湿解毒。从性味归经看,入肝经能补益肝肾;和咸寒配伍能清热软坚;和血分、气分配伍能疏肝化瘀和肝络;入膀胱经能利水消肿,行气宽中;和入脾肾经配伍能滋水养肝木,从而达到活血化瘀、解毒利水之效^[13-14]。全方攻补兼施,标本兼治。现代药理学称,赤芍能增强网状内皮细胞吞噬功能,提高血浆纤维联结蛋白水平,能抑制血栓素 B₂ 产生,促进肝细胞再生、减少肝脏水解,降低谷丙转氨酶,消除黄疸。黄芪能增强机体免疫力,能促进蛋白合成,促进白细胞诱导干扰素能力,提高 T 淋巴细胞功能;泽兰能改善血液黏稠度,有效对抗肝细胞增生;泽泻能通过增加腹膜孔开放,减轻水钠潴留,减少肝硬化腹水^[15];路路通能对抗肝细胞毒活性;丹参能清除氧自由基,减轻肝细胞坏死病性;减轻肝脏再灌注,增强血流量,促进 DNA 合成,增加 HA、LN 摄取分解^[16];柴胡能减轻肝细胞坏死;大腹皮能抑制肠道内毒素移位,减轻内毒素血症;白茅根减少 ALT 活力;白花蛇舌草能激活网状内皮系统,能增加机体免疫力,抑制炎症反应,特别是 IL 因子^[17];半枝莲能增加机体免疫力,抗纤维化,保护线粒体,吞噬作用显著。

CD3⁺ 为淋巴细胞总和,CD4⁺ 为辅助性 T 淋巴细胞,能促进 B 淋巴细胞,促进免疫细胞增殖分化,调节机体免疫力;CD8⁺ 由细胞毒性 T 淋巴细胞和抑制性 T 淋巴细胞组成,是决定 HBV 清除状态关键细胞亚群,CD4⁺/CD8⁺ 比值能反映机体细胞免疫功能,CD19 在体液免疫中发挥重要作用;NK 细胞是重要天然细胞,对病毒感染细胞产生快速应答^[18]。

研究^[19-20]称,Th17/Treg 平衡和乙肝肝硬化失代偿期病情演变紧密相关,Th17 作为促炎因子,主要分泌 IL-17、IL-6,在疾病进展中主要损伤肝细胞再生,破坏肝小叶。而 Treg 作为抑制炎症反应因子,其能抑制效应性 T 淋巴细胞功能,和 TGF-β 协调能抑制 Treg 细胞分化,诱导 Th17 细胞分化,从而引起炎症反应。结果显示,Th17 水平逐渐下降,Treg 水平逐渐升高,两者趋向平衡,故能促进 Th/Treg 平衡,恢复病情。

结果显示,ALT、ALB、γ-GT、HA、IV 型胶原、LN 均显著下降,A/G 显著下降,这说明中西医结合能保护肝功能,从根本上改善肝纤维化,而这原因根源在于能抑制 IL-17、IL-6 能 Th 炎症反应因,能促进 TGF-β、Treg 水平,能促进 Th/Treg 平衡,能增强 T 淋巴细胞活力,且中西医结合运用能改善疲乏无力等症状,能提高生命质量。

参考文献

- [1] 吴亚玲. 中西医结合治疗对乙肝后肝硬化失代偿期抗肝纤维化的作用观察[J]. 四川中医,2015,33(8):64-67.
- [2] 孟祥林,李海雷,徐玉玲,罗宏伟. 健运脾胃方对失代偿期肝硬化患者营养状态的影响[J]. 社区医学杂志,2016,14(24):54-55.
- [3] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊治方案[J]. 现代消化及介入诊疗,2005,10(2):119-121.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药(新药)临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,1995:154.
- [5] 张秋云,汪晓军,刘增利,等. 乙肝、肝硬化、乙型慢重肝黄疸病的证候规律研究[J]. 北京中医药,2009,28(12):976-978.
- [6] 张敏,杨丽莎,彭德珍,等. 慢性 HBV 感染不同免疫状态及乙肝肝硬化外周血 T、B 细胞亚群和 NK 细胞的变化及意义[J]. 实用医学杂志,2014,30(20):3233-3236.
- [7] 黄芬,黄丽雯,周健,等. 地五养肝胶囊辅助治疗乙肝肝硬化失代偿期患者的疗效观察[J]. 西南军医,2017,19(2):134-136.
- [8] 李攀. 益气 and 血法联合恩替卡韦对乙肝失代偿期肝硬化肝脏硬度的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [9] 李正良. 中西药结合治疗失代偿期乙肝肝硬化的疗效[J]. 内蒙古中医药,2014,33(6):67.
- [10] 张英凯,张冰,张敏. 加用健软汤治疗慢性乙肝肝硬化失代偿期低蛋白血症的临床观察[J]. 广西中医药大学学报,2014,17(1):23-25.

(下接第 1460 页)

理功能,起到“通腑护脏”作用。2组患者在治疗过程中均未发生明显不良反应。说明联合用药安全可靠。在西药治疗疗效较差的情况下,通过化痰行瘀通腑汤保留灌肠为主要治疗方法,取得了较好的疗效,缩短了急性病程,减少疾病的进展以及经济负担,值得临床推广和应用。

综上所述,化痰行瘀通腑汤保留灌肠联合特布他林可显著改善AECOPD属痰热壅肺型患者临床症状、肺通气功能、肠道屏障功能,且不良反应少。

参考文献

- [1] 包鹤龄,丛舒,王宁,等. 2014年中国慢性阻塞性肺疾病高危人群现状调查与分析[J]. 中华流行病学杂志,2018,39(5):580-585.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病不同表型中医证型分布规律探讨[J]. 中华中医药杂志,2018,33(3):1194-1197.
- [3] 杨家民,付宇. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(2):31-33.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(连续型电子期刊),2014,(2):67-79,80.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国中医药出版社,2002.
- [6] Gadre SK, Duggal A, Mireles-Cabodevila E, et al. Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(17):e0487.

(上接第1454页)

- [11] 杨莉,王晓光. 温阳益气汤联合恩替卡韦治疗老年失代偿期乙肝后肝硬化患者的疗效研究[J]. 中国现代药物应用,2018,12(13):121-123.
- [12] 张志锋,孙业富,夏爱萍. 血清 IL-17 及 IL-22 对 HBV 相关肝硬化失代偿期的诊断价值[J]. 河南医学研究,2018,27(12):2124-2126.
- [13] 姚伟. 培元固本散联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期[J]. 实用中西医结合临床,2018,18(8):69-71.
- [14] 丁沛,罗宏伟,徐玉玲,等. 基于肝病实脾理论研究健脾运脾法对肝硬化失代偿期患者营养状态的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(5):910-912.
- [15] 甘霞,赵新芳,林红,周云. 清营活血汤对原发性胆汁性肝硬化肝胆湿热型的疗效以及对外周血 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(11):161-164.
- [16] 陈昕. 中药治疗 HIV 感染者合并慢性丙型肝炎致肝硬化失代偿

- [7] Jiang X, Xiao H, Segal R, et al. Trends in Readmission Rates, Hospital Charges, and Mortality for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Florida From 2009 to 2014 [J]. Clinical Therapeutics, 2018, 40(4):S0149291818300985.
- [8] 魏华. 莲花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(7):973-977.
- [9] 李悦,陈云凤,王怡恬,等. 中医治疗慢阻肺合并肺纤维化的研究现状及进展[J]. 中医临床研究,2018,10(26):146-148.
- [10] 吴文娟,顾亮,钦光跃,等. 中药保留灌肠联合无创通气治疗 COPD 临床研究[J]. 中华全科医学,2015,13(2):287-288,291.
- [11] 王益平,李素连,姚菲,等. 中药保留灌肠对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能和生命质量的影响[J]. 四川中医,2010,28(4):80-81.
- [12] 何丽秋. 清金化痰汤治疗痰热郁肺型喘病的临床研究[J]. 中国医药指南,2019,17(1):163-164.
- [13] 王丽云. 益气润肺汤治疗 AECOPD 患者对临床多项指标的研究[J]. 临床肺科杂志,2018,23(3):530-532.
- [14] Parilla BV, Dooley SL, Minogue JP, et al. The efficacy of oral terbutaline after intravenous tocolysis [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(4):965-969.
- [15] Keränen T, Hömmö T, Hämäläinen M, et al. Anti-Inflammatory Effects of β_2 -Receptor Agonists Salbutamol and Terbutaline Are Mediated by MKP-1 [J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0148144.
- [16] 穆欣,郭闯,王东梅,等. 中药保留灌肠护理技术的研究进展[J]. 中华现代护理杂志,2011,17(29):3593-3594.

(2019-02-27 收稿 责任编辑:王明)

期1例报告[A]. 中华中医药学会. 中华中医药学会防治艾滋病分会2017年学术年会论文集[C]. 银川:中华中医药学会,2017:2.

- [17] 魏怡静,薛威阳. 2种抗病毒方案治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的效果比较[J]. 现代实用医学,2018,30(5):672-674.
- [18] 王玲,蔚梅芳,武希润. 乙型肝炎肝硬化患者外周血 CD3⁺、Th17 细胞、CD4⁺ Treg 细胞的变化及意义[J]. 山西医科大学学报,2017,48(12):1233-1235.
- [19] 康慧琴,孟娟,行超然,龙建. 慢性丙肝及肝硬化患者外周血 Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子的表达及意义[J]. 中国医药科学,2017,7(15):248-251.
- [20] 王国钺,王小方,汪磊,等. Th17 和 Treg 细胞以及其相关细胞因子在慢性丙型肝炎以及丙型肝炎肝硬化患者外周血中的变化及意义[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(6):882-886.

(2018-11-28 收稿 责任编辑:王明)