

疸清颗粒治疗肝胆湿热型急性肝内胆汁淤积症

荀蕾, 卢秉久*

(辽宁中医药大学, 沈阳 116600)

[摘要] **目的:**探讨疸清颗粒治疗肝胆湿热证急性肝内胆汁淤积(IC)的临床疗效,并从炎症反应和氧化应激方面探讨了其作用机制。**方法:**99例符合要求的患者随机按数字表法分为观察组50例和对照组49例。对照组给予常规护肝、降酶等对症治疗,采用口服熊去氧胆酸片,250 mg/次,3次/d;观察组在对照组治疗的基础上加用疸清颗粒,10 g/次,3次/d,两组疗程均为4周。检测治疗前后总胆红素(TBIL),碱性磷酸酶(ALP), γ -谷氨酰转肽酶(GGT),总胆汁酸(TBA),谷氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,每周进行肝胆湿热证评分,检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),IL-1,总超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平。**结果:**观察组临床疗效总有效率为92%,高于对照组的75.5% ($P < 0.05$);观察组在第2,3,4周肝胆湿热证评分均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组TBIL,ALP,GGT,TBA,ALT和AST水平均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组TNF- α ,IL-6和IL-1水平均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后两组SOD水平较治疗前升高,观察组高于对照组 ($P < 0.01$);治疗后两组MDA水平下降,观察组低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**疸清颗粒在对照组治疗的基础上治疗肝胆湿热证IC,能减轻临床症状,保护肝功能,提高疗效,其作用机制可能是通过减轻炎症损伤和抑制氧化应激来实现的。

[关键词] 急性肝内胆汁淤积;肝胆湿热;疸清颗粒;炎症反应;氧化应激

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0190-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150190

Clinical Efficacy of Danqing Granules in Acute Intrahepatic Cholestasis with Liver-gallbladder Dampness-heat Syndrome

GOU Lei, LU Bing-jiu*

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 116600, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Danqing granules in treating acute intrahepatic cholestasis (IC) with liver-gallbladder dampness-heat syndrome, and investigate the action mechanism from inflammatory reaction and oxidative stress. **Method:** Ninety-nine patients were randomly divided into control group (49 cases) and observation group (50 cases) by random number table. Patients in control group received conventional liver protection treatment, enzyme reducing treatment and other symptomatic treatment, orally took ursodeoxycholic acid tablets, 250 mg/time, 3 time/day. Based on the treatment of control group, patients in observation group received additional Danqing granules, 10 g/time, 3 time/day. The treatment course was 4 weeks for both groups. Before and after treatment, levels of total bilirubin (TBIL), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) were detected. Scores of liver-gallbladder dampness-heat syndrome were graded every week. The levels of tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), total superoxide dismutase (T-SOD), and malondialdehyde (MDA) were also detected both before and after treatment. **Result:** The total effective rate was 92% in observation group, higher than 75.5% in control group ($P < 0.05$). At the second, third and fourth week after treatment, scores of liver-gallbladder dampness-heat syndrome in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of TBIL, ALP, GGT, TBA,

[收稿日期] 20151103(225)

[基金项目] 沈阳市科技局项目(F13-208-9-00)

[第一作者] 荀蕾,在读博士,主治医师,从事中西医结合肝病的临床工作,Tel:15141426233,E-mail:xunmengleiwenzhang@163.com

[通讯作者] *卢秉久,硕士,博士生导师,主任医师,从事肝病的临床工作,Tel:15641466293,E-mail:38803084@163.com

ALT, AST, TNF- α , IL-6 and IL-1 were lower than those in control group ($P < 0.01$). The levels of SOD were increased in both groups after treatment, and the level in observation group was higher than that in control group ($P < 0.01$). Levels of MDA were decreased in both groups after treatment, and the level in observation group was lower than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Danqing granules based on the western medicine group can relieve clinical symptoms, protect liver function, and improve effect, and its mechanism of action may relieve inflammatory injury and inhibit oxidative stress.

[Key words] acute intrahepatic cholestasis; liver-gallbladder dampness-heat syndrome; Danqing granules; inflammatory response; oxidative stress

肝内胆汁淤积(IC)临床主要表现为黄疸、全身皮肤瘙痒和大便颜色变浅,伴血清直接胆红素、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆汁酸等升高,其原因是各种原因所致的肝细胞分泌和排泄胆汁功能障碍,使正常分泌到胆汁中的物质积于肝内和血清内,胆汁流入十二指肠减少或消失^[1]。现代医学对IC的发病机制尚不十分清楚,可能与感染、酒精、内毒素、妊娠、全肠外营养、药物及自身免疫等因素有关,目前临床尚缺乏特效的治疗药物^[2]。

IC属于中医“黄疸”的范畴,乃因湿热熏蒸,蕴结肝胆,瘀阻血络,脉道不通而致胆汁不循常道外溢,或因热毒入侵,耗伤营血,熏灼肝胆,胆液渗溢于肌肤所致,湿、热、瘀、毒是其病理因素,病位主要在肝、胆、脾、胃。临床多治以清热利湿、活血化瘀、凉血等法。中医药可以通过多靶点、多途径作用,针对主要发病机制的同时,兼顾次要发病机制,相互协同,从而在肝内胆汁淤积治疗方面取得显著疗效^[3-4]。疸清颗粒由茵陈五苓散加减而成,具有活血祛湿化毒之功,前期试验研究显示活血祛湿法对肝内胆汁淤积模型肝脏形态有明显改善作用,能保护肝细胞,修复肝细胞骨架,疏通肝内毛细胆管,消除肝脏内微胆管壁水肿,增加胆汁流量^[5]。免疫细胞及其分泌的细胞因子和氧化应激参与了肝损伤的发病机制^[6-7]。本研究笔者观察了疸清颗粒治疗肝胆湿热型急性肝内胆汁淤积的临床疗效,并从炎症反应和氧化应激方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 110例患者均来自2013年2月—2015年7月辽宁中医药大学附属医院肝胆科,采用随机按数字表法分为观察组和对照组各55例。除去脱落和失访,对照组完成49例,男29例,女20例,年龄26~59岁,平均(41.5 \pm 10.4)岁;病程1~5个月,平均(2.9 \pm 1.7)个月;观察组完成50例,男28例,女22例,年龄25~62岁,平均(42.7 \pm 11.8)岁;病程1~5.5个月,平均(3.2 \pm 1.9)个月;患者

年龄、性别、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[4] 起病类似急性黄疸型肝炎,但自觉症状常较轻,皮肤瘙痒,大便灰白,常有明显肝脏肿大,肝功能检查血清胆红素明显升高,以直接胆红素为主,凝血酶原活动度 $>60\%$ 或应用维生素K肌注后1周可升至 60% 以上,血清胆汁酸、 γ -谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、胆固醇水平可明显升高,黄疸持续3周以上,并除外其他原因引起的肝内外梗阻性黄疸者,可诊断为急性淤胆型肝炎。

1.2.2 肝胆湿热证辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证:目俱黄,色鲜明,胁肋疼痛,脘闷腹胀,烦热,口干而苦,小便黄赤;次证:食欲不振,恶心呕吐,困倦乏力,皮肤瘙痒,大便秘结或稀溏。舌质红,苔黄腻;脉弦滑数。具备主证2项(第1项必备)及次证2项;或主证第1项及次证3项。

1.3 纳入标准 ①符合黄疸型肝炎的西医诊断标准;②符合中医肝胆湿热证诊断标准;③年龄18~65岁;④患者或患者家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①药物性肝损害、酒精性肝损害及自身免疫性肝炎者;②合并肝癌、肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症,或伴有严重的心脑血管系统、呼吸系统、泌尿系统、内分泌系统和造血系统严重的原发性疾病者;③孕妇、哺乳期妇女或准备孕育者;④过敏体质、对多种药物过敏或对治疗药物有禁忌的疾病者;⑤精神病或肿瘤病患者;⑥怀疑或确有酒精、药物、毒品滥用病史者。

1.5 治疗方法 对照组给予常规护肝、降酶等对症治疗,口服熊去氧胆酸片(辽宁格林生物药业集团有限公司,国药准字H21022539),250mg/次,3次/d。观察组的西医常规处理同对照组,并采用疸清颗粒内服,药物组成:茵陈30g,大黄10g,赤芍15g,桃仁15g,白术20g,泽泻20g,猪苓15g,茯苓

15 g, 桂枝 6 g, 1 剂/d。颗粒剂由辽宁中医药大学附属医院制剂室提供(辽 2005064), 10 g/次, 3 次/d。两组疗程均为 4 周。

1.6 观察指标 ①肝功能检测, 包括总胆红素(TBIL), 碱性磷酸酶(ALP), γ -谷氨酰转肽酶(GGT), 总胆汁酸(TBA), 谷氨酸氨基转移酶(ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶(AST), 治疗前后各检测 1 次。②肝胆湿热证评分, 参照《中药新药临床研究指导原则》, 按无、轻、中、重计分, 临床主要症状分别为 0, 2, 4, 6 分, 次要症状分别记为 0, 1, 2, 3 分。每周进行 1 次评价。③炎症因子检测, 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6(IL-6)和 IL-1, 均采用酶联免疫吸附法进行检测, 试剂盒(南京建成生物科技公司, 批号 2015031)。治疗前后各检测 1 次。④氧化应激指标检测, 包括血清总超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA), SOD 采用羟胺法检测检测法, MDA 采用硫代巴比妥酸比色法检测, 治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。治愈: 临床主要的症状、体征消失, 肝功能、胆红素检查恢复正常, 显效: 临床主要症状消失或基本消失, 肝功能、胆红素恢复正常, 有效: 临床主

要症状好转, 肝功能、胆红素改善幅度达原值的 50% 以上。无效: 临床症状改善不明显, 肝功能、胆红素改善幅度都没有达到上述标准。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 92%, 对照组为 75.5%, 观察组高于对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	49	10	16	11	12	75.5
观察	50	17	20	9	4	92.0 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者不同时点肝胆湿热证评分比较 治疗后两组患者肝胆湿热证评分持续下降($P < 0.01$), 观察组在第 2, 3, 4 周肝胆湿热证评分均低于对照组($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者不同时点肝胆湿热证评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of liver-gallbladder dampness-heat syndrome at different time points between two groups($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后			
			1 周	2 周	3 周	4 周
对照	49	31.3 \pm 4.9	27.6 \pm 3.7 ¹⁾	24.6 \pm 3.3 ¹⁾	19.4 \pm 2.8 ¹⁾	12.2 \pm 1.7 ¹⁾
观察	50	32.1 \pm 5.2	25.8 \pm 3.9 ¹⁾	20.2 \pm 2.8 ^{1,2)}	15.9 \pm 2.5 ^{1,2)}	7.8 \pm 1.5 ^{1,2)}

注: 与本组前一时间点比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后肝功能检测情况比较 治疗后两组患者 TBIL, ALP, GGT, TBA, ALT 和 AST 水

平均较治疗前明显下降($P < 0.01$); 治疗后两组肝功能水平均低于对照组($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肝功能检测情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver function between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	GGT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	TBA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	49	治疗前	226.3 \pm 30.7	218.4 \pm 18.7	118.7 \pm 12.6	136.8 \pm 22.7	151.3 \pm 30.7	66.4 \pm 7.2
		治疗后	65.7 \pm 7.6 ¹⁾	156.5 \pm 16.4 ¹⁾	64.3 \pm 8.7 ¹⁾	60.5 \pm 7.7 ¹⁾	65.4 \pm 8.5 ¹⁾	39.5 \pm 5.7 ¹⁾
观察	50	治疗前	219.9 \pm 28.4	220.6 \pm 19.2	121.2 \pm 13.4	140.4 \pm 22.8	145.9 \pm 28.8	68.3 \pm 7.8
		治疗后	52.7 \pm 6.7 ^{1,2)}	134.5 \pm 15.7 ^{1,2)}	53.9 \pm 7.9 ^{1,2)}	52.7 \pm 6.9 ^{1,2)}	56.5 \pm 6.7 ^{1,2)}	31.7 \pm 4.5 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4-5 同)。

2.4 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-6 和 IL-1 水平比较 治疗后观察组 TNF- α , IL-6 和 IL-1 水平均较治疗前下降($P < 0.01$), 治疗后观察组 TNF- α , IL-6 和 IL-1 水平低于对照组($P < 0.01$), 见表 4。

组高于对照组($P < 0.01$); 两组 MDA 水平下降, 观察组低于对照组($P < 0.01$), 见表 5。

2.5 两组患者治疗前后血清 SOD 和 MDA 水平比较 治疗后两组患者 SOD 水平较治疗前升高, 观察

3 讨论

研究认为 IC 的发病机制主要包括微管和微丝的损伤和功能抑制, 及毛细胆管膜及连接复合体通透性改变均可引起淤胆^[2]。多种炎症参与了 IC 早

表 4 两组患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of levels of TNF- α , IL-6 and IL-1 between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	IL-6	IL-1
对照	49	治疗前	22.7 \pm 2.5	38.7 \pm 4.3	6.8 \pm 1.1
		治疗后	18.8 \pm 1.9 ¹⁾	26.4 \pm 2.7 ¹⁾	5.3 \pm 0.7 ¹⁾
观察	50	治疗前	21.8 \pm 2.6	39.1 \pm 4.6	6.7 \pm 1.0
		治疗后	14.1 \pm 1.6 ^{1,2)}	20.3 \pm 2.5 ^{1,2)}	4.4 \pm 0.7 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后血清 SOD 和 MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of levels of SOD and MDA between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/mmol·L ⁻¹
对照	49	治疗前	67.5 \pm 8.2	6.1 \pm 0.8
		治疗后	82.8 \pm 9.4 ¹⁾	5.2 \pm 0.7 ¹⁾
观察	50	治疗前	66.7 \pm 7.9	6.2 \pm 0.8
		治疗后	91.4 \pm 10.3 ^{1,2)}	4.5 \pm 0.6 ^{1,2)}

期肝细胞损伤。TNF- α 主要由单核-巨噬细胞分泌,可作用于中性粒细胞线粒体产生氧自由基,产生大量脂质过氧化物;TNF- α 和 IL-1 能够上调黏附分子释放,促使中性粒细胞黏附聚集并进一步产生活性氧(ROS);IL-6 和 IL-1 均是重要的促炎因子,由淋巴细胞及单核巨噬细胞分泌,能诱导内皮细胞合成和分泌黏附分子,而发挥损伤作用^[8]。氧化应激在胆汁淤积性肝损伤的发生、发展中起着重要作用,在疾病早期聚集在肝内的炎症细胞是氧化应激的主要来源,大量的 ROS 不仅损伤肝细胞,并且激活肝星状细胞,促进肝纤维化的发生发展^[7,9]。因此减轻炎和氧化应激损伤成为临床治疗的策略和理论依据。

熊去氧胆酸(UDCA)具有较好亲水性,能降低疏水性、有细胞毒性的内源性胆汁酸浓度,阻止疏水性胆酸对线粒体膜的干扰;能改变 BA 的组成,增加胆汁酸的亲水性从而降低其毒性,从而保护肝胆细胞免受高浓度疏水性胆汁酸的损害,抑制肝细胞凋亡^[4];可干扰膜脂质合成,增加肝细胞膜及线粒体膜通透性,通过多种途径稳定肝细胞膜,减轻了肝细胞的损伤^[10];UDCA 还能减轻 TNF- α ,IL-1 的活性从而抑制肝细胞的凋亡^[11],是临床治疗 IC 的首选药物。

中药治疗 IC 的疗效也获得了学者的广泛认可,是我国“胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识”推荐的治疗方案之一^[4]。中药干预具有多途径、多机制、多靶点的效应。茵陈五苓散源于《金匱要略》,主治湿热黄疸,湿重于热,小便不利者。疸清颗粒以茵陈五苓散进行加减,方中重用茵陈清热利湿、退

黄,茯苓、猪苓甘淡渗湿,白术健脾燥湿,泽泻利水渗湿,桂枝外解太阳表邪,内助膀胱气化,赤芍清热凉血、散瘀,大黄活血祛瘀,润肠通便,全方紧扣“黄家所得,从湿得之”,共奏清热利湿、活血化瘀、凉血通便之功。

本研究显示治疗后观察组在第 2,3,4 周肝胆湿热证评分均低于对照组;观察组总有效率为 92%,高于对照组的 75.5%,均提示了疸清颗粒的使用进一步的减轻了临床症状,改善了肝功能,临床疗效优于单纯的西医治疗,观察组 TBIL,ALP,GGT,TBA,ALT 和 AST 水平均低于对照组。提示了疸清颗粒的使用减轻了炎症反应,减轻了炎症导致的肝细胞损伤;同时观察组 SOD 水平高于对照组,MDA 水平低于对照组,也提示了疸清颗粒能减轻脂质过氧化反应,起到保护肝细胞作用。

[参考文献]

[1] 李晓玲,孙凤霞. 中医药治疗肝内胆汁淤积研究进展[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2012, 19(3):55-57.

[2] 毛德文,王丽,胡振斌,等. 肝内胆汁淤积的致病因素及发病机制的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(4):39-41.

[3] 方晶,薛博瑜. 中医药治疗肝内胆汁淤积的机制研究进展[J]. 环球中医药, 2014, 7(3):233-237.

[4] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015 年更新[J]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2015, 7(2):1-11.

[5] 李莹,卢秉久. 活血祛湿汤对胆汁淤积大鼠血清学及相关因子调节实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9):41-43.

[6] 黄鹰. TNF- α 在妊娠期肝内胆汁淤积症中表达的研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(14):1913-1915.

[7] 王贵阳,李可为. 氧化应激在胆汁淤积性肝损伤中的作用及抗氧化治疗研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(1):38-41.

[8] 方彩云,王斌,梁江红,等. 妊娠肝内胆汁淤积症血清中 sVCAM-1,IL-6 及 TNF- α 的相关研究[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(1):83-84.

[9] 王燕,陆伦根. 氧化应激在胆汁淤积中的作用[J]. 肝脏, 2012, 17(7):501-503.

[10] 胡岩,周红,黄菊枫,等. 腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗早产儿肠外营养相关性胆汁淤积疗效观察[J]. 儿科学杂志, 2012, 18(1):11-14.

[11] 孙贵豫,许吟,张敏. 熊去氧胆酸联合 S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期重度肝内胆汁淤积症的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(26):3994-3998.

[责任编辑 何希荣]