

“健脾柔肝活血通络方”逆转肝纤维化及其调节免疫功能的临床研究

姚飞¹ 劳萍² 孙佳³ 陈国祥³ 邹育良³

(1.嘉兴市中医医院,浙江嘉兴314000; 2.桐乡市第一人民医院,浙江桐乡314500;

3.嘉兴市秀洲区新塍医院,浙江嘉兴314015)

摘要 目的:观察健脾柔肝活血通络方抗肝纤维化的临床疗效及其对免疫功能的调节作用。方法:将72例肝纤维化患者随机分为2组:治疗组36例给予健脾柔肝活血通络方治疗,对照组36例给予复方鳖甲软肝片治疗,2组疗程均为6个月。观察2组患者治疗前后的临床症状、体征、肝脾影像学变化、肝功能指标、血清肝纤维化指标变化,比较临床综合疗效,同时检测比较治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+)的变化。结果:治疗组综合疗效总有效率为88.9%,明显高于对照组的66.7% ($P<0.01$)。2组治疗后CD3+、CD4+均较治疗前明显升高 ($P<0.05$),且治疗组较对照组升高更为显著 ($P<0.05$)。2组治疗后CD8+均较治疗前明显下降 ($P<0.05$),且治疗组较对照组下降更为显著 ($P<0.05$)。结论:健脾柔肝活血通络方具有显著逆转肝纤维化的临床疗效,同时可增强患者机体的免疫功能。

关键词 健脾柔肝 活血通络 肝纤维化 T淋巴细胞亚群 中药复方

中图分类号 R575.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)03-0042-03

基金项目 嘉兴市科技计划项目(2015AY23047)

肝纤维化是人体肝脏对于各种病因引起的慢性肝损伤的一种复杂病理生理过程,临床上常见的病因有病毒性肝炎、酒精中毒、自身免疫性疾病、血吸虫感染等^[1]。肝纤维化主要表现为肝内细胞外间质成分过度异常沉积,并对肝脏功能造成严重影响,是各种慢性肝病发展至肝硬化,甚至肝癌,最终导致肝功能衰竭的必经阶段^[2]。临床研究证实,中医药治疗肝纤维化具有独特优势,通过调整人体脏腑功能平衡,发挥护肝、抗纤维化及增强免疫等作用^[3-5]。从2015年6月至2016年12月期间,笔者采用嘉兴市中医医院顾国柱医生经验方“健脾柔肝活血通络方”治疗肝纤维化36例,取得较好的临床效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为嘉兴市中医医院门诊就诊的肝纤维化患者,共72例,采用随机数字表法分为2组。治疗组36例:男21例,女15例;年龄20~65岁,平均年龄(48.62±7.06)岁;病程1~12年,平均病程(8.18±2.15)年。对照组36例:男22例,女14例;年龄19~64岁,平均年龄(49.12±7.25)

岁;病程1~13年,平均病程(8.22±2.31)年。2组患者一般资料经处理无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断按照2006年中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[6]中诊断依据制定。中医证候诊断参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[6]中肝郁脾虚证候诊断标准制定。

1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准和中医证候诊断标准;(2)年龄在18~65岁,签署知情同意书并自愿参加本研究者。

1.4 排除标准 (1)感染2种或多种类型的病毒性肝炎者;(2)严重肝硬化并发症者;(3)合并重大传染病患者;(4)药物使用依从性差及过敏体质者;(5)年龄小于18岁或大于65岁者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 采用健脾柔肝活血通络方治疗。方药组成:黄芪15g,党参12g,白术12g,丹参30g,柴胡9g,枳壳12g,郁金12g,白芍12g,当归12g,三棱12g,莪术12g,炙甘草6g。每日1剂,水煎服,200mL/次,2次/d。

2.2 对照组 采用复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技有限公司,批号20020501,0.5g/片)治疗。每次4片,每日3次,口服。

2组疗程均为6个月,疗程结束后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 临床症状、体征变化 腹部胀闷、纳呆、胁肋疼痛、全身乏力等临床表现,以及肝掌、蜘蛛痣等临床体征。

3.1.2 肝功能指标 包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清白蛋白(ALB)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)等肝功能指标变化,采用日本岛津OLYMPUS-AU640全自动生化检测仪。

3.1.3 血清肝纤维化指标 包括透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PC Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)等肝纤维化指标变化,采用放射免疫法测定,由北京北方生物技术研究所提供试剂盒。

3.1.4 肝脾影像学变化 应用B超检查肝脏表面、肝脏实质、门静脉宽度、脾脏厚度,采用美国Hp-SONOS-5500 HEWLETT PACKARD彩色多普勒(探头频率20~60MHz)检测。

3.1.5 T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+)检测 采用乙二胺四乙酸三钾抗凝采血管(美国BD公司生产)抽取外周静脉血3mL,采用流式细胞仪(美国BD公司FACS Aria III型)检测。

3.2 综合疗效评定 参照中华肝脏病学会肝纤维化学组讨论修改的《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[7],采用非创伤性指标疗效评估办法并加以修改,拟定

综合疗效标准。临床痊愈:症状消失,肝功能恢复正常,肝纤维化指标恢复正常,B超检查恢复正常;显效:症状明显改善,肝功能指标较治疗前下降 $\geq 60\%$,肝纤维化指标治疗后检测值水平下降 $\geq 60\%$,B超检查治疗后积分较治疗前减少 ≥ 3 分;有效:症状有改善,肝功能指标较治疗前下降 $\geq 20\%$,肝纤维化指标改善 $\geq 20\%$,B超检查治疗后积分较治疗前减少 ≥ 2 分;无效:症状无改善或改善不明显,肝功能指标较治疗前下降 $< 20\%$ 或升高,肝纤

维化指标治疗后无改善或较前升高,B超检查治疗后积分较治疗前减少 ≤ 1 分或较前加重。

3.3 统计学方法 本研究所有数据均采用SPSS20.0软件进行分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 治疗组36例,临床痊愈15例,显效11例,有效6例,无效4例,总有效率88.9%;对照组36例,临床痊愈10例,显效9例,有效5例,无效12例,总有效率66.7%。2组总有效率比较具有显著性差异($P < 0.01$),治疗组综合疗效明显优于对照组。

3.4.2 2组血清肝纤维化指标比较 2组治疗后血清肝纤维化指标均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且治疗组较对照组下降更为显著($P < 0.05$)。详见表1。

3.4.3 2组T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+)比较 2组治疗后CD3+、CD4+均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且治疗组较对照组升高更为显著($P < 0.05$)。2组治疗后CD8+均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且治疗组较对照组下降更为显著($P < 0.05$)。详见表2。

4 讨论

透明质酸、层黏连蛋白、Ⅲ型前胶原肽、Ⅳ型胶原是血清肝纤维化的主要指标,在筛选肝纤维化效应方面尤以透明质酸最为敏感,而层黏连蛋白、Ⅲ型前胶原肽则与肝纤维化分级呈正相关^[8]。本研究结果表明健脾柔肝活血通络方具有明显降低肝纤维化血清指标的作用,对逆转肝纤维化转向肝硬化有积极作用。

表1 治疗组与对照组治疗前后血清肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g/L}$

组别	时间	例数	HA	LN	PCIII	IV-C
治疗组	治疗前	36	361.65 \pm 36.32	276.83 \pm 49.61	202.24 \pm 25.45	188.45 \pm 32.54
	治疗后	36	268.92 \pm 37.68 ^{*Δ}	153.21 \pm 32.53 ^{*Δ}	149.67 \pm 22.28 ^{*Δ}	112.36 \pm 49.38 ^{*Δ}
对照组	治疗前	36	362.89 \pm 30.79	277.49 \pm 47.24	201.49 \pm 23.68	187.36 \pm 33.26
	治疗后	36	340.28 \pm 24.20 [*]	241.83 \pm 29.86 [*]	172.24 \pm 19.29 [*]	152.31 \pm 39.42 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3+	CD4+	CD8+
治疗组	治疗前	36	50.3 \pm 3.13	32.8 \pm 2.16	30.2 \pm 5.45
	治疗后	36	59.6 \pm 4.12 ^{*Δ}	39.5 \pm 2.25 ^{*Δ}	21.2 \pm 4.28 ^{*Δ}
对照组	治疗前	36	50.5 \pm 2.45	32.5 \pm 2.47	31.1 \pm 4.68
	治疗后	36	53.9 \pm 3.16 [*]	34.6 \pm 2.29 [*]	25.6 \pm 3.29 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

临床研究证实,肝纤维化患者存在着不同程度的免疫功能异常,主要表现为T淋巴细胞CD3+、CD4+降低,CD8+升高^[9-12]。免疫抑制对肝纤维化的进程起到明显的促进作用,因此测定T淋巴细胞亚群对评估肝纤维化患者的临床疗效有重要意义。本研究结果显示,经健脾柔肝活血通络方治疗后能显著升高CD3+、CD4+,降低CD8+,且明显优于对照组。表明健脾柔肝活血通络方具有良好的免疫调节作用,可显著改善机体的免疫功能。

中医学认为肝纤维化发生的主要病机为肝郁脾虚日久影响气血正常代谢,逐渐形成瘀血阻滞于肝络,遂成此病。病变以肝为主,与脾密切相关。因此治疗上,当以健脾柔肝为主,佐以活血通络之品,以期脾气得升,肝气得畅,瘀血得化,癥积得消。健脾柔肝活血通络方中以黄芪、党参、白术健脾益气,白芍、当归柔肝养血,丹参、三棱、莪术活血化瘀通络,柴胡、郁金、枳壳疏肝理气解郁,炙甘草调和诸药。全方共奏健脾柔肝、活血通络之效。且现代医学研究显示,方中黄芪、白术、丹参、柴胡诸药可降低病理产物胶原在肝脏的蓄积,降低胶原蛋白含量,提高肝细胞的核糖核酸、蛋白质、糖原,抑制肝脏脂质过氧化反应,抑制金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)进行抗纤维化,起到促进肝细胞修复与再生,提高肝脏微循环能力,保护肝细胞,改善肝功能的作用^[13-16]。

综上所述,本研究结果表明健脾柔肝活血通络方治疗肝纤维化患者疗效显著,可显著逆转肝纤维化进程,而且具有增强机体免疫功能的功效,值得临床推广应用。

参考文献

[1] AHMAD A, AHMAD R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches[J]. Saudi J Gastroenterol, 2012, 18 (3): 155.

[2] 李明明,朱梅,何敏,等.声学结构定量技术评估乙肝肝纤维化程度的临床价值[J].中国超声医学杂志,2015,31(1): 25.

[3] 谢正兰,李铁强,熊有明.柴胡疏肝散对早期肝硬化肝纤维化血清学指标的影响[J].实用中医药杂志,2012,28(9): 733.

[4] 李建军.探讨补肾益气疏肝凉血活血方对乙肝肝纤维化患者的疗效及免疫功能的影响[J].中医临床研究,2017,9(9): 70.

[5] 姚飞,周晓英,占道伟,等.益气柔肝通络方逆转肝纤维化的临床研究[J].中国中医药科技,2015,22(3): 248.

[6] 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].中华肝脏病杂志,2006,14(11): 866.

[7] 中华肝脏病学肝纤维化学组.肝纤维化诊断及疗效评估共识[J].中华肝脏病杂志,2002,10(5): 327.

[8] OBERTI F, VALSESIA E, PILETTE C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis[J].Gastroenterology, 1997, 113(5): 1609.

[9] 黄东彬,管静.龙葵承气汤对原发性肝癌患者TACE术后肝纤维化指标及免疫功能的影响[J].新中医,2016,48(5): 211.

[10] 张莹,陈少夫.苓桂术甘汤合三甲散加减对代偿期肝硬化患者肝纤维化指标及免疫功能的影响[J].中医药导报,2015,21(14): 56.

[11] 张晓慧,白丽,刘新,等.调节性T细胞对肝纤维化小鼠肝脏免疫细胞的影响[J].北京医学,2015,37(12): 1167.

[12] 宗蕾,陆伦根.免疫因素在肝纤维化过程中的作用的研究进展[J].世界华人消化杂志,2007,15(3): 205.

[13] 刘星塔,喻正坤.黄芪成分和药理活性研究进展[J].上海医药,1995(2): 23.

[14] 夏瑾瑜,李泽.中草药保肝作用机理的研究概况[J].中西医结合肝病杂志,1994,4(4): 50.

[15] 李仪奎,姜名瑛.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,1992: 207.

[16] 郑丽娜,韩涛,王宝恩,等.柴胡对肝星形细胞胶原降解作用的体外研究[J].天津医药,2003,31(4): 235.

第一作者:姚飞(1983—),男,医学硕士,主治中医师,消化内科专业。

通讯作者:劳萍。51934173@qq.com

收稿日期:2017-12-20

编辑:傅如海 岐 轩

