

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.09.02

# 养阴通络汤对原发性胆汁性胆管炎临床疗效及对细胞因子的影响

杨磊<sup>1</sup>, 李莹<sup>2</sup>, 袁星星<sup>1</sup>, 李丹丹<sup>1</sup>, 王炳予<sup>1</sup>, 刘长发<sup>1</sup>, 张雅丽<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 黑龙江省中医药科学院南岗分院 消化科, 黑龙江 哈尔滨 150001;

<sup>2</sup> 黑龙江省中医药科学院三辅分院 肾一科, 黑龙江 哈尔滨 150036)

**摘要:**[目的]观察养阴通络汤对原发性胆汁性胆管炎患者临床疗效及血清细胞因子的影响。[方法]将符合诊断标准的 78 例原发性胆汁性胆管炎患者,按照随机数字表法分为对照组(39 例)和治疗组(39 例),其中对照组给予熊去氧胆酸治疗,治疗组在对照组的基础上给予养阴通络汤,2 组疗程均治疗 48 周。分别观察 2 组患者治疗前、后临床症状,血清肝功能、肝纤维化四项及细胞因子水平。[结果]治疗组治疗总反应率为 89.74%,治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ );治疗组治疗 12、24 周中医症状积分较本组治疗前下降( $P<0.05$ ),疗程结束后中医症状积分较本组治疗前明显下降( $P<0.01$ );2 组治疗 24 周及疗程结束后组间比较,治疗组优于对照组( $P<0.05$ );2 组治疗 12 周后 ALP、TBIL、AST、GGT 与本组治疗前比较均下降( $P<0.05$ );治疗 12 周后 ALP、TBIL、AST、GGT 组间比较,治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ ),2 组疗程结束后 ALP 组间比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),疗程结束后 TBIL、AST、GGT 组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组治疗后 HA、PⅢP 较本组治疗前明显下降( $P<0.01$ ),LN、Ⅳ-C 较本组治疗前下降, ( $P<0.05$ );2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ );治疗组治疗后 IL-6、IL-17、IL-22、TNF- $\alpha$  水平较本组治疗前下降( $P<0.05$ );2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。[结论]养阴通络汤联合 UCDA 能够明显改善 PBC 肝功能,减轻肝纤维化程度,调节血清细胞因子水平,临床疗效显著。

**关键词:**养阴通络汤;熊去氧胆酸;原发性胆汁性胆管炎;细胞因子

**中图分类号:**R575.7

**文献标志码:**A

**文章编号:**1671-038X(2017)09-646-06

## Effect of Yangyin Tongluo Decoction on primary biliary cholangitis and its influence on cytokines

YANG Lei<sup>1</sup>, LI Ying<sup>2</sup>, YUANG Xing-xing<sup>1</sup>, LI Dan-dan<sup>1</sup>, WANG Bing-yu<sup>1</sup>,  
LIU Chang-fa<sup>1</sup>, ZHANG Ya-li<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, China; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

Corresponding author: ZHANG Ya-li, E-mail: zhangyl\_2013@sina.com

**Abstract:** [Objective] To observe the clinical efficacy of Yangyin Tongluo decoction on patients with primary biliary cholangitis and its influence on serum cytokines. [Methods] 78 patients with primary biliary cholangitis were divided into the control group (39 cases) and treatment group (39 cases) according to random number table. The control group was treated with Ursodeoxycholic acid capsules and the treatment group was treated with Ursodeoxycholic acid capsules combined with Yangyin Tongluo decoction, the course of treatment was 48 weeks in both groups. The clinical efficacy and serum liver function, liver fibrosis, cytokines factors were detected also. [Results] The total response rate of the treatment group was 89.74%, the treatment group was significantly better than the control group ( $P<0.05$ ). In the treatment group, the TCMs symptom scores were lower at 12 and 24 weekend ( $P<0.05$ ) and the TCMs symptom scores were

收稿日期: 2017-04-20

基金项目: 国家中医药管理局科学技术专项课题 (No: 2016 ZX05); 黑龙江省博士后科研启动基金 (No.: LBH-Q13156)

通讯作者: 张雅丽, E-mail: zhangyl\_2013@sina.com

significantly lower at the end of treatment ( $P<0.01$ ), the treatment group was better than the control group at 24 and 48 weekend ( $P<0.05$ ). ALP, TBIL, AST, GGT were decreased at 12 weekend in both groups ( $P<0.05$ ) and the treatment group was significantly better than the control group ( $P<0.05$ ). After the end treatment, the difference was statistically significant at ALP ( $P<0.01$ ) while the difference was statistically significant on TBIL, AST, GGT ( $P<0.05$ ). HA, PⅢP were significantly decreased after treatment ( $P<0.01$ ) and LN、Ⅳ-C were decreased compared with before treatment ( $P<0.05$ ); the treatment group was significantly better than the control group after treatment ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of IL-6, IL-17, IL-22 and TNF- $\alpha$  were lower than those before treatment ( $P<0.05$ ); the treatment group was significantly better than the control group after treatment ( $P<0.05$ ). [Conclusion] Yangyin Tongluo decoction combined with UCDA can significantly improve the liver function of PBC, reduce the degree of liver fibrosis, regulate the level of serum cytokines.

**Key words:** Yangyin Tongluo Decoction; ursodeoxycholic acid; primary biliary cholangitis; cytokine

原发性胆汁性胆管炎(Primary biliary cirrhosis, PBC)又名原发性胆汁性肝硬化,是一种肝脏慢性胆汁淤积性自身免疫性疾病,该病以血清高特异性抗线粒体抗体(Anti-mitochondrial antibodies, AMA)升高为主要特征。该病多见于中老年女性,其早期症状多表现为乏力、皮肤瘙痒,病理特点为进行性、非化脓性、破坏性肝内小胆管炎,最终可并发门静脉高压及肝功能失代偿等肝硬化的表现<sup>[1]</sup>。熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前美国食品及药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)唯一认可有效治疗 PBC 的药物,但仍有 1/3 的患者对 UDCA 应答欠佳,而对于该部分人群尚无确切有效的治疗方法<sup>[2]</sup>。中医药在治疗本病方面具有独特的优势,且逐渐受到医学界的关注及广泛的临床运用<sup>[3]</sup>。为了进一步提高临床疗效,

增强患者的应答效果,我科在 UDCA 的基础上运用养阴通络汤治疗 PBC,临床疗效显著,现将有关结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 9 月~2016 年 1 月于黑龙江省中医药科学院南岗分院消化科门诊及住院处就诊的 PBC 患者 78 例,按照就诊先后顺序,采用随机数字表法,分为对照组(39 例)和治疗组(39 例),所纳入样本中男性 9 例,女性 69 例,年龄 34~69 岁,平均(52.17±11.48)岁,患病时间 0.5~13 年,平均(6.25±1.39)年,Child-Pugh 分级评分 5~12 分,平均(8.06±1.45)分。2 组性别、年龄、病程、Child-Pugh 分级评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。详见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

| 组别  | 例数 | 男/女  | 年龄/岁        | 病程/年      | Child-Pugh 分级评分/分 |
|-----|----|------|-------------|-----------|-------------------|
| 治疗组 | 39 | 4/35 | 51.73±11.29 | 6.52±1.60 | 8.22±1.53         |
| 对照组 | 39 | 5/34 | 53.46±12.08 | 6.14±1.31 | 7.97±1.39         |

1.2 诊断标准

西医诊断标准参考《原发性胆汁性胆管炎诊断和治疗共识(2015)》的诊断和分期标准<sup>[4]</sup>;中医诊断标准参考《肝纤维化中西医结合诊疗指南》<sup>[5]</sup>中阴虚血瘀证。主症:胁肋隐痛、遇劳加重、疲倦乏力。次症:面色晦暗、腰膝酸软、口燥咽干、两目干涩、舌红、苔薄白,脉弦细数。

1.2.1 纳入及排除标准 纳入标准:①符合 PBC 西医和阴虚血瘀证中医诊断标准;②年龄 20 岁~70 岁;③自愿参与试验,并签署临床伦理研究知情同意书者。排除标准:①伴腹腔积液、门静脉高压等肝硬化失代偿的表现;②合并病毒性肝炎、药物性肝炎或

长期饮酒史;③近 3 月接受原发性 PBC 相关治疗;④Child-Pugh>13 分;⑤合并感染、肝肾综合征、消化道出血、肝性脑病等终末期并发症者;⑥血小板<60×10<sup>9</sup>/L;⑦伴有呼吸、循环、泌尿、内分泌、神经系统严重疾病;⑧妊娠期、准备妊娠及哺乳期妇女。

1.2.2 剔除及脱落标准 剔除标准:①患者依从性差,自行加药或停药者;②资料不全影响疗效,影响安全性者。脱落标准:①患者在临床试验中因各种原因而不愿意继续者;②发生严重的并发症,不宜继续参加本试验者。

1.3 治疗方法

2 组患者均在常规保肝对症治疗的基础上,其

中对照组给予 UDCA(优思弗,规格:250 mg \* 25 粒,进口药品注册证号 H20100502),按照 13~15 mg/(kg·d),3 次/d 口服。治疗组在对照组基础上,予养阴通络汤(方含白芍 30 g 西洋参 25 g 赤芍 20 g 丹参 20 g 五味子 15 g 桃仁 10 g 女贞子 10 g 旱莲草 10 g 炙甘草 5 g,由本院煎药机统一煎煮,每剂 250 ml×2 袋),250 ml,早晚温服。2 组疗程均为 48 周,并随访 12 周。

1.4 疗效观察

1.4.1 临床疗效 临床疗效评定参考《自身免疫性肝病基础与临床》<sup>[6]</sup>。①完全反应:临床症状、体征显著改善或完全消失,治疗 12 周及疗程结束后检测肝功能各项指标(AST、GGT、TBIL、ALP)水平均下降>50%以上;②部分反应:主要临床症状、体征部分改善,疗程结束后检测 AST、GGT、TBIL、ALP 水平下降≥30%但<50%;③无反应:主要临床症状、体征无明显改善甚至加重,疗程结束后 AST、GGT、TBIL、ALP 水平下降<30%;④复发:完全反应后,临床症状、体征再次出现,伴肝功能各指标水平升高。总反应率=(完全反应例数+部分反应例数)/总例数×100%。

1.4.2 中医症状积 分别记录 2 组治疗前、12 周、24 周及疗程结束后参考《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>,将主症(胁肋隐痛、遇劳加重、疲倦乏力)、次症(面色晦暗、腰膝酸软、口燥咽干、两目干涩,舌红、苔薄白,脉弦细数),主症根据无、轻、中、重分别计

0、1、2、3 分,次症按有、无分别计 0、1 分。

1.4.3 肝功能指标 分别于治疗前、12 周及疗程结束后检测血清天冬氨酸转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(Glutamyl aminopeptidase, GGT)、ALP 及总胆红素(Total Bilirubin, TBil)。

1.4.4 肝纤维化指标 分别于治疗前、疗程结束后检测血清透明质酸(Hyaluronic ha, HA),层粘连蛋白(Lamini, LN),Ⅲ型前胶原(Type Ⅲ precollage, PⅢP),Ⅳ型胶原(Collagen type Ⅳ, Ⅳ-C)。

1.4.5 血清细胞因子 分别于治疗前、疗程结束后检测血清白细胞介素-6(interleukin, IL)-6, IL-17, IL-22, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α 水平。

1.5 统计学处理

所有资料均采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney 检验或  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较

治疗组治疗总反应率为 89.74%,对照组总反应率为 71.80%,2 组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。详见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较 例(%)

| 组别  | 例数 | 完全反应      | 部分反应      | 无反应      | 复发      | 总反应率                    |
|-----|----|-----------|-----------|----------|---------|-------------------------|
| 治疗组 | 39 | 21(53.85) | 14(35.90) | 4(10.26) | 0       | 35(89.74) <sup>1)</sup> |
| 对照组 | 39 | 13(33.33) | 15(38.46) | 9(23.98) | 2(5.13) | 28(71.80)               |

与对照组比较,<sup>1)</sup>*P*<0.05。

2.2 2 组中医症状积分比较

治疗组治疗 12、24 周中医症状积分较本组治疗前下降,差异有统计学意义(*P*<0.05),疗程结束后中医症状积分较本组治疗前明显下降(*P*<0.01);对照组治疗 12 周中医症状积分较本组治疗前比较差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗 24 周及疗程后积分较本组治疗前下降,差异有统计学意义(*P*<0.05);2 组治疗 24 周及疗程结束后组间比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。详见表 3。

2.3 2 组肝功能比较

2 组治疗 12 周后 ALP、TBIL、AST、GGT 与本组治疗前比较均下降,差异均有统计学意义(*P*<

0.05);治疗组疗程结束后 ALP、TBIL、AST、GGT 较本组治疗前显著下降(*P*<0.01),对照组疗程结束后 ALP、TBIL、AST、GGT 与本组治疗前比较,差异具有明显统计学意义(*P*<0.05),2 组治疗 12 周后 ALP、TBIL、AST、GGT 组间比较,治疗组明显优于对照组(*P*<0.05),2 组疗程结束后 ALP 组间比较,差异有显著统计学意义(*P*<0.01),疗程结束后 TBIL、AST、GGT 组间比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。详见表 4。

2.4 2 组肝纤维化 4 项比较

治疗组治疗后 HA、PⅢP 较本组治疗前明显下降(*P*<0.01),LN、Ⅳ-C 较本组治疗前下降,差异有

统计学意义( $P<0.05$ );对照组治疗后 HA、PⅢP 较本组治疗前下降( $P<0.05$ ),LN、Ⅳ-C 水平无明显差异( $P>0.05$ );2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。详见表 5。

2.5 2 组细胞因子比较

治疗组治疗后 IL-6、IL-17、IL-22、TNF- $\alpha$  水平

较本组治疗前下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组治疗后 IL-6、IL-17 水平较本组治疗前下降( $P<0.05$ ),IL-22、TNF- $\alpha$  水平较本组治疗前无明显差异( $P>0.05$ );2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。详见表 6。

表 3 2 组中医症状积分比较

$\bar{x}\pm s$ ,分

| 组别  | 例数 | 治疗前       | 治疗 12 周                 | 治疗 24 周                 | 治疗后                     |
|-----|----|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 39 | 8.31±1.42 | 6.93±1.07 <sup>1)</sup> | 5.36±0.94 <sup>1)</sup> | 3.91±0.68 <sup>2)</sup> |
| 对照组 | 39 | 8.14±1.57 | 7.45±1.18               | 6.80±1.33 <sup>1)</sup> | 5.74±1.59 <sup>1)</sup> |

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

表 4 2 组患者肝功能比较

$\bar{x}\pm s$

| 组别            | 时间   | ALP/(U·L <sup>-1</sup> )     | TBIL/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> ) | AST/(U·L <sup>-1</sup> )    | GGT/(U·L <sup>-1</sup> )     |
|---------------|------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 治疗组( $n=39$ ) | 治疗前  | 414.56±51.48                 | 85.45±9.33                         | 129.36±35.38                | 135.51±38.47                 |
|               | 12 周 | 339.84±38.63 <sup>1)3)</sup> | 68.07±7.76 <sup>1)3)</sup>         | 90.45±24.01 <sup>1)3)</sup> | 106.12±25.63 <sup>1)3)</sup> |
|               | 治疗后  | 197.42±22.98 <sup>2)4)</sup> | 42.69±6.53 <sup>2)3)</sup>         | 56.88±9.34 <sup>2)3)</sup>  | 62.75±10.54 <sup>2)3)</sup>  |
| 对照组( $n=39$ ) | 治疗前  | 405.17±54.08                 | 86.90±9.65                         | 133.42±37.02                | 141.34±38.39                 |
|               | 12 周 | 360.63±38.15 <sup>1)</sup>   | 70.21±8.26 <sup>1)</sup>           | 112.27±24.43 <sup>1)</sup>  | 120.51±26.15 <sup>1)</sup>   |
|               | 治疗后  | 276.09±24.27 <sup>1)</sup>   | 65.99±7.53 <sup>1)</sup>           | 96.16±15.86 <sup>1)</sup>   | 88.34±19.70 <sup>1)</sup>    |

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与对照组比较,<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$ 。

表 5 2 组肝纤维化 4 项比较

$\mu$ g/L, $\bar{x}\pm s$

| 组别            | 时间  | HA                           | LN                           | Ⅳ-C                          | PⅢP                          |
|---------------|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 治疗组( $n=39$ ) | 治疗前 | 223.24±95.61                 | 179.58±68.21                 | 192.30±83.28                 | 215.22±77.35                 |
|               | 治疗后 | 113.16±24.33 <sup>2)3)</sup> | 132.29±17.57 <sup>1)3)</sup> | 145.36±19.71 <sup>1)3)</sup> | 134.52±21.08 <sup>2)3)</sup> |
| 对照组( $n=39$ ) | 治疗前 | 218.37±92.90                 | 176.47±65.83                 | 195.51±81.26                 | 206.61±73.59                 |
|               | 治疗后 | 169.25±47.12 <sup>1)</sup>   | 158.35±44.06                 | 178.20±51.19                 | 171.22±48.16 <sup>1)</sup>   |

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与对照组比较,<sup>3)</sup> $P<0.05$ 。

表 6 2 组细胞因子比较

pg/ml, $\bar{x}\pm s$

| 组别            | 时间  | IL-6                      | IL-17                     | IL-22                      | TNF- $\alpha$             |
|---------------|-----|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 治疗组( $n=39$ ) | 治疗前 | 8.25±2.15                 | 11.76±3.83                | 26.49±5.74                 | 8.58±2.40                 |
|               | 治疗后 | 5.63±1.07 <sup>1)2)</sup> | 7.57±2.31 <sup>1)2)</sup> | 17.55±2.62 <sup>1)2)</sup> | 5.92±1.65 <sup>1)2)</sup> |
| 对照组( $n=39$ ) | 治疗前 | 8.57±2.26                 | 12.04±3.77                | 26.14±5.91                 | 8.26±2.33                 |
|               | 治疗后 | 6.78±1.54 <sup>1)</sup>   | 9.20±3.15 <sup>1)</sup>   | 23.36±4.38                 | 7.05±2.19                 |

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

3 讨论

根据流行病学调查显示,全球 PBC 发病率呈现逐渐增高的趋势,约为 1.91~40.2/10 万人<sup>[8]</sup>,而近年发病率的升高很可能与本病不断深入的研究使确

诊患者数量增多及 UDCA 的有效应用延长患者临床生存期有关,尽管如此,但依然面临着很多问题和挑战<sup>[9]</sup>。目前对于 PBC 胆管损伤机制尚不明确,很可能与多环境因素作用于基因遗传易感者,并启动

了肝内胆管上皮细胞的自身免疫反应有关,而自身反应性  $CD4^+$  T 细胞可能参与其中。细胞因子 IL-6 和 TGF- $\alpha$  可以促进人初始  $CD4^+$  T 细胞向 Th22 分化并大量分泌 IL-22<sup>[10]</sup>,同时病理研究显示肝脏组织汇管区存在大量的 IL-17 阳性细胞的浸润<sup>[11]</sup>。由于本病可长达数十年处于无症状期,且临床前期仅表现为 AMA 或 AMA-M2 阳性,无症状期仅表现为个别生化指标升高,目前容易被漏诊,而肝穿刺组织活检作为一种有创检查手段,虽然是诊断肝纤维化的金标准,但具一定局限性。近年有研究应用一些临床及血清学指标建立无创诊断模型,判断患者肝纤维化程度,从而逐渐取代有创的肝活组织检查,对 PBC 的诊断、分期、病情程度、疗效及预后评估进行评估<sup>[12]</sup>,ALP 和 TBIL 是目前被证实可观察治疗效果及长期预后的血清学指标<sup>[13]</sup>。UDCA 是目前唯一被美国肝脏病研究学会(American Association for Study of Liver Diseases, AASLD)推荐并被 FDA 批准用于治疗 PBC 的药物<sup>[14]</sup>,也是最具有循证医学支持的非移植治疗 PBC 的药物,但仍有部分患者对 UDCA 应答欠佳,尚无确切有效的治疗方法。

PBC 归属于中医学“黄疸”、“胁痛”、“虚劳”等病范畴。如《素问·生气通天论》所云:“生之本,本于阴阳。”当机体阴阳失衡而出现阴阳偏胜或偏衰的病理状态,从而导致脏腑、经络、气血、营卫失和。《素问·奇病论》谓:“夫肝者一中之将,取决于胆,咽为之使。”胆为肝之腑,二者相依相协,有藏有泻,为气机升降、胆汁排泄之枢纽。本病病机为本虚标实,本虚是以肝肾阴虚为主;标实乃气滞血瘀,阻塞肝络。《黄帝内经》:“肝苦急,即食甘以缓之,以酸泻之”。养阴通络汤为我院张雅丽教授治疗 PBC 的经验方,方中白芍为君,味苦、酸,性微寒,归肝、脾经,该药既能柔肝益脾,亦可泻肝。研究表明中药白芍主要成份白芍总苷可以显著肝损伤大鼠外周血的转氨酶及胆红素,减轻炎症反应,保护大鼠肝脏<sup>[15]</sup>。西洋参味甘、微苦,性凉,归心、肺、肾经,具有益气养阴、清热生津的功效,赤芍味苦,性微寒,丹参味苦,性微寒,此二药凉血活血、祛瘀通络,以上三药共为臣药。现代研究发现,中药赤芍可提取萜类、黄酮类、挥发油类等多种有效化学成分,具有保肝、抗炎、抗血栓等多种药理作用,对瘀胆型肝炎及重度黄疸型肝炎尤为特效<sup>[16]</sup>。五味子酸甘敛气益气,桃仁活血化瘀,女贞子、旱莲草滋阴益肝肾为佐药;炙甘草缓肝调诸药为使药。全方共奏以柔肝益气养阴,活血化瘀通络之功。本研究结果显示,治疗组治疗总反应率为 89.74%,治疗组明显优于对照组( $P <$

0.05);治疗组治疗 12、24 周中医症状积分较本组治疗前下降( $P < 0.05$ ),疗程结束后中医症状积分较本组治疗前明显下降( $P < 0.01$ );对照组治疗 24 周及疗程后积分较本组治疗前下降( $P < 0.05$ );2 组治疗 24 周及疗程结束后组间比较,治疗组优于对照组( $P < 0.05$ );2 组治疗 12 周后 ALP、TBIL、AST、GGT 与本组治疗前比较均下降( $P < 0.05$ );治疗 12 周后 ALP、TBIL、AST、GGT 组间比较,治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ ),2 组疗程结束后 ALP 组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),疗程结束后 TBIL、AST、GGT 组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组治疗后 HA、PIII P 较本组治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),LN、IV-C 较本组治疗前下降( $P < 0.05$ );2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组治疗后 IL-6、IL-17、IL-22、TNF- $\alpha$  水平较本组治疗前下降( $P < 0.05$ );2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ )。

综上所述,养阴通络汤联合 UCDA 较于单用 UCDA 能够明显改善 PBC 肝功能,减轻肝纤维化程度,调节血清细胞因子水平,临床疗效显著,值得临床进一步大样本研究及推广。

## 参考文献

- [1] 段维佳,田秋菊,尤红,等.原发性胆汁性胆管炎的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2016,32(11):1491-1496.
- [2] 张爱平,杨江华.原发性胆汁性胆管炎发病机制的研究进展[J].世界华人消化杂志,2016,24(2):169-175.
- [3] 徐莹,慕永平,刘平.刘平治疗原发性胆汁性肝硬化经验撷英[J].上海中医药杂志,2015,49(12):1-4.
- [4] 中华医学会肝病学分会.原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1980-1988.
- [5] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中西医结合肝病杂志,2006,16(05):316-320.
- [6] 邱德凯,马雄主编.自身免疫性肝病基础与临床[M].上海:上海科学技术出版社,2006:110-111,191-192.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:10-11.
- [8] Boonstra K, Berers U, et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review[J]. J Hepatol, 2012, 56(5):1181-1188.
- [9] 段维佳,田秋菊,尤红,贾继东.原发性胆汁性胆管炎的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2016,(11):2062-2065.

效。

综上所述,使用小剂量( $13\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )和大剂量( $20\sim 25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )UDCA 治疗 PBC 的疗效无明显差异,维生素 D 联合前列地尔能够有效改善难治性 PBC 肝脏功能和免疫紊乱状态,具有较好的临床疗效,但仍需扩大样本延长观察时间。

参考文献

[1] 李科军,向正国,陈瑶.熊去氧胆酸对原发性胆汁淤积型肝硬化患者的疗效及对肝功酶谱的影响[J].临床消化病杂志,2016,28(1):47-49.

[2] 石光英,马晓媛,谢敬东.不同阶段原发性胆汁性肝硬化患者经不同剂量熊去氧胆酸治疗后外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的变化[J].临床肝胆病杂志,2015,31(9):1447-1451.

[3] 刘启琳,辛桂杰,沙秀娟,等.维生素 D 与肝脏疾病的相关性研究进展[J].中国全科医学,2014,17(3):245-248.

[4] 朱陇东,段钟平.维生素 D 与肝纤维化的关系研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2013,22(10):951-954.

[5] 赖爱云,吕昭萍,徐健.腺普蛋氨酸联合前列地尔治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(26):3-4.

[6] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2009, 50(1):291-308.

[7] CORPECHOT C, CHAZOUILERES O, POUPONR, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2008, 48(3):871-877.

[8] ZHANG LN, SHI TY, SHIXH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study[J]. Hepatology, 2013, 58(1):264-272.

[9] 张珊珊,李娅,徐峰.熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片治疗早中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J].世界华人消化杂志,2015,23(26):4251-4255.

[10] 周新源,田耀洲.难治性原发性胆汁性肝硬化治疗进展[J].吉林中医药,2014,11(31):1185-1188.

[11] 孟静,李婉玉.血清维生素 D 水平与原发性胆汁性肝硬化疾病的严重程度和对熊去氧胆酸的反应相关[J].临床肝胆病杂志,2015,31(8):1322-1322.

[12] 任晓丽.维生素 D 联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效分析:回顾性临床研究[D].第四军医大学硕士学位论文,2015.

[13] D'Aldebert E, Biyeyeme B M M, Mergey M, et al. Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium[J]. Gastroenterology, 2009, 136(4):1435-1443.

[14] 谭永卫,蒋芳清.前列地尔注射液治疗重型肝炎 32 例临床疗效观察[J].中国医师杂志,2011,13:133-134.

(上接第 650 页)

[10] 彭桢平,陈曲波,等.原发性胆汁性肝硬化患者外周血 Th22 细胞水平的变化及意义[J].实用医学杂志,2014,(12):1987-1989.

[11] Lan RY, Salunga TL, Tsuneyama K, et al. Hepatic IL-17responses in human and murine primary biliary cirrhosis[J]. J Autoimun, 2009, 32(1):43-51.

[12] 王丹丹,邓志华.原发性胆汁性肝硬化的诊断和治疗进展[J].国际消化病杂志,2016,54(4):202-205+209.

[13] Lammers WJ, Kowdley KV, van Bauren HR, et al.

Predicting outcome in primary biliary cirrhosis[J]. J Ann Hepatol, 2014, 13(4):316-326.

[14] 蒲艳,杨晋辉,杨婧.原发性胆汁性肝硬化的治疗进展[J].世界华人消化杂志,2014,22(34):5273-5278.

[15] 顾敏威,张勇,孙振宇.白芍总苷对大鼠体外循环后肝损伤的保护作用[J].世界华人消化杂志,2015,23(25):3997-4004.

[16] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595-602.