

清热利湿和疏肝健脾法对慢性乙型肝炎患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的影响

邱 梅 周大桥 周小舟 郑晓璞 高 辉 漆艳平 徐文军 郑颖俊 饶伟良 徐韶敏

摘要 目的:观察清热利湿和疏肝健脾法对慢性乙型肝炎患者血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响。方法:选择慢性乙型肝炎患者湿热中阻型 108 例,随机分为两组。对照组 54 例,采用一般对症治疗和静脉滴注甘利欣、门冬氨酸钾镁、肝安等;治疗组 54 例,在对照组治疗的基础上加用清热利湿和疏肝健脾的中药。观察治疗后两组肝功能、血清 IL-6、IL-8、TNF- α 的变化。结果:治疗组治疗后 IL-6、IL-8、TNF- α 水平明显下降,与治疗前比较,差异有显著性($P < 0.01$),肝功能改善与对照组比较,差异也有显著性($P < 0.01$)。结论:清热利湿、疏肝健脾法能够改善慢性乙型肝炎活动度,降低血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平。

关键词 慢性乙型肝炎 清热利湿 疏肝健脾 IL-6 IL-8 TNF- α

Effect of Chinese Herbal Medicine for Clearing-Heat Removing-Dampness Soothing-Gan and Invigorating-Pi on Serum Interleukin-6, Interleukin-8, and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Hepatitis B QIU Mei, ZHOU Da-qiao, ZHOU Xiao-zhou, et al *Special Clinics of TCM Hepatology, Shenzhen, Guangdong (518033)*

Objective: To observe the effect of Chinese herbal medicine (CHM) for clearing-Heat removing-Dampness soothing-Gan and invigorating-Pi on serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with hepatitis B. **Methods:** One hundred and eight patients with chronic hepatitis B of Dampness-Heat Stagnance type were randomly divided into two groups, 54 in each group. Both groups were treated with general symptomatic treatment and intravenous dripping of Ganlixin, potassium magnesium aspartate and Gan an, etc. and CHM was given additionally to the treated group. The changes of liver function, serum IL-6, IL-8 and TNF- α after treatment were observed. **Results:** Levels of IL-6, IL-8 and TNF- α lowered significantly in the treated group after treatment, as compared with those before treatment, the difference was significant ($P < 0.01$). The improvement of liver function in the treated group was better than that in the control group, $P < 0.01$. **Conclusion:** To lower the levels of serum IL-6, IL-8 and TNF- α is possibly one of the mechanisms of CHM for clearing-Heat removing-Dampness soothing-Gan and invigorating-Pi in improving the activity of chronic hepatitis B.

Key words chronic hepatitis B, clearing-Heat removing-Dampness, soothing-Gan and invigorating-Pi, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- α

为进一步探讨清热利湿、疏肝健脾法改善慢性乙型肝炎炎症活动度的机制,我们采用该法治疗慢性乙型肝炎患者 54 例,并检测其治疗前后肝功能、血清 IL-6、IL-8、TNF- α 的变化情况,现报告如下。

资料与方法

1 病例来源 所选病例均为 2000 年 10 月—2001 年 10 月在深圳市中医院住院的患者共 108 例,诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病学会肝病分会

于 2000 年 9 月修订的病毒性肝炎防治方案中慢性乙型肝炎的标准^[1],排除其他病毒性肝炎和合并免疫性疾病的患者。采用随机数字表法随机分为治疗组和对照组各 54 例,其中治疗组男性 47 例,女性 7 例,年龄 16~60 岁,平均 (36.8 ± 13.4) 岁,病程平均 (8.5 ± 4.3) 年,病情轻度者 4 例,中度者 42 例,重度者 8 例;对照组男性 47 例,女性 7 例,年龄 18~64 岁,平均 (37.5 ± 12.3) 岁,病程平均 (8.7 ± 4.5) 年,病情轻度者 3 例,中度者 45 例,重度者 6 例。经统计学处理两组在性别、年龄、病程、病情等方面比较差异无显著性,具有可比性。

2 中医辨证分型 参照全国中医药学会内科肝病专业委员会 1991 年 12 月天津会议制定的病毒性肝炎中医辨证分型标准^[2],均符合湿热中阻的辨证标准。症见:胁胀脘闷,恶心厌油腻,纳呆,身目发黄而色泽鲜明,尿黄,口粘口苦,口渴欲饮或饮而不多,大便粘滞秽臭或先干后溏,肢体困重,倦怠乏力,舌苔黄腻,脉弦数或弦滑数。

3 治疗方法 对照组给予一般对症治疗和静脉滴注甘利欣(由连云港正大天晴制药公司生产,生产批号为 02042)、门冬氨酸钾镁(由杭州民生药业公司生产,生产批号为 0112143)、肝安(由广东彼迪药业公司生产,生产批号为 20020107)等;治疗组在对照组的基础上加用清热利湿、疏肝健脾的中药,主要药物有:茵陈、栀子、大黄、茯苓、赤芍、车前草、郁金、虎杖、厚朴、砂仁、枳壳等,水煎服,每天 1 剂,30 天为 1 个疗程。

4 观察指标及检测方法 采用美国 XT-1000 型自动生化分析仪检测血清谷丙转氨酶(ALT)、血清谷草转氨酶(AST)、血清总胆红素(TB)、同时用酶联免疫双夹心(ELISA)法检测血清 IL-6、IL-8、TNF- α ,试剂盒由北京邦定泰克生物公司提供,严格按试剂盒说明由专人操作。

5 统计学方法 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学处理采用 SPSS10.0 统计学软件进行分析。

结 果

1 疗效判断标准 临床症状消失或明显改善、体征消失或减轻、肝功能、血清 IL-6、IL-8、TNF- α 正常为显效;临床症状好转、体征不变、肝功能异常、血清 IL-6、IL-8、TNF- α 指标较治疗前下降 50% 以上为有效;达不到上述标准,病情恶化者为无效。

2 两组疗效比较 治疗组 54 例,显效 35 例(64.8%),有效 14 例(25.9%),无效 5 例(9.3%),总有效率为 90.7%;对照组 54 例,显效 10 例(18.5%),有效 35 例(64.8%),无效 9 例(16.7%),总有效率为 83.3%。两组显效率和总有效率比较差异有显著性($P < 0.05$)。

3 两组治疗前后肝功能变化情况比较 见表 1。两组治疗前后比较差异均有显著性($P < 0.01$),两组

表 1 两组患者治疗前后肝功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μ mol/L)
治疗 54	治前	242.38 $\pm$ 58.58	175.85 $\pm$ 87.06	76.68 $\pm$ 24.64
	治后	67.53 $\pm$ 16.53 * Δ	43.50 $\pm$ 11.94 * Δ	32.06 $\pm$ 13.82 * Δ
对照 54	治前	223.27 $\pm$ 45.94	168.49 $\pm$ 87.15	73.93 $\pm$ 43.25
	治后	75.90 $\pm$ 14.27 *	52.10 $\pm$ 14.39 *	46.42 $\pm$ 16.01 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

治疗后比较差异亦有显著性($P < 0.05$)。

4 两组患者治疗前后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 变化情况 见表 2。两组治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均明显下降($P < 0.01$),但两组治疗后比较差异无显著性($P > 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 变化情况比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-8	IL-6
治疗 54	治前	184.24 $\pm$ 62.37	482.66 $\pm$ 110.09	128.41 $\pm$ 43.21
	治后	52.60 $\pm$ 21.31 *	223.23 $\pm$ 86.11 *	42.31 $\pm$ 20.45 *
对照 54	治前	189.70 $\pm$ 53.41	464.12 $\pm$ 92.31	124.64 $\pm$ 54.61
	治后	57.71 $\pm$ 24.84 *	254.12 $\pm$ 71.16 *	50.61 $\pm$ 32.14 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

讨 论

TNF- α 主要由单核巨噬细胞,也可由 B 细胞对病毒应答而产生,为含 157 个氨基酸的 17KDa 多肽,在慢性乙型肝炎肝组织中有明显的表达,TNF- α 主要位于肝细胞胞浆中,可增强多种粘附分子的表达,从而引起炎症和细胞毒效应,但 TNF- α 的毒性不是直接作用,而是与其刺激机体产生一系列的炎症细胞因子(IL-1、IL-2R、IL-6、IL-8)的瀑布效应有关^[3]。IL-8 是一种小分子量活性多肽,有较强的趋化激活中性粒细胞的作用,可由枯否氏细胞产生,又可刺激枯否氏细胞释放一系列介质,导致肝细胞损伤^[4],在慢性肝病患者中一方面是病毒感染和病毒复制的直接刺激作用,另一方面是由于 TNF- α 的分泌增加,刺激单核巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等,使其分泌增多^[5],IL-6 在体内可由 T 细胞(TH2)、单核巨噬细胞、B 细胞等多种细胞产生,参予肝细胞的炎症反应。

从中医学角度分析,慢性乙型肝炎多因素体正气不足,湿热毒邪入侵,郁遏肝胆,困阻中焦,日久损伤脏腑气血,导致正虚邪实,迁延不愈,发为本病。根据不同的疾病阶段分为湿热中阻型、肝郁脾虚型、瘀血阻络型、脾肾阳虚型等证型,本研究的湿热中阻型血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平明显升高,给予清热利湿、疏肝健脾法治疗后,血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平明显下降,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.01$),但与对照组治疗后比较差异无显著性($P > 0.05$);而对肝功能的改善,治疗前后及与对照组比较,差异有显著性(均 $P < 0.05$),说明清热利湿、疏肝健脾法对肝脏炎症活动度的改善是明显的,也能明显降低血清 IL-6、IL-8、TNF- α 的水平,但是否通过降低血清 IL-6、IL-8、TNF- α 的水平来改善肝脏的炎症活动度,有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000;8(6):324—329.
- 2 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准. 中医杂志 1992;33(5):39.
- 3 骆抗先主编. 乙型肝炎基础和临床. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2001:161—162.

- 4 Abdulhamid AW, Bandar AK, Syed R. Interleukin-8 and granulocyte macrophage colony stimulating factor secretion in hepatocellular carcinoma and viral chronic active hepatitis. Chin Immunol Immunopathil 1995;74(3):231—234.
- 5 罗清逢, 高孝慈, 龙 尧, 等. 慢性肝病患者血清 TNF- α 、IL-8 和血浆选择素水平检测及其意义. 临床内科杂志 2001;3(18):117—119.

(收稿:2001-12-26 修回:2002-06-28)

中医药治疗银屑病关节炎的疗效观察

陆 燕 纪 伟

1994—2001 年,笔者以火把花根片口服与清开灵注射液静脉滴注联合治疗银屑病关节炎(PA)32 例,取得一定疗效,现将结果分析报告如下。

临床资料 32 例 PA 患者均为我院住院患者,其中男 20 例,女 12 例;年龄 21~66 岁,平均(41.0 $\pm$ 13.1)岁;皮疹病程 0.5 个月~25 年,平均(9.59 $\pm$ 7.34)年;关节炎病程 3 个月~9 年,平均(4.29 $\pm$ 4.04)年;皮疹和关节炎之间间隔时间从同时发生到相隔 24 年,平均(7.5 $\pm$ 6.2)年,32 例患者中皮疹先发 21 例,关节炎先发 8 例,皮疹和关节炎同时发生 3 例,22 例患者有指甲病变。纳入病例标准:参照文献 PA 分类标准(Mou JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55—78):(1)至少有 1 个关节炎并持续 3 个月以上;(2)至少有银屑病皮损和(或)20 个以上顶针样凹陷的指(趾)甲或甲剥离;(3)血清 IgM 型 RF 阴性(滴度 $<1:80$)。所选病例目前均未用氨甲蝶呤(MTX)、柳氮磺胺吡啶(SASP)、环孢素 A(CSA)、雷公藤和昆明山海棠,或曾用 MTX、SASP,因疗效欠佳而停药者。

治疗方法 采用火把花根片(由重庆市中药研究院制药厂生产)口服,每次 3~4 片(主要成分:火把花根,每片 0.18g),每日 3 次,6 周为 1 个疗程;清开灵注射液(山西太行药业股份有限公司生产)40ml 加入 5% 或 10% 葡萄糖注射液 500ml 中静脉滴注,每日 1 次,2 周为 1 个疗程。均治疗 1 个疗程。

治疗前与治疗结束后分别测定下列指标:(1)关节疼痛程度:0 级:无痛;1 级:轻度痛,可耐受,不影响睡眠;2 级:中度痛,常影响睡眠;3 级:重度痛,日夜持续难忍。(2)肿胀关节数。(3)压痛关节数:有压痛或活动痛的关节总数。(4)皮疹情况。(5)血常规,血沉(ESR),C 反应蛋白(CRP),免疫球蛋白,谷丙转氨酶(ALT)。

统计学处理方法:采用 t 检验。

结 果

1 疗效判断标准 显效:关节炎症消退,疼痛消失,功能恢复,关节外表现消失。有效:关节炎消退,关节外表现(如发热,指端血管炎,末梢神经炎和银屑病)基本好转,可遗留关节痛和局限性银屑病。无效:关节症状及关节外表现略有或没有改善。

2 疗效 32 例 PA 患者,显效 10 例(31.25%),有效 16 例(50.0%),无效 6 例(18.75%),总有效率为 81.25%。

3 治疗前后主要症状、体征及实验室指标的变化 见表 1。治疗后关节疼痛程度,肿胀关节数,压痛关节数较治疗前均有明显改善($P<0.05$);治疗后血沉、C 反应蛋白、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)较治疗前均明显降低($P<0.05$)。

4 不良反应 有 1 例发生一过性白细胞减少,2 例谷丙转氨酶轻度升高,停药后全部恢复正常,未见明显的胃肠道症状及闭经等不良反应。

表 1 32 例 PA 患者治疗前后主要症状、体征及实验室指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

	关节疼痛 程度(级)	肿胀关节 数(个)	压痛关节 数(个)	血沉 (mm/h)	C 反应蛋白 (mg/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
治疗前	2.48 $\pm$ 0.05	9.43 $\pm$ 0.70	11.73 $\pm$ 0.60	65.07 $\pm$ 3.39	67.31 $\pm$ 14.42	19.66 $\pm$ 4.15	3.35 $\pm$ 1.38	2.19 $\pm$ 1.09
治疗后	1.26 $\pm$ 0.05*	4.72 $\pm$ 0.51*	6.92 $\pm$ 0.04*	37.05 $\pm$ 6.35*	32.78 $\pm$ 4.33*	16.10 $\pm$ 2.44*	2.44 $\pm$ 1.35*	1.86 $\pm$ 1.04*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

讨 论 银屑病关节炎发病机制目前尚不明确,认为遗传、免疫和环境是参与发病的重要因素。本病属中医学的“痹证”范畴,究其发病机制多考虑为血热风盛,外走肌肤,则出现皮疹、瘙痒;湿热蕴毒,阻滞筋脉关节,不通则痛,则出现关节肿痛,所以治疗从清热凉血、祛风除湿、化瘀解毒着手。火把花根又名掉毛草、六方藤,具有祛风除湿、活血散瘀、消肿止痛之功效。据现代药理研究,火把花根具有抗炎、镇痛、抑制病理性免

疫反应的作用。本研究观察了 32 例患者亦说明火把花根对关节炎和银屑病有较好疗效。清开灵注射液由北京中医药大学研制,该药系在清代《温病条辨》“安宫牛黄丸”基础上制成的复方制剂,主要成分为牛黄、水牛角、珍珠母、黄芩、栀子、金银花、板蓝根等中药,具有清热解毒、凉血消肿、祛风化湿、活血通络等功能,与银屑病关节炎的治疗大法相符。本研究运用火把花根片口服,清开灵注射液静脉滴注治疗 PA,疗效较为满意,其作用机制及药理作用尚有待进一步研究探讨。

江苏省中医院风湿免疫科(南京 210029)

(收稿:2002-04-28 修回:2002-07-18)