

·临床研究·

本文引用: 葛冰景, 周 慧, 肖铁刚, 王雁翔, 戴彦成, 阙任焯. 逍遥散联合恩替卡韦对肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者纤维化及铁代谢的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(2): 296-302.

逍遥散联合恩替卡韦对肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者纤维化及铁代谢的影响

葛冰景, 周 慧, 肖铁刚, 王雁翔, 戴彦成, 阙任焯*

(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脾胃病科, 上海 200082)

〔摘要〕目的 观察逍遥散联合恩替卡韦对肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的肝纤维化指标、门静脉压力的影响, 比较正常人及肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者治疗前后血清中铁代谢相关指标, 并初步探讨联合用药的作用机制。**方法** 采用随机数字表法将 72 例患者分为两组, 各 36 例, 治疗组予逍遥散联合恩替卡韦治疗, 对照组仅予恩替卡韦治疗, 两组疗程均为 6 个月; 观察患者治疗前后总体疗效、肝纤维化指标、肝纤维化评分、腹部彩超参数(包括门静脉内径、脾厚度、脾长度)以及血清铁、铁蛋白、总铁结合力、铁调素(hepcidin)等指标变化。**结果** 治疗组总有效率为 90.00%, 对照组总有效率为 66.67%, 治疗组总体疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗后两组纤维化指标 HA、LN、IV-COL、PIIINP 各项均较治疗前明显下降, 且两组间比较, 差异均有统计学差异($P<0.05$); 治疗组患者治疗后 APRI、GPR 指数均较前明显下降($P<0.05$)。两组治疗后 APRI、FIB-4、GPR 各项指数改善治疗组疗效均优于对照组($P<0.05$)。与健康人比较, 肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者血清中铁、铁蛋白、hepcidin 显著升高, 总铁结合力显著下降($P<0.05$)。治疗后治疗组血清中铁、铁蛋白、hepcidin 明显下降, 总铁结合力明显升高($P<0.05$); 对照组血清中铁、铁蛋白、明显下降($P<0.05$); 治疗组改善血清铁、总铁结合力、hepcidin 的疗效优于对照组($P<0.05$)。**结论** 逍遥散联合恩替卡韦在改善肝纤维化方面疗效优于单用恩替卡韦。联合用药能够在一定程度上改善患者铁过载水平, 其作用机制可能与调节机体铁代谢平衡有关。

〔关键词〕 乙型肝炎肝硬化代偿期; 肝纤维化; 铁代谢; 逍遥散; 肝郁脾虚

〔中图分类号〕 R256.4

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.02.025

The Effect of Xiaoyao Powder Combined with Entecavir on Fibrosis and Iron Metabolism in the Treatment of Liver Depression and Spleen Deficiency Type of Compensated Stage of Hepatitis B Cirrhosis

GE Bingjing, ZHOU Yi, XIAO Tiegang, WANG Yanxiang, DAI Yancheng, QUE Renye*

(Department of Spleen and Stomach Diseases, Shanghai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital
Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the effect of Xiaoyao Powder and entecavir on liver fibrosis index and portal vein pressure in the treatment of liver depression and spleen deficiency type of compensated stage of hepatitis B cirrhosis patients. To compare the related indexes of serum iron metabolism before and after treatment in normal people and patients with liver depression and spleen deficiency type of compensated stage of hepatitis B cirrhosis and explore the mechanism of combination therapy. **Methods** Random number table method was used to divide 72 cases of patients into two groups, with 36 patients in each group. The

〔收稿日期〕 2020-12-12

〔基金项目〕 上海市青年科技英才扬帆计划(19YF1445200); 上海市卫健委中发办青年基金(2018LQ016); 上海中医药大学项目(18LK074)。

〔作者简介〕 葛冰景, 女, 主治医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合防治消化病。

〔通讯作者〕 * 阙任焯, 男, 主治医师, 博士研究生, E-mail: 824492@qq.com。

treatment group were treated with Xiaoyao Powder and entecavir. The control group were treated with entecavir only. Both groups were treated for 6 months. Overall efficacy, liver fibrosis indexes, liver fibrosis score and abdominal color Doppler ultrasound parameters (including diameter of portal vein, thickness of spleen and length of spleen), levels of serum iron, ferritin, total iron binding force and hepcidin were observed before and after treatment. **Results** The total effective rate was 90% in the treatment group and 66.67% in the control group, and the overall efficacy of the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, fibrosis indexes of HA, LN, IV-COL and PIIINP in the two groups were significantly lower than before treatment, and there were statistical differences between the two groups ($P<0.05$); APRI and GPR indexes of patients in the treatment group were significantly decreased after treatment compared with before treatment ($P<0.05$). The comparison between the two groups indicated that APRI, FIB-4 and GPR indexes improved the therapeutic effect of the treatment group than that of the control group after treatment ($P<0.05$); compared with healthy people, the level of serum iron, ferritin and hepcidin were significantly increased, and the total iron binding capacity was significantly decreased in liver depression and spleen deficiency type of compensated stage of hepatitis B cirrhosis patients ($P<0.05$). The level of serum iron, ferritin and hepcidin in the treatment group decreased significantly, and the level of total iron binding force increased significantly ($P<0.05$); the level of serum iron and ferritin in the control group decreased significantly ($P<0.05$); the improvement effect of the treatment group in serum iron, total iron binding force and hepcidin was better than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Xiaoyao Powder combined with entecavir is better than entecavir alone in improving liver fibrosis. The combination therapy can improve the level of iron overload to a certain extent, and the possible mechanism of Xiaoyao Powder is related to regulating the balance of iron metabolism.

[**Keywords**] compensated stage of hepatitis B cirrhosis; liver fibrosis; iron metabolism; Xiaoyao Powder; liver depression and spleen deficiency

肝硬化常常是多种慢性肝脏疾病的共同结局。目前认为,肝硬化代偿期的患者若能接受及时、有效、规范的治疗措施,有发生逆转的可能性。一旦疾病进入失代偿期,则可能会发生消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症,甚至可发展为肝癌,严重危害着患者的生命安全。引起肝硬化发生发展的因素很多,目前有研究发现,慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者血清中铁含量、铁蛋白等指标均较健康人显著升高,且与疾病的严重程度呈正相关^[1-2]。因此,本研究团队推测铁代谢紊乱可能是乙型肝炎肝硬化疾病发生发展的重要原因之一。中医学认为肝硬化患者常常存在肝失疏泄,脾运无权等情况,以致不能将铁转运至血液循环中为造血器官所利用,引起贫血,并沉积于肝脏等器官,引起纤维化的发生,故在治疗上应着眼于“疏肝健脾”。逍遥散出自于《太平惠民和剂局方》,其具有疏肝、健脾、养血的功效,临床多用于治疗慢性肝脏疾病等。其治疗肝硬化的作用机制尚不明确。因此,本研究拟通过临床随机对照研究进一步验证逍遥散治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者的纤维化指标及对门静脉压力的影响,并通过比较正常人与肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬

化代偿期患者治疗前后血清中铁代谢相关指标,初步探讨逍遥散的作用机制。

1 资料与方法

1.1 病例来源

本研究收集的病例均来源于2018年7月至2019年12月就诊于上海市中西医结合医院脾胃病科病房或门诊符合纳入标准的肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者。健康人群来源于上海市中西医结合医院体检中心无相关慢性疾病的体检者。治疗组男女比为22:8,年龄24~68(42.99±11.91)岁,平均病程(14.5±3.4)月;对照组男女比为22:11,年龄26~65(42.90±11.48)岁,平均病程(13.8±4.1)月。两组患者病情分级均属Child Pugh A级。分别经 χ^2 检验、 t 检验分析,两组患者在性别、年龄、病程方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。健康人组男女比为21:9,年龄28~61(40.12±9.77)岁,健康人与患者在性别、年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[3] 所有病例诊断均参照2015

年中华医学会感染病学分会、肝病学会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》乙型肝炎肝硬化诊断标准且病毒呈活动性复制患者:(1)符合乙型肝炎肝硬化诊断。符合慢性乙型肝炎发展的结果,肝组织学表现为弥漫性纤维化及假小叶形成。(2)符合代偿期肝硬化诊断。一般属 Child-Pugh A 级;可有食欲不振、腹水、乏力、恶心、腹泻、厌油腻、腹胀、肝脾轻度肿大、血管痣,肝区不适;无食管胃底静脉曲张出血、腹水和肝性脑病等并发症。

1.2.2 中医诊断标准^[4-5] 参照《中药新药治疗肝郁脾虚证的临床研究指导原则》及 2011 年《肝硬化中西医结合诊疗共识》制定,具体如下:肝郁脾虚证主症:胁肋胀痛、腹胀、食少纳呆、便溏不爽。次症:情绪抑郁或急躁易怒,善太息,肠鸣矢气,腹痛即泄或泄后痛减,舌苔白腻或腻,脉弦或细。

肝郁脾虚证具备主症 3 项(胁肋胀痛必备),或主症 2 项(胁肋胀痛必备),次症 2 项,即可诊断。

1.3 纳入标准

(1)符合本病西医诊断标准及中医证候诊断标准;(2)年龄在 18~65 岁之间,男女不限;(3)HBV DNA > 10⁴ copies/mL;(4)谷丙转氨酶、谷草转氨酶 < 10 倍正常上限,总胆红素 < 2 倍正常上限;(5)自愿参加病例观察,依从性好,能够配合治疗,能按时复诊的患者。

1.4 排除标准

(1)排除其他原因所致的肝硬化;(2)合并深度肝昏迷、重型肝炎、原发性肝癌和其他恶性肿瘤者;(3)并发肝性脑病、自发性腹膜炎,感染或上消化道出血的肝硬化失代偿期;(4)合并心、肺、肾、内分泌、血液代谢等严重原发病及精神病患者;(5)孕妇、哺乳期妇女或应用雌激素者;(6)过敏体质或多种药物过敏者;(7)不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效,或数据不全等影响疗效或安全性判断者。

1.5 病例剔除标准

(1)未按规定用药,无法判断疗效。(2)资料不全等影响疗效和安全性判定者。(3)发生严重的不良事件、并发症或特殊生理变化,不宜继续接受治疗。需如实记录,并判断是否为药物安全性事件。(4)合用其他影响疗效的药物。

1.6 病例退出与脱落标准

(1)已入组患者因疗效不佳或不良反应等自行退出者;(2)失访者;(3)已入组患者因依从性差或不

良反应无法耐受。

1.7 随机分组方法

本研究根据以上标准,通过 SPSS 23.0 统计软件、采用随机数字表法将 72 例患者按 1:1 对照原则随机分为对照组(恩替卡韦组)和治疗组(逍遥散+恩替卡韦组),每组各 36 例,治疗组与对照组合称 CHRHC 组。健康人组纳入观察对象 30 例。

1.8 治疗方法

(1)对照组(恩替卡韦组):口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格:0.5 mg×28 粒,批号:H20100019),每日 1 次,每次 1 片,空腹服用。

(2)治疗组(逍遥散+恩替卡韦组):在对照组基础上,加服逍遥散,组方如下:柴胡 15 g,当归 15 g,白芍 15 g,白术 15 g,茯苓 15 g,生姜 15 g,薄荷 6 g,炙甘草 6 g。上方每日 1 剂,水煎 300 mL,分两次口服,每次 150 mL。

(3)注意事项:若在入组后,患者发生肝功能超过正常值上限 2 倍或以上的情况,可给保肝降酶等对症治疗。如病情进一步发展,出现肝硬化失代偿期的任意一种并发症则立即退出本次试验,并及时给予处理。

(4)两组患者观察周期皆为 6 个月。疗程结束后,凡是不符合停止抗病毒治疗指征的患者仍使用原方案继续进行抗病毒治疗,停药标准则按《慢性乙型肝炎防治指南》中的要求执行。

1.9 观察指标

(1)生化学水平

治疗前后肝纤维化指标水平,评估患者治疗前后生化学水平改善情况。

(2)纤维化评分

APRI 评分(AST-to-platelet ratio index, APRI): APRI 评分指谷草转氨酶(AST)和血小板(PLT)比率指数,目前在指南中推荐用于评估非创伤性肝纤维化。APRI 评分=(AST/ULN)×100/PLT^[6]。

FIB-4 指数:FIB-4 指数也属于一种无创性评估慢性肝病肝纤维化的方法。其计算基于 ALT、AST、PLT 和患者年龄来算出,FIB-4=(年龄×AST)/(PLT×√ALT)^[6]。

γ-谷氨酰转肽酶血小板比率(GGT-to-platelet

ratio, GPR):在2016年除了APRI和FIB-4指数以外,还提出了GPR,它与其他两种指数一样,通过血清生化指标来计算用于评估肝硬化肝纤维化的指数,其由谷氨酰转氨酶(GGT)与血小板(PLT)比率构成。 $GPR=GGT/(ULN \times PLT) \times 100^{[7]}$ 。

(3) 肝脾彩超检查

门静脉主干内径、脾脏厚度、脾脏长度。

(4) 铁代谢指标

检测血清铁、铁蛋白、总铁结合力、铁调素(hepcidin)。

1.10 疗效评价标准

临床总体疗效评价:参照2019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》^[8]中关于肝硬化的总体疗效评价标准:

显效:肝纤维化血清学标志物(LA、HA、IV-C及PIIINP含量)两项以上测定值较治疗前下降>50%或恢复正常,腹部超声检查及证候较前明显改善。有效:肝纤维化血清学标志物(LA、HA、IV-C及PIIINP含量)有任何两项测定值较治疗前下降>50%或恢复正常,腹部超声检查及证候较前有一定改善。无效:未达到有效标准者。

1.11 统计方法

所有统计分析均采用SPSS 23.0软件进行。符合正态分布的计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,不符合正态分布的计量资料或计数资料采用中位数(M)、四分位数(Q)表示;对于计量资料,符合正态分布且方差齐者,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两样本 t 检验,不符合正态分布和(或)方差不齐者,则采用Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用Mann-Whitney U 秩和检验;等级相关者采用Spearman检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后总体疗效评价

本研究共纳入患者72例,每组各36例,其中对照组脱落3例(失访),治疗组脱落6例(失访),最终治疗组30例、对照组33例纳入统计分析。两组患者在性别、年龄方面无差异($P > 0.05$);治疗组总有效

率为90%,对照组总有效率为66.67%,两组相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组患者总体疗效评价

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率/%	Z值	P值
治疗组	30	12	15	3	90.00	8.721	0.013
对照组	33	4	18	11	66.67		

2.2 两组治疗前后肝纤维化指标比较

因患者治疗前HA、LN、PIIINP、IV-COL各项指标同时满足正态性和方差齐性,故采用 t 检验,结果提示两组患者治疗前HA、LN、PIIINP、IV-COL均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。两组患者治疗后HA、LN、IV-COL、PIIINP各项均较前明显下降($P < 0.05$)。两组间比较提示治疗后HA、LN、IV-COL、PIIINP各项治疗组疗效均优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组HA、LN、PIIINP、IV-COL疗效比较/($\bar{x} \pm s$, ng·mL⁻¹)

项目	组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	组内 t 值	组间 t 值
HA	治疗组	30	245.64±47.60	107.03±25.24 [▲]	14.092	2.731
	对照组	33	249.21±49.93	125.14±27.19 [▲]	12.537	
LN	治疗组	30	171.33±38.44	49.13±16.90 [▲]	15.940	4.924
	对照组	33	171.39±36.77	73.69±22.06 [▲]	13.093	
PIIINP	治疗组	30	91.27±28.47	39.23±12.46 [▲]	9.173	3.550
	对照组	33	90.94±27.53	53.04±17.69 [▲]	6.653	
IV-COL	治疗组	30	125.98±30.49	59.46±18.19 [▲]	10.271	3.286
	对照组	33	127.95±32.73	74.17±17.39 [▲]	8.336	

注:与治疗前比较,▲ $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 两组治疗后纤维化评分比较

因患者治疗前APRI、FIB-4、GPR各项指数不符合正态性和方差齐性,故采用Mann-Whitney U 秩和检验,结果提示两组患者治疗前APRI、FIB-4、GPR各指数均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。治疗组患者治疗后APRI、GPR指数均较前明显下降($P < 0.05$),FIB-4指数较前无显著差异($P > 0.05$)。对照组各指数均较前无显著改善($P > 0.05$)。两组间比较提示治疗后APRI、FIB-4、GPR各项指数改善治疗组疗效均优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗后肝脏彩超参数比较

因患者治疗前肝脏彩超各项参数同时满足正态性和方差齐性,故采用 t 检验,两组患者治疗前门静脉内径、脾厚度、脾长度均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。两组患者治疗后门静脉内径、脾长度、

表3 两组 APRI、FIB-4、GPR 比较

项目	组别	n	治疗前	治疗后	组内 Z 值	组间 Z 值
			M(Q)	M(Q)		
APRI	治疗组	30	1.233(1.745)	0.694(0.717) ^{▲*}	-3.232	-2.766
	对照组	33	1.162(1.689)	0.996(1.071)	-1.287	
FIB-4	治疗组	30	4.013(5.674)	3.581(4.769) [*]	-1.699	-3.587
	对照组	33	4.251(6.083)	4.412(5.578)	-0.544	
GPR	治疗组	30	0.991(1.877)	0.488(0.862) ^{▲*}	-5.423	-4.359
	对照组	33	0.875(1.647)	0.844(1.413)	-0.877	

注:与治疗前比较,▲ $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

脾厚度均较前明显下降($P<0.05$)。两组间比较提示治疗后门静脉内径、脾长度、脾厚度无统计学差异($P>0.05$)。见表4。

表4 两组肝脏彩超参数疗效比较($\bar{x}\pm s$, mm)

项目	组别	n	治疗前	治疗后	组内 t 值	组间 t 值
门静脉内径	治疗组	30	13.3±1.6	11.7±1.3 [▲]	4.592	0.490
	对照组	33	13.4±1.6	11.8±1.2 [▲]	4.500	
脾厚度	治疗组	30	47.0±4.5	42.1±5.1 [▲]	4.335	0.287
	对照组	33	47.4±4.4	41.5±8.7 [▲]	3.467	
脾长度	治疗组	30	130.4±7.9	118.1±8.4 [▲]	5.863	0.725
	对照组	33	130.5±8.0	119.5±6.8 [▲]	6.052	

注:与治疗前比较,▲ $P<0.05$

2.5 正常人与乙肝后肝硬化代偿期患者血清铁代谢相关指标比较

结果显示,患者与健康人比较,血清铁、铁蛋白、hepcidin 含量显著升高,总铁结合力显著降低,经两独立样本 t 检验分析,差异具有统计学差异($P<0.05$),结果提示乙肝后肝硬化代偿期患者体内存在铁过载情况。见表5。

2.6 两组患者治疗前后血清铁代谢相关指标变化情况

经两独立样本 t 检验分析,治疗组与对照组患者治疗前血清铁、总铁结合力、铁蛋白、hepcidin 浓

表5 乙肝后肝硬化代偿期患者与健康人血清铁代谢相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	CHRHC 组	健康人组	组间比较	
	(n=63)	(n=30)	t 值	P 值
铁/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	37.91±13.67	16.75±4.60 [▲]	8.239	0.000
总铁结合力/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	45.37±10.63	59.03±10.59 [▲]	5.800	0.000
铁蛋白/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	480.29±168.98	157.52±46.34 [▲]	10.253	0.000
Hepcidin/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	3.39±0.64	1.72±0.39 [▲]	13.154	0.000

注:与健康人组比较,▲ $P<0.05$

度相比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示两组具有可比性。结果显示,两组患者组内治疗前后经配对 t 检验分析,治疗组可显著降低血清铁、铁蛋白、hepcidin 含量,升高总铁结合力,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组可显著降低血清铁、铁蛋白含量,差异具有统计学意义($P<0.05$),但在改善总铁结合力及 hepcidin 方面,差异无统计学意义($P>0.05$);组间比较经两独立 t 检验分析,两组治疗后血清铁、总铁结合力、hepcidin 浓度相比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),血清铁蛋白含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示治疗组在调控血清铁代谢方面,疗效优于对照组。见表6。

3 讨论

现代医学认为,乙型肝炎肝硬化是由于乙肝病毒持续复制,导致肝细胞反复弥漫性变性坏死,小叶炎症细胞浸润,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,再成结节出现,上述病理变化可能导肝功能衰竭、门静脉高压症^[6]。乙肝病毒的存在和复制,是肝脏慢性损伤的始动因素,而机体免疫功能的紊乱则是加重肝细胞损伤,导致肝硬化进一步恶化的重要原因。抗病毒、保肝降酶、调节免疫和抗纤

表6 两组治疗前后血清铁代谢相关指标含量的变化($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗后	组内 t 值	组间 t 值
铁/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	治疗组	30	37.55±13.66	15.20±4.99 ^{▲*}	8.418	5.636
	对照组	33	38.23±13.88	23.44±6.44 [▲]	5.553	
总铁结合力/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	治疗组	30	46.57±10.42	55.01±11.09 ^{▲*}	3.038	3.115
	对照组	33	44.28±10.87	47.13±8.96	1.162	
铁蛋白/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	治疗组	30	482.65±161.69	319.42±104.07 [▲]	4.650	1.863
	对照组	33	478.14±177.83	368.94±106.55 [▲]	3.026	
hepcidin/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	治疗组	30	3.35±0.67	1.97±0.29 ^{▲*}	10.353	7.052
	对照组	33	3.42±0.63	3.22±0.93	1.023	

注:与治疗前比较,▲ $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

维化是主要的治疗措施^[9]。代偿期肝硬化治疗中抗病毒是关键,持久及充分抑制乙肝病毒可使患者病情稳定,防止进展为失代偿肝病,部分患者可出现肝纤维化消退甚至肝硬化逆转^[6]。

肝脏是体内主要的铁贮存部位,在对机体铁稳态的调节中起着中心和枢纽的作用。在肝脏中,一旦铁浓度超出上限发生铁过载时,可产生细胞氧化应激的发生、细胞 ATP 水平降低、溶酶体功能减退、细胞内钙稳态的破坏、DNA 的损伤,最终引起肝细胞损伤。有研究发现,慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者血清中铁含量、总铁结合力、铁蛋白等指标均较健康人显著升高,且与疾病的严重程度呈正相关^[1-2]。赵卫华等^[10]通过 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型,发现随纤维化程度逐渐加重,血清 hepcidin 的表达逐渐增加,血清铁、肝脏组织铁及膜铁转运蛋白的表达呈先增加后降低趋势,与 hepcidin 调控体内铁代谢,维持铁稳态密切相关,同时也证实了肝纤维化过程中存在铁过载。因此,铁代谢紊乱在肝纤维化、肝硬化的发生发展中起着十分重要的作用,并且随着铁过载的持续,可进一步增加发生肝癌的风险^[11]。

肝脏中存在有促进和抑制细胞中铁转运的相关蛋白,正是这些蛋白表达变化所引起的精细调控使得肝脏铁稳态得以维持,而其中最为重要的当属 hepcidin。它是由肝脏中 HAMP 基因编码的小分子肝肽,其主要在炎症、缺氧、铁过载等情况下抑制对小肠铁的吸收,促进巨噬细胞对铁的摄入,从而调节铁的吸收和循环。hepcidin 作用于小肠细胞、肝细胞和网状内皮系统巨噬细胞膜上的铁输出蛋白(FPN1)。FPN1 是 hepcidin 的唯一靶分子,hepcidin 可直接与 FPN1 结合,导致 FPN1 内吞和降解,引起细胞内铁向外转运障碍导致细胞内铁过载。由于 hepcidin 对铁平衡的负性调节作用,对于维持系统铁代谢平衡发挥非常关键的作用。有研究表明,在肝硬化状态下,体内高储备的铁或是铁蛋白状态对刺激 hepcidin 的分泌具有重要作用,故临床上可发现肝硬化患者血清 hepcidin 常较健康人更高^[12]。hepcidin 可作为检测患者肝铁过载的指标之一。

乙型肝炎肝硬化代偿期,一般被列为中医学“胁痛”“积聚”范畴,其病机主要是由于病毒外邪侵袭肝脏,引起肝脏疏泄职能不利,进而气行不畅,血运受

阻,长此以往则气滞血瘀,不通则痛,不荣亦痛,故症见胁肋疼痛等症状。若肝气横逆乘脾,致使脾运失健,则水湿内停,土雍木郁,肝脾皆病。其病理因素一般为气滞、血瘀、水湿,这三者往往互为因果,相互为病,致使疾病错综复杂。综上所述,临床上肝郁脾虚证在乙型肝炎肝硬化代偿期时较为多见,而针对这一时期进行有效的规范化治疗能够取得较好的效果。如陈兰玲等^[13]发现通络消癥汤治疗乙肝肝硬化代偿期肝郁脾虚夹瘀证具有较好的临床疗效,能有效提高血小板,缩小脾脏厚度及门脉宽度,降低血清肝纤维化指标。范瑞琴等^[14]采用恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝纤维化患者,结果显示中西医结合治疗的患者相比于西医治疗的患者临床症状改善更为明显,肝纤维化指标降低,门静脉内径及脾脏厚度缩小显著。这些研究成果为中医药治疗乙型肝炎肝硬化提供了十分重要的依据。

逍遥散是疏肝健脾之经典名方,在临床上广泛应用于慢性肝炎、肝硬化、胆石症、胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、胃肠神经官能症、经前期紧张症、乳腺小叶增生。课题组前期研究已证实逍遥散联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期可显著提高临床疗效,改善临床症状,但其对纤维化的改善作用及其作用机制目前尚不明确^[15]。本研究通过临床随机对照的方法初步验证了逍遥散联合恩替卡韦对肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的纤维化指标及门静脉压力的影响。肝纤维化指标,包括 HA、LN、PIIINP、IV-COL,是临床评估纤维化程度的重要指标。目前国内指南中介绍的无创性血清肝纤维化评估有 APRI 评分和 FIB-4 指数,该评分目前在国内外用于肝纤维化及肝硬化的评估。GPR 在诊断乙型肝炎肝纤维化的准确性优于 APRI 评分和 FIB-4 指数,表明在该区域以低费用而方便可替代肝活检和 FibroScan^[7]。而门静脉主干内径、脾厚度、脾长度等指标可间接反映门静脉压力情况,是诊断门静脉高压的辅助指标,也可间接评估食管胃底静脉曲张程度及出血风险。研究发现,治疗组和对照组均能降低患者血清中 HA、LN、PIIINP、IV-COL 含量,改善患者肝纤维化程度,且治疗组疗效优于对照组($P<0.05$);治疗组可显著降低肝纤维化指数 APRI、GPR($P<0.05$),但对 FIB-4 指数无显著改善($P>0.05$),

对照组对 3 种指数均无改善作用($P>0.05$),且治疗组疗效优于对照组($P<0.05$);两组均能改善患者肝脾彩超参数($P<0.05$),但治疗组与对照组疗效相比无明显差异($P>0.05$)。分析结果可得知加用中药对肝纤维化程度有显著的改善作用,但在降低门静脉压力方面无显著差异,其原因考虑有以下几个方面:(1)乙肝后肝硬化病程较长,且需长期甚至终生服用抗病毒药物,因此,本次实验观察 6 个月相对较短;(2)中药通过整体途径调整患者体内阴阳平衡,其起效周期相对较长;(3)本次研究纳入的患者多数经治疗后指标恢复或基本接近正常,故也可能导致两组患者统计后无显著性差异。另外研究还发现逍遥散联合恩替卡韦能够显著改善患者铁过载水平,降低血清铁、铁蛋白、hepcidin 等指标水平,升高总铁结合力水平($P<0.05$),且在改善血清铁、总铁结合力、hepcidin 3 个指标方面中西医结合疗效优于单用西药($P<0.05$);结果表明乙肝后肝硬化患者体内存在明显的铁过载现象,在接受抗病毒治疗后,患者部分指标有所改善的同时,也能在一度程度上减轻机体的铁过载水平。加用中药逍遥散后,通过其疏肝健脾的功效,使肝疏泄畅达,脾运化有常,从整体水平维持机体铁稳态,因此,其疗效显著优于单用恩替卡韦。

本课题研究仍存在许多不足之处,比如样本量较少,非双盲双模拟试验,观察周期较短等等;由于条件所限,未能在试验中采取 Fibroscan 或肝穿刺后行病理检测评价肝纤维化程度等,这些问题也是研究团队今后努力完善的方向。总而言之,中药复方逍遥散是临床上疏肝健脾的代表方剂,其通过疏肝、健脾、养血等功效参与维持机体铁稳态进而抑制肝硬化的发生发展;本次研究结果不仅对完善中医学铁代谢的理论认知起到促进作用,更关键的是对传统方药逍遥散的组方功效进行了创新性的解释,为逍遥散调节机体铁稳态提供了理论及实验基础,为中药复方研究的快速发展提供了新的思路。

参考文献

- [1] 李强,陈明,汪莉萍,等.乙型肝炎肝硬化患者血清铁和铁蛋白水平与脂质过氧化损伤的相关性研究[J].实用肝脏病杂志,2009,12(1):28-30.
- [2] 江宇泳,韩梅丽.慢性乙型肝炎与乙型肝炎肝硬化血清铁代谢指标的比较[C]//中国中西医结合学会.第二十三次全国中西医结合肝病学术会议论文集.贵阳,2014:159.
- [3] 王贵强,王福生,成一军,等.《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 更新版)[J].传染病信息,2015,28(6):321-340.
- [4] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则 第三辑[M].北京:中国医药科技出版社,1997.
- [5] 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疗共识[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(4):277-279.
- [6] 王贵强.2015 年中国慢性乙型肝炎防治指南解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(3):1-4,6.
- [7] LEMOINE M, SHIMAKAWA Y, NAYAGAM S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. Gut, 2016, 65: 1369-1376.
- [8] 徐列明,刘平,沈锡中,等.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J].中国中西医结合杂志,2019,39(11):1286-1295.
- [9] 殷晓玲.中医辨证施治乙型肝炎方法新探[J].时珍国医国药,2006,17(5):869-870.
- [10] 赵卫华,王燕红,丛敏,等.铁和铁调素在四氯化碳肝纤维化小鼠模型中的表达[J].临床和实验医学杂志,2017,16(4):313-316.
- [11] MEHTA K J, FARNAUD S J, SHARP P A. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(5): 521-538.
- [12] 王克强.肝硬化患者肝组织中 hepcidin 基因的表达水平及其对铁代谢的影响[D].南昌:南昌大学,2008.
- [13] 陈兰玲.通络消癥汤治疗乙型肝炎肝硬化代偿期肝郁脾虚夹瘀证的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2015,35(7):43-46.
- [14] 范瑞琴,苏传真,朱刚剑,等.恩替卡韦联合扶正化痰胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 73 例疗效观察[J].胃肠病学和肝病杂志,2013,22(1):31-33.
- [15] 葛冰景,肖铁刚,周意,等.逍遥散联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型乙肝后肝硬化代偿期 30 例临床研究[J].江苏中医药,2020,52(11): 28-31.

(本文编辑 贺慧娥)