

· 论著 · 腹部 ·

温肾助阳健脾法联合熊去氧胆酸片对自身免疫性肝病患者免疫指标的影响*

叶晓玲¹ 石 馨^{2,*}

1.无锡市新吴区新瑞医院感染和肝病科(江苏 无锡 214000)

2.九江市第一人民医院肝病科(江西 九江 332000)

【摘要】目的 对温肾助阳健脾法联合熊去氧胆酸片治疗自身免疫性肝病(AILD)的治疗效果分析。方法 选择2021年1月至2023年1月收治AILD患者作为研究对象,共50例。所有病例按入院时床位的奇、偶数随机分组,对照组(n=25)给予熊去氧胆酸片治疗,在上述基础上给予试验组(n=25)温肾助阳健脾法,针对治疗有效率、肝功能[Y-谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)]、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、不良反应对比。结果 试验组治疗有效率高于对照组, $P<0.05$; 治疗后试验组免疫功能指标、肝功能指标低于对照组, $P<0.05$; 两组不良反应率比较无差异, $P>0.05$ 。结论 熊去氧胆酸片与温肾助阳健脾法用药安全性高,能积极改善患者症状、肝功能和免疫球蛋白IgG、IgM。

【关键词】自身免疫性肝病; 温肾助阳健脾法; 熊去氧胆酸片; 免疫球蛋白; 不良反应; 肝功能

【中图分类号】R575

【文献标识码】A

【基金项目】2023年江西省中医药科技计划项目(2023B0193)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.10.028

Effect of Warm Kidney and Yang Spleen Method Combined with Ursodeoxycholic Acid Tablets on Immune Index in Patients with Autoimmune Liver Disease*

YE Xiao-ling¹, SHI Qing^{2,*}

1.Department of Infectious Disease & Hepatology, Wuxi Xinwu District Xinrui Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

2.Department of Hepatology, Jiujiang NO.1 People's Hospital, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To analyze the therapeutic effect of warm kidney, Yang and spleen strengthening method combined with ursodeoxycholic acid tablet in treating autoimmune liver disease (AILD). **Methods** AILD patients were selected from January 2021 to January 2023, with a total of 50 patients. All cases were randomized by odd and even numbers of beds at admission. The control group (n=25) received ursodeoxycholic acid tablets. On the basis of the above, the test group (n=25) gave warm kidney, help Yang and spleen strengthening method, for therapeutic effective, liver function [Y-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)], immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG), the contrast of adverse reactions. **Results** The treatment efficacy rate of the experimental group was higher than that of the control group, with $P<0.05$; post-treatment, the immune function and liver function indicators in the experimental group were lower than those in the control group, with $P<0.05$; there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups, with $P>0.05$. **Conclusion** Ursodeoxycholic acid tablets and warm kidney tablets have high safety, and can actively improve the symptoms, liver function and immunoglobulin IgG and IgM.

Keywords: Autoimmune Liver Disease; Warm Kidney; Help Yang and Spleen Strengthening Method; Ursodeoxycholic Acid Tablets; Immunoglobulin; Adverse Reaction; Liver Function

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)是一类由机体免疫系统对自身肝组织成分发生异常免疫应答所导致的慢性肝脏炎症性疾病,主要包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎及原发性硬化性胆管炎等。其发病机制复杂,涉及遗传易感性、环境因素与免疫调节失衡等多方面相互作用,临床表现隐匿,若未及时干预可进展为肝纤维化甚至肝衰竭^[1-2]。目前关于本病发病机制尚未明确,可能与免疫系统对肝细胞抗原的耐受性丧失有关,进一步发展可导致肝纤维化、肝硬化、肝癌,甚至是肝衰竭^[3-4]。近些年,中医学辨证施治在本病治疗中表现出良好发展前景,中医指出本虚标实为其病机,本虚位阳虚、阴虚或阴阳两虚,标实为痰瘀阻络。临床中多应用熊去氧胆酸对患者进行治疗,主要是一种无毒的亲水性胆酸,其对肝功能作用明显,并

可抑制肝纤维化,但整体效果并不理想^[5-6]。有动物实验研究表明,多种中药对免疫性肝损伤具有保护作用,减少肝组织炎症反应,抑制肝星状细胞活化,从而减轻肝纤维化程度,改善肝功能,说明中医药治疗AILD是有依据的。因此,本文中对患者在熊去氧胆酸片治疗基础上给予温肾助阳健脾法,效果明显,能有效减轻患者疼痛,提高治疗效果,改善肝功能。将2021年1月至2023年1月收治的50例AILD患者作为研究对象,具体情况如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入2021年1月至2023年1月收治的50例AILD患者作为研究对象,本研究经九江市伦理委员会审核通过,患者签署知情同意书。按入院时床位的奇、偶数随机分组,即

【第一作者】叶晓玲,女,副主任医师,主要研究方向:感染和肝病的临床诊治。E-mail: yxl850917@163.com

【通讯作者】石 馨,男,硕士研究生,主要研究方向:中西医结合肝病的基础与临床研究。wangchunyan116@sohu.com

对照组(n=25)、试验组(n=25)，两组一般资料经对比未有差异(P>0.05)。详情见表1。

1.2 诊断标准 西医：实验室指标ALT等异常升高；临床表现出现便潜血、呕吐等表现；自身免疫抗体呈现出阳性；排除乙肝等病毒性肝炎。中医：症见胁痛、乏力、纳差，舌质淡或紫暗，苔白腻，脉沉细或弦滑；证属脾肾阳虚型。所有患者均符合上述诊断标准。

纳入标准：均符合原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、IgG4相关硬化性胆管炎临床或病理学诊断标准^[7]；18~80岁；符合自身免疫性肝病中医诊断，能耐受中药治疗；临床资料完整。排除标准：感染、大量顽固性腹水等终末期并发症；严重的心、肝、肾损害者；治疗中出现熊去氧胆酸严重不良反应者；无法耐受中药治疗，中途中断治疗者。

1.3 方法 对照组给予患者口服武汉普元药业有限责任公司生产熊去氧胆酸片(国药准字为H20123209，规格：0.25g)治疗，每天三次，每次250mg。

试验组在上述基础上给予患者温肾助阳健脾中药，包含附子10g，党参15g，淫羊藿15g，白术15g，菟丝子15g，茯苓10g，肉苁蓉15g，补骨脂10g，山药10g，枸杞20g，薏苡仁10g。此外应根据身体情况适当调整，如：湿重加茵陈、桂枝、金钱草，肝郁加柴胡、郁金、炒麦芽，血瘀加莪术、牡蛎、丹参等。治疗时保持饮食清淡，忌烟酒。

1.4 观察指标 (1)依据临床疗效标准^[8]：经治疗后，症状及基本改善或消失，首月治疗中肝功能ALT/AST改善，以及药物减量至维持量治疗6个月内，降至正常上限及2倍以内，以及治疗12个月内，肝功能已经完全恢复正常，另外，球蛋白IgG、IgM恢复正常，同时CD4、CD8及CD4/CD8水平恢复正常，即代表为完全缓解；部分缓解：指开始治疗的2个月内，症状改善，且伴有50%肝功能改善，IgG与IgM降至正常值1.1倍内，但是高于正常值；另外，相比较治疗前，CD4、CD8升高，但

仍有异常。患者经治疗后，无论症状有无改善，即视为无效；治疗1~2个月肝功能未有改善，或虽有50%改善，但治疗至6个月时无进一步改善，并且治疗两个月，IgG、IgM仍然高于正常值1.1倍以上，另外，CD4、CD8无升高。

(2)每月抽取肘正中静脉血10ml，离心后取上层血清，使用免疫荧光法对患者血清免疫球蛋白M(immune globulin M, IgM)、IgG水平检测。

(3)空腹下抽取静脉血8mL，仪器：TDZ6-WS型离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司生产)保持3500r/min离心5min，取血清经BN II全自动生物化学分析仪(德国西门子)测定肝功能。主要包含Y-谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平。

(4)药物不良反应从患者消化道不良反应(稀便或腹泻、恶心)和过敏反应(荨麻疹、瘙痒)方面评价其安全性。

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0统计分析软件，符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间对比用t检验，计数资料以百分比表示，两组间比较以 χ^2 检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者治疗效果 由表2中统计对比，以试验组有效率高于对照组，P<0.05。

2.2 治疗前后免疫功能指标 由表3中统计对比可知，治疗前未有差异(P>0.05)，治疗后试验组低于对照组，P<0.05。

2.3 治疗前后肝功能指标 对比治疗前患者肝功能指标，未有差异(P>0.05)，治疗后经对比，试验组低于对照组，P<0.05。详情见表4。

2.4 患者不良反应 对比患者不良反应发生率，两组无统计学差异(P>0.05)。见表5。

表1 患者一般资料

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	体质量(kg)	病情分期(%)		合并症(%)		
	男	女				活动期	缓解期	高血压	糖尿病	高血脂
对照组(n=25)	16(64.00)	9(36.00)	49.79±3.15	5.02±0.14	62.74±2.55	14(56.00)	11(44.00)	6(24.00)	8(32.00)	11(44.00)
试验组(n=25)	15(60.00)	10(40.00)	49.67±3.24	5.06±0.21	62.58±2.47	12(48.00)	13(52.00)	6(24.00)	10(40.00)	9(36.00)
χ^2/t	0.084		0.132	0.792	0.225	0.320		0.4222		
P	0.770		0.894	0.432	0.822	0.571		0.809		

表2 患者治疗效果对比[n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	无效	有效率
对照组(n=25)	10	9	6	19(76.00)
试验组(n=25)	18	6	1	24(96.00)
χ^2	4.152			
P	0.001			

表3 患者治疗前后免疫功能指标[g/L]

组别	IgM		IgG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=25)	5.58±1.05	2.84±0.36	30.85±5.48	20.44±5.28
试验组(n=25)	5.69±1.11	1.63±0.25	30.79±5.63	14.79±3.66
t	0.3759	13.803	0.038	11.168
P	0.720	0.001	0.969	0.001

表4 治疗前后肝功能指标[U/L]

组别		GGT	ALP	ALT	AST
对照组(n=25)	治疗前	459.63±110.47	398.26±51.47	219.58±35.48	145.26±29.47
	治疗后	81.44±10.47	89.02±9.11	53.69±6.22	46.88±3.44
	t	17.040	29.581	23.026	16.57
P		0.001	0.001	0.001	0.001
试验组(n=25)	治疗前	459.51±111.54	399.47±50.11	220.47±33.61	146.21±29.88
	治疗后	59.63±10.25	53.47±6.10	37.89±6.77	35.96±3.58
	t	17.850	34.271	26.626	18.317
P		0.001	0.001	0.001	0.001
t治疗前组间比较值		0.003	0.084	0.091	0.113
P治疗前组间比较值		0.996	0.933	0.927	0.910
t治疗后组间比较值		7.442	16.212	8.592	10.997
P治疗后组间比较值		0.001	0.001	0.001	0.001

表5 患者不良反应发生率对比

组别	稀便或腹泻	恶心	荨麻疹	瘙痒	发生率
对照组(n=25)	2	1	1	2	6(24.00)
试验组(n=25)	1	1	2	1	5(20.00)
χ^2	0.116				
P	0.732				

3 讨论

AILD是一种特殊类型肝脏疾病，在中年女性中较为多发，患者中并发肝外自身免疫性疾病的比例较高，临床主要表现为疲劳、黄疸、肝功能异常及免疫球蛋白升高，具有恶变倾向，但是进展相对缓慢^[9]。AILD临床缺乏统一的治疗方案，目前以免疫抑制为主，糖皮质激素联合或单用是首选。英国一项研究指出，该类疾病发病率约为2.8/10万，女性发病率显著高于男性，男女比例约为1:4，且老年群体中发病率呈上升趋势，10年累计全因病死亡率在31.9%^[10]。在早期，对生活影响不显著，但疾病进展至晚期，生活质量差，肝移植作为AILD进展至终末期唯一有效的治疗方式，但是移植费用昂贵，增加了患者家庭的经济负担，最终主动放弃治疗^[11-12]。AILD依据受累细胞进行分类，能分为自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎三种类型，其中以AIH最为常见[13]。而中医学将AILD归属于“胁痛”“黄疸”“积聚”等范畴，《医学心悟》中提出“胁痛者，肝病也”，认为其病因多为情志失调、饮食所伤、劳倦过度及先天禀赋不足，而《金匱翼·胁痛》与《类证治裁》中分别提出“肝郁气滞”与“木郁克土”的病机理论，强调肝失疏泄、脾失健运在疾病发生发展中的核心作用。现代中医临床据此辨证施治，常以疏肝健脾、清热利湿、活血化瘀为法，结合患者体质与证型灵活组方^[14-15]。熊去氧胆酸片是治疗肝胆疾病常用的药物，其作用越来越被临床所重视，药物呈弱碱性，经口服后被动扩散迅速吸收，在肝细胞内与甘氨酸或牛磺酸结合后随胆汁排入小肠，部

分经肠道细菌分解后被重吸收，形成肠肝循环。现代药理研究表明，熊去氧胆酸具有稳定肝细胞膜、促进胆汁分泌、抑制疏水性胆汁酸的细胞毒性及免疫调节作用，可有效改善肝功能指标，延缓疾病进展^[16-18]。即研究中熊去氧胆酸片用于治疗AILD患者，治疗缓解率为76.00%，与对照组相比，显著提高肝功能复常率，降低血清转氨酶及胆红素水平。

因此，需要充分发挥中医药，以中西医结合治疗提高相应诊疗效果。AILD为本虚标实之证，病位在肝，中医学致病求本法、调理脏腑法、调整阴阳法、调整气血法等对该病治疗具有重要意义，故在患者熊去氧胆酸片治疗基础上辅以温肾助阳健脾法联合治疗，治疗有效率为96.00%，相比较对照组高，说明辅以温肾助阳健脾法联合治疗，效果更为明显。有研究表明，疾病发病基础与免疫调节紊乱密切相关，尤以T细胞亚群失衡及自身抗体异常为核心环节，进而造成T细胞介导的肝组织免疫损伤，导致肝细胞凋亡与胆管破坏。而免疫系统在其中发挥着重要作用，且多研究证实，该病患者IgM、IgG水平上升。通过对患者IgM、IgG观察，相较于治疗前明显降低，且试验组降低幅度更为显著，说明经熊去氧胆酸片联合温肾助阳健脾法治疗能有效改善患者机体免疫功能；另通过对肝功能指标观察，GGT、ALP、ALT、AST均较治疗前降低，试验组低于对照组，证实该方案对患者肝功能作用明显。对于安全性，文中通过观察患者是否出现消化道不良反应(稀便或腹泻、恶心)和过敏反应(荨麻疹、瘙痒)，结果显示，患者均出现不良反应，两组并无明显差异，上述有效说明熊去氧胆酸片联合温肾助阳健脾法用药安全性，在增加一味药后并未使不良反应发生风险提高。

综上所述，通过为患者提供熊去氧胆酸片与温肾助阳健脾法治疗效果良好，能有效改善患者症状、肝功能以及免疫球蛋白IgG、IgM，且用药安全。

(参考文献下转第 85 页)

但观察组降低、上升程度低于对照组($P<0.05$)。观察组经观测有更低的腹胀、感染、皮下气肿等并发症发生率($P<0.05$)。提示相较腹腔镜辅助下阴式切除术,运用经腹腔镜子宫肌瘤剔除术,更可对卵巢功能保护,且具一定安全性。分析原因,其价值包括:

(1)保留卵巢组织:经腹腔镜手术可以精确剔除子宫肌瘤,同时尽量保留周围正常的卵巢组织,有利于维持卵巢激素的分泌,保持患者的生理周期和生殖功能^[9-10]。(2)减少手术创伤:经腹腔镜手术采用微创技术,仅需在腹部进行几个小切口或通过阴道操作,相对于传统的开腹手术来说,切口更小、创伤更轻^[11-12]。(3)减少并发症的发生:因手术视野清晰,操作准确,有助于避免误伤周围结构,故术后出血、感染等并发症的发生率相对较低^[13]。

综上所述,按子宫肌瘤予以诊断的患者,依托经腹腔镜技术开展子宫肌瘤剔除术,且可保护卵巢功能,降低并发症率。

参考文献

- [1] 张明.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与经腹子宫肌瘤剔除术对子宫肌瘤的临床效果及安全性分析[J].中国现代药物应用,2023,17(18):60-63.
- [2] 陈丽珍,湛月莲,李普清.腹腔镜辅助下阴式全子宫切除、次全切除术、子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的临床疗效和安全性[J].医学信息,2023,36(18):124-127,139.
- [3] 韩娟娟.经腹子宫肌瘤剔除术与腹腔镜下子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的对比分析[J].现代养生,2023,23(12):885-887.
- [4] 张晓青.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与经腹子宫肌瘤剔除术对子宫肌瘤患者术后妊娠的影响[J].医学信息,2022,35(20):102-104.

- [5] 罗莹,李丽红,张丹.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与传统开腹子宫肌瘤剔除术治疗巨大子宫肌瘤的效果及安全性比较[J].临床医学研究与实践,2022,7(25):76-78.
- [6] 曹晓月,杜丽萍,王勤,等.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术与经腹子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的效果[J].吉林医学,2022,43(7):1954-1956.
- [7] 郭颖.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与经腹子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的临床效果观察[J].中国医疗器械信息,2022,28(2):119-121.
- [8] 饶晓静.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与经阴道子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤患者的效果对比[J].中国医学创新,2021,18(36):31-34.
- [9] 赵娜,李茜,霍竹惠,等.比较腹腔镜下子宫肌瘤剔除术与传统开腹子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的效果[J].云南医药,2021,42(5):451-452.
- [10] 姜苏娟.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与开腹子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的效果观察[J].中国实用医药,2021,16(26):57-59.
- [11] 何永娜,徐霞,朱翠兰.经腹子宫肌瘤剔除术与腹腔镜下子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的临床效果比较[J].实用癌症杂志,2021,36(6):1008-1010.
- [12] 时凤兰.阴式子宫肌瘤剔除术与腹腔镜下子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的临床效果比较[J].中国药物与临床,2021,21(12):2111-2113.
- [13] 关新垒,华彩红,王世进,等.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与传统开腹子宫肌瘤剔除术治疗巨大子宫肌瘤疗效比较[J].新乡医学院学报,2020,37(3):243-245,250.

(收稿日期:2024-06-13)

(校对编辑:韩敏求)

(上接第80页)

参考文献

- [1] 马雄.自身免疫性肝病的诊治:从共识到指南[J].中华肝脏病杂志,2016,24(1):3-4.
- [2] Leem G, Kim BK, Shin EC, et al. Autoimmune hepatic failure following acute hepatitis A is accompanied by inflammatory conversion of regulatory T cells[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(1):100-102.
- [3] Contreras G, Marugan M, Cuervas-Mons V. Autoimmune extrahepatic disorders in patients with autoimmune liver disease. [J]. Transplantation proceedings, 2021, 53(9):2695-2697.
- [4] 姚子昂,赵鑫,吕文良,等.基于数据挖掘探讨吕文良教授治疗自身免疫性肝病的用药规律[J].中国医药导报,2023,20(15):4-11.
- [5] 彭雪莹,李慧,赵美云,等.自身免疫性肝病发病机制的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2023,32(5):588-591,598.
- [6] Chalcev B, Torgashina A, Sokol E, et al. Pos0717 autoimmune liver disease in anticytomegalovirus antibody positive primary Sjogren's syndrome[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2021, 80(Suppl 1):608.2-608.
- [7] 中华医学会风湿病学分会.自身免疫性肝病诊断和治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(8):556-558.
- [8] 李英彬.硫唑嘌呤联合泼尼松对复发性自身免疫性肝病患者肝功能以及免疫功能的影响[J].系统医学,2022,7(3):139-142.
- [9] Jrgensen M H, Cananzi M, Buescher G, et al. Children with autoimmune liver disease have limited access to age-appropriate drug formulations, results from a European survey[J]. Journal of Hepatology, 2022, 77(2):551-553.
- [10] Grønbaek L, Otete H, Ban L, et al. Incidence, prevalence, and mortality of autoimmune hepatitis in England 1997-2015. A population-based cohort study[J]. Liver Int, 2020, 40(7):1634-1644.

- [11] Vigo D, Jones L, Thornicroft G, et al. Burden of mental, neurological, substance use disorders and self-harm in north America: a comparative epidemiology of Canada, Mexico, and the United States[J]. Can J Psychiatry, 2020, 65(2):87-98.
- [12] Biewenga M, Farina Sarasqueta A, Tushuizen ME, et al. The role of complement activation in autoimmune liver disease[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(6):102534.
- [13] 付裕刚,李家诚,郑莹莹,等.近40年中医药干预自身免疫性肝病研究可视化分析[J].中国中医药信息杂志,2022,29(12):58-63.
- [14] 骆巧,李刚.自身免疫性肝病药物治疗研究进展[J].陕西医学杂志,2022,51(10):1318-1321.
- [15] 沈丽贤,李学,李惠文,等.通络软坚胶囊配合熊去氧胆酸对自身免疫性肝病患者肝功能及血清Th17与Treg表达的影响[J].实用医学杂志,2020,36(18):2587-2592.
- [16] 王芳,汪丙柱,吴福婷,等.柴胡疏肝散合真武汤联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝病的效果分析[J].辽宁中医杂志,2022,49(11):131-134.
- [17] Galina P, Alexopoulou E, Mentessidou A, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography in detecting hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis, biliary atresia and other chronic liver diseases[J]. Pediatric Radiology, 2021, 51(8):1358-1368.
- [18] 刘琳,李罗红.不同类型自身免疫性肝病流行病学、肝脏菌群多样性水平及相关危险因素分析[J].四川医学,2023,44(6):593-598.

(收稿日期:2024-07-07)

(校对编辑:姚丽娜)