

清营活血汤治疗中年女性中、晚期原发性胆汁性肝硬化 56 例

许树才

【摘要】 目的 观察分析清营活血汤在中年女性中、晚期原发性胆汁性肝硬化中的应用疗效。**方法** 纳入湖北省中西医结合医院 2011 年 3 月 1 日至 2013 年 3 月 1 日门诊或住院确诊为晚期原发性胆汁性肝硬化的 112 例患者,随机分为观察组(56 例)和对照组(56 例),对照组患者采用基础治疗方法,观察组在对照组基础上加用清营活血汤辅助治疗,对比两组患者的临床疗效、肝功能指标、免疫指标及无进展生存率生存分析。**结果** 观察组患者总有效率明显高于对照组,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组肝功能指标均较治疗前有明显改善,其中治疗后观察组丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、血清白蛋白、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);患者外周血免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 G 及 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 、 $CD4^+CD28^-T$ 细胞水平较治疗前明显降低, $CD4^+$ 、 $CD25^+T$ 细胞水平较治疗前明显增高,差异均有统计学差异($P<0.05$);观察组无进展生存率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 清营活血汤在原发性胆汁性肝硬化基础治疗的基础上能明显增强患者免疫功能。

【关键词】 清营活血汤; 原发性胆汁性肝硬化; 调节性 T 细胞

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.06.028

胆汁性肝硬化分原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis,PBC)和继发性胆汁性肝硬化,前者是由长期肝内胆汁滞留,后者由肝外胆管长期梗阻引起。PBC 为原因不明、慢性进行性胆汁淤积性肝病,可能与自身免疫有关^[1]。

临床上,多见于中年妇女,起病隐袭,进展缓慢,病情缓解与恶化交替出现,常伴有其他自身免疫性疾病,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病及慢性淋巴细胞性甲状腺炎等。体液免疫显著异常,抗线粒抗体阳性率达 90%~100%,80% 患者其滴度大于 1:80^[2]。众多研究表明熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UCDA)确能防止 PBC 组织学分期的进展,而且可推迟肝硬化的时间,为目前临床上公认的有效治疗药物^[3]。然而近来有关调查显示,PBC 在

作者单位:430015 武汉,湖北省中西医结合医院肿瘤内科

作者简介:许树才(1975-),本科,副主任医师。研究方向:中西医结合肿瘤内科。E-mail:xsc7503@126.com

中国发病率依然居高不下,且呈逐年上升趋势,一旦确诊多处于晚期阶段,由于缺乏特效的治疗方法,其死亡率居高不下^[4]。因此寻找新的有效药物成为目前此领域的热点话题,有研究显示清营活血汤在熊去氧胆酸治疗基础上可明显改善早期 PBC 患者的临床症状及肝脏功能^[5],但在晚期 PBC 患者中的应用效果尚未见报道,而且其相关生存情况未见报道,本研究在过往研究结果的基础上对熊去氧胆酸治疗晚期 PBC 患者效果进行观察分析。

1 对象和方法

1.1 对象

收集湖北省中西医结合医院 2011 年 3 月 1 日至 2013 年 3 月 1 日就诊于门诊或住院的确诊为原发性胆汁性肝硬化患者。最终入组患者 112 例,40~55 岁,平均年龄(47.23±5.06)岁,Ⅲ期患者 61 例,Ⅳ期患者 51 例,临床表现右上腹痛者 30 例,皮肤瘙痒者 26 例,乏力者 82 例,纳差者 71 例,黄疸者 33 例,尿黄者 40 例,肝脾肿大者 68 例,中医诊断肝郁脾虚型 28 例,湿滞血瘀型 36 例,肝肾亏虚型 48 例。将入组患者按照随机数字表法分为两组,观察组 56 例,对照组 56 例,2 组在年龄、分期、中医症候分型等方面差异无统计学意义。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:40~55 岁女性患者;确诊为原发性胆源性肝硬化,且分期为Ⅲ、Ⅳ期患者;初次诊断尚未进行治疗的患者。

排除标准:排除其他疾病继发所致肝硬化;排除肝脏肿瘤,各种肝炎等严重肝脏疾病。

1.3 诊断标准

(1)出现皮肤瘙痒、乏力、纳差、黄疸、尿黄、肝脾肿大等临床症状中的一种或多种表现;(2)碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, Tbil)升高伴或不伴结合胆红素(direct bilirubin, Dbil)、血脂、血清胆酸、转氨酶等的升高;(3)抗线粒体抗体和(或)抗线粒体抗体 M2 亚型阳性且滴度高;(4)免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) M 升高;(5)剖腹探查活检证实。第 2~4 项阳性伴或不伴第 1 项阳性可确诊,或第 5 项确诊伴或不伴其他项阳性。

1.4 分期方法

I 期即症状发生前期:血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性,肝功能正常,无临床症状;II 期即无症状期:AMA 阳性肝功能异常,无临床症状;III 期即症状期:AMA 阳性,肝功能异常,且有皮肤瘙痒,乏力,纳差,黄疸等临床症状;IV 期即失代偿期:肝功能失代偿表现,如重度黄疸、腹水或食管胃底静脉曲张破裂出血等。

1.5 治疗方法

(1)基础治疗:休息同时给予高蛋白、高碳水化合物、高维生素低脂饮食;熊去氧胆酸服用 6 个月,服用剂量为 13~15 mg/(kg·d);氢化泼尼松口服 6 个月,开始每日量按病情轻重缓急口服 20~25 mg/kg,病情稳定后应逐渐减量,维持量 5~10 mg,视病情而定。(2)清营活血汤治疗方法:犀角

(水牛角代替)30 g、生地黄 15 g、玄参 9 g、竹叶心 3 g、麦冬 9 g、丹参 6 g、黄连 5 g、金银花 9 g、连翘 6 g。作汤剂,水牛角镑片先煎,后下余药,水八杯,煮取三杯,每天 3 次服用,在基础治疗的基础上加用 6 个月。检测方法:所有入组患者分别在就诊入组时和治疗 6 个月后采取静脉血,进行相关检测。

1.6 治疗效果评价指标

皮肤瘙痒、乏力、黄疸等症状,ALP、GGT、Tbil 等实验室指标,抗体 IgM 浓度。具体为,症状:完全消失或缓解为 3 分,部分消失或缓解为 2 分,无缓解或加重为 1 分;实验室指标:完全有所改善记为 3 分,部分改善记为 2 分,均无改善或加重记为 1 分;抗体 IgM 浓度:降低≥30% 记为 3 分,降低 10%~30% 记为 2 分,降低≤10% 或者升高记为 1 分。≤4 分为恶化,5~8 分为显效,9 分为完全缓解。对所有入组患者均行免疫三项(IgG/IgM/IgA)检测,比较 2 组患者免疫力情况差异。随访所有入组患者出院后疾病进展情况。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以%表示,两组治疗后组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 进行检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组患者治疗前后的临床疗效对比情况

观察组治疗总有效率明显高于对照组,两组间比较差异有统计学意义(*P*<0.01)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗后的临床疗效比较

组别	例数	完全缓解	显效	恶化	总有效人数
观察组	56	18	30	8	48
对照组	56	16	22	18	38

2.2 观察组和对照组患者治疗前后肝功能变化情况

观察组和对照组组内比较,ALT、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、Tbil、总蛋白(TP)、ALB、ALP、GGT 治疗前后差异均有统计学意义(*P*<0.01 或 *P*<0.05)。观察组和对照组组间比较,ALT、AST、Tbil、Dbil、TP、ALB、ALP、总胆汁酸(TBA)、GGT 治疗前均无统计学差异(*P*>0.05),ALT、Tbil、ALB、ALP、GGT 治疗后差异均有统计学意义(*P*<0.01 或 *P*<0.05)。见表 2。

2.3 观察组和对照组患者治疗前后免疫指标变化情况

观察组组内比较, IgM、IgG、CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁺ T、CD4⁺ CD28⁻ T 治疗前后差异有统计学意义(*P*<0.05, *P*<0.01);对照组组内比较, IgM、CD4⁺ T 治疗前后差异有统计学意义(*P*<0.05)。观察组和对照组组间比较, IgM、IgG、IgA、CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁺ T、CD4⁺ CD28⁻ T 治疗前均无统计学差异(*P*>0.05),治疗后差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后肝功能变化情况($\bar{x}\pm s, n=56$)

肝功能指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	69.32±54.51	35.28±40.17 ^d	67.87±50.43	46.66±54.79 ^{db}
AST(U/L)	85.41±69.38	76.48±54.36 ^c	86.09±66.27	80.54±58.67 ^c
Tbil(μmol/L)	46.28±72.44	20.64±48.37 ^d	45.19±66.46	36.16±51.74 ^{cb}
Dbil(μmol/L)	32.67±60.24	30.44±46.71	33.17±55.38	29.63±50.06
TP(g/L)	67.56±13.08	56.49±10.06 ^c	66.81±11.39	60.23±11.34 ^c
ALB(g/L)	31.67±15.73	49.04±12.33 ^d	32.46±16.78	41.27±14.16 ^{da}
ALP(U/L)	253.72±214.48	167.40±146.85 ^d	247.08±199.67	203.34±204.56 ^{db}
TBA(μmol/L)	74.26±88.24	70.46±75.61	75.82±74.33	71.65±78.02
GGT(U/L)	205.27±223.39	142.17±168.85 ^d	200.16±214.69	172.55±184.91 ^{cb}

注：观察组与对照组比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ ；组内比较，^c $P<0.05$ ，^d $P<0.01$ 。

表 3 外周免疫球蛋白及淋巴细胞群变化情况($\bar{x}\pm s, n=56$)

免疫指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgM(g/L)	4.36±2.18	2.75±3.18 ^d	4.25±1.97	3.56±2.08 ^{ca}
IgG g/L(g/L)	17.24±9.04	10.62±8.59 ^c	17.46±10.07	16.89±11.44 ^a
IgA g/L(g/L)	3.46±1.74	2.97±1.53	3.58±1.82	3.23±1.66
CD4 ⁺ T(%)	44.20±12.46	22.17±13.20 ^d	41.77±14.19	33.32±11.48 ^{cb}
CD8 ⁺ T(%)	17.31±6.52	11.08±5.27 ^c	16.49±6.06	15.68±7.25 ^a
CD4 ⁺ CD25 ⁺ T(%)	1.67±0.78	2.59±0.97 ^d	1.58±0.83	1.75±0.71 ^b
CD4 ⁺ CD28 ⁻ T(%)	4.08±1.75	3.17±0.61 ^d	3.96±0.67	3.61±0.74 ^a

注：观察组与对照组比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ ；组内比较，^c $P<0.05$ ，^d $P<0.01$ 。

2.4 观察组和对照组患者随访情况

112 人均完成全程治疗过程,期间无人退出。治疗结束后随访中位时间 21.5 月(6 月~42 月),随访 112 人,失访 5 人,失访率为 4.5%。随访期间,5 人因肝功能衰竭行肝移植,11 人死于肝硬化所致肝功能衰竭。其中观察组 2 人行肝移植,3 人死于肝硬化,对照组 4 人行肝移植,8 人死于肝硬化,观察组肝移植率和死亡率均明显低于对照组。观察组进展总人数为 5 人,对照组为 12 人,观察组无进展生存率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 4 及图 1。

表 4 2 组患者远期随访对比情况

组别	肝移植	死亡	进展总人数
观察组	2	3	5
对照组	4 ^a	8 ^a	12 ^b

注：观察组与对照组比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ 。

3 讨论

熊去氧胆酸是目前唯一被美国食品和药物管理局批准用于治疗 PBC 的药物,美国肝病研究学会也推荐应用该药治疗 PBC^[6],目前大约 1/3 的 PBC 患者可能对熊去氧胆酸无应答,因而需要其他有效的治疗手段^[7]。目前多数研究均针对早期 PBC 患者,但 PBC 一旦确诊,多数患者已处于进展期甚至晚期,而且熊去氧胆酸联合糖皮质激素的治疗方案虽然可取得一定的临床疗效,但依然难以阻挡 PBC 发病率

的逐年升高和与其相关肝移植率和死亡率的上升。本研究在将熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗方案设置为基础治疗的同时,加用中医经典方剂清营活血汤来研究分析其对中、晚期 PBC 患者治疗的作用疗效。

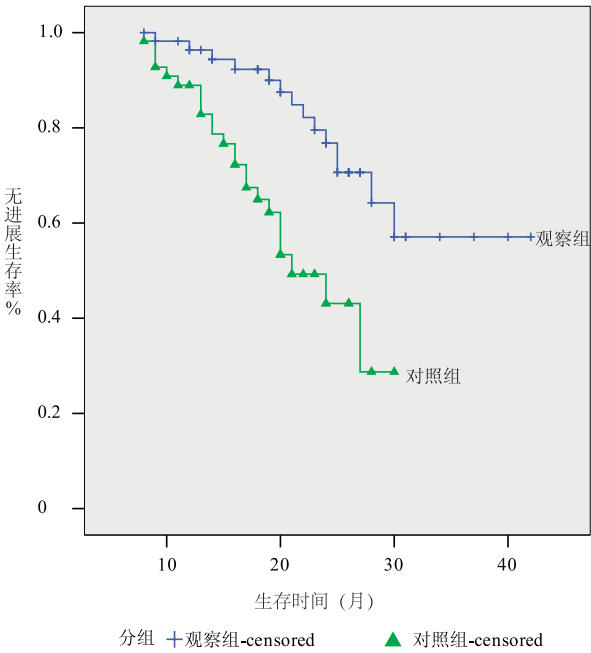


图 1 两组无进展生存曲线图

Aso-Ishimoto Y 等研究表明在熊去氧胆酸治疗基础上加用糖皮质激素可有效改善 PBC 患者血清生物学指标、肝组织学病变及预后^[8]。本研究结果显示,观察组治疗前后肝功能指标具有统计学差异,而且治疗后 ALP、GGT 等均明显高于对照组,表明熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗中、晚期 PBC 可有效改善肝功能,加用清营活血汤可明显促进其作用疗效。

方剂中君药水牛角有明显的抗炎作用^[9],金银花、水牛角和玄参都能降低毛细血管通透性,生地水煎剂有显著的消肿作用。丹参所含镁-丹参酚性酸 B 可抑制 5-脂加氧酶的活性而对炎症的第 I 期、第 II 期有抑制作用,丹参所含丹参酮能使血中前列腺素 F_{2α} (PGF_{2α}) 和 PGE 水平降低,减轻组织损伤,从而控制炎症发展^[10]。连翘能增强炎症屏障的形成,对炎症的毛细血管通透性亢进、渗出及水肿均有抑制作用^[11]。黄连提取物对多种致炎物所致的水肿和肉芽肿均有抑制作用,其所含多种生物碱也均有抗炎作用^[12]。同时该方剂中的生地黄、麦冬、玄参、竹叶心、丹参、黄连均有不同程度的抗氧化作用,原因可能是对垂体-肾上腺皮质系统的兴奋作用,其中水牛角、金银花能兴奋整个系统,玄参能兴奋肾上腺皮质,麦冬能增强垂体-肾上腺皮质系统;生地黄能减轻由糖皮质激素对垂体-肾上腺皮质系统功能及形态的影响;黄连所含小檗碱则刺激促肾上腺皮质激素分泌,这样除盐皮质激素外,还有大量的糖皮质激素分泌增加。

PBC 的病因和确切发病机制迄今尚未确定,其发病机制认为与自身免疫有关,是由于机体自身抗原的耐受性被打破,使肝内上皮细胞受到免疫系统的攻击。研究表明 Th17 细胞/调节性 T 细胞平衡失调与 PBC 密切相关^[13]。本研究结果显示,中晚期 PBC 患者外周血 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T、CD4⁺ CD28⁻ T 细胞较正常人明显增高,CD4⁺ CD25⁺ T 细胞则明显降低。两组患者治疗前 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞、CD4⁺ CD28⁻ T 细胞无统计学差异,治疗后观察组 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞明显高于对照组,而 CD4⁺ CD28⁻ T 细胞则明显低于对照组。结果表明,清营活血汤可针对 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞、CD4⁺ CD28⁻ T 细胞二者对 PBC 起到强有力的治疗作用。研究发现 CD4⁺ CD28⁻ T 细胞分泌更多的 IFN-γ,这种特性可造成 Th1、Th2 细胞调节的不平衡,促进自身免疫疾病的发生和发展^[14]。Sakaguchi 等^[15]首次报道 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)以来,越来越多的研究证明这群 T 细胞在自身耐受的维持中发挥着重要的作用^[17]。

综上所述,清营活血汤可明显促进中晚期 PBC 患者肝功能指标状况的改善,从而促进临床症状的缓解和消失,同时清营活血汤还能通过促进 Treg 细胞的抑制及降低 CD4⁺ CD28⁻ T 细胞的促免疫作用,缓解或阻断免疫因素在 PBC 发展过程中的促进作用,从而更有效地缓解疾病进程,降低其终末肝移植率和死亡率。

参 考 文 献

[1] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical

Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases [J]. *Hepatology*, 2009, 51(2):237-267.

- [2] Isse K, Harada K, Sato Y, et al. Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions: numbers of CD4⁺ CD28⁻ intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary cirrhosis [J]. *Pathol Int.*, 2006, 56(1):17-24.
- [3] 高峰,贾继东. 熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的研究进展[J]. *胃肠病学与肝病杂志*, 2004, 13(5):562-565.
- [4] Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Diagnosis and management of primary biliary cirrhosis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(12):1667-1678.
- [5] 付德才,华忠,李焱光,等. 清营活血汤联合熊去氧胆酸胶囊治疗早、中期原发性胆汁性肝硬化临床疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(3):290-293.
- [6] Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6):1338-1349.
- [7] Untas A, Boujut E, Corpechot C, et al. Quality of life and illness perception in primary biliary cirrhosis: a controlled cross-sectional study [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(1):52-58.
- [8] Aso-Ishimoto Y, Yamagiwa S, Ichida T, et al. Increased activated natural killer T cells in the liver of patients with advanced stage primary biliary cirrhosis [J]. *Biomed Res*, 2014, 35(2):161-169.
- [9] 曹雯,许道龙,吴万哈,等. 复方水牛角提取物镇痛、抗炎作用的实验研究[J]. *药学服务与研究*, 2011, 11(2):103-106.
- [10] 黄盛勇,吴勇杰. 丹参的抗氧化与抗炎作用研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2002, 9(1):86-89.
- [11] 胡竞一,雷玲,余悦,等. 连翘的抗炎解热作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(3):51-54.
- [12] 王利津,徐强. 黄连解毒汤的抗炎作用机理研究[J]. *中国中药杂志*, 2000, 25(8):493-496.
- [13] Smyk DS, Mytilinaou MG, Grammatikopoulos T, et al. Primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies in neonatal haemochromatosis [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 20(13):642-643.
- [14] Papastergiou V, Tsochatzis EA, Rodriguez-Peralvarez M, et al. Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(11-12):1354-64.
- [15] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, et al. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance [J]. *Immunol Rev*, 2001, 182:18-32.

(收稿日期: 2016-01-18)

(本文编辑: 蒲晓田)