

- ma endothelin in patients with psoriasis. *Chin J Dermatol* 1997; 30(2):96—98.
- 7 李冠勇, 刘华昌. 银屑病辨证分型与血浆内皮素水平的关系. *中国中西医结合杂志* 1996;16(11):663.
- Li GY, Liu HC. The relation between TCM syndromes and the levels of plasma endothelins of psoriasis. *Chin J Integr Tradit West Med* 1996;16(11):663.
- 8 王 奇, 陈云波, 梁伟雄, 等. 血瘀证兔模型血管内皮细胞内分泌功能变化及血府逐瘀汤作用的影响. *中国中医基础医学杂志* 1998;4(6):31—34.
- Wang Q, Chen YB, Liang WX, et al. A study on endocrine function of the vascular endothelial cells of Xueyu-Syndrome model in rabbits and effects of Xuefu Zhuyu decoction. *Chin J Basic Med TCM* 1998;4(6):31—34.
- 9 刘晓明, 孙秀坤, 齐 欣, 等. 20 种中药灌胃对小鼠上皮细胞增殖和表皮细胞分化及血浆内皮素 1 的影响. *中华皮肤科杂志* 2001;34(4):282—283.
- Liu XM, Sun XK, Qi X, et al. The influence of epithelial cells proliferation, epidermic cell differentiation and plasma endothelins of mice by filling stomach with 20 kinds of the traditional Chinese medicine. *Chin J Dermatol* 2001;34(4):282—283.
- (收稿:2005-01-25 修回:2005-03-25)

正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白血症的近期疗效观察

杨大国 李知玉 邓 欣 李晓良 聂 广 何 清

摘要 目的 观察中药正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白(AFP)患者的临床疗效,并探讨其疗效机理。**方法** 64 例肝硬化伴高 AFP 患者,随机分为正肝方治疗组和对照组。对照组给予常规西药综合治疗,正肝方治疗组在常规西药综合治疗基础上,加用中药正肝方,每天 1 剂,每天 2 次口服,疗程 6 个月。观察两组患者治疗前后肝功能(ALT、GGT、TBIL、ALB)、AFP 值、CD₄、CD₄/CD₈ 值及肝脏影像学检查情况,比较各组治疗效果。**结果** 正肝方能有效降低患者 AFP 水平($P < 0.01$),升高患者 CD₄、CD₄/CD₈ 值($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 正肝方能有效降低 AFP 水平,其机理可能与提高患者的细胞免疫功能有关。

关键词 肝硬化;肝癌前病变;中医药疗法;正肝方

Observation on Short-term Therapeutic Effect of Zhenggan Recipe in Treating Liver Cirrhosis with Alpha-fetoprotein YANG Da-guo, LI Zhi-yu, DENG Xin, et al *East Lake Hospital of Shenzhen City, Guangdong (518020)*

Abstract Objective To observe the therapeutic effect of Zhenggan Recipe (ZGR) in treating liver cirrhosis with abnormal Alpha-fetoprotein (AFP), and to explore its mechanism. **Methods** Sixty-four patients of liver cirrhosis with abnormal AFP were randomly divided into the treated group and the control group. All the patients received conventional combined Western medicinal treatment. Besides, additional ZGR was given to the patients in the treated group, one dose every day for orally taken in two times, 6 months as a therapeutic course. Changes in liver function (ALT, GGT, TBIL and ALB), AFP, T-lymphocyte subsets (CD₄, CD₄/CD₈) and immunological examination were observed in the two groups before and after treatment to compared the efficacy. **Results** ZGR could effectively lower the AFP level ($P < 0.01$), and improve the levels of CD₄ and CD₄/CD₈ ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** ZGR can effectively lower the level of AFP, its mechanism might be related to the improving of cellular immune function of the patients.

Key words liver cirrhosis; precancerous lesion of liver; traditional Chinese medicinal therapy; Zhenggan Recipe

本研究应用中药正肝方治疗肝硬化合并高甲胎蛋白(AFP)血症患者,观察其对阻断患者肝癌的发生,改

善肝硬化患者预后的影响。

资料与方法

1 诊断标准 按照 2000 年西安全国病毒性肝炎防治方案的诊断标准^[1],所有患者诊断为肝炎肝硬化,且 AFP 高于正常值($\geq 40 \mu\text{g/L}$)。但除外以下情况者:

基金项目:广东省深圳市科技局课题(No. 200304202)
作者单位:广东省深圳市东湖医院(广东 518020)
通讯作者:杨大国, Tel:0755-25601390, E-mail: dhyy@21cn.com

(1)乙型肝炎以外的病毒性肝炎或乙型肝炎重叠有其他肝炎病毒感染者;(2)由血吸虫、酒精中毒、药物等因素引起的肝硬化;(3)有肝性脑病、上消化道出血并发病者;(4)影像学检查有肝脏占位性病变者。

2 临床资料 选择我院 2002 年 4 月—2004 年 6 月就诊的门诊和住院患者 64 例,按就诊或住院时间顺序分为正肝方治疗组和对照组。正肝方治疗组 32 例,男 29 例,女 3 例;年龄 21~70 岁,平均(41.72±10.28)岁;平均病程(10.63±5.67)年;Child-Pugh A 级 25 例,B 级 7 例;血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)均值(112.53±90.18)U/L,γ-谷氨酰转肽酶(GGT)均值(132.31±106.19)U/L,总胆红素(TBIL)均值(59.36±54.39)μmol/L,白蛋白(ALB)均值(36.03±6.10)g/L;甲胎蛋白(AFP)均值(381.54±302.85)μg/L。对照组:男 30 例,女 2 例;年龄 21~70 岁,平均(43.07±9.37)岁;平均病程(11.21±6.49)年;Child-Pugh A 级 24 例,B 级 8 例;ALT(138.20±102.05)U/L,GGT(169.57±162.48)U/L,TBIL(52.87±50.66)μmol/L,ALB(35.28±4.70)g/L;AFP(352.82±278.01)μg/L。两组在性别、年龄、病史、病情及 AFP 比较,差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。

3 治疗方法 对照组给予常规对症支持治疗:维生素 E 丸 100mg,每天 3 次口服,维生素 K₁ 注射液 20mg、肝安注射液 250ml,每天 1 次静脉滴注,疗程 2 周。护肝退黄:门冬氨酸钾镁注射液 30ml、甘利欣注射液 30ml,每天 1 次静脉滴注;或甘利欣 150mg/次,每天 3 次口服,还原型谷光甘肽(古拉定)注射液 1.2g/日静脉滴注,疗程 1 个月。抗肝纤维化:复方鳖甲软肝片 1g,每天 3 次口服,疗程 3 个月。正肝方治疗组:在对照组治疗方法的基础上,加用中药正肝方(黄芪 30g 丹参 30g 鳖甲 15g 女贞子 15g 半枝莲 15g 川芎 10g 枸杞子 15g 白花蛇舌草 30g 组成,生药均购自深圳市药材公司)每天 1 剂,水煎,分 2 次温服。每两周复诊 1 次,疗程 6 个月。

4 观察项目及方法

4.1 观察项目 治疗中每月查 AFP、ALT、GGT、TBIL、ALB,治疗前后 T 淋巴细胞亚群检测,肝

脏 B 超(或 CT)检查,并记录主要症状、体征改变情况。治疗 6 个月后比较两组疗效。

4.2 检测方法 ALT、GGT 活性检测用动态比色法,TBIL 测定用钒酸盐氧化法,ALB 测定用溴甲酚绿比色法,采用 OLYMPUS 公司试剂盒,于 OLYMPUS AU2700 型全自动生化分析仪测定。AFP 用放射免疫法,采用北京科美东雅生物技术有限公司生产¹²⁵I-甲胎蛋白放射免疫分析药盒,于 SN-697 全自动双探头放射免疫 γ 计数器测定。T 淋巴细胞检测所用三色荧光标记单克隆抗体 CD₄-FTTC/CD₈-PE/CD3-PC5 和 OptiLyse C 免洗红细胞裂解液购自法国 Immunotech 公司,采用美国 Beckman Coulter 公司的 Coulter Epics XL 流式细胞仪进行检测。

5 统计学方法 采用 SPSS 软件包,行 t 检验、 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 参照文献^[2]标准,(1)显效:症状消失,AFP 降至正常($<40\mu\text{g/L}$)且连续 3 次检测均在正常值范围,肝功能稳定好转,影像学检查未发现占位性病变;(2)有效:症状消失或好转,AFP 降至正常值 2 倍以内,肝功能稳定者;(3)无效:未达到以上标准者。

2 两组疗效比较 正肝方组 32 例,显效 26 例,有效 3 例,无效 3 例,有效率 90.6%;对照组 32 例,显效 9 例,有效 5 例,无效 18 例,有效率 43.8%。两组有效率比较,差异有显著性($P<0.01$),正肝方组疗效优于对照组。

3 两组治疗前后肝功能主要指标比较 见表 1。正肝方组治疗后 ALT、TBIL 较治疗前明显降低,ALB 明显升高,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组虽治疗后 ALT 和 TBIL 均有所下降,但与治疗前比较,差异无显著性。治疗后两组的肝功能比较差异无显著性($P>0.05$)。

4 两组治疗前后 T 淋巴细胞比较 见表 2。正肝方组治疗后 CD₄、CD₄/CD₈ 均明显升高,与治疗前比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而对照组

表 1 两组治疗前后 ALT、GGT、ALB、TBIL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT (U/L)	GGT (U/L)	ALB (g/L)	TBIL (μmol/L)
正肝方	32	治前	112.53±90.18	132.31±106.19	36.03±6.10	59.36±54.39
		治后	34.90±18.61**	115.63±73.14	41.93±3.05**	25.33±12.04*
对照	32	治前	138.20±102.05	169.57±162.48	35.28±4.70	52.87±50.66
		治后	50.17±35.36*	136.28±59.02	40.15±4.16*	40.55±78.81

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

无明显变化。治疗后两组相比,正肝方组 CD₄、CD₄/CD₈ 水平均明显高于对于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

5 两组治疗前后 AFP 值比较 见表 3。正肝方组经过治疗后,AFP 值均明显下降,与治疗前比较,差异有显著性 ($P < 0.01$);对照组治疗 6 个月与治疗前比较差异有显著性 ($P < 0.05$);两组治疗后 3、6 个月比较,正肝方组 AFP 值明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

6 两组治疗前后肝脏影像学(占位)情况 正肝方组治疗过程中及治疗后监测影像学,均未发现肝脏占位性病变,而对照组有 2 例患者在治疗过程中行 CT 检查,发现有占位性病变。

表 2 两组治疗前后 CD₄、CD₈ 及 CD₄/CD₈ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
正肝方	32	治疗前	24.43±7.58	30.83±6.17	0.80±0.41
		治疗后	36.05±4.36**△△	25.01±4.32*△	1.45±0.25*△
对照	32	治疗前	22.91±3.72	28.71±4.75	0.80±0.26
		治疗后	24.13±4.02	29.52±5.36	0.82±0.34

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

讨 论

肝硬化后甲胎蛋白升高是由于肝细胞受损、坏死继而增生的过程中,因肝脏结构的改变,血液罐流与营养供应短缺,以致某些再生肝组织分化为癌细胞所致。殷正丰^[3]等对肝硬化患者 AFP 含量进行 18 个月~7 年的动态观察,结果表明 AFP 在较高浓度 ($>60\mu\text{g/L}$) 反复波动的人群中,肝癌发生率(46%)明显高于其他肝硬化人群。另有报道指出:AFP 低滴度升高患者随访肝癌发生率为 12.99%~62.06%,肝癌发生时间为 4~17 个月^[4]。因此,肝硬化伴高 AFP 血症被认为是肝癌前病变阶段。

中医认为肝癌前病变乃湿热、疫毒等侵入人体,病久则邪势未衰,正气已伤,瘀毒内盛积而变生。正气已伤,肝脾不调,瘀毒互结为其主要病机^[5]。正肝方由丹参、炙鳖甲、生黄芪、川芎、女贞子、枸杞子、半枝莲、白花蛇舌草 8 味中药组成。方中炙鳖甲、丹参、川芎为君药,生黄芪、女贞子、枸杞子为臣药,半枝莲、白花蛇舌草为佐药。该方以川芎、丹参活血化瘀,炙鳖甲软坚散

结,生黄芪、女贞子、枸杞子补虚扶正,使活血而无害正之忧,半枝莲、白花蛇舌草清热解毒,祛除毒邪,去除病因,全方共奏活血软坚、益气养阴、清热解毒之功。

本研究发现,用正肝方治疗肝硬化伴高 AFP 血症患者 3 个月时,甲胎蛋白即有明显下降,与对照组比较差异有显著性。用正肝方组治疗前后患者外周血 T 淋巴细胞亚群的观察表明:正肝方能显著升高患者 CD₄ 细胞数量,降低 CD₈ 细胞数量,升高 CD₄/CD₈ 比值。由于机体的免疫状态与肿瘤的发生发展密切相关,其抗肿瘤效应以细胞免疫为主。所以,通过有效提高肝癌前病变患者的细胞免疫功能,达到防治肝癌前病变的作用,可能是正肝方作用的主要机理。

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.中华肝病杂志 2000;8(6):324—329.
Chinese Association Department of Infectious Disease and Parasitic Disease. The project of preventing and treating virus hepatitis. Chin J Hepatol 2000;8(6):324—329.

2 张育轩,危北海.肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案).中国中西医结合杂志 1994;14(4):237—238.
Zhang YX, Wei BH. Standard of clinic diagnosis, syndrome differentiation and assessing curative effect on hepatocirrhosis. Chin J Integr Tradit West Med 1994;14(4):237—238.

3 殷正丰.肝硬化过程中血清甲胎蛋白含量变化与肝癌发生的关系.临床肝胆病杂志 1994;10(2):102.
Yin ZF. The relation between serum AFP and liver cancer during the course of hepatocirrhosis. Chin J Clin Hepatol 1994;10(2):102.

4 林宗广.血清甲胎蛋白低浓度对象的研究现状.中西医结合肝病杂志 1993;3(3):45.
Lin ZG. Actuality about the study on low concentration of serum AFP. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis 1993;3(3):45.

5 叶永安,田德录,赵凤志,等.肝癌前病变发生机理及中药干预作用的研究探讨.中国中医基础医学杂志 2003;9(2):22—24.
Ye YA, Tian DL, Zhao ZF, et al. A study on the mechanism of precancerous lesion of liver and the interference of Chinese traditional medicine. Chin J Basic Med Tradit Chin Med 2003;9(2):22—24.

表 3 两组治疗前后 AFP 值比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFP			
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
正肝方	32	381.54±302.85	212.35±186.44*	84.67±98.73**△	20.54±18.63**△
对照	32	352.82±278.01	257.13±129.58	246.83±196.63	107.26±106.22*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后同期比较,△ $P < 0.01$

(收稿:2004-12-14 修回:2005-07-20)