

临床实验

DOI:10. 16305/j. 1007-1334. 2016. 08. 012

基于“伏邪”说的肝复安治疗慢性乙型病毒性肝炎患者铁代谢异常临床观察

张菁¹, 崔剑巍¹, 成伟忠¹, 刘霖¹, 陈菊英¹, 阴鹏鸽¹, 陆敏¹, 严福华², 朱乃懿², 林瑞敏², 屠红³

1. 上海市徐汇区大华医院中医肝病科(上海 200237); 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科(上海 200025); 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所癌基因及相关基因国家重点实验室(上海 200032)

【摘要】目的 观察基于“伏邪”说的肝复安治疗慢性乙型病毒性肝炎(简称慢乙肝)患者铁代谢异常的临床疗效。**方法** 将 102 例铁代谢异常相关性肝病(慢乙肝及肝硬化)患者分为治疗组(48 例)与对照组(54 例)。治疗组予中药“肝复安”辨证治疗,对照组予西医常规药物(抗病毒、保肝药)治疗。两组疗程均为 36 个月,观察肝脏铁质沉积疗效,比较血清铁代谢指标、肝功能、病毒及相关免疫指标等的变化情况。**结果** ①组间肝脏铁沉积疗效比较,第 24 个月、第 36 个月差异均有统计学意义,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。②组间治疗后比较,血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)浓度及异常率差异有统计学意义,治疗组较对照组降低程度更显著、指标异常率更低($P < 0.05$)。组间治疗后比较,转铁蛋白(TRF)浓度及异常率差异有统计学意义,治疗组较对照组升高程度更显著、指标异常率更低($P < 0.05$)。③组间治疗后比较,治疗组丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平较对照组降低更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。乙肝表面抗原(HBsAg)浓度差异有统计学意义,治疗组较对照组降低程度更显著($P < 0.05$)。CD3⁺水平及异常率差异有统计学意义,治疗组较对照组升高程度更显著、指标异常率更低($P < 0.05$)。CD4⁺/CD8⁺异常率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论 基于“伏邪”说的肝复安治疗慢乙肝患者铁代谢异常,能有效纠正铁代谢异常,恢复免疫功能,抑制病毒复制,减轻肝脏损伤。

【关键词】 慢性乙型病毒性肝炎;肝脏铁过载;伏邪;肝复安

Clinical observation of the effects of “Ganfu decoction” on the iron metabolism dysregulation in chronic viral hepatitis B patients based on Fuxie theory

ZHANG Jing¹, CUI Jian-wei¹, CHENG Wei-zhong¹, LIU Lin¹, CHEN Ju-ying¹, YIN Peng-ge¹, LU Min¹, YAN Fu-hua², ZHU Nai-yi², LIN Rui-min², TU Hong³

1. Hepatic Department of TCM, Dahua Hospital of Xuhui District, Shanghai, 200237; 2. Department of Radiology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200025; 3. State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Research Institute, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200032

Abstract: Objective To observe the clinical effects of the “Ganfu” decoction on the iron metabolism dysregulation in chronic viral hepatitis B patients based on Fuxie theory. **Methods** 102 HBV-infected patients(chronic hepatitis and liver cirrhosis) with abnormal iron metabolism were divided into the treatment group ($n=48$) treated with “Ganfu” decoction, and control group ($n=54$) treated with conventional drugs(antivirus, hepatoprotectants), with a course of 36 months. The degree of iron deposition on liver, serum markers of iron metabolism, liver function, HBV level, immune cell counts and abnormal ratio were measured and compared. **Results** ①There was significant difference in hepatic iron deposition between the treatment group and control group on the 24th and 36th month ($P < 0.05$), and the treatment group was more effective. ②There were significant differences in concentration and abnormal ratio of SF, SI and TRF between the treatment and control group after 36 months ($P < 0.05$). Compared with the control group, the degree of the SI, SF reduction in the treatment group was more significant and the abnormal rate was lower. ③There were significant differences in ALT, HBsAg, CD3⁺ and abnormal ratio of CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ between the treatment and control group after treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was more effective. **Conclusion** “Ganfu” decoction based on Fuxie theory could renormalize the iron metabolism dysregulation effectively, recover the immune function, depress the virus replication, and alleviate the liver injury.

Keywords: chronic hepatitis B; liver iron overload; Fuxie; Ganfu

[基金项目] 上海市卫生局中医药事业发展三年行动计划重大项目(ZYSNXD-CC-ZDYJ022); 上海市科委科研计划项目(1340190290A)

[作者简介] 张菁,女,主任医师,主要从事肝炎、肝硬化、肝癌三病联动的中医防治及科研工作

[通讯作者] 严福华,主任医师,教授,博士生导师;

E-mail: yfh11655@rjh.com.cn.

屠红,研究员,博士生导师; E-mail: tuhong@shsci.org

慢性乙型病毒性肝炎(简称慢乙肝)的诊治是极赋挑战性的世界难题,多种因素对肝脏病变的持续性发展起作用,其中肝脏铁负荷越来越引起医学界的重视^[1-2]。而从铁过载方向研究慢性肝病的临床试验,国内开展较少。目前针对慢乙肝伴铁过载患者,临床多采用放血、铁螯合剂等降低循环铁量的方法,其有效性和安全性尚需更多观察证实^[3]。中医学对铁代谢异常

相关性肝病的治疗尚未见报道。因而,我科近年来针对本病提出“伏邪”学说,并创中药复方肝复安治之,取得良效。本研究以血清铁标志物和磁共振(MRI)多回波磁敏感成像技术为诊断标准及主要疗效指标,观察中药肝复安治疗本病的临床疗效,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 慢乙肝的诊断参照“乙型病毒性肝炎诊断标准(2008)”^[4];慢乙肝后肝硬化的诊断参照《乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理》^[5]中的标准。

参照《上海市中医病证诊疗常规》^[6]中的相关标准,入组受试者或为肝肾阴虚证,或为脾肾阳虚证。

1.1.2 纳入标准 ①符合上述疾病诊断标准;②经MRI检测存在肝铁沉积和(或)存在血清铁代谢异常(判定标准:血清铁蛋白显著升高 $\geq 300\text{ }\mu\text{mol/L}$,伴或

表 1 两组一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	铁代谢异常(血清铁蛋白升高/肝脏铁沉积)(例)			原发病(例)	
			+/-	-/+	+/+	慢乙肝	肝硬化
治疗组($n=48$)	40/8	52.10 $\pm$ 13.30	27	15	6	17	31
对照组($n=54$)	47/7	52.40 $\pm$ 12.70	37	12	5	20	34

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 予西医常规药物治疗,包括抗病毒(核苷类)药物及保肝西药(甘草酸二胺胶囊、当飞利肝宁、五酯胶囊等)治疗。以3个月为1个疗程,连续用药12个疗程(总疗程3年)。

1.3.2 治疗组 以中药“肝复安”辨证治疗。肝复安基本方:柴胡、当归、生地黄、槟榔、草果、厚朴、黄芪、熟附片、炙麻黄、鹿角片、鳖甲、炙龟甲等。肝肾阴虚型以基本方配伍左归丸药味(即肝复安I号方)治疗,脾肾阳虚型以基本方配伍桂附地黄丸药味(肝复安II号方)治疗。中药水煎,每日1剂,早晚分服。以3个月为1个疗程,连续用药12个疗程(总疗程3年)。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 肝脏铁质沉积情况 治疗前及疗程中每12个月,利用磁敏感结合磁共振多回波成像技术,运用GE 3.0T Magnetom Symphony 型磁共振扫描仪(GE sigma HDxt, Milwaukee, WI, USA),进行IDEAL-QUANT(IQ)和ESWAN成像,利用GE adw4.5工作站functool IDEAL-Q软件和functool ESWAN软件分析所得数据,确定感兴趣区域(region of interest, ROI),选取右半肝2个扫描层面,取右半肝较大ROI 2个及每层面3~4个较小ROI(小ROI像素面积 100 mm^2 ,2个层面共6~8个小ROI),大ROI选取与小ROI相同层面,手动勾画该层面右半肝所得,测量得到R2*(横向弛豫率)值,取平均值判断肝脏铁质沉积程度,R2*值越高表明

不伴有血清铁升高及转铁蛋白的下降);③年龄25~85岁,性别不限;④入组患者均充分了解并接受试验治疗方案和随访要求,并签署知情同意书;⑤本试验通过上海市徐汇区大华医院伦理委员会审查并批准。

1.1.3 排除标准 ①合并非酒精性脂肪性肝病、药物性肝病、遗传性血色病、色素沉着病、地中海贫血者;②妇女经期失血、严重嗜酒($>60\text{ g/d}$)、接受反复输血治疗、合并丙型肝炎病毒感染及存在MRI检查禁忌症等者。

1.2 一般资料 102例病例均为2009年1月至2012年3月上海市徐汇区大华医院肝科门诊及病房收治的铁代谢异常相关性肝病(慢乙肝及肝硬化)患者。按照患者对治疗方案的自愿选择,分为治疗组(48例)和对照组(54例)。两组患者性别、年龄、原发病分类及铁代谢异常情况等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

肝脏铁质沉积程度越严重。进而,根据肝脏铁质沉积情况,判定临床疗效。有效:经MRI检测肝脏铁质沉积完全消失或部分消失;无效:肝脏铁质沉积无明显改变。

1.4.2 血清学相关指标 治疗前后,检测受试者血清学铁代谢指标,包括血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白(TRF)的水平;检测受试者血清肝功能、病毒及免疫相关指标,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、HBV血清标志物(HBsAg、HBeAg等)、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、T淋巴细胞亚群(CD4^+ 、 CD8^+ 、 CD3^+)等的水平。

1.5 统计学方法 本试验数据采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数的比较用独立样本 t 检验,治疗前后均数的比较用配对样本 t 检验;率的比较用 χ^2 检验,部分采用Fisher精确概率检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 铁代谢紊乱疗效

2.1.1 肝脏铁沉积疗效比较 治疗前,治疗组、对照组中存在肝脏铁沉积者分别有21例、17例。治疗后第12、24、36个月,治疗组有效率分别为4.8%、71.4%及100%,对照组有效率分别为0%、5.9%及23.5%;组间肝脏铁沉积疗效比较,第24个月、第36个月均差异有统计学意义,治疗组优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表 2 两组肝脏铁沉积疗效比较[例(%)]

组别		有效	无效
治疗组 (n=21)	第 12 个月	1(4.8)	20(95.2)
	第 24 个月	15(71.4)	6(28.6)
	第 36 个月	21(100.0)	0(0.0)
对照组 (n=17)	第 12 个月	0(0.0)	17(100.0)
	第 24 个月	1(5.9)	16(94.1)
	第 36 个月	4(23.5)	13(76.5)

2.1.2 血清铁代谢指标变化情况 治疗前,治疗组、对照组存在血清铁蛋白(SF)浓度异常升高者分别有 33 例、42 例。治疗前后组内比较,治疗组 SF 浓度及异常率差异有统计学意义($P<0.05$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后比较,SF 浓度及异常率差异有统计学意义,治疗组较对照组降低程度更显著、指标异常率更低($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清铁代谢指标变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别			SF(μg/L)	SI(μmol/L)	TRF(g/L)
治疗组 (n=48)	治疗前	平均浓度	296.81±153.98	28.00±8.90	2.26±0.41
		异常率[例,(%)]	33(68.75)	28(58.33)	24(50.00)
	治疗后	平均浓度	223.39±164.49 ^{*#}	25.20±9.30 ^{*#}	2.41±0.36 ^{*#}
		异常率[例,(%)]	8(16.67) ^{*#}	10(20.83) ^{*#}	6(12.50) ^{*#}
对照组 (n=54)	治疗前	平均浓度	305.12±159.56	28.10±7.80	2.28±0.55
		异常率[例,(%)]	42(77.78)	34(62.96)	28(51.85)
	治疗后	平均浓度	299.40±266.33	27.00±4.50	2.29±0.23
		异常率[例,(%)]	29(53.70)	23(42.59)	17(31.48)

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。正常参考值:SF 10~280 μg/L,SI 11~27 μmol/L, TRF 2~3.6 g/L

2.2 肝功能、病毒及免疫相关指标变化情况 治疗前后组内比较,两组在 ALT 水平和异常率方面的差异均有统计学意义($P<0.05$)。组间比较,治疗组 ALT 水平较对照组降低更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

在病毒相关指标方面,治疗前后组内比较,两组在 HBsAg 浓度、HBV-DNA 载量和 HBV-DNA 异常率方面的差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗组 HBeAg 异常率的差异也有统计学意义($P<0.05$)。组间治疗后比较,治疗组 HBsAg 浓度较对照组降低程度更显著

表 4 两组肝功能及病毒相关指标变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别			ALT(U/L)	HBsAg(lg U/ml)	HBV-DNA(lg U/ml)	HBeAg(U/ml)
治疗组 (n=48)	治疗前	平均水平	102.33±33.55	2.94±0.93	5.48±1.71	90.62±141.45
		异常/阳性率[例,(%)]	45(93.8)	48(100)	41(85.40)	29(60.4)
	治疗后	平均水平	65.92±39.56 ^{*#}	2.79±0.95 ^{*#}	4.07±1.48 [*]	86.41±124.78
		异常/阳性率[例,(%)]	13(27.10) [*]	44(91.70)	28(58.30) [*]	18(37.5) [*]
对照组 (n=54)	治疗前	平均水平	135.52±16.25	2.92±0.66	4.67±1.82	82.78±141.48
		异常/阳性率[例,(%)]	43(79.6)	54(100)	40(74.1)	30(55.6)
	治疗后	平均水平	92.54±55.01 [*]	3.84±1.55 [*]	4.26±1.88 [*]	79.59±119.68
		异常/阳性率[例,(%)]	20(37) [*]	54(100)	32(59.3) [*]	24(44.4)

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

治疗前,治疗组、对照组存在血清铁(SI)浓度异常升高者分别有 28 例、34 例。治疗前后组内比较,治疗组 SI 浓度及异常率差异有统计学意义($P<0.05$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后比较,SI 浓度及异常率差异有统计学意义,治疗组较对照组降低程度更显著、指标异常率更低($P<0.05$)。见表 3。

治疗前,治疗组、对照组存在转铁蛋白(TRF)浓度异常降低者分别有 24 例、28 例。治疗前后组内比较,治疗组 TRF 浓度及异常率差异有统计学意义($P<0.05$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后比较,TRF 浓度及异常率差异有统计学意义,治疗组较对照组升高程度更显著、指标异常率更低($P<0.05$)。见表 3。

($P<0.05$),而 HBsAg 异常率、HBV-DNA 载量和异常率、HBeAg 异常率等差异则无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

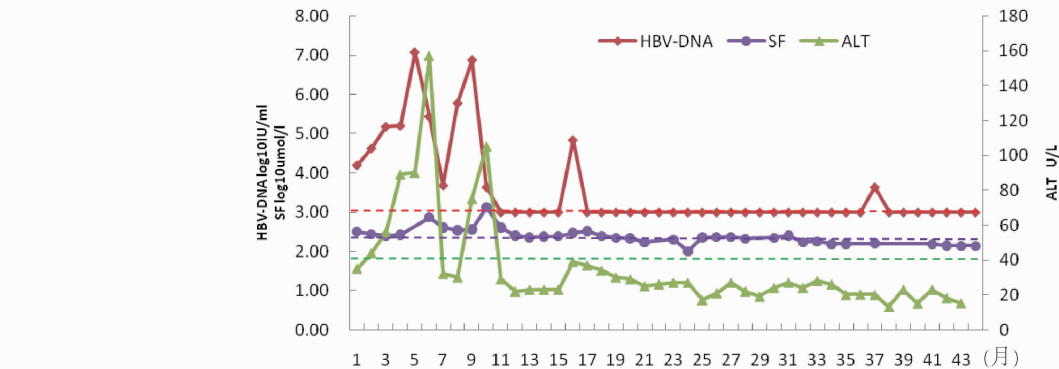
在免疫指标方面,治疗前后组内比较,治疗组 CD3⁺水平及异常率、CD4⁺/CD8⁺异常率差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组未有统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后比较,CD3⁺水平及异常率差异有统计学意义,治疗组较对照组升高程度更显著、指标异常率更低($P<0.05$);CD4⁺/CD8⁺异常率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组免疫相关指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

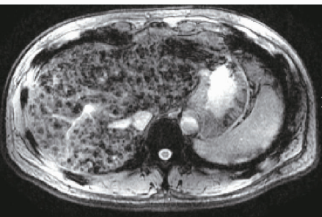
组别			CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组 (n=48)	治疗前	平均水平	56.05 ± 9.24	—
		异常率(例,%)	33(68.8)	36(75)
	治疗后	平均水平	63.89 ± 10.43 ^{*#}	—
		异常率(例,%)	8(16.7) ^{*#}	6(12.5) ^{*#}
对照组 (n=54)	治疗前	平均水平	53.76 ± 11.3	—
		异常率(例,%)	37(68.5)	41(75.9)
	治疗后	平均水平	55.79 ± 11.79	—
		异常率(例,%)	36(66.7)	40(74.1)

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

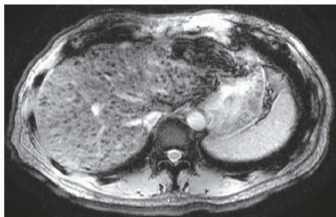
注:陈某,男,52岁,诊断为慢乙肝后肝硬化



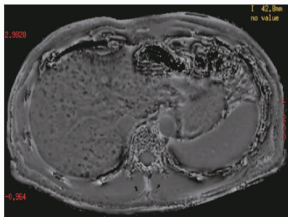
A.典型病例HBV-DNA、ALT和SF水平的动态变化图



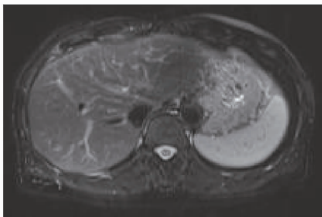
治疗前 (R2* = 83.23)



第12月 (R2* = 75.58)



第24月 (R2* = 61.31)



第36月 (R2* = 27.37)

B.磁共振图像及R2*值

3 讨论

3.1 铁过载与肝脏损害 铁蛋白是人体最重要的铁源,也是血浆的正常成分。血清铁蛋白水平与血清铁浓度都是肝脏铁过载的重要指标。肝脏是铁过载损伤的主要靶器官,也是合成转铁蛋白的场所。转铁蛋白能够及时运转肝细胞内的铁,减轻铁负荷和肝细胞损伤^[7]。肝脏炎症反应可使铁蛋白合成明显增加,转铁蛋白的合成与分泌减少^[8],从而造成铁过载,产生自由基,破坏肝细胞器(主要是溶酶体膜),最终造成肝细胞死亡,而肝细胞的死亡又会进一步加重铁过载,形成恶性循环,加速肝纤维化和肝硬化的进展。打破这一恶性循环的关键是在有效抗病毒的同时,改善肝细胞代谢,从而纠正铁过载。此外,国外相关文献报道,含有大量铁的肝细胞容易被 HBV 感染,并且铁还有利于病毒的复制和释放^[9]。另有相关文献报道,通过肝活检法测定肝铁浓度,发现慢乙肝患者多数合并轻度到中

2.3 治疗组典型病例生化指标与影像学动态分析 中药干预后,患者的病毒载量(HBV-DNA)、肝功能(ALT)及血清铁蛋白(SF)水平在数月内出现一过性升高或大幅度波动,但这些指标通常在 12 个月内逐步恢复正常,并维持较长时间。MRI 监测显示,患者肝脏铁质沉积在药后第 12 个月时开始出现好转,铁沉积的形态从颗粒状向粉末状转变,至肝脏铁质沉积基本消失,这一过程通常需要 24 ~ 36 个月的时间。具体见图 A、B。

度的肝铁过剩^[10]。本课题组在试验前期展开大样本量(350 例)的 HBV 感染者铁过载的筛查,结果显示上海地区慢乙肝患者的肝脏铁过载现象较为普遍(38.3%, 134/350),其中肝铁沉积者占 29.1%,高于国外报道的 25.4%^[11]。同时前期筛查表明,在肝炎、肝硬化、肝癌的发展过程中,铁过载有逐步递增的趋势,提示铁与肝炎病毒之间可能存在协同促进肝病进展的作用,也可能是抗病毒治疗失败的原因之一。因此,铁过载可以作为有效阻断慢乙肝临床进展的治疗靶点。

临床上改善铁过载的关键是清除病毒。乙型肝炎的感染是一个长期的过程,共价闭合环状 DNA (covalently closed circle DNA, cccDNA) 一旦在细胞核形成,即具有高度稳定性,可持续增殖子代病毒而不受细胞分裂影响,清除 cccDNA 最终还需依靠免疫调控^[12-13],才能实现肝细胞的自身更新。西药核苷(酸)类药物虽可暂时改善细胞对病毒的免疫应答^[14-16],但

无直接的免疫调控作用^[17]。因此,本课题组瞄准当今临床肝病治疗领域的难点,立足中医疗法,重视对铁代谢异常危险因素的有效防控,以求建立较为成熟的中西医结合治疗模式。

3.2 慢乙肝与伏邪 慢乙肝可归属于中医学“瘟疫”范畴,其病机特征为瘟疫秽浊盘踞膜原,正邪交争,结成“巢穴”,伺机而作。伏邪的理论源于《黄帝内经》“冬伤于寒,春必病温”之意;《温疫论》首次将“伏”与“邪”联用,意为感受邪气、即时不发,伏藏于内,逾时而发;“如鸟栖巢,如兽藏穴……及其发也,邪毒渐张”(《温疫论》)^[18]。慢乙肝的发病与伏邪致病十分相似,病毒侵入人体后,必须到达合适的部位并累积一定的数量及毒力,才足以发病;同时,机体免疫失调更易演变为慢性感染,持续损伤肝脏,此与先天之禀赋、遗传父母之伏毒或后天脏腑失调有关。中医学视人体为一个小天地,追求“天人相应”^[19]“致中和”^[20],而气血阴阳为了适应伏邪,固有的均衡状态被打破,正虚邪陷,从而使肝血少则肝叶硬。

3.3 遣方用药 慢乙肝病程缠绵,患者肝脏中始终存在着伏邪盘踞的“巢穴”,此为病毒复制的“窝点”。故遣方用药需标本兼顾、先后有序,尽早截断扭转、降低伏邪之潜能。本课题组依据患者个体特质,自创“肝复安”Ⅰ、Ⅱ方辨证治疗本病,其集阳和汤、一贯煎、三甲散于一方,同时酌加地龙、土鳖虫、白僵蚕等虫类搜剔之品,力专效宏,引药力直达“巢穴”,松透病根。全方熔攻补于一炉,以和阳解凝、滋肾柔肝、搜邪通络三法并进,以期改造患者失调的内环境,铲除病毒复制的根基,在乙肝病毒生命周期的前期阶段阻断其合成复制过程,遏制其生机。

3.4 结果讨论 磁共振多回波技术是当前公认的非创伤性技术中诊断肝脏铁沉积最为敏感和可靠的方法^[21]。传统采用的肝穿刺仅代表穿刺点的含铁状况,不能全面反映肝脏的铁质分布。MRI 不仅能定量评估肝铁含量,又可反复多次动态监测,故可客观真实地反映铁沉积的变化情况。本研究中应用 MRI 多回波磁敏感成像技术检测,治疗组 21 例肝铁沉积患者治疗前 R2* 成像验证均为中重度肝铁质沉积(R2* 值为 50~200),治疗后显示 R2* 值明显降低(20~60),且有 14 例(66.67%)影像学判断肝铁沉积全部消失,与对照组差异显著($P < 0.05$);同时,36 个月的较长疗程还提示中药“肝复安”能够改善或消除肝内铁质沉积,但需经过一段较为持久的干预过程。

血清 ALT 升高是反映肝脏炎症损害的重要指标,治疗组药后有 72.9% 的患者 ALT 恢复正常,与对照组差异显著($P < 0.05$),表明中药“肝复安”有助于减轻

肝细胞的炎症损伤,可能与其抗病毒作用有关。试验结果还显示,治疗组患者的特异性免疫功能障碍明显得到改善,其 CD3⁺ T 淋巴细胞的绝对数量得到显著提升,CD4⁺/CD8⁺ 趋于动态平衡,打破了对病毒抗原的免疫耐受,推进了 HBV-DNA 的持久阴转,提高了 HBeAg 的血清转换率,使 HBsAg 载量得到抑制且稳步下降,与对照组差异显著($P < 0.05$)。

此外,本试验还选取典型病例评价其铁代谢及系列指标的动态变化谱形,从而印证中医治疗的价值,为阻断肝病慢性化提供了一条新途径。引人关注的是,本研究 3 年内未经中药干预者肝癌累计发生率为 13.00% (7/54),而中药干预组(治疗组)则为 4.20% (2/48),可见“肝复安”对肝癌癌前状态的防治也有一定意义,具体机制尚待后期试验的深入探究。

需要提出的是,出于伦理学与依从性的考虑,本研究尚存在试验设计上的不足,比如以患者对治疗方案的意愿选择来分组,而未采用随机对照分组的方法,这会加大统计结果中选择性偏移的可能性,从而影响结果的准确性与普遍性。此类问题会在后续试验中进一步完善与优化。

综上,本研究结果表明,第 24 个月、第 36 个月肝脏铁沉积疗效比较,治疗组均优于对照组($P < 0.05$)。同时,在血清铁代谢指标(SF、SI、TRF)、肝功能指标(ALT)、病毒(HBsAg)及相关免疫指标(CD3⁺ T 淋巴细胞,CD4⁺/CD8⁺)的改善方面,治疗组亦优于对照组($P < 0.05$)。本观察结果提示,基于“伏邪”说的“肝复安”治疗慢乙肝患者铁代谢异常,能有效纠正铁代谢异常,恢复免疫功能,抑制病毒复制,减轻肝脏损伤,从而延缓或阻断肝病的慢性化进程。

参考文献:

- [1] Haresh M, David EK. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S61-S71.
- [2] Franchini M, Targher G, Capra F, et al. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection[J]. Hepatol Int, 2008, 2(3): 335-340.
- [3] Chrobot A, Chrobot AM, Szaflarska-Szczepanik A. Assessment of iron metabolism in children with chronic hepatitis B-prognostic factor in interferon alpha therapy[J]. Med Sci Monit, 2001, 8(4): 269-273.
- [4] 中华人民共和国卫生部传染病标准专业委员会. WS 299-2008 卫生行业标准“乙型病毒性肝炎诊断标准(2008)”[S]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 1-2.
- [5] 科技部十二五重大专项联合课题组. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(2): 77-84.
- [6] 上海市卫生局. 上海市中医病证诊疗常规[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 2005.

正。诸药标本兼治,共奏祛痰定痫、熄风止痉、活血化痰之功效。现代药理研究结果显示,天南星抗惊厥、镇静镇痛作用明显^[9],半夏镇静催眠^[10];石菖蒲水溶性部分和 α -细辛醚能有效减少戊四唑点燃大鼠癫痫发作次数,升高癫痫大鼠神经肽 Y 含量而发挥抗癫痫作用^[11];川芎的主要有效成分川芎嗪(TMP)能有效透过血脑屏障,保护神经元,抑制突触重建的形成来减少痫性放电,从而控制癫痫发作^[12]。

本观察结果显示,在常规抗癫痫治疗的基础上,祛痰定痫汤治疗难治性癫痫,能减少癫痫的发作频率及改善脑电图。

参考文献:

- [1] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures [J]. *Epilepsia*, 1981, 22 (4): 489-501.
- [2] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes [J]. *Epilepsia*, 1989, 30 (4): 389-399.
- [3] 吴逊,沈鼎烈. 难治性癫痫[J]. 中华神经科杂志,1998,31(1):4.

- [4] 吴洵昫,洪真京,吴逊. 多中心双盲、随机、安慰剂对照评价左乙拉西坦添加治疗难治性癫痫部分性癫痫发作的疗效及安全性[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40 (3): 151.
- [5] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 214-215.
- [6] 朱孔利,谢莉莉,刘辉. 灵芝多糖对癫痫大鼠大脑皮质和海马 MAPK14、CaN 和 GSH-Px 表达的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2015, 29 (5): 65-68.
- [7] Salgado PC, Souza EA. Quality of life in epilepsy and perception of seizures control[J]. *Arg Neuropsiquiatr*, 2001, 59 (3-A): 537-540.
- [8] 姚奇志,邓楚欣. 从“伏气学说”探讨特发性癫痫的病因病机及辨证治疗[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49 (12): 26-28.
- [9] 韩进庭. 天南星药理作用与临床应用研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2010, 26 (16): 2487-2488.
- [10] 姚军强. 半夏的药理作用及其临床配伍运用[J]. *中医研究*, 2013, 6 (2): 3-5.
- [11] 林双峰,邹衍衍,李小兵. 石菖蒲不同部位对戊四唑点燃大鼠药效学研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 (9): 158-161.
- [12] 喻小红,张临洪,张端莲. 川芎嗪对青霉素致病大鼠神经元内神经细胞黏附分子-140 表达的作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30 (8): 665-668.

编辑:肖元春

收稿日期:2016-03-10

(上接第 42 页)

- [7] 曹治寰. 乙型肝炎损伤中铁代谢异常的研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2001, 2 (9): 37-39.
- [8] Blumberg BS. Serum ferritin as predictor of host response to hepatitis virus infection [J]. *Science*, 1983, 220 (4595): 423-425.
- [9] Piperno A, Vergani A. Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutation [J]. *Hepatology*, 1998, 28 (4): 1105-1109.
- [10] Lv W, Yan F, Zeng M, *et al.* Value of abdominal susceptibility weighted magnetic resonance imaging for quantitative assessment of hepatic iron deposition in patients with chronic hepatitis B: comparison with serum iron markers[J]. *JIMR*, 2012, 40 (3): 1005-1015.
- [11] Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, *et al.* Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (7): 1750-1758.
- [12] Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, *et al.* Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2010, 58 (4): 267-272.
- [13] Jurrien GP, Reijnders MD, Harry LA, *et al.* Relapse of Chronic Hepatitis B After Discontinuation of Nucleos (t) ide Analogs: Is the Glass Half Full or Half Empty? [J]. *Hepatology*, 2013, 58 (6): 1885-1887.

- [14] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, *et al.* Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (3): 886-893.
- [15] Marinos G, Naoumov NV, Williams R. Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 1996, 24 (5): 991-995.
- [16] Zhang JY, Song CH, Shi F, *et al.* Decreased ratio of Treg cells to TH17 cells correlates with HBV DNA suppression in chronic hepatitis B patients undergoing entecavir treatment [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (11): e13869.
- [17] Bertoletti A, Ferrar C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B Virus infections: towards restoration of immune control of viral infection[J]. *Gut*, 2012, 61 (12): 1754-1764.
- [18] 吴有性. 温疫论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 65.
- [19] 黎重. 道德经全解[M]. 北京: 中央编译出版, 2011: 93.
- [20] 王国轩. 大学中庸[M]. 上海: 中华书局, 2011: 44.
- [21] 郝丽, 刘爱连. 肝脏铁负荷的 MRI 定量研究进展[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2012, 2 (12): 874-876.

编辑:黄博韬

收稿日期:2016-02-18