

慢肝康丸对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者 细胞免疫功能的影响

刘江凯*, 赵文霞, 王啸, 张彦芳

(河南中医学院第一附属医院, 郑州 450008)

[摘要] **目的:**观察慢肝康丸对肝郁脾虚证慢乙肝(CHB)患者细胞免疫功能的影响。**方法:**将71例中医辨证属肝郁脾虚证慢性乙肝患者随机分为治疗组和对照组,其中治疗组36例,对照组35例。两组都给予拉米夫定联合阿德福韦酯片抗病毒治疗,治疗组在对照组基础上加用慢肝康丸口服,6g/次,3次/d,疗程共8周。**结果:**治疗前后比较表明,两组在对患者肝区疼痛或不适、纳差、乏力、腹胀症状的改善方面均有一定的效果,但治疗组在改善上述症状方面明显优于对照组($P < 0.05$);丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST)两组间比较差异无统计学意义,在降低乙肝病毒(HBV)-DNA方面,治疗组较对照组为优($P < 0.05$);治疗组在治疗后 $CD3^+$, $CD4^+$ 升高, $CD8^+$ 下降, $CD4^+/CD8^+$ 升高,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**慢肝康丸可改善肝郁脾虚证慢乙肝患者细胞免疫紊乱状态,提高抗病毒治疗效果。

[关键词] 慢肝康丸;慢性乙肝;肝郁脾虚证;细胞免疫

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)20-0293-04

[doi] 10.11653/syjf2013200293

Impact of Mangankang Pill on Cellular Immune Function to Patients with Liver Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome in Chronic Hepatitis B

LIU Jiang-kai*, ZHAO Wen-xia, WANG Xiao, ZHANG Yan-fang

(First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** Observed the impact of Mangankang pill to the patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome in chronic hepatitis B (CHB) cellular immune function. **Method:** Seventy-one patients with chronic hepatitis B were enrolled and randomized into two groups: the treated group (36 cases) and the control group (35 cases). The two groups were given lamivudine treatment, the treatment group was given Mangankang pill, 6 g/times, 3 times/day, with a course of eight weeks. **Result:** The two groups can improve liver pain or discomfort, anorexia, fatigue, bloating symptoms, the treatment group better than the control group ($P < 0.05$). No significant difference between the two groups in the improvement of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). The treatment group was more significant in the reduction of hepatitis B virus (HBV) -DNA ($P < 0.05$). Treatment group $CD3^+$, $CD4^+$ increased, $CD8$ decreased, $CD4^+/CD8^+$ increased after treatment. Difference was statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Mangankang pill can improve the status of liver stagnation and spleen deficiency syndrome in patients with chronic hepatitis B-free cellular immune disorders, improve the therapeutic effect of anti-viral.

[Key words] Mangankang pill; chronic hepatitis B; liver stagnation and spleen deficiency; cellular immunity

[收稿日期] 20130421(010)

[基金项目] 国家中医科研专项基金项目(2012F01)

[通讯作者] * 刘江凯, 博士, 主治医师, 从事中医药防治慢性肝病的研究, Tel: 13592553982, E-mail: 13592553982@126.com

免疫功能紊乱是慢性乙型肝炎发病的基础,机体的免疫状态和疾病的病程及预后转归有密切的关系,已证实中医辨证分型与免疫状态密切相关,针对不同证型的免疫状况特点,中药扶正祛邪应各有侧重。慢肝康丸为河南中医学院第一附属医院院内制剂,具有疏肝健脾、养血柔肝之功效,本研究观察慢肝康丸对慢性乙型肝炎肝郁脾虚证患者免疫功能的影响,以期进一步揭示中医证候的本质及辨证论治在慢性乙肝治疗中的重要性。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择河南中医学院第一附属医院 2011 年 3 月—2012 年 12 月住院及门诊治疗后长期随访的慢性活动性肝炎患者 71 例,随机分为对照组和治疗组,治疗组 36 例,其中男 22 例,女 14 例,年龄 18~62 岁,平均年龄(37.2±9.3)岁,病程 3~12 年;对照组 35 例,其中男 25 例,女 10 例,年龄 19~60 岁,平均年龄(38.7±8.7)岁,病程 2~13 年,两组间年龄、性别、病程具有可比性。

1.2 诊断及纳入标准 纳入病例符 2010 年中华医学会肝病学会和感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎的诊断标准;中医证候辨证参照 1991 年中华中医药学会肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》中肝郁脾虚证的标准,主证:①胁肋胀痛;②腹胀便溏;次证:①抑郁烦闷;②身倦乏力;③舌淡有齿痕。具备主证①②者;具备主证①及次证②③两项者;具备主证②及次证①者,辨证属肝郁脾虚证。且满足:①年龄 18~65 岁,男女不限;②丙氨酸转氨酶(ALT)水平 >2 倍且 <10 倍;③两组患者均需在入组前半年内未进行抗乙肝病毒治疗,且在治疗前 1 月停用与本病有关的其他治疗药物;④签署知情同意书。

1.3 排除病例标准 ①合并甲、丙、戊、丁型肝炎病毒标志物或艾滋病病毒(HIV)阳性;②合并酒精性肝病、药物性肝炎、Wilson 肝病等其他非病毒性肝病;③妊娠或哺乳期妇女;④严重心、脑、肾疾病;⑤非药物疗效、不良反应所致依从性差者。

1.4 治疗方法 ①治疗组:给予慢肝康丸联合拉米夫定片及阿德福韦酯胶囊,慢肝康丸(柴胡、炒白术、当归、白芍、黄芪、百合,河南中医学院第一附属医院制剂室),6 g/次,3 次/d;拉米夫定片(商品名贺普丁,葛兰素史克制药有限公司),每次 100 mg,每日 1 次。阿德福韦酯片(商品名贺维力,葛兰素史克制药有限公司),每次 10 mg,每日 1 次。②对照组:给予拉米夫定片及阿德福韦酯片,用法同治疗组。疗程共 8 周。

1.5 疗效观测

1.5.1 症状评分 临床症状包括:肝区疼痛或不适、纳差、乏力、腹胀;计分标准按临床症状体征轻重程度分为 4 级:无症状为 0 分,轻度为 1 分,中度为 2 分,重度为 3 分。

1.5.2 免疫功能检测 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群;免疫荧光标记试剂均为美国 BD 公司产品。分离外周血单个核细胞,取患者静脉血 5 mL,肝素抗凝,按常规方法用淋巴细胞分层液分离外周血单个核细胞(PBMC),用 Hank 液洗涤 3 次,将 PBMC 密度调整到 1×10^9 /mL,测定 T 淋巴细胞亚群按照说明书操作,包括 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺;治疗前、后分别检测 1 次。

1.5.3 生化检测 治疗前、4 周、8 周检测治疗组和对照组 AST,天冬氨酸转氨酶(ALT),乙肝病毒(HBV)-DNA;治疗前及治疗 8 周后检测两组 HBV-DNA 定量。

1.6 统计方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 *t* 检验或成组 *t* 检验,非正态分布数据采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,数据处理使用 SPSS 17.0 软件包,*P* < 0.05 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 治疗前后临床症状积分比较 治疗前后比较表明,治疗组和对照组在对患者肝区疼痛或不适、纳差、乏力、腹胀症状的改善方面均有一定的效果,但治疗组在改善上述症状方面明显优于对照组(*P* < 0.05)。结果见表 1。

表 1 两组治疗前后症状和体征变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	胁痛	乏力	纳差	腹胀
治疗	治疗前	36	1.91 ± 0.72	1.84 ± 0.76	1.68 ± 0.57	1.35 ± 0.54
	治疗后		0.91 ± 0.82 ¹⁾	1.13 ± 0.65 ¹⁾	1.08 ± 0.75 ¹⁾	0.97 ± 0.51 ¹⁾
对照	治疗前	35	1.90 ± 0.69	1.90 ± 0.58	1.62 ± 0.63	1.38 ± 0.59
	治疗后		1.58 ± 0.65	1.53 ± 0.68	1.33 ± 0.63	1.22 ± 0.53

注:与对照组治疗后比较¹⁾*P* < 0.05。

2.2 两组肝功能 ALT,AST,HBV-DNA 较治疗前比较有明显改善($P < 0.05$),两组间比较 ALT,AST 的差异无统计学意义,在降低 HBV-DNA 方面,治疗组较对照组为优($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 T 淋巴细胞亚群结果比较 治疗组与本

组治疗前比较 $CD3^+, CD4^+, CD4^+/CD8^+$ 明显升高, $CD8^+$ 有所下降($P < 0.05$);对照组治疗前后比较差异无统计学意义;治疗组较对照组能明显提高患者细胞免疫功能($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后肝功能和 HBV-DNA 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	HBV-DNA 定量/log ₁₀ U·mL ⁻¹
治疗	治疗前	36	205.61 ± 64.00	163.60 ± 66.40	6.56 ± 1.15
	治疗后		80.57 ± 31.73 ¹⁾	64.05 ± 22.15 ¹⁾	4.12 ± 1.40 ^{1,2)}
对照	治疗前	35	181.66 ± 80.09	165.16 ± 172.13	6.42 ± 1.55
	治疗后		85.59 ± 36.03 ¹⁾	62.63 ± 23.51 ¹⁾	4.81 ± 1.28 ²⁾

注:与本组治疗后比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

表 3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗	治疗前	36	64.7 ± 3.78	28.62 ± 4.67	29.75 ± 5.23	0.97 ± 0.38
	治疗后		69.5 ± 5.36 ^{1,2)}	32.95 ± 5.28 ^{1,2)}	24.78 ± 6.32 ^{1,2)}	1.50 ± 0.35 ^{1,2)}
对照	治疗前	35	65.4 ± 4.06	29.37 ± 5.87	28.16 ± 6.35	1.08 ± 0.42
	治疗后		63.8 ± 3.87	30.45 ± 5.64	26.66 ± 5.19	1.12 ± 0.91

3 讨论

调控免疫和抗乙型肝炎病毒是治疗 CHB 的两个重要环节,其中打破免疫耐受,提高对 HBV 的特异性免疫调节是免疫清除的关键。HBV 患者的异常免疫反应以细胞免疫功能受损为主,部分患者可伴随不同程度的体液免疫失调。已有研究证实,HBV 感染所致多种淋巴细胞功能失调不仅是乙肝患者持续感染的重要机制之一,而且在乙肝患者不同的预后、转归中发挥着不容忽视的作用^[1]。

CD3⁺ 细胞水平反映总 T 淋巴细胞水平,CD4⁺ 与 CD8⁺ 代表主要的 T 细胞亚群。CD4⁺ 细胞是 T 辅助性/诱导性细胞(Th/Ti),在免疫应答中被抗原激活后诱导细胞免疫和体液免疫,CD8⁺ 细胞是抑制性/细胞毒性 T 细胞(Ts/Tc)。Ts 细胞通过释放分泌可溶性介质下调体液免疫和细胞免疫;Tc 细胞是细胞免疫的主要效应细胞,在被细胞因子激活后,产生穿孔素和颗粒酶,将靶细胞破坏,这是 HBV 感染后引起肝细胞损伤的主要原因,也是机体清除细胞内病毒的主要机制。正常情况下,各 T 淋巴细胞亚群相互作用,维持着机体正常的免疫功能,当不同淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常时,就可导致机体细胞免疫功能紊乱。

有关中医证型与慢乙肝患者免疫功能的关系,许多医家也进行了研究,发现不同中医证型乙肝患者免疫状态有所不同,毛氏等^[2]认为慢乙肝患者肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚细胞免疫功能低下;属

肝胆湿热型或瘀血阻络者,免疫状态正常或接近正常。杨氏等^[3]检测乙肝患者外周血 $CD4^+/CD8^+$,正虚者 $CD4^+/CD8^+$ 明显下降,虚实夹杂者次之,邪实者接近正常。笔者在临床实践中发现 CHB 患者以肝胆湿热和肝郁脾虚型最为常见,且肝郁脾虚证慢乙肝患者不同程度的出现免疫功能下降,亦印证了上述观点。慢肝康丸由柴胡、炒白术、当归、白芍、黄芪、百合 6 味中药组成。方中柴胡疏肝解郁,以和肝用;当归、白芍养血柔肝,以补肝体,三药合用既补肝体又和肝用,使肝气得疏;肝血得补,则气血调和,疏泄得畅,是为君药。白术、黄芪补气健脾,脾健则气血生化有源,脾强则肝木不得所乘,为臣药。佐以百合养肝安神。本方之特点乃既补肝体,又助肝用,气血兼顾,肝脾同治,使肝体得畅,血虚得养,脾虚得补,诸证自愈。现代药理研究证实:柴胡皂苷具有免疫调节功能,可引起腹膜巨噬细胞显著聚集,激活巨噬细胞且通过刺激 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞参与机体的免疫调节^[4];当归中主要活性成分当归多糖可增强细胞免疫功能,直接作用于 T 细胞并对肝细胞具有保护作用^[5-6];白芍所含的白芍总苷对免疫细胞的增殖、免疫活性物质的产生具有调节作用^[7-8];白术对免疫抑制动物具有免疫调节作用,能够使 Th 细胞数量增加,提高 Th/Ts 比值,纠正 T 细胞亚群分布紊乱状态,提高 IL-2 水平^[9];黄芪可增强细胞免疫功能,提升 $CD4/CD8$ ^[10];百合多糖能显著增加小鼠免疫器官质量,促进小鼠吞噬细胞的吞

百令胶囊对 Graves 病患者 T 淋巴细胞亚群的影响

黄虹, 杨丕坚*, 李舒敏, 吕以培, 黄中莹

(广西壮族自治区钦州市第二人民医院内分泌科, 广西 钦州 535000)

【摘要】 目的:探讨观察百令胶囊对 Graves 病(Graves' disease, GD) 患者 T 淋巴细胞亚群及远期预后的影响。**方法:**选择 GD 患者 60 例, 分为常规治疗组、百令胶囊治疗组, 每组 30 例, 常规治疗组予甲硫咪唑治疗, 百令胶囊治疗组在常规治疗组治疗的基础上加用百令胶囊, 4 粒/次, 3 次/日, 连续用药 12 个月, 观察两组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群、甲状腺功能、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)、自身抗体变化, 停药后随访 1 年, 观察 GD 复发率。**结果:**治疗结束时两组甲状腺功能差异不显著, 百令胶囊治疗组治疗后外周血 CD4⁺, CD4/CD8, IFN- γ , 促甲状腺激素受体抗体(TRAbs) [CD4⁺ (30.6 ± 2.1)%, CD4/CD8 (1.5 ± 1.7), IFN- γ (25.8 ± 4.2) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, TRAb (18.2 ± 10.6) U·L⁻¹] 较常规治疗组 [(35.9 ± 1.8)%, (1.7 ± 1.3), (34.8 ± 2.4) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, (25.9 ± 8.8) U·L⁻¹] 下降更明显, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CD8⁺ T 细胞亚群数、IL-4 水平升高更明显 [CD8⁺ (23.1 ± 1.8)% vs (20.2 ± 1.3)%, IL-4 (14.8 ± 3.2) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs (12.5 ± 1.7) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$], 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 停药 1 年后随访, 百令胶囊治疗组 16.7%, 较常规治疗组 40% 复发率明显降低, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。**结论:**百令胶囊能有效的调节 GD 患者细胞免疫, 降低 GD 患者自身抗体水平。

【关键词】 Graves 病; T 淋巴细胞亚群; 百令胶囊

【中图分类号】 R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2013)20-0296-04

【doi】 10.11653/syfy2013200296

【收稿日期】 20130127(007)

【基金项目】 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻 0816004-26)

【通讯作者】 * 杨丕坚, 硕士, 主治医师, 从事 2 型糖尿病慢性并发症的发病机制研究, Tel:13471717133, E-mail: yjp0106@yahoo.com.cn

噬功能, 提高小鼠 NK 细胞活性, 对其免疫功能有显著地促进作用^[11]。诸药合用, 可明显调节肝郁脾虚证乙肝患者免疫紊乱状态。

本文观察到治疗组患者在治疗后 CD3, CD4 升高, CD8 下降, CD4/CD8 升高, 患者免疫功能得到增强, 较对照组在改善患者症状及病毒学应答方面有明显优势, 表明慢肝康丸可通过调整患者细胞免疫状态, 达到增强抗病毒效果及改善症状的目的。中药扶正祛邪各有所侧重, 证不同则治法亦不同, 本研究亦再次证实了辨证论治在慢性乙肝治疗中的重要性。

【参考文献】

[1] 王振城, 赵海燕. 乙型肝炎与免疫[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(18): 2514.
[2] 王振常, 毛德文, 黄彬, 等. 中医慢性乙型肝炎中医证型与免疫功能关系的初步研究[J]. 广西中医药, 2009, 32(4): 9.
[3] 杨宏志, 边壮, 王拥泽, 等. 慢性乙型肝炎虚实病机与病毒复制及 T 细胞关系的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(3): 158.

[4] 朱兰香, 刘世增, 顾振纶. 柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应用[J]. 中草药, 2002, 33(10): 附 5.
[5] 杨铁虹, 贾敏, 梅其炳. 当归多糖对细胞免疫功能的增进作用[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(5): 782.
[6] 李伟, 王加志, 李健民, 等. 当归多糖对 Graves 病模型大鼠肝脏保护作用研究[J]. 中医药学报, 2012, 40(5): 61.
[7] 蒋午峻, 王巧, 李小娜. 白芍总苷的药理作用和质量控制方法研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2006, 26(5): 500.
[8] 陈刚, 邓小红, 郭莉霞, 等. 白芍总苷对巨噬细胞核转录因子- κB 活化的影响及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 669.
[9] 余上才, 章育正, 赵慧娟, 等. 枸杞子和白术免疫调节作用的实验研究[J]. 上海免疫学杂志, 1994, 14(1): 12.
[10] 邓旻, 窦晓兵, 史亦谦, 等. 黄芪多糖定向诱导脐血来源树突状细胞及其对 T 细胞增殖作用的研究[J]. 中华免疫学杂志, 2007(6): 539.
[11] 栾玉泉, 董莎莎, 方淑环, 等. 大理百合多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2009(2): 67.

【责任编辑】 邹晓翠