

柔肝化纤颗粒治疗自身免疫性肝炎临床观察

黄晶晶¹, 黄鸿娜¹, 潘哲², 王振常¹, 毛德文¹, 李民杰²

1. 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 广西 南宁 530023

2. 广西中医药大学 2011 级硕士研究生, 广西 南宁 530023

[摘要] 目的: 观察柔肝化纤颗粒联合激素治疗自身免疫性肝炎的临床疗效。方法: 将 40 例自身免疫性肝炎患者随机分为 2 组。对照组给予泼尼松片口服并予常规的护肝等对症支持处理; 治疗组在对照组基础上加用柔肝化纤颗粒治疗。疗程均为 12 周。观察 2 组治疗前后患者的血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (Alb)、球蛋白 (Glo)、免疫球蛋白 (Ig) A、IgG、IgM、谷氨酰转氨酶 (GGT)、凝血酶原活动度 (PTA)、凝血酶原时间 (PTs)、透明质酸 (HA)、Ⅲ型前胶原氨基端肽 (PCⅢ)、层粘连蛋白 (LN)、Ⅳ型胶原 (C-Ⅳ) 等变化情况。结果: 2 组治疗后主要肝功指标 TBil、ALT、AST、GGT 明显下降, Alb 上升, 与本组治疗前比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后比较, 除 GGT 外差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后 Glo、IgA、IgM、IgG 明显下降, 与治疗前比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后 PTs、PTA 明显改善, 与治疗前比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后 PCⅢ、C-Ⅳ、LN、HA 明显改善, 与治疗前比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。结论: 柔肝化纤颗粒联合激素是治疗自身免疫性肝炎的有效方法。

[关键词] 自身免疫性肝炎; 柔肝化纤颗粒; 中西医结合疗法

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] A

[文章编号] 0256-7415 (2014) 03-0068-03

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是以自身免疫反应为基础, 以高丙种球蛋白血症和自身抗体(autoantibody)为特征的肝脏炎症性病变。主要病理改变为汇管区大量淋巴细胞和浆细胞浸润, 并向周围肝实质侵入, 后形成界板炎症, 是其典型病理改变。本病多见于女性, 男女比例为 1:36, 任何年龄均可发病。遗传易感性被认为是主要原因, 而病毒感染、酒精和药物则被认为是在遗传易感基础上的促发因素^[1~3]。目前治疗主要是以免疫抑制治疗, 最常用的免疫抑制剂为糖皮质激素, 可单独也可以与硫唑嘌呤联合应用。但是均可出现很多副作用, 长期使用免疫抑制治疗有骨髓抑制和并发肿瘤的风险。运用柔肝化纤颗粒辨证治疗, 可减少激素使用剂量和使用疗程, 减少 AIH 的复发, 延缓自身免疫性肝硬化的进

展, 本研究通过对临床确诊 AIH 患者采用中西医结合新疗法, 取得良好的疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 80 例病例均为 2010 年 3 月~2013 年 3 月在广西中医药大学第一附属医院肝病科确诊的 AIH 住院患者。将其随机分为治疗组与对照组。治疗组 20 例, 女 17 例, 男 3 例; 年龄 32~59 岁, 平均(45.31±6.94)岁。对照组 20 例, 女 14 例, 男 6 例; 年龄 29~61 岁, 平均(43.44±8.46)岁。2 组一般资料经统计学处理, 差异无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考 2010 美国肝病学会(AASLD)推荐的 AIH 诊断评分标准^[4]。谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、免疫球蛋白(Ig)G、球蛋

[收稿日期] 2013-08-01

[作者简介] 黄晶晶 (1982-), 男, 主治医师, 主要从事肝病规范化防治研究。

白(Glo)明显升高;自身抗体:抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗双链DNA抗体(dsDNA)等阳性;无遗传性、代谢性肝病,无现症肝炎病毒感染,无酒精性和药物性肝损害。

2 治疗方法

2.1 治疗组 辨证使用柔肝化纤颗粒加减,处方:黄芪、薏苡仁各45g,牡蛎、泽兰、鳖甲各30g,黄精、枸杞子、虎杖各20g,橘红10g,鸡内金、大枣各15g,牡丹皮12g。气虚乏力,应重用黄芪,加党参、白术;畏寒、肢冷、舌淡,宜加附子、肉桂;心悸不宁、脉细弱,加熟地黄;痰瘀互结,苔白腻,加白芥子、胆南星、苍术;食欲不振加山楂、神曲、鸡内金等助胃消食;畏寒肢肿胀,舌淡白,脉沉细,加黄芪、附子、肉桂、泽泻以温阳益气,利水消肿;阴伤较甚,头晕目眩,舌光无苔,脉象细数加生地、北沙参、枸杞子、石斛等。浓煎100mL早晚温服,每天1剂。给予泼尼松片口服,第1周剂量为每天60mg,第2周为每天40mg,第3周和第4周均为每天30mg,第5周起采用每天20mg维持剂量。西医治疗:异甘草酸镁注射液(天晴甘美,江苏正大天晴药业股份有限公司,药品批号:国药准字H20051942),每次150mg,每天1次,静脉滴注;注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(浙江海正药业股份有限公司,药品批号:国药准字H20103110),每次1.0g,每天1次,静脉滴注;促肝细胞生长素(威佳,威海赛洛金药业有限公司,药品批号:国药准字H20010003),每次120μg,每天1次,静脉滴注;前列地尔注射液(凯时,北京泰德制药股份有限公司,药品批号:国药准字H10980024),每次10μg,每天1次,静脉滴注。疗程12周。

2.2 对照组 单用泼尼松片及常规西医治疗,用法、疗程同上。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 肝功能指标:患者清晨空腹取血,检测ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)、IgA、IgM、IgG。肝纤维化指标:检测透明质酸(HA)、型前胶原氨基端肽(PC)、层粘连蛋白(LN)、型胶原(IV-C),取血方法同前。凝血功能相关指标:凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原时间(PTs),取血方法同前。由广西中医药大学第一附属医院检测科生化室检测。

3.2 统计学方法 数据以($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用t检验,使用SPSS12.00统计学软件包。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后肝功能指标比较 见表1。2组治疗后主要肝功指标TBil、ALT、AST、GGT明显下降,Alb上升,与本组治疗前比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。2组治疗后比较,除GGT外差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表1 2组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | ALT(UL) | AST(UL) | GGT(UL) | TBil(μmol/L) | Alb(g/L) |
|---------------|-----|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 治疗组 (n=20) | 治疗前 | 410.53±196.91 | 392.77±189.65 | 160.91±45.67 | 104.26±28.55 | 23.73±2.48 |
| | 治疗后 | 38.53±11.64 ^{①②} | 34.13±3.13 ^{①②} | 67.24±18.04 ^① | 36.82±4.64 ^{①②} | 35.37±1.17 ^{①②} |
| 对照组 (n=20) | 治疗前 | 406.57±146.72 | 386.76±180.61 | 166.57±43.04 | 100.73±25.42 | 23.77±2.71 |
| | 治疗后 | 70.55±10.54 ^① | 63.04±11.55 ^① | 93.37±14.43 ^① | 44.53±8.50 ^① | 33.84±2.20 ^① |

与本组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

4.2 2组治疗前后Glo及IgA、IgM、IgG比较 见表2。2组治疗后Glo、IgA、IgM、IgG明显下降,与治疗前比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。2组治疗后比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后Glo及IgA、IgM、IgG比较($\bar{x} \pm s$) g/L

| 组别 | 时间 | Glo | IgA | IgM | IgG |
|---------------|-----|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治疗组 (n=20) | 治疗前 | 38.95±12.27 | 4.71±1.14 | 17.37±3.79 | 3.04±0.76 |
| | 治疗后 | 33.26±10.28 ^{①②} | 1.95±0.76 ^{①②} | 9.22±2.42 ^{①②} | 1.55±0.50 ^{①②} |
| 对照组 (n=20) | 治疗前 | 35.93±13.08 | 4.66±1.06 | 17.06±3.52 | 3.13±0.91 |
| | 治疗后 | 33.82±10.55 ^① | 2.66±0.47 ^① | 9.42±2.60 ^① | 1.57±0.49 ^① |

与本组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后PTs、PTA比较 见表3。2组治疗后PTs、PTA明显改善,与治疗前比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。2组治疗后比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后PTs、PTA比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | PTs(s) | PTA(%) |
|---------------|-----|--------------------------|---------------------------|
| 治疗组 (n=20) | 治疗前 | 21.17±3.23 | 61.57±19.61 |
| | 治疗后 | 13.88±1.44 ^{①②} | 98.88±19.56 ^{①②} |
| 对照组 (n=20) | 治疗前 | 20.35±2.58 | 65.15±18.53 |
| | 治疗后 | 14.02±1.49 ^① | 89.51±15.73 ^① |

与本组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后凝血相关指标比较 见表4。2组治疗后PC、-C、LN、HA明显改善,与治疗前比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。2组治疗后比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后凝血相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | HA(ng/mL) | LN(ng/mL) | PC(μ g/mL) | -C(ng/mL) |
|---------------|-----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 治疗组 (n=20) | 治疗前 | 277.81±93.22 | 350.13±69.69 | 275.85±28.73 | 284.95±47.69 |
| | 治疗后 | 155.27±82.55 ^② | 164.47±35.48 ^② | 124.93±33.25 ^② | 172.83±34.69 ^② |
| 对照组 (n=20) | 治疗前 | 272.17±92.55 | 355.29±58.37 | 261.83±58.22 | 279.60±47.92 |
| | 治疗后 | 182.41±87.35 ^① | 217.72±34.91 ^① | 181.27±45.81 ^① | 208.46±32.29 ^① |

与本组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

5 讨论

中医学没有AIH的病名诊断,根据发病的症状将其归类为肝着、积聚、黄疸等。AIH的病机为先天禀赋不足,外感邪毒致肝气郁滞,肝失疏泄,脉络瘀滞,内外相合,造成肝脏损伤,枢机不利,最终出现临床诸多证候^④。故治疗上柔肝补肾,理气健脾,拟以柔肝化纤颗粒加减治疗。柔肝化纤颗粒加减,柔肝健脾补肾、通利三焦,黄芪、薏苡仁益气健脾化湿;黄精、枸杞子、大枣补肝肾阴;鳖甲、生牡蛎、土鳖虫活血软坚散结改善肝纤维化;苦杏仁、橘红理气化痰,通利三焦;泽兰善通肝脾之血脉,活血而不伤正,养血不滋腻,佐以虎杖、牡丹皮清热凉血解毒。另外,现代中药药理学研究发现,中药单体对调节Th1/Th2类细胞因子比例平衡、促进树突状细胞(DC)成熟、调节Toll-like受体表达、诱导肝细胞凋亡传导信号等方面发挥着重要的免疫调节作用,黄芪、枸杞子对肝纤维化指标有较好的改善作用,甘草甜素对AIH肝纤维化有延缓的作用,可降酶,保护肝细胞^{⑥~⑩}。本研究通过应用柔肝化纤颗粒联合激素治疗AIH,各项临床指标包括肝功能、纤维指标、凝血指

标等均得到了明显改善,提示以柔肝化纤颗粒联合泼尼松治疗AIH,能明显改善肝功能,肝脏纤维化指标,阻止或延缓肝硬化进展。但由于目前的病例数太少,观察时间较短,远期疗效有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, et al. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end stage liver disease[J]. Liver Transpl, 2007, 13(10): 1366-1371.
- [2] Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, et al. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(5): 858-863.
- [3] 高敏照,刘玉兰. 187例自身免疫性肝病的临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(10): 1068-1080.
- [4] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2010, 51: 2193-2213.
- [5] 姜冬云,徐姗姗,李建才. 探析自身免疫性肝炎的中医治疗思路[J]. 新中医, 2012, 44(11): 11-14.
- [6] 王丽佳,杨志云,王宪波. 中药单体成分对慢性乙型肝炎免疫调节机制的研究策略及进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 358-363.
- [7] 骆殊,邵佳. 黄芪多糖对树突状细胞免疫活性的影响[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(1): 66.
- [8] 刘立民,张彦明,陆沐华,等. 黄芪多糖对浆细胞样树突状细胞功能及成熟的影[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(8): 712.
- [9] 单铁英,刘晓霞,苏安英,等. 枸杞多糖对人树突状细胞成熟的影响[J]. 四川中医, 2009, 27(3): 44.
- [10] 崔阳,张晓,石韞珍,等. 甘草甜素治疗自身免疫性肝病肝纤维化的效果观察[J]. 广东医学院学报, 2011, 29(6): 628-630.

(责任编辑:骆欢欢)

欢迎邮购 2008 年、2009 年、2010 年《新中医》合订本, 2008 年每套 130 元, 2009 年、2010 年每套各 150 元, 2011 年每套 200 元, 2012 年每套 230 元。