

健脾活血通络胶囊对肝硬化患者免疫调节功能及血清标志物的影响

郑 昱¹ 马鸿斌¹ 杨少军¹ 张杰生² 邓 超³

摘要 目的:探讨健脾活血通络胶囊对肝硬化患者免疫调节功能及血清标志物的影响。方法:将符合诊断标准的肝硬化(LC)患者180例,随机单盲法分为治疗组100例和对照组80例,治疗组用健脾活血通络胶囊,对照组用大黄廬虫丸(改装胶囊,外观同治疗组),3个月后进行疗效分析。结果:健脾活血通络胶囊可显著提高T淋巴细胞(CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈)及C₃的水平,明显降低免疫球蛋白(IgG)($P<0.01$);丙氨酸转氨酶(ALT)、结合胆酸(SCG)、总胆红素(TBIL)、γ球蛋白(γ-G)明显下降($P<0.01$),血清纤维化指标(HA、LN、CIV、PCⅢ)下降显著,疗效优于对照组($P<0.01$);治疗组显效率及总有效率明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:健脾活血通络胶囊能够(1)提高机体免疫系统功能;(2)抑制肝细胞变性反应,阻止肝细胞变性,促进肝细胞再生;(3)抑制成纤维细胞增生,减少胶原在肝内沉积;(4)提高胶原酶活性,促进纤维胶原的分解等。

主题词 肝硬化/中医药疗法 免疫活性/药物作用 @ 健脾活血通络胶囊

1998~2001年间,我们用自拟中药复方健脾活血通络胶囊,对符合诊断标准的肝硬化患者进行了免疫调节作用及血清标志物影响的观察,现总结如下。

1 临床资料

诊断标准:(1)临床诊断和病原学诊断均按1995年全国传染病与寄生虫学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准^[1];(2)中医分型按1991年中华全国中医学会肝病专业委员会肝炎中医辨证分型标准^[2];(3)体液免疫(IgG、IgA、IgM)、C₃;细胞免疫(CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈)异常者;(4)血清肝纤维化四项指标:透明质酸(HA)、板层素(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)和Ⅳ型胶原肽(CⅣ)异常者。

排除标准:肝硬化(LC)并发症(上消化道出血、自发性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征);自发性肝癌。

一般资料:入选180例患者均来自甘肃中医学院附属医院、兰州医学院附属第一医院和甘肃省康泰医院。其中门诊67例,住院113例。采用随机单盲法分

为治疗组100例和对照组80例。治疗组男74例,女26例,年龄 48.62 ± 4.06 岁,病程 2.53 ± 0.40 年;慢性肝炎中度17例,重度25例;肝硬化代偿期28例,失代偿期30例;中医辨证肝郁脾虚型26例,湿热中阻型20例,肝肾阴虚型20例,瘀血阻络型28例,脾肾阳虚型6例。对照组男52例,女28例;年龄 46.51 ± 7.02 岁;病程 2.48 ± 0.39 年;慢性肝炎中度11例,重度20例;肝硬化代偿期23例,失代偿期26例;中医辨证分型肝郁脾虚型21例,湿热中阻型17例,肝肾阴虚型16例,瘀血阻络型23例,脾肾阳虚型3例。两组病例在性别、年龄、病程、病情程度分类、中医辨证分型、免疫指标、血清肝纤维化指标等方面比较,经统计学处理,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组用健脾活血通络胶囊(生白术100g,土鳖虫20g,鳖甲20g,威灵仙20g,柴胡10g,法半夏15g,女贞子30g,旱莲草30g,生甘草10g),由甘肃中医学院附属医院制剂室配制,每粒0.5g,相当于含生药1.2g,每次6粒,每日3次。对照组用大黃廬虫丸(广东阳江制药厂生产),药丸烘干研末装胶囊,胶囊外观同治疗组。每粒0.5g,相当于生药1.0g,每次6粒,每日3次。两组均以3个月为1个观察周期。观察期间停用其他中西药。

2.2 观察指标

肝功能:丙氨酸转氨酶(ALT)、结合胆酸(SCG)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(A)、球蛋白(G)、A/G(日立705型自动化分析仪),TBIL、ALT、SCG:酶法;A:溴甲酚绿法;γ-G(日本岛津CL-700型蛋白电泳仪)。

体液免疫指标:IgG、IgA、IgM、C₃均采用免疫比浊法。

细胞免疫指标:T淋巴细胞CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈,采用玫瑰花环实验法。

血清纤维化指标:HA、LN、PCⅢ和CⅣ(由兰州医学院附属第一医院承担,采用放射免疫法,HA、LN、CⅣ试剂盒由上海海军医学研究所生物技术中心提供,PCⅢ由重庆肿瘤研究所提供)。

2.3 统计学方法:采用SPSS10.0统计软件包处理。计数资料用 χ^2 检验;计量资料用 t 检验。

基金项目:甘肃省科委基金资助课题(QS992-C33-022-20)

1 甘肃中医学院附属医院,兰州市嘉峪关西路438号(730020)

2 兰州医学院第一附属医院

3 甘肃省康泰医院

收稿日期:2002-05-28;修回日期:2002-07-20

表1 两组肝功能治疗前后变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	SCG(μ g/dl)	TBIL(μ g/L)	A(g/L)	G(g/L)	A/G	γ -G(%)
治疗组	疗前	100 117.3 $\pm$ 23.33	1221.2 $\pm$ 175.67	38.80 $\pm$ 15.12	25.47 $\pm$ 1.55	37.75 $\pm$ 1.62	0.73 $\pm$ 0.96	31.52 $\pm$ 10.8
	疗后	100 59.83 $\pm$ 1.08 Δ^{**}	323.06 $\pm$ 13.76 Δ^*	21.10 $\pm$ 12.30 Δ^*	42.50 $\pm$ 0.97 Δ^{**}	27.33 $\pm$ 1.27 Δ	1.45 $\pm$ 0.76 Δ	20.25 $\pm$ 6.52
对照组	疗前	80 115.83 $\pm$ 17.63	1197.76 $\pm$ 180.98	37.60 $\pm$ 14.30	25.94 $\pm$ 1.80	36.18 $\pm$ 1.72	0.72 $\pm$ 1.05	30.86 $\pm$ 10.9
	疗后	80 68.12 $\pm$ 1.88 Δ	591.25 $\pm$ 36.22 Δ	27.43 $\pm$ 20.25 Δ	30.38 $\pm$ 1.38 Δ	29.44 $\pm$ 0.51	1.03 $\pm$ 2.71	24.50 $\pm$ 8.38

与本组疗前比较, $\Delta P < 0.01$; 与对照组疗后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 两组 IgG、IgA、IgM、C₃ 治疗前后变化比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG	IgA	IgM	C ₃
治疗组	疗前	100 18.10 $\pm$ 6.24	2.81 $\pm$ 1.42	2.90 $\pm$ 1.95	0.88 $\pm$ 0.31
	疗后	100 11.52 $\pm$ 7.01 Δ	2.45 $\pm$ 1.52	1.79 $\pm$ 0.97 Δ	1.40 $\pm$ 0.17 Δ
对照组	疗前	80 18.35 $\pm$ 6.14	2.84 $\pm$ 1.51	2.93 $\pm$ 0.98	0.85 $\pm$ 0.63
	疗后	80 16.85 $\pm$ 6.05	2.68 $\pm$ 1.43	2.01 $\pm$ 0.98 Δ	0.95 $\pm$ 0.26

与本组疗前比较, $\Delta P < 0.01$

表3 两组 CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈ 治疗前后变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
治疗组	疗前	100 57.20 $\pm$ 5.83	36.82 $\pm$ 5.24	34.06 $\pm$ 4.62	1.02 $\pm$ 0.50
	疗后	100 69.72 $\pm$ 4.98 Δ^*	50.23 $\pm$ 2.45 Δ^*	27.10 $\pm$ 4.50 Δ^*	1.43 $\pm$ 0.34 Δ^*
对照组	疗前	80 56.90 $\pm$ 5.97	36.45 $\pm$ 5.38	33.72 $\pm$ 4.91	1.03 $\pm$ 0.18
	疗后	80 59.40 $\pm$ 5.01 Δ	38.32 $\pm$ 4.95 Δ	31.85 $\pm$ 4.76 Δ	1.25 $\pm$ 0.22 Δ

与本组疗前比较, $\Delta P < 0.01$; 与对照组疗后比较, * $P < 0.01$

表4 两组 HA、LN、CN、PC Ⅲ 治疗前后变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HA(mg/L)	LN(μ g/L)	CN(mg/L)	PC Ⅲ (μ g/L)
治疗组	疗前	100 203.37 $\pm$ 53.47	193.05 $\pm$ 43.5	238.10 $\pm$ 81.25	182.42 $\pm$ 71.57
	疗后	100 110.49 $\pm$ 26.13 Δ	98.92 $\pm$ 41.4 Δ^*	90.70 $\pm$ 37.85 Δ^*	111.15 $\pm$ 27.89 Δ
对照组	疗前	80 201.83 $\pm$ 54.89	190.75 $\pm$ 42.82	229.73 $\pm$ 78.81	180.65 $\pm$ 69.85
	疗后	80 109.25 $\pm$ 31.48 Δ	153.15 $\pm$ 18.3 Δ	163.25 $\pm$ 79.81 Δ	109.35 $\pm$ 28.47 Δ

与本组疗前比较, $\Delta P < 0.01$; 与对照组疗后比较, * $P < 0.01$

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:参照1993年11月洛阳中国中西医结合学会消化系统疾病专业会议制订的诊疗标准^[3]。

3.2 两组综合疗效比较:治疗组100例,显效23例,占23%,有效72例,占72%,无效5例,占5%,总有效率为95%;对照组80例,显效11例,占13.75%,有效38例,占47.60%,无效31例,占38.75%,总有效率为47.64%。两组显效率及总有效率比较差异均有显著性($P < 0.01$)。

3.3 两组肝功能治疗前后变化比较:表1示,两组治疗前肝功能明显异常。经治疗两组的ALT、SCG、TBIL显著下降,A水平明显上升。其中治疗组的ALT、SCG、TBIL水平降幅大,A水平升幅大。经 t 检验,两组差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);A/G差异无显著性($P > 0.05$)。此外,治疗组G水平明显下降,A/G比值明显上升,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.01$)。

3.4 两组 IgG、IgA、IgM、C₃ 治疗前后变化比较:表2示,两组疗前IgG、IgA、IgM水平明显上升,C₃水平明显下降。治疗后,治疗组除IgA外,IgG、IgM水平明显下降,C₃水平明显上升。经 t 检验,差异有显著性($P < 0.01$),而对照组仅IgM下降差异有显著性($P < 0.01$)。

3.5 两组 T 细胞亚群治疗前后变化比较:表3示,两组治疗前CD₃、CD₄、CD₈水平均下降,CD₈水平明显上升;经治疗两组CD₃、CD₄、CD₈水平明显升高,CD₈水平明显降低,经 t 检验,两组疗后CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈差异有显著性($P < 0.01$),治疗组优于对照组。

3.6 两组 HA、LN、CN、PC Ⅲ 治疗前后变化比较:表4示,两组患者治疗前4项指标水平均升高,经治疗后均有回落,以治疗组的HA、LN、CN水平降幅明显。经统计学处理,两组LN、CN水平差异有显著性($P < 0.01$);PC Ⅲ水平差异无显著性($P > 0.05$),治疗组优于对照组。

4 讨论

肝硬化属中医的积聚、臌胀范畴,本病的病机为肝脾肾功能失调,气滞血瘀,本虚标实证。大量的临床观察表明,该病在病理演变过程中,中焦脾土的衰败实乃关键所在,其气滞、痰瘀无不与脾气的盛衰息息相关。现代医学研究表明,机体细胞的免疫系统对肝脏纤维化的形成起着关键的作用。HBV 并非直接引起肝细胞的损伤,而是由于人体感染 HBV 后细胞免疫和体液免疫的应答,并激发自身免疫反应致免疫调节功能紊乱,使病变的肝细胞产生或释放大量的正常或异常的蛋白质,进一步促进免疫损害加重^[4],表现为细胞免疫低下,体液免疫亢进及 C₃ 低水平,这些均可导致 HBV 清除障碍和具有功能活性的直接效应细胞长期低水平活化,导致肝细胞持续性损伤和坏死,使病情迁延不愈直至肝硬化形成。而中医的肾对人体的生殖与免疫起着稳定的调节作用,是免疫之本;脾则是免疫活动的物质基础,具有促进免疫功能的作用^[5]。补脾疗法,健脾益气固本,激发机体本身的生命力(脾肝肾功能)、增加机体的抗病能力(免疫功能),不失为治疗肝硬化的有效途径。另外,血瘀又是本病的病理产物及致病因子,日久气血皆伤,化为败痰凝瘀,混处经络。基于上述认识,结合中医脏腑相关性和“病在血,治在络”的络病学说,自拟了具有健脾补肾、活血通络、舒肝化痰功能的健脾活血通络方。

该方中白术、土鳖虫作为治疗肝病的基本药对^[6],体现了健脾活血通络的理念,尤其是白术具有纠正 T 细胞亚群分布紊乱状态的作用^[7],且剂量大(100g),更增强了免疫调节作用,柴胡、法半夏、女贞子、旱莲草、甘草疏肝化痰,健脾补肾。从免疫中药学的角度看^[8],均具有提高机体免疫功能,明显减轻肝细胞脂肪变性和坏死,降解纤维蛋白原的作用。土鳖虫、鳖甲、威灵仙活血通络,现代药理学研究表明,化痰通络药物能有效改善肝纤维化,减轻门静脉压力,增加肾血流量。其中鳖甲有抑制结缔组织增生和提高血浆蛋白作用,能激活体液免疫。有报道,柴胡、鳖甲能降低猪血清诱导免疫损伤性大鼠过高的免疫反应,降低所引起的肝细胞坏死和减少肝纤维化的形成^[9]。本研究从体液免疫、细胞免疫的角度进行了观察,表明该组方能有效地调节免疫功能,尤其是 T 细胞功能,随着免疫功能失衡状态得以纠正,肝功能得以改善。而免疫功能的强弱与本病的转归密切相关;并选取观察了肝纤维化 HA、LN、CIV、PCIII 指标^[10-13],其结果均有显著改善。说明随着机体免疫功能改善,肝纤维组织得以降解。总结该组方的功能可能体现为:(1)提高机体免疫系统作用;(2)抑

制肝细胞变性反应、阻止细胞变性、促进肝细胞再生;(3)抑制成纤维细胞增生、减少胶原在肝内的沉积;(4)提高胶原酶活性,促进纤维胶原的分解等。

参考文献

- 1 第五次全国传染病寄生虫病学术会议修订.病毒性肝炎防治方案(试行).中华传染病杂志,1995,13(4):246-247.
- 2 中华全国中医学会内科肝病专业委员会病毒性肝炎中医辨证标准(试行).中医杂志,1992,33(5):39.
- 3 肝硬化临床诊断.中医辨证和疗效评定标准(试行方案).中国中西医结合杂志,1994,14(4):237-238.
- 4 池肇春主编.新编实用肝病学.北京:中国医药科技出版社,1994:64.
- 5 寇华胜,林建予.中国免疫医学.武汉:湖北科技出版社,1990:20-31.
- 6 郑昱.白术鳖虫伍用治疗肝病浅析.中国中医药信息杂志,2000,2(7):74.
- 7 贺新怀,席孝贤主编.中医药免疫学.北京:人民军医出版社,2002:124.
- 8 骆和生,罗鼎辉主编.免疫中药学.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:48-49,103-109,167-173,263-266.
- 9 顾立刚,王庆国,于世英,等.柴胡鳖甲汤对大鼠免疫损伤性肝纤维化的治疗作用.上海免疫杂志,1998,18(1):25.
- 10 Hellstrom S, Tengblad A, Johansson C, et al. A improved technique for hyaluronan histochemistry using microwave irradiation. Histochem J, 1990, 22(12): 677-682.
- 11 Risteli J, Risteli L. Analysing connective tissue metabolites in human serum. Biochemical, physiological and methodological aspects. J Hepatol, 1995, 22(2Suppl): 77-81.
- 12 Lin DY, Chu CM, Sheen IS, et al. Serum carboxy terminal propeptide of type I procollagen to amino terminal propeptide of type III procollagen ratio is a better indicator than each single peptide and 7S domain of type IV collagen for progressive fibrogenesis in chronic viral liver diseases. Dig Dis Sci, 1995, 40(1): 21-27.
- 13 Tanikawa K. Serum markers for hepatic fibrosis and related liver pathology. Pathol Res Pract, 1994, 190(9-10): 960-968.

第六次全国糖尿病中医药学术大会征文

中华中医药学会糖尿病分会与北京关怀糖尿病研究中心将于 2003 年 8 月在广西南宁召开“第六次全国糖尿病中医药学术大会”,现征文如下。

征文内容:中医、中药、中西医结合、针灸、推拿、食疗、营养、运动、保健、气功、护理、心理、教育、病情监测、患者的自我管理、经验总结、防治方案及方法、基础实验等与糖尿病相关的研究;与糖尿病有关的中药药品及保健品的研究、生产、流通、使用、管理方面等内容;现代内分泌学与中医脏腑学说的相关研究。

论文及审稿费 30 元请寄至下列地址:北京西城区旧鼓楼大街小石桥胡同 2 号庆丰大厦 122 室中华中医药学会糖尿病分会曹颖收,邮政编码:100009。

E-mail: cagmdm@hotmail.com.

电话:010-64050271, 传真:010-64046125。