

香砂六君子汤加减联合恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期患者的疗效及对 T 细胞亚群的影响

李勇¹ 任立业² 徐鹤³ 刘静⁴ 李宏勇³ 朱凤林⁵

[摘要] 目的:探讨香砂六君子汤加减联合恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期患者的疗效和对成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)-9、FGF-21 及细胞免疫状态的影响。方法:选取 2020 年 5 月—2022 年 12 月接受治疗的 120 例乙肝肝硬化失代偿期患者为研究对象,应用随机数字表法分为对照组和研究组。对照组采取恩替卡韦治疗,研究组在对照组的基础上加用香砂六君子汤,比较两组患者的疗效和治疗前后 T 细胞亚群的变化情况。结果:研究组治疗总有效率高于对照组($P>0.05$)。治疗后对照组和研究组患者的各中医症状积分比治疗前均明显减少,且研究组减少幅度比对照组更大($P<0.05$);治疗后对照组和研究组患者的透明质酸(hyaluronic acid,HA)、层黏蛋白(laminin,LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ,PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ collagen,Ⅳ-C)水平均较治疗前明显减少,前白蛋白(pre-albumin,PA)、白蛋白(albumin,ALB)、血清胆碱酯酶(cholinesterase,CHE)水平明显增加,且研究组上述指标改善程度优于对照组($P<0.05$);治疗后两组患者的血清 FGF-9 水平明显降低,FGF-21 水平明显升高,且研究组改善程度优于对照组($P<0.05$);治疗后两组患者的 T 细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均明显升高, $CD8^+$ 明显降低,且研究组上述指标变化程度高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗过程中均未见严重不良反应,患者可耐受。结论:香砂六君子汤联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化能明显改善患者症状,促进肝功能指标恢复,同时还能显著改善 FGF-9、FGF-21 水平,延缓疾病进展,提升机体细胞免疫功能,值得临床应用。

[关键词] 乙肝肝硬化失代偿期;香砂六君子汤;恩替卡韦;成纤维细胞生长因子;细胞免疫功能

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.01.07

[中图分类号] R289.1 **[文献标志码]** A

Effect of Xiangsha Liujunzi Decoction combined with Entecavir on T cell subsets in patients with decompensation period of hepatitis B cirrhosis

LI Yong¹ REN Liye² XU He³ LIU Jing⁴ LI Hongyong³ ZHU Fenglin⁵

(¹Department of Traditional Chinese Medicine, Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, 054000, China; ²Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College; ³Department of Immunomicrobiology, Xingtai Medical College; ⁴Department of Biology, Xingtai Medical College; ⁵Department of Immunomicrobiology, Cangzhou Medical College)

Corresponding author: ZHU Fenglin, E-mail: zfl19123600@163.com

Abstract Objective: To investigate the effects of Xiangsha Liujunzi Decoction combined with Entecavir on fibroblast growth factor(FGF)-9, FGF-21 and cellular immunity in patients with decompensation period of hepatitis B cirrhosis. **Methods:** One hundred and twenty patients with decompensated hepatitis B cirrhosis who received treatment in our hospital from May 2020 to December 2022 were selected for this study. They were divided into control group and study group by random number table method. The control group was treated with Entecavir, and the study group was treated with Xiangsha Liujunzi Decoction on the basis of the control group. The therapeutic effect and T cell subsets before and after treatment were compared. **Results:** The total effective rate of the study group was higher than that of the control group($P>0.05$). After treatment, the scores of Traditional Chinese Medicine symptoms in both the control group and the study group were significantly reduced compared with before treatment, and the reduction in the study group was greater than that in the control group($P<0.05$). Af-

¹邢台医学高等专科学校中医系中药教研室(河北邢台,054000)

²邢台医学高等专科学校第二附属医院消化内科

³邢台医学高等专科学校免疫微生物教研室

⁴邢台医学高等专科学校生物教研室

⁵沧州医学高等专科学校微免教研室

通信作者:朱凤林, E-mail: zfl19123600@163.com

引用本文:李勇,任立业,徐鹤,等.香砂六君子汤加减联合恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期患者的疗效及对 T 细胞亚群的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(1):35-41. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.01.07.

ter treatment, hyaluronic acid(HA), laminin, LN, procollagen III(PCⅢ) and IV collagen(Ⅳ-C) decreased significantly compared with that before treatment, and pre-albumin(PA), albumin(ALB) and serum cholinesterase(CHE) increased significantly. The improvement of these indexes in the study group was higher than those in the control group($P<0.05$). After treatment, the serum FGF-9 level was significantly decreased and FGF-21 level was significantly increased, T cell subsets $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were significantly increased in both groups, while $CD8^+$ was significantly decreased, and the improvement degree of the study group was better than that of the control group($P<0.05$). No serious adverse reactions were observed in the two groups, which were tolerated by the patients. **Conclusion:** Xiangsha Liujunzi Decoction combined with conventional Entecavir can significantly improve the symptoms of patients with hepatitis B cirrhosis, promote the recovery of liver function indicators, and also significantly improve the levels of FGF-9 and FGF-21, delay the progress of disease, and enhance the cellular immune function of the body, which is worthy of clinical application.

Key words decompensation period of hepatitis B cirrhosis; Xiangsha Liujunzi Decoction; Entecavir; fibroblast growth factor; cellular immune function

乙肝肝硬化是临床常见的慢性传染性疾病,是因乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)长期持续存在导致肝炎反复发生、发展而出现的结果。失代偿期乙肝肝硬化病情较重,患者肝功能因难以耐受HBV耐药而再次损害,预后极差,而且治疗难度也很大^[1]。目前,临床主要应用抗病毒药物来阻断HBV复制,发挥其强大的抗病毒作用,但此类药物耐药率较高,长期应用疗效会降低且不良反应发生率高,因此需要探索新的治疗方式^[2]。中医药近年来在失代偿期乙肝肝硬化的治疗中显示出显著的效果和明显的优势,尤其中医药制剂和常规抗病毒西药联合应用能显著提升抗病毒效果、缓解症状、调节免疫并抑制肝纤维化的发生。乙肝肝硬化失代偿期在中医属于“肿胀”、“鼓胀”等范畴,其基本病机为肝肾脾三脏功能失调,气血瘀阻^[3]。脾胃气虚,气血失和是“鼓胀”的发病之本,因此健脾益气是其治疗的重点^[4]。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-9为FGF家族成员,是一种广泛分布于血管内皮细胞、成骨细胞、肝脏、肾脏、胃等人体多种细胞和组织器官中的自分泌或旁分泌生长因子,参与多种生理病理过程,如细胞凋亡、胚胎发育、血管形成、骨骼发育、神经再生、损伤修复及肿瘤生长等^[5]。研究指出,FGF-9水平升高与肝硬化和肝纤维化的发生密切相关,可作为肝硬

化早期预测和预后评估的有效指标^[6]。FGF-21是一种主要由肝脏表达和分泌的内源性调节能量稳态的多肽激素,具有调节脂代谢、降糖及抗纤维化、抗炎、免疫调节等重要生物学作用^[7]。另有研究证实,HBV相关肝硬化患者血清FGF-21水平下降,且其与肝功能指标呈明显正相关,与肝功能分级呈明显负相关,并指出FGF-21可作为乙肝肝硬化患者严重程度的敏感性标志物,同时还可作为肝病进展防治的重要干预靶点^[8]。本研究旨在探讨健脾益气、理气消胀代表方之香砂六君子汤治疗乙肝肝硬化失代偿期的效果及其对患者血清FGF-9、FGF-21水平和细胞免疫状态的影响,分析其可能的作用机制,从而为其临床应用提供可靠的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年5月—2022年12月接受治疗的120例乙肝肝硬化失代偿期患者为研究对象,应用随机数字表法进行分组,对照组和研究组各60例。两组患者的临床资料比较均差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性(表1)。

所有入组患者均被告知本研究相关内容并签署知情同意书,且本研究经伦理委员会专家审核通过(No:XTYZ002019013)。

表1 两组患者的临床资料比较

组别	例数	性别		年龄/岁	病程/年	HBV DNA/ (log10 copies/mL)	ALT/ (U/L)	ALB/ (g/L)	TBIL/ (μmol/L)	Child-Pugh 分级(B/C)
		男	女							
对照组	60	47	13	50.23±12.44	2.59±0.57	6.40±0.78	208.06±25.04	92.13±23.18	24.09±3.22	33/27
研究组	60	45	15	50.53±11.75	2.64±0.49	6.37±0.74	204.11±55.40	95.46±25.47	24.32±2.67	36/24
χ^2/t		0.186		0.136	0.515	0.216	0.503	0.749	0.426	0.307
P		0.666		0.892	0.607	0.829	0.616	0.455	0.671	0.580

注:ALT:谷丙转氨酶;ALB:血清白蛋白;TBIL:总胆红素。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南

(2019年版)》^[9]中失代偿期乙肝肝硬化及中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《肝

硬化中西医结合诊治方案》中的诊断标准;②Child-Pugh 肝功能分级 $\geq$ B级;③年龄20~75岁;④入组前至少6个月未接受抗病毒治疗;⑤依从性强,自愿参与本研究。

排除标准:①其他型病毒性肝炎者;②合并肥胖症、糖尿病、肝癌或其他恶性肿瘤等疾病者;③因药物、酒精、HIV感染或自身免疫性肝病等引发肝损伤者;④合并脑、心、肾等重要器官组织功能障碍及神经系统疾病者;⑤对本研究治疗药物过敏者;⑥预计生存时间不超过3个月者;⑦妊娠或哺乳期患者。

1.3 治疗方法

两组患者均接受常规的营养支持、保肝和对症治疗(抗感染、限制水钠摄入,应用利尿剂、还原性谷胱甘肽、复方甘草酸苷、静脉输注人血白蛋白或输血,防治并发症等),在此基础上对照患者服用恩替卡韦片,0.5 mg/次,1次/d。研究组患者给予恩替卡韦片联合香砂六君子汤加减治疗,恩替卡韦用药方案同对照组。香砂六君子汤方药组成:丹参30 g,党参13 g,白术30 g,黄芪30 g,陈皮10 g,砂仁_(后下)10 g,茯苓13 g,木香8 g,半夏8 g,车前子15 g,泽泻15 g,炙甘草13 g。临证加减:阴虚加麦冬10 g,沙参10 g;腹胀较重加大腹皮10 g,川楝子12 g;血虚加白芍13 g,当归12 g;兼腰痛加川断12 g,杜仲10 g;肝脾肿大加泽兰10 g,桃仁(炒)9 g;黄疸加茵陈9 g,金钱草15 g;纳差加焦三仙各15 g;神志异常加郁金12 g,菖蒲15 g;失眠加合欢皮13 g,酸枣仁15 g。1剂/d,水煎2次,每次得汁约250 mL,混匀后早晚饭后温服。两组患者均连续治疗6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价 显效:主要临床症状明显缓解或消失,肝功能指标恢复正常,2个及以上肝纤维化指标降低至少50%,HBV DNA定性检查转阴;有效:主要症状明显缓解,肝功能、肝纤维化(2个及以上指标降低至少20%)等实验室指标改善,HBV DNA定性检查结果降低超过2个对数级;无效:连续治疗2周后症状无改善甚至加重,实验室指标无改变甚至加重^[10]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

1.4.2 中医症状积分 根据《中药新药临床研究指导原则》^[11]制定,评价并记录治疗前后倦怠乏力、纳差、肋下痞块、胁肋刺痛、脘腹痞闷等症状积分,根据严重程度分为无症状、轻度、中度、重度,分别记为0~3分。

1.4.3 实验室指标 分别于治疗前和治疗后采集患者清晨空腹静脉血,常规分离血清,应用AU5800全自动生化分析仪及配套试剂盒(美国 Beckman Coulter 公司)检测肝功能指标前白蛋白

(pre-albumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE);应用酶联免疫吸附试验法检测肝纤维化指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(pro-collagen Ⅲ, PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ collagen, Ⅳ-C)和 FGF-9、FGF-21,其中肝纤维化指标检测试剂盒均购自深圳安群生物工程有限公司,FGF-9试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,FGF-21试剂盒购自奥地利 Bender Medsystems 公司,按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.4 肝脏硬度值 分别于治疗前后应用 Fibroscan-502(法国 Echosens 公司)检测肝脏硬度值。

1.4.5 T细胞亚群 分别于治疗前后应用 EPICS ELITE ESP 型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测外周血 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺,试剂购自美国 Ebioscience 公司。

1.4.6 药物不良反应 记录患者治疗期间药物不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据资料的统计分析应用 SPSS 26.0 统计软件进行。以 $\bar{X} \pm S$ 表示计量资料,检验方式为 t 检验;以频数(n)或(和)百分率(%)形式表示计数资料,检验方式为 χ^2 检验。双侧 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组的疗效比较

研究组和对照组的总有效率分别为83.33%和65.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 研究组和对照组的疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	60	32(53.33)	18(30.00)	10(16.67)	50(83.33)
对照组	60	22(36.67)	17(28.33)	21(35.00)	39(65.00)
χ^2					5.263
P					0.022

2.2 研究组和对照组治疗前后的中医症状积分比较

治疗前两组患者的各中医症状积分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组比治疗前均明显降低,且研究组各中医症状积分均明显低于对照组,均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 研究组和对照组治疗前后肝脏硬度值、肝功能指标及肝纤维化指标比较

治疗后对照组和研究组患者的肝脏硬度值、肝纤维化指标 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 比治疗前均明显

减小,肝功能指标 ALB、PA、CHE 明显增加,且治疗后研究组患者肝脏硬度值、肝纤维化指标和肝功能指标改善程度比对照组更明显($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 研究组和对照组治疗前后血清 FGF-9、FGF-21 水平比较

治疗后两组患者的血清 FGF-9 水平明显降低,FGF-21 水平明显升高,且研究组治疗后的血清 FGF-9 和 FGF-21 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 研究组和对照组治疗前后 T 细胞亚群比较

治疗后两组患者的 T 细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均明显升高, $CD8^+$ 明显降低,且治疗后研究组与对照组 T 细胞亚群指标比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 研究组和对照组药物不良反应发生情况比较

对照组中 2 例(3.33%)患者出现上消化道出血,对症处理后症状缓解;研究组中 1 例(1.67%)患者出现恶心,未给予特殊处理,症状自行消失。两组患者均未见肾功能损害等严重不良反应,患者可耐受。

表 3 研究组和对照组治疗前后的中医症状积分比较

分, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	纳差		倦怠乏力		胁肋刺痛		脘腹痞闷		肋下痞块	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	2.28±0.53	0.33±0.09 ¹⁾	2.04±0.22	0.21±0.07 ¹⁾	2.46±0.32	0.32±0.10 ¹⁾	2.27±0.45	0.30±0.09 ¹⁾	2.40±0.29	0.34±0.11 ¹⁾
对照组	60	2.39±0.50	0.98±0.20 ¹⁾	1.98±0.26	0.88±0.17 ¹⁾	2.41±0.33	0.96±0.24 ¹⁾	2.31±0.39	0.89±0.24 ¹⁾	2.43±0.32	0.91±0.17 ¹⁾
<i>t</i>		1.169	2.957	1.365	28.229	0.843	19.067	0.520	17.830	0.539	21.805
<i>P</i>		0.245	<0.001	0.175	<0.001	0.401	<0.001	0.604	<0.001	0.592	<0.001

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 研究组和对照组治疗前后肝脏硬度值、肝功能指标及肝纤维化指标比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	肝脏硬度值/kPa		ALB/(g/L)		PA/(mg/L)		CHE/(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	20.39±3.19	13.29±2.12 ¹⁾	23.51±5.17	36.40±5.53 ¹⁾	79.12±22.02	106.05±28.72 ¹⁾	1547.19±465.90	3478.15±983.52 ¹⁾
对照组	60	20.47±3.02	16.74±3.30 ¹⁾	21.94±6.11	32.09±6.24 ¹⁾	81.39±24.63	91.05±21.66 ¹⁾	1528.60±487.79	2782.31±836.94 ¹⁾
<i>t</i>		0.141	6.813	1.519	4.004	0.532	3.230	0.213	4.174
<i>P</i>		0.888	<0.001	0.131	<0.001	0.596	0.002	0.831	<0.001

组别	例数	HA/(μg/L)		LN/(μg/L)		PCⅢ/(μg/L)		IV-C/(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	180.59±55.73	126.43±31.72 ¹⁾	202.35±56.54	142.45±32.18 ¹⁾	203.37±59.56	112.39±19.52 ¹⁾	175.38±50.37	92.74±30.09 ¹⁾
对照组	60	182.06±57.50	163.26±35.95 ¹⁾	201.48±58.15	183.57±45.69 ¹⁾	201.98±60.60	143.25±29.74 ¹⁾	177.13±56.16	123.05±33.47 ¹⁾
<i>t</i>		0.142	5.950	0.083	5.699	0.127	6.720	0.180	5.217
<i>P</i>		0.887	<0.001	0.934	<0.001	0.899	<0.001	0.858	<0.001

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 研究组和对照组治疗前后血清 FGF-9、FGF-21 水平比较

ng/L, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	FGF-21		FGF-9	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	90.47±9.91	137.53±12.91 ¹⁾	426.72±59.44	352.34±53.07 ¹⁾
对照组	60	91.62±11.03	166.39±15.80 ¹⁾	423.97±60.15	304.16±50.84 ¹⁾
<i>t</i>		0.601	10.956	0.252	5.078
<i>P</i>		0.549	<0.001	0.802	<0.001

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 6 研究组和对照组治疗前后 T 细胞亚群比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	CD3 ⁺ / %		CD4 ⁺ / %		CD8 ⁺ / %		CD4 ⁺ / CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	52.57±	70.06±	30.07±	39.36±	37.35±	28.04±	1.05±	1.51±
		6.49	5.63 ¹⁾	2.92	3.18 ¹⁾	4.41	3.02 ¹⁾	0.22	0.17
对照组	60	53.14±	60.04±	30.37±	33.09±	37.81±	32.06±	1.09±	1.34±
		6.75	5.82 ¹⁾	2.64	2.60 ¹⁾	4.39	2.89 ¹⁾	0.24	0.15
<i>t</i>		0.472	9.585	0.590	11.824	0.573	7.449	0.952	5.808
<i>P</i>		0.638	<0.001	0.556	<0.001	0.568	<0.001	0.343	<0.001

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

慢性乙型肝炎是全球范围内备受关注的一大重要公共卫生问题,据统计,全球有超过 2.5 亿人长期感染 HBV,其中 15%~40%会发展为乙肝肝硬化,乙肝肝硬化进展为肝功能失代偿期,其发生肝细胞癌的危险性显著增加^[12]。失代偿阶段的乙肝肝硬化患者会出现肝性脑病、消化道出血等严重并发症,病死率高达 70%~86%。根据慢性乙肝发展的自然史,肝硬化为慢性乙型肝炎的终末阶段,需要针对病因给予有效的治疗。大量临床研究指出,乙肝肝硬化失代偿期患者除了常规的抗炎、对症治疗、保肝、抗纤维化等内科保守治疗外,还需要进行有效的抗病毒治疗,以抑制病毒复制,减轻肝组织炎症、水肿及坏死等损伤程度,并延缓病情进展^[2,13]。因此,抗病毒治疗是乙肝肝硬化失代偿期治疗的关键。恩替卡韦为鸟嘌呤核苷酸类似物,是新一代抗 HBV 药物,其主要通过竞争三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷来特异性抑制 DNA 聚合酶的反转录酶活性,从而阻断 HBV 的再复制。该药具有生物利用率高、耐药屏障低、不良反应小等优势。国内外多项研究证实,恩替卡韦治疗乙肝肝硬化失代偿能通过强效抑制病毒复制来缓解肝损伤,延缓肝纤维化的进展^[14]。本研究对乙肝肝硬化失代偿期患者应用恩替卡韦治疗的总有效率为 65.00%,原因可能为乙肝肝硬化失代偿期患者病情重、病毒载量高,单独应用该药物治疗的病毒学应答效果欠佳,不利于临床治愈。此外,此类药物可能会引发神经病变、乳酸酸中毒、肾毒性、高乳酸血症等全身系统性并发症,而且停药后复发率很高,因此需要联合其他有效的治疗方法来满足乙肝肝硬化失代偿期患者的临床需求。

中医药近年来在肝炎、肝硬化患者的临床治疗中应用广泛,逐渐显示出一定优势,其不仅具有抗病毒效应,而且在抗炎、保肝、抗纤维化、提高免疫力等多方面显示出综合效果和优势。失代偿期乙肝肝硬化在中医中属于“鼓胀”、“胁痛”、“黄疸”等范畴,多因肝失疏泄,日久则引起脾胃运化功能失调,脾失健运,三焦气化失职,水道输布失常,致水

湿停滞,水、气、血聚而成“鼓胀”。肝郁脾虚,日久势必伤肾,肾虚致水液内停更甚,加剧“鼓胀”。中医认为,本病的根本在于脾胃气虚,疾病发展终末期正衰邪盛,形成虚实互见、互相夹杂之证,治疗难度较大,单用西药会加重正气损伤,而单用中药起效慢,因此需要中西医结合治疗。笔者在中医辨证论治理论指导下,在多年临床研究和实践基础上,采用扶正祛邪、健脾益气的治疗原则,在整个治疗阶段通过培补中焦脾胃来达到生化气血的目的,其效果要优于既往的清热解毒、活血化瘀等疗法^[4]。香砂六君子汤是健脾和胃的良方,源自《和剂局方》,本方由黄芪、陈皮、木香、丹参、白术、茯苓、党参、砂仁、半夏、甘草等组成,具有健脾益气,温中行气的功能,主治脾胃气虚及湿阻气滞证。方中白术、党参、茯苓和甘草为基础的四君子汤组方,有健脾益气之功效;党参甘平,有生津养血、补中益气的作用,既能补脾益胃,又可滋肝而不伤肝血,为君药;白术有健脾、利湿、消肿之功效,为臣药;茯苓有健脾、利水渗湿的功效,为佐药^[15]。加入砂仁辛温,入脾胃肾经,有调胃醒脾、化湿行气消胀、调中顺气之功效;木香辛苦温,能疏肝理气、开胃醒脾,与砂仁联用,即可醒脾,又可理气。现代药理学研究表明,白术有强效且持久的利尿和排钠作用,其还可增加白蛋白含量,纠正白蛋白/球蛋白比例失衡;茯苓能提高白蛋白水平,促进肝细胞再生,可通过减少肝纤维结缔组织沉积、促进细胞外基质降解等机制来减缓肝纤维化的发生^[16-17]。陈皮有调补脾胃、理气、益气升阳的作用;黄芪是一种补气药,有补中健脾、利尿、扶正的功效,故而重用。动物体内和体外细胞实验证实黄芪有明显的抗肝纤维化作用。临床研究显示,黄芪能提高肝硬化患者血清 ALB 含量,降低血清胆红素、 γ -球蛋白和 HA、PCⅢ水平,提示黄芪有保护肝细胞和抗肝纤维化的作用^[18]。泽泻有化浊泻热,利水渗湿的功效,可利小便、清湿热;丹参可行气活血,其用于肝硬化的治疗能改善患者肝脏血液循环,促进肝细胞再生,还能回缩脾脏,减少肝硬化腹水的发生;车前子是利尿的要药,能泻膀胱,消壅滞,调气机;甘草

缓和药性,调和诸药。上述药物联用,能补益脾胃,理气消胀,保肝护肝,固本兼治标,扶正顾驱邪,随症加减,方症合拍,疗效显著。本研究结果显示,在常规治疗+恩替卡韦抗 HBV 治疗的基础上,联合香砂六君子汤加减治疗的研究组患者治疗总有效率为 83.33%,明显高于未联合中药汤剂治疗的对照组(65.00%),治疗后患者各中医症状积分的减少比对照组更显著,且肝脏硬度值、肝功能指标和肝纤维化指标改善幅度也更大,提示抗病毒与健脾和胃香砂六君子汤联合应用治疗乙肝肝硬化失代偿期效果显著,其能促进患者症状的改善和肝功能的恢复,还能有效发挥抗肝纤维化的作用,而且治疗过程中未见严重不良反应的发生,患者可耐受性、安全性较高。

研究显示,慢性乙肝肝纤维化发展至不可逆的肝硬化过程中,很多细胞因子发挥着重要作用,其不仅能作为疾病早期病情预测和预后判断的生物学标志物,还有可能作为潜在的治疗靶点^[19]。FGF-9 是一种高效的生长因子,广泛分布于多种细胞和组织中,具有多种生物学活性,参与细胞凋亡、胚胎发育、骨骼发育、神经再生、损伤修复等人体多项生理病理过程。既往研究发现,急性肝损伤过程中,肝组织肝星状细胞中 FGF-9 表达水平明显上调,而且活化的肝星状细胞在肝损伤的生理病理过程中会分泌更多的 FGF-9,并促进肝细胞的增殖和再生^[20]。肝癌细胞中 FGF-9 表达水平也明显升高,高水平表达的 FGF-9 会进一步诱导癌细胞增殖及分化,导致或加重肿瘤细胞对一线抗癌药物索拉非尼等的耐药性,并加重肝损伤和诱发肝衰竭^[21]。王荣嵘等^[22]研究发现,乙肝肝硬化患者血清 FGF-9 水平明显高于慢性乙肝患者和健康体检者,其表达水平与患者肝功能分级、终末期肝病模型-血清钠评分及多种肝纤维化指标有明显相关性,其指出 FGF-9 可作为患者病情严重程度判断和治疗效果及预后评价的有效指标。FGF-21 主要由肝脏分泌,有调节糖脂代谢、维持能量稳态等多种生物学功能。作为一种分泌性蛋白,FGF-21 能通过内分泌途径作用于全身多个器官组织,其中肝脏是其主要的靶器官之一。研究显示,在长期饮酒引发的肝损伤中,FGF-21 具有抑制肝脏损伤、改善肝功能及抗肝纤维化的作用^[23]。另有研究显示,慢性乙肝和乙肝肝硬化患者血清 FGF-21 水平明显降低,且其水平降低与患者 ALB、CHE 水平呈明显正相关,提示乙肝肝硬化患者血清 FGF-21 水平降低与其肝功能损伤程度密切相关^[8]。由于肝脏是合成和分泌 FGF-21 的主要场所,因此肝功能受损可能是乙肝肝硬化患者血清 FGF-21 水平下降的主要原因。本研究结果显示,治疗后两组患者的血清 FGF-9 水平明显降低,FGF-21 水平明显升

高,且研究组治疗后的血清 FGF-9 明显低于对照组,FGF-21 明显高于对照组,表明香砂六君子汤联合恩替卡韦可能通过降低 FGF-9 和提高 FGF-21 水平来发挥保护肝脏和抗肝纤维化的作用,但其内在作用机制尚不明确,还需要进一步探讨。另外,本研究进一步对患者细胞免疫状态的变化进行观察和比较,结果显示研究组患者治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比对照组均显著升高,CD8⁺ 则明显降低,提示联合香砂六君子汤能提高失代偿期乙肝肝硬化患者的 T 淋巴细胞免疫功能,这可能与患者肝功能的恢复和改善有关^[24]。

4 结论

综上所述,香砂六君子汤联合常规恩替卡韦治疗乙肝肝硬化失代偿期患者能明显改善症状、促进肝功能指标恢复,同时还能显著改善 FGF-9、FGF-21 水平,延缓疾病进展,并提升机体细胞免疫功能,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee JS, Lim TS, Lee HW, et al. Suboptimal performance of hepatocellular carcinoma prediction models in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Diagnostics*(Basel), 2022, 13(1):3.
- [2] Xing YY, Tian ZB, Jiang YP, et al. A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):302-309.
- [3] 王宇,袁继丽,赵长青,等.从肝脏储备功能与有效血流量探讨乙肝肝硬化中医证型特点[J]. *世界中医药*, 2020, 15(19):2868-2872.
- [4] 韩宁,张欢,张永.尹常健辨治失代偿期肝硬化经验[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(4):355-359.
- [5] Li A, Li XM, Song CG, et al. Fibroblast growth factor 9 attenuates sepsis-induced fulminant hepatitis in mice[J]. *Amino Acids*, 2022, 54(7):1069-1081.
- [6] Khan W, Ahmad W, Hashem AM, et al. Genomic relevance of FGFR2 on the prognosis of HCV-induced hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(11):3093.
- [7] 金雷钢,耿磊落,徐爱民.成纤维细胞生长因子 21 在非酒精性脂肪性肝病中的应用现状与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6):1262-1267.
- [8] 陈旭,李晓讴,马佳丽,等.老年乙型肝炎病毒相关肝硬化患者血清成纤维细胞生长因子 21 水平的变化及其与肝功能的相关性[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(12):1537-1540.
- [9] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *肝脏*, 2019, 24(12):1335-1356.
- [10] 冯振清,王建洲,陈飞.恩替卡韦联合心理治疗对失代偿期乙肝肝硬化患者的效果[J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(3):526-529.

- [11] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国中医药科技出版社,2002:181-182.
- [12] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(12):2650-2666.
- [13] Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(7):593-619.
- [14] Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of tenofovir vs entecavir on risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(2):246-258. e9.
- [15] 高雁, 侯坤, 董向廷, 等. 香砂六君子汤联合化疗对晚期胃癌患者 KPS 评分及生存周期的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(10):2019-2023.
- [16] 杨颖, 魏梦昕, 伍耀业, 等. 白术多糖提取分离、化学组成和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(2):578-584.
- [17] 黄诚台, 阮清发, 吴林芳, 等. 康良石教授运用加减导水茯苓汤治疗肝硬化腹水经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(5):440-441.
- [18] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(4):917-924.
- [19] 马纯芳, 孙桂兰, 张成玉, 等. 复方苦参注射液对肺癌合并肝硬化患者辅助性 T 细胞 17、调节性 T 细胞及相关细胞因子的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(1):22-26.
- [20] Chang M, Wu S, Yang S, et al. FGF9/FGFR1 promotes cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, M2 macrophage infiltration and liver metastasis of lung cancer [J]. Transl Oncol, 2021, 14(11):101208.
- [21] Song LT, Wang LY, Hou YS, et al. FGF₄ protects the liver from nonalcoholic fatty liver disease by activating the AMP-activated protein kinase-Caspase 6 signal axis[J]. Hepatology, 2022, 76(4):1105-1120.
- [22] 王荣嵘, 黄伟, 刘永霞, 等. 成纤维细胞生长因子 9 在肝硬化患者血清中的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2021, 47(10):1043-1045.
- [23] Moro J, Chaumontet C, Even PC, et al. Severe protein deficiency induces hepatic expression and systemic level of FGF21 but inhibits its hypothalamic expression in growing rats[J]. Sci Rep, 2021, 11:12436.
- [24] 冷雪, 曹媛, 王莹, 等. 香砂六君子汤通过调控 miR-182/FOXO1 对脾虚高脂血症大鼠肝脏脂质沉积的影响及可能的机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7):2677-2683.

(收稿日期:2023-09-07)

(上接第 34 页)

- [19] Kelley N, Jeltema D, Duan YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13):3328.
- [20] 刘雨, 施丽婕, 杨洁, 等. 化癥通阳方对溃疡性结肠炎大鼠血清 IL-1 β 、IFN- γ 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(19):2063-2067.
- [21] Esper L, Utsch L, Soriani FM, et al. Regulatory effects of IL-18 on cytokine profiles and development of myocarditis during Trypanosoma cruzi infection [J]. Microbes Infect, 2014, 16(6):481-490.
- [22] 余嘉文, 姚文娟, 朱和玲, 等. 肠道屏障功能对消化道肿瘤化学治疗后不良反应及营养状况的影响[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(2):205-213.
- [23] 牛敏, 邵天波, 陈瑞春, 等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分析和细菌毒素基因检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(4):514-518.

(收稿日期:2023-08-15)