

中药内服外敷治疗肝硬化难治性腹水的疗效观察

邢 枫¹ 陶艳艳¹ 张 华¹ 赵长青¹ 顾宏图¹ 慕永平¹ 袁继丽¹ 周 扬¹ 刘成海^{1,2,3}

(1 上海中医药大学附属曙光医院·肝硬化科,上海,201203; 2 上海高校中医内科学 E-研究院,上海,201203;

3 上海市中医临床重点实验室,上海,201203)

摘要 目的:探讨病证结合中药内服与消胀贴膏脐部外敷对肝硬化难治性腹水的治疗作用。方法:选择 2011 年 3 月至 2014 年 2 月我科肝硬化难治性腹水患者 80 例,随机分为对照组与观察组,对照组以常规西药治疗,观察组在其基础上,采用病证结合中药复方内服,并脐敷中药消胀贴膏。比较治疗前后患者体重、腹围、24 小时尿量、主要症状(腹胀、纳食、排气、排便)及血清肝肾功能、电解质。结果:脱落 1 例,完成 79 例。2 组患者基线资料一致。对体重、腹围、尿量以及主要症状,2 组治疗后均明显改善,而治疗前后体重、腹围、尿量、腹胀、纳食及排气前后差值的组间比较,观察组均优于对照组,观察组显效率明显高于对照组。2 组间治疗前后肝肾功能及电解质差值无统计学意义。结论:对于肝硬化难治性腹水患者,病证结合中药内服与消胀贴膏脐部外敷可提高常规西药治疗的临床疗效。

关键词 肝硬化;难治性腹水;中药;病证结合;外治

Efficacy of Internal and External Treatment of Traditional Chinese Medicine for refractory ascites in liver cirrhosis patients

Xing Feng¹, Tao Yanyan¹, Zhang Hua¹, Zhao Changqing¹, Gu Hongtu¹, Mu Yongping¹, Yuan Jili¹, Zhou Yang¹, Liu Chenghai^{1,2,3}

(1 Department of liver cirrhosis, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 E-institute of Shanghai Municipal Education Committee, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3 Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of oral traditional Chinese herbal of combination disease and syndrome and umbilical compress with Xiaozhang Tie cataplasm in treating refractory ascites induced by liver cirrhosis. **Methods:** Eighty patients with cirrhosis and refractory ascites were randomly divided into two groups of equal size. The patients in control group were treated with primary therapy, while the test group took an oral traditional Chinese herbal of combination disease and syndrome and umbilical compress with Xiaozhang Tie cataplasm additionally. Efficacy was evaluated according to the criterion including ascites volume, body weight, abdominal circumference, urine 24-hour volume and major syndromes including abdominal distention, appetite, flatus and defecation. **Results:** Seventy-nine patients completed the study, 1 were withdrawn. The two groups were comparable on baseline. Both groups showed decreased body weight and abdominal circumference, increased urine volume and improved symptoms after treatment. However, the differences between pre-treatment and post-treatment in body weight, abdominal circumference, urine volume, abdominal distention, appetite and flatus were noticeably higher in the test group ($n=39$) than those in the control group ($n=40$). The effective rate of grade I and grade II was 52.5% for the test group and 25.0% for the control one ($P<0.05$). **Conclusion:** Traditional Chinese herbal of combination disease and syndrome and umbilical compress with Xiaozhang Tie cataplasm shows a remarkable adjuvant efficacy on refractory ascites induced by cirrhosis.

Key Words Cirrhosis; Refractory ascites; Traditional Chinese medicine; Combination disease and syndrome; External treatment

中图分类号:R256.42 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.005

肝硬化是由多种不同病因导致的慢性肝脏疾病的终末期病变,是引起人类死亡的重要疾病原因,严重危害人类健康。腹水是肝硬化患者的最为常见的并发症^[1]。对于初次出现的肝硬化腹水,临床治疗并不困难,通过休息、低盐饮食、利尿药、白蛋白等即可促进腹水消退。然而,由于肝硬化的持续存在,腹水容易反复,以致对以上治疗不再敏感,形成肝硬化难治性腹水,造成患者腹胀、饮食、呼吸与行动困难,可诱发自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征,并可导致

水电解质紊乱等,严重影响患者的生活质量及预后^[2]。中医药治疗肝硬化腹水源远流长,具有独特经验^[3]。本研究旨在探讨病证结合中药内服与消胀贴膏脐部外敷在肝硬化难治性腹水中的治疗作用,为提高该病临床疗效的中西医结合新治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肝硬化难治性腹水患者 80 例,来源于 2011 年 3 月至 2014 年 2 月期间上海中医药大

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81473479);上海市卫生局中医药科研基金(编号:2010L025A)

作者简介:邢枫(1978—),男,主治医师,江苏南京人,研究方向:中西医结合慢性肝病诊治

通信作者:刘成海(1965—),男,教授、博士生导师,电话:(021)20256521, E-mail:chenghailiu@hotmail.com

学附属曙光医院肝硬化科住院患者,随机数字法分为对照组和观察组,每组 40 人,其中观察组脱落 1 例,实际完成 39 例(男 24 例,女 15 例),年龄(62.2 ± 12.4)岁;对照组完成 40 人,(男 27 例,女 13 例),年龄(59.5 ± 10.0)岁。2 组间基线资料比较,年龄、性别、体重、腹围、尿量、主要症状、血清总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白、肌酐、血钾和血钠的差异均无统计学意义。

1.2 纳入标准 年龄 18 岁以上,西医诊断为肝硬化难治性腹水,参考 2000 年西安全国肝炎肝病学会的肝硬化诊断标准^[4]及 2010 EASL 肝硬化难治性腹水诊断标准^[5]:失代偿性肝硬化,患者出现腹水,超声可见腹腔内液性暗区,在限钠基础上利尿药用量达最大(螺内酯 400 mg/d 和呋塞米 160 mg/d)时,仍无利尿、体重减轻;或治疗性放腹水后很快复发;或利尿药虽未达最大剂量但出现临床并发症,如肝性脑病、肾功能受损、严重电解质紊乱;或不耐受利尿药的不良反应。中医诊断参考 2008 年中医内科常见病诊疗指南(中医病证部分)^[6],符合中医“鼓胀”诊断标准,即腹膨大,叩之如鼓,或见腹上青筋暴露;纳呆、乏力;尿少。

1.3 排除标准 凡不符合纳入标准任何一条者;合并心血管、肺、肾、神经系统严重疾病及血液系统严重原发疾病者以及精神病、肿瘤(肝脏肿瘤只排除并发血性腹水者)患者;血糖难以控制的糖尿病患者;妊娠及哺乳期妇女。肝硬化并发上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征患者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 1)利尿药:安体舒通片不超过 400 mg/d,速尿片不超过 160 mg/d,口服。2)人血白蛋白:血清白蛋白低于 28 g/L 时可使用人血白蛋白 10 g,1 周 2 次,静滴。3)确诊自发性细菌性腹膜炎时应使用抗生素。4)常规保肝对症治疗。

1.4.2 观察组 参照 2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》,在常规西药治疗基础上,内服扶正化瘀胶囊和辨病加辨证中药复方汤剂^[7],外敷脐部以消胀贴膏。

1)中药汤剂内服:辨病与辨证相结合,具体应用时以“基本方药+某一主要证型”的方药。每日 1 贴,自动煎药机煎至 200 mL,分两次口服。

基本证型:气虚血瘀,基本方药:黄芪汤加扶正化瘀胶囊。药物包括:炙黄芪 30 g、炙甘草 5 g;扶正化瘀胶囊(丹参、桃仁、虫草菌丝、五味子、绞股蓝、松

黄粉)1.5 g,3 次/d,口服。

主要证型与主要方药:肝郁气滞证,主要证候:胁肋胀痛或串痛;口苦,纳呆食少,食后胀甚;急躁易怒,喜太息;脉弦;方用柴胡疏肝散加减:柴胡 9 g、枳壳 15 g、白芍 15 g、甘草 6 g、陈皮 9 g、香附 9 g、川芎 9 g、白术 12 g 等。湿热蕴结证,主要证候:腹大坚满,脘腹胀急,烦热口苦,渴不欲饮,大便秘结或溏垢,舌边尖红、苔黄腻或兼灰黑,脉弦数;方用中满分消丸加减:厚朴 9 g、枳实 9 g、姜黄 9 g、黄芩 9 g、黄连 3 g、干姜 9 g、知母 12 g、泽泻 9 g 等。肝肾阴虚证,主要证候:腹大胀满,或见青筋暴露,面色晦滞,唇紫,口干而燥,心烦失眠,舌红绛少津,苔少或光剥,脉弦细数;方用一贯煎加减:北沙参 9 g、麦冬 12 g、生地黄 15 g、当归 12 g、枸杞子 12 g 等。脾肾阳虚证,主要证候:腹大坚满,脘腹胀急,烦热口苦,渴不欲饮,大便秘结或溏垢,舌边尖红、苔黄腻或兼灰黑,脉弦数;方用附子理中丸加减:制附子 9 g、干姜 9 g、党参 15 g、白术 12 g 等。

2)中药消胀贴膏敷脐:药物组成:生大黄 1 000 g,制甘遂 1 000 g,莱菔子 1 000 g,人工麝香 4 g,沉香 200 g,丁香 1 000 g,冰片 40 g。辅料组成:部分中和聚丙烯酸钠、交联聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甘羟铝、依地酸二钠、甘油、L-酒石酸及乙醇等。以上制成 1 000 贴,由常熟雷允上制药有限公司制备成凝胶膏剂。规格:每贴 7 cm×7 cm。使用方法:脐部周围皮肤清洁消毒,消胀贴膏直接脐部外敷,1 剂/d。

1.5 观察内容

1.5.1 主要疗效指标 腹水:腹部 B 超,治疗前、治疗 1 周及治疗结束后相同体位各 1 次(共 3 次),专人专机操作。尿量:24 h 尿量,量筒测体积,每天记录。腹围:卧位最大腹围,每天清晨皮尺测量、记录。体重:每天定时、同一架秤称量,记录。

1.5.2 主要症状 观察每天腹胀、纳食、肛门排气与排便等。自制量表,表 1。

1.5.3 血清生化 治疗前后各 1 次(共 2 次):血清肝肾功能、电解质:血清白蛋白、TBil、肌酐、尿素氮浓度,ALT 活性,血钾、血钠等,全自动生化仪检测。

1.5.4 观察周期 疗程 30 d,如不满 30 d 但超声发现腹水完全消退则视为疗程结束。

1.6 疗效判断标准 参照 2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会“肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见”,分 3 级有效^[7]。

有效 I 级:腹水完全消退,B 超检查阴性,症状有效 I 级,体重恢复腹水前水平。有效 II 级:腹水大

表 1 主要症状量表

症状	1 级	2 级	3 级	4 级
腹胀	无	可忍受,不影响日常活动及饮食	卧床时缓解,影响日常活动及饮食	终日不解,难以忍受
纳食	食量不减	食量减少 1/3 以下	食量减少 1/3 以上	食量减少 1/2 以上
排气	每天排气 4~6 次或以上	每天排气 2~3 次	每天排气 1 次或少于 1 次,叩诊腹部为鼓音	排气困难,腹胀,叩诊腹部明显呈鼓音
排便	每天大便 1~2 次,排便畅,成形	每天大便 1 次,便质较硬或不成形	每 2~3 天 1 次、干结难解或 1 天 2 次、大便不成形	3 天以上不大便或 1 天 3 次、大便不成形

部分消退,B 超腹水减少 50% 以上,症状改善有效 II 级,体重减轻 2 kg 以上,或腹围缩小 >5 cm。有效 III 级:腹水有所消退,B 超腹水减少不足 50%,症状改善有效 III 级,体重减轻 <2 kg,或腹围缩小 <5 cm。无效:腹水减少不明显,症状改善无效,治疗前后体重与腹围无统计学意义,或恶化。

附:症状判断标准。分为有效 3 级。I 级:排气次数多,大便通畅,无明显腹胀,纳食与正常时一样。II 级:排气尚可,大便通畅,腹胀明显减轻,纳食增加。III 级:排气少,大便干结或溏薄改善、次数 1~3 次/日,食后腹胀,纳食一般。无效:无明显改变。

1.7 统计分析 应用 SPSS 软件统计分析,双侧检验。两组间数据比较,正态分布的计量资料采用成组 *t* 检验,非正态分布计量资料及等级资料采用秩和检验;组内治疗前后的比较计量资料采用配对 *t* 检验,等级资料采用秩和检验。疗效分析采用 ITT 原则,将脱落按“无效”病例处理。

2 结果

2.1 治疗前后患者体重、尿量、与腹围的变化 分析完成疗程的病例,2 组间治疗前体重、腹围与尿量等无统计学意义,基线一致。同组患者治疗前后进行比较,2 组治疗后患者体重、腹围与尿量均有明显改善。对 2 组治疗前后的差值进行比较,发现观察组患者体重、腹围与尿量的改善优于对照组,见表 2、表 3。

表 2 治疗前后患者体重、腹围与尿量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	体重/kg	腹围/cm	尿量/mL
对照组	治疗前	40	69.0±9.5	94.5±9.8	1197±330
	治疗后	40	64.6±9.3*	87.6±10.6*	1695±396*
观察组	治疗前	39	68.8±11.4	93.6±9.5	1207±252
	治疗后	39	63.2±11.8*	84.1±8.7*	2029±273*

注: * *P* < 0.05,同组治疗后与治疗前相比较。配对 *t* 检验。

2.2 治疗前后患者腹胀、纳食、排气、排便等主要症状的变化 治疗前 2 组患者在腹胀、纳食、排气、排便等主要症状间无统计学意义,具有可比性,治疗后 2 组症状均较前改善。而对 2 组治疗前后的差值进行比较,发现观察组患者腹胀、纳食与排气的改善优

于对照组,对排便的改善较之对照组有一定增加趋势,但无统计学意义,见表 4。

表 3 治疗前后患者体重、腹围与尿量差值的组间比较

组别	例数	症状差值, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)		
		体重/kg	腹围/cm	尿量/mL
对照组	40	3.5(2.63,5.38)	7(4.00,8.88)	550(228,700)
观察组	39	5.5(4.00,6.38)	9(6.63,12.0)	800(600,1000)
<i>Z</i>		-2.933	-2.978	-4.267
<i>P</i>		0.003	0.003	0.000

注:体重差值 = 治疗前 - 治疗后;腹围差值 = 治疗前 - 治疗后;尿量差值 = 治疗后 - 治疗前。秩和检验——Kruskal Wallis Test。

表 4 患者主要症状前后差值组间比较

组别	例数	症状差值, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)			
		腹胀	纳食	排气	排便
对照组	40	1(1,1)	1(1,1)	1(1,1)	1(1,1)
观察组	39	2(1,2)	2(1,2)	1.5(1,2)	1(0.25,2)
<i>Z</i>		-3.681	-2.926	-3.259	-1.53
<i>P</i>		0.000	0.003	0.001	0.126

注:秩和检验——Kruskal Wallis Test。

2.3 患者综合疗效的比较 根据 B 超、症状与体征等综合疗效判断,观察组与对照组相比均体现出一定优势,但无统计学意义。将 I / II 级有效率作为显效率,观察组优于对照组(*P* < 0.05)。2 组住院天数无统计学意义。见表 5。

2.4 治疗前后患者血清肝肾功能与电解质的变化 治疗前,试验组与对照组比较,患者血清 TBiL、白蛋白浓度、ALT 活性、肌酐、血钾和血钠均无统计学意义,基线一致。治疗后 2 组血清 TBiL、ALT 活性、肌酐、血钾和血钠无统计学意义,血清白蛋白浓度均提高。比较 2 组患者治疗前后血清 TBiL、白蛋白浓度、ALT 活性、肌酐、血钾和血钠的差值可以发现,2 组对血清肝肾功能、电解质的影响无统计学意义。

3 讨论

肝硬化难治性腹水,系指在限钠基础上利尿药用量达最大时,仍无利尿、体重减轻;或虽未达最大剂量但出现临床并发症;或不耐受利尿药的不良反应;或治疗性放腹水后很快复发。临床治疗颇为棘手,虽有反复治疗性腹穿放液、腹水浓缩回输治疗、

表 5 患者综合疗效比较

组别	入组(例)	完成(例)	脱落	综合疗效(例)				I/II级有效率	R 值	住院天数
				I 级	II 级	III 级	无效			
对照组	40	40	0	0	10	22	8	25.0%	0.3625	14.3±5.5
观察组	40	39	1	3	18	15	3	52.5%*	0.5000	14.7±5.7

注: * $P < 0.05$, 与对照组比较。Ridit 分析。

经颈静脉肝内门-体分流术、肝移植等方法^[8],以及自动低流泵系统^[9],但是均需要较高的技术条件或费用昂贵,较难推广。新近出现的利尿剂如托伐普坦为血管加压素 2 型受体拮抗剂,具有排水不排钠的特点,特别适合肝硬化腹水伴低钠血症者患者,曾被业界寄予厚望,但是发现该药可能导致严重肝损害的不良反^[10],2013 年 4 月美国 FDA 删除了该药的“肝硬化”适应证。因此,肝硬化难治性腹水仍是目前临床治疗的一大难题,需要积极探索综合有效的治疗方法。

中医药治疗肝硬化腹水源远流长,具有独特经验。汤药内服多采用辨证论治,根据不同的证型处以相应的方药。然而,通过临床流行病学调查与文献资料分析发现肝硬化腹水多表现为本虚标实、气虚血瘀^[11],该气虚血瘀病机贯彻肝硬化腹水之始终,为肝硬化腹水的基本证型。此外,不同的阶段与不同的患者个体之差异,主要存在 4 种证型^[12]:肝郁气滞、湿热蕴结、肝肾阴虚及脾肾阳虚。这些认识,已经成为共识性意见^[13]。

药物敷脐是中医学独具特色的外治法之一,早在春秋战国《五十二病方》中即有关于肚脐贴药的记载。单独外用药物敷脐或与内服药物配合使用治疗鼓胀可取得较好疗效,目前中药外敷治疗肝硬化腹水依然是临床行之有效的常用方法之一^[14]。中药敷脐的理论基础在于经络学说,脐乃神厥穴,又名“气会”,属任脉,通过经络沟通内外,网络全身,在经络气血运行与脏腑功能调节中起重要作用。药物通过影响神阙穴,而疏通经脉,推动气血运行,调节脏腑功能。此外,脐部皮肤的表皮角质层菲薄、皮下无脂肪组织,而周围有丰富的血管分支,该特点利于药物的透皮吸收。而肝硬化门脉压力增高,侧枝循环形成与开放,其中之一即腹壁静脉与肝脏下腔静脉间形成通道,这种病理生理变化更有利于敷脐药物通过该侧枝循环进入血液,达到病所,从而发挥整体治疗作用。经过多年探索,我们发明中药凝胶膏剂——消胀贴膏,敷脐治疗肝硬化腹水取得良好的辅助效果,可以促进排气、减轻腹胀与腹水量^[15]。

本研究将中药外敷起效迅速与内服作用持久的特点相结合,针对肝硬化难治性腹水患者,在常规西

药治疗的基础上,加载中药内服与外敷,以期探索建立中医为主、中西医结合的临床方案。临床观察结果表明,对照组与观察组患者之间基线资料一致,对 2 组治疗前后的体重、腹围与尿量差值进行比较,发现观察组优于对照组,说明中医辨证论治,结合口服复方汤药、外服消胀贴膏,可增加患者尿量,促进腹水消退。腹胀、纳食、排气、排便等主要症状前后差值的组间比较,结果表明观察组对腹胀、纳食及排气等主要症状的改善优于常规西药治疗。将 I/II 级有效率作为显效率,观察组疗效明显优于常规治疗组。治疗前后 2 组患者血清 ALT 活性、TBiL、肌酐、血钾与血钠无统计学意义,血清白蛋白浓度提高;比较 2 组患者治疗前后肝肾功能及水电解质的差值可以发现,2 组无统计学意义,说明在短期的治疗过程中,观察组促进腹水消退的主要机制并不在于改善肝肾功能。我们注意到,观察组患者出现排气增多、腹胀减轻、纳食增加等胃肠动力增加反应,继而尿量增加、腹围与腹重减少,腹水减少,而胃肠动力异常与肝硬化腹水密切相关,调节胃肠动力可能是中药内服外敷促进肝硬化腹水减退的主要作用机制之一。

总之,病证结合中药内服与消胀贴膏脐部外敷可较常规西药治疗提高肝硬化难治性腹水的临床疗效,值得进一步研究与推广。

参考文献

[1] Runyon B. AASLD Practice Guideline: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis [J]. Update 2012, Hepatology, 2013.

[2] Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, ed. Schiff's Diseases of the Liver [M]. 11th ed. West Sussex, Wiley-Blackwell, 2012;393-419.

[3] 刘成海,邢枫.肝硬化腹水的中西医结合治疗现状[J].临床肝胆病杂志,2013,29(4):253-256.

[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝病杂志,2000,8(6):324-329.

[5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2010,53(3):397-417.

[6] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M].北京:中国中医药出版社,2008:95-97.

[7] 中国中西医结合学会消化病专业委员会.肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合杂志,2011,31(9):1171-1174.

[8] Singhal S, Baikati KK, Jabbour II, et al. Management of refractory ascites [J]. Am J Ther, 2012, 19(2):121-132.

- [9] Bellot P, Welker MW, Soriano G, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study[J]. J Hepatol, 2013, 58(5): 922–927.
- [10] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. NEJM, 2012, 367: 2407–2418.
- [11] 张琴, 刘平, 章浩伟, 等. 900 例肝炎后肝硬化中医证候判别模式的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8): 694–697.
- [12] 闫秀川, 刘成海. 肝硬化腹水的中医证型分析[J]. 中国中医基

础医学杂志, 2008, 14(1): 49–50.

- [13] 刘成海, 邢枫, 闫秀川. 肝硬化腹水. 见: 中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分请核对[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [14] 潘传芳, 张雅丽, 蔡俊萍, 等. 肝硬化腹水的敷脐疗法[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(2): 126–128.
- [15] Xing F, Tan Y, Yan GJ, et al. Effects of Chinese herbal cataplasm Xiaozhang Tie on cirrhotic ascites[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139: 343–349.

(2014-12-26 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 168 页)

型中, 茵陈蒿汤干预治疗后基因表达得到了不同程度的修复。前期研究表明在 DMN 模型中, 茵陈蒿汤有效调控了肝细胞凋亡基因^[6], 而在 CCl₄ 模型中, 茵陈蒿汤却没有明显疗效, 而且基因分析显示茵陈蒿汤不仅没有对模型中变化的上下调基因进行有效调控, 反而促进了酪氨酸激酶受体(在肿瘤血管生成中发挥关键作用)等肿瘤相关基因的上调^[6]。验证了“方证相关时, 方剂对机体基因的调控遵循‘无差错修复’原则”的假说。茵陈蒿汤抑制 DMN 诱导大鼠肝纤维化形成的作用机制是非常复杂的, 从目前的研究结果分析看, 这种机制的形成可通调控 KCs 活化来抑制肝脏炎症反应、肝星状细胞活化、肝细胞凋亡、肝窦内皮损伤, 同时可能参与调控 MAPK 通路来抑制肝细胞凋亡, 从而达到抗肝纤维化的作用。

当然, 中医复方的成分及作用机制非常复杂, 其具体调控机制、反馈调节如何进行及与其他信号通路是否有联系等问题, 尚待进一步探讨。

参考文献

- [1] 孙明瑜, 谢鸣. 试论证候与复方的研究思路[J]. 中国医药学报, 2002, 17(4): 196–198.
- [2] Cheng Liu, Mingyu Sun, Xiaofeng Yan, et al. Inhibition of hepatic stellate cells activation following the administration of Yin-chen-hao decoction to dimethylnitrosamine treated rats[J]. Hepatology Research, 2008, 38: 919–929.
- [3] Cheng Liu, Mingyu Sun, Lei Wang, et al. Effects of Yinchenhao Tang and related decoctions on DMN-induced cirrhosis/fibrosis in rats[J]. Chin Med, 2008, 3: 1–9.
- [4] 边艳琴, 曹红燕, 董姝, 等. 茵陈蒿汤与甘露消毒丹对 DMN 诱导肝纤维化大鼠模型的方证比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1396–1401.
- [5] 边艳琴, 宁冰冰, 曹红燕, 等. 经典退黄三方抗二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的方证比较研究[J]. 中西医结合学报, 2012(12): 1405–1412.
- [6] 孙明瑜, 王磊, 慕永平, 等. 茵陈蒿汤对 DMN 与 CCl₄ 诱导的肝硬化大鼠模型凋亡基因影响的比较研究[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(4): 423–434.
- [7] 边艳琴, 刘平, 章李军, 等. 茵陈蒿汤和茵陈四逆汤抗二甲基亚硝

胺诱导的大鼠肝纤维化的方证比较研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(8): 68–71.

- [8] Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(2): 281–290.
- [9] Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease[J]. World Gastroenterol, 2006, 12: 7413–7420.
- [10] Cheng Liu, Qing Tao, Mingyu Sun, et al. Kupffer cells are associated with apoptosis, inflammation and fibrotic effects in hepatic fibrosis in rats[J]. Lab Invest, 2010, 90(12): 1805–1816.
- [11] Ala-Kokko L, Pihlajaniemi T, Myers J C, et al. Gene expression of type I, III and IV collagens in hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine in the rat[J]. Biochem J, 1987, 244(1): 75–79.
- [12] Jamall I S, Finelli V N, Que Hee S S. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues[J]. Anal Biochem, 1981, 112(1): 70–75.
- [13] Goerdts S, Polot O, Schledzewski K, et al. Alternative versus classical activation of macrophages[J]. Pathobiology, 1999, 67(5–6): 222.
- [14] Erwei Song, Nengtai Ouyang, Markus Horbelt, et al. Influence activities of human fibroblasts[J]. Cellular Immunology, 2000, 204: 19.
- [15] Stanculea N, Grigoras A, Avadanei R, et al. Relationship between Kupffer cells, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis B and C[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2013, 117(4): 880–889.
- [16] Benyon B E, Redale JP. Is liver fibrosis reversible[J]. Gut, 2000, 46(4): B443–446.
- [17] Benyon RC, Arthur M JP. Mechanisms of hepatic fibrosis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1998, 27(1): B75–85.
- [18] Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism[J]. Hepatology, 2005, 41(5): 1074–1084.
- [19] Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases[J]. Science, 2002, 298: 1911–1912.
- [20] Sharma GD, He J, Bazan HE. p38 and ERK1/2 coordinate cellular migration and proliferation in epithelial wound healing: evidence of cross-talk activation between MAP kinase cascades[J]. J Biol Chem, 2003, 278: 21989–21997.
- [21] Tsubaki M, Matsuoka H, Yamamoto C, et al. The protein kinase C inhibitor, H7, inhibits tumor cell invasion and metastasis in mouse melanoma via suppression of ERK1/2[J]. Clin Exp Metastasis, 2007, 24: 431–438.
- [22] Enomoto N, Yamashina S, Schemmer P, et al. Estriol sensitizes rat Kupffer cells via gut-derived endotoxin[J]. Am J Physiol, 1999, 277(3pt1): G671–677.

(2014-12-26 收稿 责任编辑: 洪志强)