

•临床•

肝纤方联合拉米夫定治疗对慢性乙型肝炎 T 细胞亚群及肝纤维化指标的影响

洪 淇¹, 沈伟生², 杨宏志³, 张永强², 戴 敏³

(1 江苏省江阴市疾病预防控制中心, 江苏 江阴 214400; 2 东南大学医学院附属江阴医院, 江苏 江阴 214400; 3 中山医科大学第三附属医院, 广东 广州 510630)

摘要:目的: 评价联合应用肝纤方和拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者 T 细胞亚群及肝纤维化指标的影响。方法: 72 例慢性乙型肝炎采用肝纤方(制大黄、鳖甲、首乌、赤芍等)联合拉米夫定治疗, 并与单用拉米夫定治疗 86 例随机对照观察 2 年。结果: 慢性乙型肝炎采用联合应用肝纤方和拉米夫定治疗后各项肝纤指标含量下降幅度明显优于单用拉米夫定治疗组, ($P < 0.01$ 或 < 0.05): CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 上升的幅度较对照组大, CD_8^+ 下降的幅度也较对照组大 ($P < 0.01$)。结论: 联合用药改善了患者的免疫状态, 更有利于阻断或逆转肝纤维化的形成与发展, 具有一定的临床试用价值。

关键词: 慢性乙型肝炎; T 细胞亚群; 肝纤维化; 肝纤方; 拉米夫定

中图分类号: R256.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2005)03-0061-03

收稿日期: 2004-12-27

基金项目: 江苏省卫生厅中医药管理局 2001~2002 年度中西医结合重点科研计划项目(No: 2001, 19 号)

通讯作者: 洪淇, Tel: (0510) 6895389, E-mail: jyhongqi@vip.sina.com

Clinical Observation on the Indexes of T Lymphocyte Subtype and Liver Fibrosis in Treating Chronic Hepatitis B Using Ganxian Prescription Combined with Lamivudine

HONG Qi¹, SHEN Wei-sheng², YANG Hong-zhi³, ZHANG Yong-qiang², DAI Min³

(1 Jiangsu Jiangyin center for disease control and prevention, Jiangyin 214400, China;

2 Jiangyin People's Hospital, Jiangyin 214400, China;

3 The Thrid Affiliated Hospital, Zhongshan University of Medical Science, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Objective: To assess the therapeutic effect of T lymphocyte subtype and liver fibrosis in chronic hepatitis B with liver fibrosis using Ganxian prescription combined with lamivudine. Methods: Seventy-two patients with chronic hepatitis B in treatment group were treated with Ganxian prescription (prepared rhubarb, turtle, fleece-flower root, red peony root etc.) and lamivudine, while 86 patients in control group were received lamivudine alone. The therapeutic duration in both groups was two years. Results: compared with the control, combining Ganxian prescription with lamivudine, decreased amplitudes of indexes of liver fibrosis significantly ($P < 0.01$ or < 0.05); and increased CD_4^+ / CD_8^+ ; and decreased CD_8^+ ($P < 0.01$). Conclusion: The combined medicine can improve the immunity state of patients and has advantages for preventing or reversing liver fibrosis. It is valuable for clinical application.

Key words: chronic hepatitis B; T lymphocyte subtype; liver fibrosis; Ganxian prescription; lamivudine;

肝纤维化是慢性乙型肝炎慢性发展成肝硬化的必经阶段,早期阻断和逆转肝纤维化是防治肝炎后肝硬化的关键。而乙型肝炎形成慢性化的原因,多数学者认为其主要机制是宿主对 HBV 的各种抗原产生完全或不完全性免疫耐受及免疫紊乱,在这一慢性化的过程中,T 淋巴细胞扮演着极为重要的角色。因此,本文旨在探讨肝纤方联合拉米夫定对慢性乙型肝炎 T 细胞亚群的影响和抗肝纤维化的疗效。

1 资料与方法

1.1 病例选择 158 例病例来源于 2002 年 4 月至 2004 年 4 月门诊可随访慢性乙型肝炎患者,年龄在 18 岁~ 56 岁之间,根据 2000 年病毒性肝炎诊断标准^[1],所有病例符合以下条件:血清 HBsAg, HBeAg (ELISA 法)持续阳性一年以上,HBVDNA $> 1 \times 10^5$ 均为 (PCR 法);血清胆红素 $< 30\text{mmol/L}$,丙氨酸基转移酶 (ALT) 为正常值上限 2~ 5 倍,无合并症、并发症及重叠感染。全部病例随机分为两组,拉米夫定和肝纤方联合应用 (联合治疗组) 72 例,对照组 86 例,两组在年龄、性别、病程、肝功能指标及 HBV DNA 水平等方面无明显差异,具有可比性 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 联合治疗组用拉米夫定 100mg 口服,每日 1 次,疗程 1 年,同时予肝纤方每日 1 剂水煎服,连用 1 年。肝纤方组成:制大黄 15g、栀子 12g、鳖甲 10g、白花蛇舌草 30g、半枝莲 30g、赤芍 20g、生首乌 15g、黄芪 15g、丹参 15g、三七粉 5g、白术 10g、柴胡 10g、海藻 20g、蜈蚣 2 条、甘草 10g。辨证加减:黄

疸、湿热熏蒸者加满天星、茵陈;痰热瘀结者加虎杖;血瘀黄疸者加莪术、葛根;湿邪困脾、舌苔厚腻加苍术、陈皮等;肝气郁结胁痛者加川楝子、元胡;肝阴亏损者加枸杞子、生地、玄参;肾虚气陷、低血压、头晕、头痛者合升陷汤;气血亏虚乏力者加仙鹤草、当归、大枣;ALT 升高加升麻、葛根。对照组治疗:口服拉米夫定 100mg/d,疗程 1 年。

1.3 观察指标

1.3.1 T 细胞亚群测定 采用抗体致敏的红细胞花环试验 (间接法)。试剂由卫生部武汉生物制品研究所提供,用 COULTER 流式细胞仪测定。以 % 表示。

1.3.2 血清透明质酸 (HA)、II 型前胶原 (P C II)、IV 型胶原 (IV. C)、层粘蛋白 (LN) 含量测定,采用放免分析法 (P I A,试剂盒由海军医学研究所提供)。用 GC1200 放射免疫计数仪测定。

1.4 统计方法 数据以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两均数的比较用 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前、后 T 细胞亚群变化 表 1 结果表明治疗组治疗后 CD_4^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ 上升的幅度较对照组大, CD_8^+ 下降的幅度也较对照组大 ($P < 0.01$)。

表 1 治疗前后 T 细胞亚群变化比较

组别	时间	n	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺
治疗组	治疗前	72	58.01 \pm 5.28	34.33 \pm 6.41	30.86 \pm 7.64	1.13 \pm 0.34
	治疗后	72	59.31 \pm 5.47	37.58 \pm 6.84 ⁽²⁾	27.11 \pm 4.62 ⁽²⁾	1.38 \pm 0.21 ⁽²⁾
对照组	治疗前	86	58.16 \pm 6.49	34.12 \pm 4.86	29.94 \pm 7.46	1.17 \pm 0.54 ⁽¹⁾
	治疗后	86	59.56 \pm 3.22	35.68 \pm 5.62	27.87 \pm 6.16	1.34 \pm 0.21

注:与对照组比较⁽¹⁾ $P < 0.05$,⁽²⁾ $P < 0.01$ (下同)。

2.2 两组治疗前、后各项肝纤维化指标的比较 表 2 结果表明治疗组患者经治疗后 HA、LN、PC III 及 IV.C 比均明显下降,与对照组相比显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 治疗前后血清肝纤维化指标比较(ng/mL)

组别	时间	n	HA	LN	PC III	IV.C
治疗组	治疗前	72	207.3 ± 112.6	159.7 ± 35.4	180.2 ± 14.5	98.8 ± 22.6
	治疗后	72	150.3 ± 84.3 ²⁾	118.6 ± 21.1 ¹⁾	122.5 ± 33.3 ²⁾	78.1 ± 16.8 ²⁾
对照组	治疗前	86	281.3 ± 103.2	163.4 ± 38.8	181.3 ± 101.3	92.1 ± 20.4
	治疗后	86	194.8 ± 93.3	126.8 ± 24.9	149.6 ± 49.6	88.6 ± 16.5

3 讨论

我国每年慢性乙型肝炎演变为肝硬化患者比例高达 14.2%^[2],慢性乙型肝炎时肝细胞损害和炎症反应是由于免疫细胞对肝组织反应的结果,其中以细胞毒性 T 细胞攻击含有 HBV 复制的肝细胞,是导致肝细胞坏死的主要因素。不同 T 细胞亚群识别不同状态的抗原。CD₄⁺ T 细胞可识别可溶性抗原,而 CD₈⁺ T 细胞则要求识别经靶细胞处理过的抗原^[3]。慢性乙型肝炎患者可出现 CD₄⁺ T 细胞减少,CD₈⁺ T 细胞增多,CD₄⁺/CD₈⁺ 值降低。而 CD₈⁺ T 细胞增多时肝细胞的损伤也就随之加重。所以通过对肝病患者 T 细胞亚群的测定,可以帮助了解机体免疫情况,把握病情的演变,并在疾病的严重程度判定方面,也是一个很好的监测指标。另一方面,肝脏病理活检虽然是诊断肝纤维化的金标准,但因其创伤性和危险性而难以常规普及。血清肝纤维化指标与肝组织纤维化程度有良好相关性,并与肝组织纤维化发展的阶段性一致^[4,5],故检测血清肝纤维化指标(LN、HA、PC III、IV.C)的含量可客观地、动态地推测肝细胞损伤及纤维化程度。

目前公认抗病毒是治疗慢乙肝的关键,一般可以分为直接抗病毒和免疫调节两个环节。拉米夫定能够有效地抑制 HBV 的复制,进而有效地改善慢性乙型肝炎的临床病毒学、肝脏生化功能和肝组织学的改变。但长期应用拉米夫定治疗,因不能清除肝细胞内的 cccDNA,HBV 可产生病毒的变异和耐药,停药后出现反跳^[6],这又成为目前临床选择拉米夫定时的困惑。而本研究旨在以肝纤方配合拉米夫定,中西医结合,祛邪扶正,调节免疫,使脏腑调和,阴平阳秘,克制拉米夫定的上述不足,而收远期持久疗效。本课题组曾报道了上述两组治疗一年的疗效分析^[7],联合治疗组的各项客观指标较单纯用拉米夫定组有不同程度的优势。根据本文观察结果,从治疗组治疗后 CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 的明显上升,CD₈⁺ 的

下降来考虑,可能正是治疗组中的肝纤方发挥了免疫调节的作用。

肝纤方中以大黄为主药,具有清泄湿热浊气,利胆通腑排毒,攻逐血淤,下淤血之功;丹参、栀子、赤芍凉血活血;首乌养血滋阴柔肝;白花蛇舌草、半枝莲辅助大黄清热解毒。柴胡疏肝解郁,黄芪补脾益肾,二药可显著抑制细胞 I 型胶原蛋白生成及 mRNA 表达,促进正常及急性损伤肝细胞的 DNA 合成及白蛋白生成量,降低慢性肝细胞异常增多的 ALT、AST 活性,促进损伤肝细胞功能向正常转化;鳖甲、海藻咸软,配甘草能增强软坚散结作用,此为相反配伍,临床验证有较好的疗效。三七、蜈蚣活血通络,兼以散结排余毒。其中首乌、黄芪、赤芍、丹参、大黄能提高机体免疫力,使外周 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值回升,有利于低水平复制的 HBV 清除^[8],增强拉米夫定抗 HBV 效应,多环节、多层次、多靶点抗肝纤维化。

因此,本文研究结果显示:慢性乙型肝炎采用联合应用肝纤方和拉米夫定治疗后,各项肝纤指标含量下降幅度明显大于单用拉米夫定治疗组,联合用药改善了患者的免疫状态,提示联合用药更有利于阻断或逆转肝纤维化的形成与发展,具有一定的临床试用价值。

参考文献:

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫学会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [2] 王吉耀.加强肝硬化及其并发症的研究[J].中华医学杂志,2002,82(17):1153-1156.
- [3] 张定凤.乙型肝炎的发病机理及临床[M].重庆:重庆出版社,1992.48-51.
- [4] 谢仕斌,姚集鲁,郑荣琴,等.血清透明质酸、IV型胶原水平与肝纤维化的关系[J].中华传染病杂志,1999,17(4):238-240.
- [5] 谢仕斌,姚集鲁,郑树森,等.血清纤维化指标水平与肝组织图像分析的关系[J].中华肝脏病杂志,2000,8(4):203-205.
- [6] 姚光弼,崔振宇,姚集鲁,等.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察[J].中华内科杂志,2003,42(6):382-386.
- [7] 沈伟生,杨宏志,洪淇,等.肝纤方配合拉米夫定治疗慢乙肝 31 例临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(5):290-292.
- [8] 陈琰碧,杨宏志,许瑞云,等.补肾养气疏肝凉血活血方对乙肝纤维化患者免疫功能的影响[J].中国中医基础医学杂志,1998,11(4):30-31.