

探讨复方丹黄方治疗肝胆湿热型胆汁淤积性肝病的潜在作用机制[△]

朱晓迪*, 苏春芝, 孟宪鑫, 周盼盼, 张云凤, 苏飞, 张金丽[#](河北省中医院肝病科, 石家庄 050000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1195-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.009



摘要 目的:探讨复方丹黄方治疗肝胆湿热型胆汁淤积性肝病的疗效,且基于胆汁酸合成、转运及代谢、纤维化、炎症反应及氧化应激方面进一步分析其潜在作用机制。方法:纳入2020年3月至2022年10月该院肝病科收治的肝胆湿热型胆汁淤积性肝病128例进行研究,按随机数字表法分为对照组和观察组,各64例。对照组患者给予西医对症治疗;在对照组基础上,观察组患者辅以复方丹黄方治疗,均治疗4周。比较两组患者的证候积分、肝功能和不良反应状况,且对胆汁酸合成、转运及代谢相关参数、纤维化指标、炎症因子及氧化应激水平的影响进行进一步分析。结果:研究期间,对照组脱落或失访2例,观察组脱落或失访1例。治疗后,两组患者胁肋疼痛、腕腹闷胀、倦怠乏力及皮肤瘙痒证候积分较治疗前降低,且观察组患者低于对照组;两组患者碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶水平较治疗前降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、观察组患者的不良反应发生率分别为8.06%(5/62)、4.76%(3/63),差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者总胆汁酸、成纤维细胞生长因子-19水平较治疗前降低,且观察组患者低于对照组;两组患者Ⅲ型前胶原、透明质酸、层粘连蛋白及Ⅳ型胶原水平较治疗前降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平较治疗前降低,超氧化物歧化酶(SOD)水平则有所升高;相比于对照组,观察组患者IL-6、TNF- α 水平更低,SOD水平更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:肝胆湿热型胆汁淤积性肝病患者在西医对症治疗的基础上应用复方丹黄片可获得确切临床疗效,肝功能得到改善,且不良反应较少。复方丹黄方可在胆汁酸合成、转运及代谢、抗纤维化、抗炎症反应及氧化应激等方面发挥积极作用。

关键词 胆汁淤积性肝病;肝胆湿热型;复方丹黄方;纤维化;氧化应激

Potential Mechanism of Compound Danhuang Formula in the Treatment of Cholestatic Liver Disease of Liver-Gallbladder Dampness-Heat Pattern[△]

ZHU Xiaodi, SU Chunzhi, MENG Xianxin, ZHOU Panpan, ZHANG Yunfeng, SU Fei, ZHANG Jinli (Dept. of Hepatology, Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of compound Danhuang formula in the treatment of cholestatic liver disease of liver-gallbladder dampness-heat pattern, and to further analyze its potential mechanism based on the synthesis, transport and metabolism, fibrosis, inflammation and oxidative stress of bile acid. **METHODS:** Totally 128 patients with cholestatic liver disease of liver-gallbladder dampness-heat pattern admitted into the hepatology department of the hospital from Mar. 2020 to Oct. 2022 were enrolled for study, the patients were divided into control group and observation group via random number table method, with 64 cases in each group. The control group was given Western expectant treatment, the observation group was given compound Danhuang formula based on the control group, both groups were treated for 4 weeks. The syndrome integrals, liver function and incidences of adverse drug reactions were compared between two groups, its effects on related parameters of the synthesis, transport and metabolism, fibrosis, inflammation and oxidative stress of bile acid were further analyzed. **RESULTS:** During research, 2 cases in the control group and 1 case in the observation group were loss to follow-up. After treatment, the syndrome integrals of lateral thorax pain, abdominal distension, fatigue and cutaneous pruritus of both groups were lower than those before treatment, and those of the observation group were lower than the control group; the alkaline phosphatase and glutamyl transpeptidase of both groups were lower than those before treatment, and those of the observation group were lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The

[△] 基金项目:河北省中医药管理局项目(No. 2020066)

* 主治医师。研究方向:中医内科学肝病。E-mail:zhuxiaodi296@126.com

通信作者:副主任医师。研究方向:中西医结合治疗肝胆脾胃疾病。E-mail:zhangjinli916@163.com

incidences of adverse drug reactions of control group and observation group were respectively 8.06% (5/62) and 4.76% (3/63), the difference had no statistical significance ($P>0.05$). After treatment, the total bile acid and fibroblast growth factor-19 of both groups were lower than those before treatment, and those of the observation group were lower than the control group; the III-type procollagen, hyaluronic acid, laminin and IV-type collagen of both groups were lower than those before treatment, and those of the observation group were lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) were lower and the superoxide dismutase (SOD) was higher in both groups than those before treatment, the IL-6 and TNF- α were lower and the SOD was higher in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Patients with cholestatic liver disease of liver-gallbladder dampness-heat pattern can obtain definite efficacy by receiving compound Danhuang formula based on Western expectant treatment, which can improve liver function, with few adverse drug reactions. The compound Danhuang formula can play a positive role in the synthesis, transport and metabolism, anti-fibrosis, anti-inflammatory reaction and oxidative stress of bile acid.

KEYWORDS Cholestatic liver disease; Liver-gallbladder dampness-heat pattern; Compound Danhuang formula; Fibrosis; Oxidative stress

胆汁淤积性肝病是由感染、肝炎等多因素引发胆汁合成、分泌或排泄异常,进而致使胆汁于肝内淤积造成肝胆等器质性损伤的病症^[1]。因诊断标准尚未统一,国内外胆汁淤积性肝病的发病率尚无确切数据,上海一项流行病学研究结果显示,胆汁淤积性肝病发病率为 10.26%,以原发性硬化性胆管炎及原发性胆汁性胆管炎为典型代表^[2]。因病情迁延难愈,持续性肝内胆汁淤积可进一步发展为肝硬化甚至肝衰竭,此时肝移植为主要治疗方法^[3]。因此,对于胆汁淤积性肝病,采取有效方法减轻胆汁淤积症状、保护肝功能具有重要意义。作为增加胆汁分泌类药物的丁二磺酸腺苷蛋氨酸,可作为甲基供体及生理性巯基化合物前体参与机体重要生化反应,前者通过质膜磷脂甲基化作用调节肝脏细胞膜流动性以缓解胆汁淤积,后者依靠转硫基反应促进硫化产物合成发挥解毒效果以保护肝功能^[4]。现有研究结果表明,胆汁淤积性肝病应用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗具有可靠效果^[5]。但于临床应用中发现部分治疗成功的患者可伴有乏力、抑郁等不良反应,且存在少许治疗失败患者^[6]。为扩大胆汁淤积性肝病治疗药物选择,立足胆汁淤积性肝病发病机制探讨切实可行的治疗方案或研发新药为研究热点。以炎症反应及氧化应激角度切入的免疫抑制治疗方案的最佳适应人群、给药方案及治疗时间均尚未明确,存在一定用药风险^[7];基于胆汁酸合成、转运及代谢途径研发的 Cilofexor[法尼醇 X 受体(FXR)激动剂]^[8]、GNM282[成纤维细胞生长因子-19(FGF-19)类似物]^[9]尚处临床试验阶段,导致胆汁淤积性肝病治疗陷入瓶颈。近年来的动物模型研究结果发现,药用植物及其活性物质在胆汁淤积性肝病治疗中具有巨大潜力,如大黄^[10]、茵陈^[11]、白花蛇舌草^[12]、丹参酮^[13]和甘草酸苷^[14]等。中医学关于胆汁淤积性肝病的治疗具有独到见解,如茵陈蒿汤^[15]、大黄利胆片^[16]等中药方剂或复方制剂均可获得确切疗效。复方丹黄方应用于临床多年,在胆汁淤积性肝病治疗中获得了较佳疗效。鉴于中药方剂多组分可协同发挥多靶点、多途径、多机

制效果,但目前研究多停留在胆汁淤积性肝病临床疗效观察方面。因此,本研究探讨了复方丹黄方治疗肝胆湿热型胆汁淤积性肝病的疗效,且基于胆汁酸合成、转运及代谢、纤维化、炎症反应及氧化应激方面进一步分析其潜在作用机制,以期提供高质量研究为中药方剂合理应用提供关键参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入 2020 年 3 月至 2022 年 10 月我院肝病科收治的肝胆湿热型胆汁淤积性肝病患者 128 例。西医诊断标准:符合《肝内胆汁淤积症诊治专家共识(2021 版)》^[17]中肝内胆汁淤积性肝病标准,患者主要以皮肤瘙痒、黄疸和乏力等临床表现前来就诊,实验室检查显示,碱性磷酸酶(ALP) >1.5 倍正常值上限(ULN)或 γ -谷氨酰转肽酶(GGT) >3 倍 ULN 或总胆汁酸(TBA) $>10 \mu\text{mol/L}$,且结合腹部 CT 及超声等影像学检查确诊。中医诊断标准:符合《中医内科学》^[18]中诊断标准,且经《中医病证诊断疗效标准》^[19]辨证为肝胆湿热证,主证为胁肋疼痛,目黄色明,脘腹闷胀,口苦便黄;次证为倦怠乏力,食欲减退,皮肤瘙痒,大便溏稀;舌红苔腻,脉弦数。纳入标准:符合上述中西医诊断标准;年龄 20~70 岁;临床资料完整。排除标准:伴发严重凝血功能障碍者;妊娠期及哺乳期女性;有药物过敏史者;存在酒精、药物等滥用史者;合并脑、肝、肾等恶性肿瘤者;精神认知异常者。剔除标准:中途退出研究者;治疗中断者。

按随机数字表法将患者分为对照组和观察组,各 64 例。本研究患者及家属均知情同意。研究期间,对照组脱落或失访 2 例,观察组脱落或失访 1 例,两组患者一般资料具有可比性,见表 1。

1.2 方法

叮嘱全部患者戒烟戒酒。对照组患者予以西医对症治疗,行护肝、退黄、抗炎及降酶等常规治疗,初始予以注射用丁

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别/例		年龄/ $(\bar{x}\pm s)$, 岁	病程/ $(\bar{x}\pm s)$, 月
	男性	女性		
观察组($n=63$)	33	30	50.81 \pm 6.98	4.21 \pm 1.79
对照组($n=62$)	35	27	50.42 \pm 7.54	4.15 \pm 2.03
χ^2	0.209		0.300	0.175
P	0.648		0.765	0.861

二磺腺苷蛋氨酸(规格:0.5 g)500~1 000 mg,静脉注射,1日1次;治疗2周后予以丁二磺腺苷蛋氨酸肠溶片(规格:0.5 g)口服,1次1 000~2 000 mg,1日1次,进行2周的维持治疗,共治疗4周。在对照组的基础上,观察组患者辅以复方丹黄方治疗,方药组成:丹参20 g,大黄10 g,栀子15 g,赤芍15 g,茯苓15 g,白术15 g,柴胡12 g,垂盆草12 g,白花蛇舌草12 g,甘草6 g;汤剂由我院制剂室制备,1次200 mL,每12 h给药1次,4周为1个疗程,治疗1个疗程。

1.3 观察指标

观察两组患者证候积分、肝功能、不良反应状况,并对胆汁酸合成、转运及代谢相关参数、纤维化指标、炎症因子及氧化应激水平的影响进行进一步分析。(1)证候积分:取主证(胁肋疼痛、脘腹闷胀)、次证(倦怠乏力、皮肤瘙痒)进行评分,

表 2 两组患者治疗前后证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)Tab 2 Comparison of syndrome integrals between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	胁肋疼痛积分		脘腹闷胀积分		倦怠乏力积分		皮肤瘙痒积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	4.41 \pm 1.08	1.21 \pm 0.53 ^a	4.22 \pm 1.10	1.13 \pm 0.56 ^a	2.19 \pm 0.52	0.80 \pm 0.46 ^a	2.14 \pm 0.55	0.83 \pm 0.51 ^a
对照组($n=62$)	4.38 \pm 1.12	2.02 \pm 0.84 ^a	4.28 \pm 1.06	1.86 \pm 0.71 ^a	2.23 \pm 0.57	1.32 \pm 0.50 ^a	2.18 \pm 0.53	1.25 \pm 0.49 ^a
t	0.152	6.458	0.310	6.388	0.410	6.053	0.414	4.964
P	0.879	0.000	0.757	0.000	0.683	0.000	0.680	0.000

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: t s. before treatment, ^a $P<0.05$.

2.2 两组患者肝功能比较

治疗后,两组患者的ALP、GGT水平均较治疗前降低,观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 3 两组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x}\pm s$, U/L)Tab 3 Comparison of liver function between two groups between two group ($\bar{x}\pm s$, U/L)

组别	ALP		GGT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	221.08 \pm 22.79	132.52 \pm 14.32 ^a	122.45 \pm 13.26	54.73 \pm 7.68 ^a
对照组($n=62$)	216.25 \pm 23.10	158.37 \pm 16.96 ^a	120.63 \pm 12.84	70.35 \pm 9.72 ^a
t	1.177	9.213	0.779	9.977
P	0.242	0.000	0.437	0.000

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: t s. before treatment, ^a $P<0.05$.

2.3 两组患者不良反应状况比较

观察组发生腹泻2例、恶心呕吐1例,不良反应发生率为4.76%(3/63);对照组发生腹泻2例、皮疹1例、恶心呕吐2例,不良反应发生率为8.06%(5/62)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.151$, $P=0.697$)。

2.4 两组患者胆汁酸合成、转运及代谢相关参数比较

治疗后,两组患者的TBA、FGF-19水平均较治疗前降低,观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见

主证取0、2、4及6分,次证取0、1、2及3分,评分越高,提示证候越严重。(2)肝功能指标:包括ALP、GGT,均采用AU5800型全自动生化分析仪检测。(3)不良反应:包括腹泻、皮疹、头痛及恶心呕吐。(4)胆汁酸合成、转运及代谢相关参数:包括TBA、FGF-19,TBA采用酶循环法检测,FGF-19采用酶联免疫吸附试验检测。(5)纤维化指标:主要为Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)和Ⅳ型胶原(Ⅳ-C),均采用CL600i型分析仪检测。(6)炎症因子及氧化应激指标:主要为白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及超氧化物歧化酶(SOD),IL-6、TNF- α 采用酶联免疫吸附试验检测,SOD采用邻苯三酚底物法检测。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行处理分析,以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,行 t 检验;以率(%)表示计数资料,行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者证候积分比较

治疗后,两组患者胁肋疼痛、脘腹闷胀、倦怠乏力和皮肤瘙痒等证候积分均较治疗前降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表4。

表 4 两组患者胆汁酸合成、转运及代谢相关参数比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 4 Comparison of parameters related to the synthesis, transport and metabolism between two group ($\bar{x}\pm s$)

组别	TBA/ $(\mu\text{mol/L})$		FGF-19/ (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	30.59 \pm 3.07	14.02 \pm 1.17 ^a	168.46 \pm 20.67	84.36 \pm 14.24 ^a
对照组($n=62$)	31.35 \pm 3.12	19.26 \pm 1.42 ^a	172.39 \pm 23.16	105.27 \pm 16.51 ^a
t	1.372	22.532	1.001	7.586
P	0.172	0.000	0.319	0.000

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: t s. before treatment, ^a $P<0.05$.

2.5 两组患者纤维化指标比较

治疗后,两组患者的PC-Ⅲ、HA、LN及Ⅳ-C水平均较治疗前降低,观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.6 两组患者炎症因子及氧化应激水平比较

治疗后,两组患者的IL-6、TNF- α 水平均较治疗前降低,SOD水平较治疗前升高;相比于对照组,观察组患者的IL-6、TNF- α 水平更低,SOD水平更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表6。

表5 两组患者治疗前后纤维化指标比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)Tab 5 Comparison of fibrosis indicators between two groups between two group ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	PC-III		HA		LN		IV-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=63)	244.05±22.89	121.05±11.38 ^a	313.04±20.93	112.56±10.43 ^a	188.23±15.41	96.12±8.65 ^a	200.25±14.91	98.32±9.21 ^a
对照组(n=62)	241.69±23.12	152.16±15.25 ^a	308.37±20.65	146.02±13.74 ^a	185.36±15.04	114.36±9.82 ^a	203.04±15.83	120.74±13.02 ^a
t	0.573	12.940	1.256	15.351	1.054	11.204	1.015	11.129
P	0.567	0.000	0.212	0.000	0.294	0.000	0.312	0.000

注:与治疗前比较,^aP<0.05。Note:rs. before treatment, ^aP<0.05.表6 两组患者治疗前后炎症因子及氧化应激水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 6 Comparison of inflammatory factors and oxidative stress levels between two groups between two group ($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6/(pg/mL)		TNF-α/(ng/L)		SOD/(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=63例)	26.86±2.98	10.27±1.75 ^a	18.28±2.34	7.46±1.42 ^a	91.02±10.60	158.27±15.71 ^a
对照组(n=62例)	27.05±3.05	14.23±2.01 ^a	18.35±2.29	11.67±1.63 ^a	90.16±10.34	136.07±11.89 ^a
t	0.352	11.753	0.169	15.404	0.459	8.898
P	0.725	0.000	0.866	0.000	0.647	0.000

注:与治疗前比较,^aP<0.05。Note:rs. before treatment, ^aP<0.05.

3 讨论

胆汁淤积性肝病的发病机制主要包括以下4个方面^[20]:

(1) 导管反应。因肝内、外胆管细胞调节胆汁体积及成分,当胆汁淤积性肝病发生后,可激活导管反应引起胆管细胞成熟及纤连蛋白沉积,且可在持续炎症状态下诱发胆管纤维化。(2) 胆汁酸细胞毒性及线粒体功能障碍。作为内源性配体的胆汁酸细胞,可激活 FXR、孕烷 X 受体和组成型雄甾烷受体等受体,导致胆汁酸合成、转运及代谢异常,如胆汁酸细胞可激活 FXR 中的 FGF19 抑制胆汁合成;在疾病发生后具有毒性的疏水性胆汁酸细胞增多,可诱导肝细胞凋亡及损伤,且毒性积累下可激活核因子 κ B (NF- κ B) 通路介导的炎症因子分泌,进而加剧机体炎症反应;另外,损伤肝细胞还可破坏线粒体膜电位促进活性氧(ROS)分泌,由此加剧机体氧化应激反应。(3) 免疫或表观遗传学。胆固醇 7 α -羟化酶的遗传变异体及其转录激活因子(HNF4A 和 PPARC1A)可导致胆汁进行性淤积,诱发胆汁淤积性肝病。(4) 功能失调所致基质重排及纤维发生。免疫炎症机制、组织金属蛋白酶分泌、间质细胞浸润等异常可导致组织稳态丧失,进而动态发展为纤维化。因发病机制复杂,单纯使用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗难以取得理想疗效,且长期应用还伴随一定的不良反应,亟待寻求一种高效、安全的联合治疗方案。

中医学认为,胆汁淤积性肝病可归于“黄疸”“胁痛”和“积聚”等范畴。循其病机,《素问·玉机真脏论篇》中记载,“湿热相交,民当病瘕”;《素问·六元正纪大论篇》中记载,“溽暑湿热相搏……民病黄疸而为跗肿”;《景岳全书·杂证谟篇》中记载,“阳黄证,因湿多成热,热则生黄,此即所谓湿热证也”。脾胃无病则不湿,肝胆不病则不黄,提示病位在肝胆,牵连脾胃,以肝胆湿热蕴结为胆汁淤积性肝病发病之源。《金匮要略》中记载,“黄家所得,从湿得之……诸病黄者,但利其小便”,故胆汁淤积性肝病应以清热利湿、活血除瘀为主要治则,可善用茵陈蒿汤(包括茵陈、大黄及栀子)^[21]。当代医家对疾病辨证及转

归后根据药性特点进行配伍,已形成茵泽温肝方等现代组方^[22]。我院基于肝胆湿热型胆汁淤积性肝病创制的复方丹黄方已于当地获有较好的应用效果,为更好地于临床转化应用,有待明确复方丹黄方治疗肝胆湿热型胆汁淤积性肝病的确切价值。本研究结果显示,相比于对照组,观察组患者治疗后肋肋疼痛、脘腹胀闷、倦怠乏力及皮肤瘙痒等证候积分,以及 ALP、GGT 水平均降低。比对 ALP 正常范围(男性上限为 120 U/L,女性上限为 130 U/L)、GGT 正常范围(上限为 50 U/L),提示肝胆湿热型胆汁淤积性肝病应用复方丹黄方可获得确切疗效,患者临床症状得到缓解,且肝功能有所恢复。具体原因在于,复方丹黄方中丹参性微寒、味苦,归心、肝经,具有活血化瘀之功;大黄性寒、味苦,归心、肝、脾、胃经,与丹参共为君药,发挥清热利湿、活血解瘀的功效;栀子性寒、味苦,归心、肺、三焦经,有清热利湿、凉血解毒之用;赤芍性寒、味苦,归肝经,可发挥清热活血化瘀的作用;茯苓性平、味甘,归心、脾经,有利水渗湿的效用;白术性温、味甘,归脾胃经,起燥湿利水之效;柴胡性寒、味苦,归肝、胆、肺经,可疏散退热;垂盆草性寒、味甘,归肝、胆、小肠经,有退黄利湿、清热解暑的功效;白花蛇舌草性寒、味苦,归心、肝、脾经,行清热利湿之用;甘草性平、味甘,归心、肺、脾、胃经,不仅具有清热解毒的作用,且可调和诸药,共奏清利湿热、活血解毒之功^[23-24]。荀蕾等^[25]采用痘清颗粒治疗肝胆湿热型胆汁淤积性肝病,患者临床症状有所缓解,且肝功能得到保护,与本研究有一定类似。但因药方组成成分有所差异,有待更多循证研究进一步验证。

应用复方丹黄方治疗肝胆湿热型胆汁淤积性肝病取得良好临床疗效的同时,有待进一步明确其作用机制。总结肝胆湿热型胆汁淤积性肝病发病机制,主要表现为胆汁酸合成、转运及代谢、纤维化、炎症反应及氧化应激等方面的异常,TBA 水平可总体评估胆汁酸合成、转运及代谢情况,FGF-19 受 FXR 调控参与胆汁酸合成、转运过程^[26]。本研究结果显示,相比于对照组,观察组患者治疗后 TBA、FGF-19 水平均降低,表明复方丹黄方有助于改善肝胆湿热型胆汁淤积性肝病患者的胆汁

酸合成、转运及代谢功能。其原因可由复方丹黄方组方的现代药理学研究结果加以解释:(1)周方等^[27]研究发现,大黄中的大黄素可调节钠-牛黄胆酸共转运蛋白、多药耐药蛋白2及多药耐药相关蛋白3基因蛋白表达降低,以减轻胆汁酸在肝脏的蓄积作用,进而使胆汁酸合成、转运及代谢趋向正常;(2)周厚琴等^[28]基于分子对接技术证实赤芍可调节 FXR 及其靶基因的表达,调控胆汁酸的合成及代谢;(3)钟艳花等^[29]研究发现,白花蛇舌草可通过激活 FXR-SHP 轴表达促进胆汁酸外排,从而降低胆汁酸合成及重吸收作用;(4)向华夏等^[30]研究发现,垂盆草中的垂盆草苷可调控 FXR、SHP-1 和 BESP 等基因蛋白表达,降低胆汁酸合成。肝胆湿热型胆汁淤积性肝病存在程度不一的纤维化表现。本研究结果显示,相比于对照组,观察组患者治疗后 PC-III、HA、LN 及 IV-C 水平均降低,提示复方丹黄方还有利于改善纤维化。郝晓方等^[31]研究发现,大黄中的赖氨大黄酸可对肝星细胞激活、肝脏纤维化变性及蓄积产生抑制,进而起到延缓纤维化的效果;蔡宇等^[32]研究发现,甘草中的半胱氨酸、甘氨酸可提高肝脏内磷脂代谢,发挥解毒及抗纤维化作用,有助于肝细胞再生,进而抑制纤维化进展。此外,因肝胆湿热型胆汁淤积性肝病的肝功能损伤与炎症因子有密切关联,由单核巨噬细胞分泌的重要炎症因子 TNF- α 可对中性粒细胞线粒体产生刺激作用生成大量 ROS,作为促炎因子的 IL-6 则可诱导内皮细胞黏性分子分泌,可加剧肝损伤,故绝大多数肝胆湿热型胆汁淤积性肝病患者处于高炎症反应及氧化应激水平。本研究结果显示,相比于对照组,观察组患者治疗后 IL-6、TNF- α 水平更低,SOD 水平更高,提示复方丹黄方有助于降低肝胆湿热型胆汁淤积性肝病炎症反应及氧化应激水平。张英等^[33]研究发现,大黄可通过调节 NF- κ B 信号通路修复肝功能及肝组织氧化应激损伤;李胜男等^[34]研究发现,丹参中的丹参多酚可抑制 NF- κ B、P38 MAPK 信号通路表达,降低炎症因子及氧化应激水平;彭渊等^[35]还发现,丹参对核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体活化具有抑制作用;陈浩等^[36]基于网络药理学角度,证实栀子可通过参与炎症反应及 ROS 代谢正调节作用。

本研究的不足:(1)复方丹黄方基于胆汁酸合成、转运及代谢、纤维化、炎症反应及氧化应激方面的影响解释较为片面,仅从单体成分角度出发,未考虑药物配伍间的量效关系;(2)尚未从免疫或表观遗传学角度分析复方丹黄方对肝胆湿热型胆汁淤积性肝病患者的影响,此为下一步研究方向。

综上所述,肝胆湿热型胆汁淤积性肝病患者使用复方丹黄片可获得确切的临床疗效,肝功能得到改善,且不良反应较少,原因与复方丹黄方可在胆汁酸合成、转运及代谢、抗纤维化、抗炎症反应及氧化应激等方面发挥积极作用有关。

参考文献

- [1] HASEGAWA S, YONEDA M, KURITA Y, et al. Cholestatic liver disease: current treatment strategies and new therapeutic agents [J]. *Drugs*, 2021, 81(10): 1181-1192.
- [2] 曹旬旬,高月求,张文宏,等.基于上海市住院慢性肝病患者胆汁淤积患病率的调查研究[J].*中华肝脏病杂志*,2015,23

(8): 569-573.

- [3] WAGNER M, FICKERT P. Drug therapies for chronic cholestatic liver diseases[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 503-527.
- [4] ZHANG J Q, LIU H B, TANG L L, et al. Pharmacokinetics and food impact assessment of ademetonine enteric-coated tablet as an endogenous substance drug in healthy Chinese volunteers [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(6): 738-744.
- [5] NOUREDDIN M, SANDER-STRUCKMEIER S, MATO J M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(2): 46-63.
- [6] GOLDSTEIN J, LEVY C. Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases [J]. *Liver Int*, 2018, 38(9): 1520-1535.
- [7] LIU X, WANG H L, LIU X Y, et al. Efficacy and safety of immune-modulating therapy for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108163.
- [8] TRAUNER M, BOWLUS C L, GULAMHUSEIN A, et al. Safety and sustained efficacy of the farnesoid X receptor (FXR) agonist cilofexor over a 96-week open-label extension in patients with PSC [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(6): 1552-1560. e2.
- [9] MAYO M J, WIGG A J, LEGGETT B A, et al. NGM282 for treatment of patients with primary biliary cholangitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(9): 1037-1050.
- [10] 潘洁菁,贺博武,张婷婷,等.大黄水浸液对肝内胆汁淤积性肝损伤大鼠水道通蛋白8表达的影响[J].*浙江临床医学*,2021,23(5): 656-658.
- [11] CAI Y J, ZHENG Q, SUN R, et al. Recent progress in the study of *Artemisiae Scopariae Herba* (Yin Chen), a promising medicinal herb for liver diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110513.
- [12] 刘若轩,李阿荣,郭洁文,等.白花蛇舌草对肝内胆汁淤积模型大鼠的保护作用[J].*中药材*,2018,41(6): 1475-1478.
- [13] 樊玉娟,张志荣,张林林,等.丹参酮胶囊对 α -萘异硫氰酸酯所致肝内胆汁淤积小鼠肝损伤的影响及机制初步研究[J].*中国药理学杂志*,2017,52(15): 1331-1336.
- [14] 李涛,程旸,买斯吐热·尼加提.复方甘草酸苷联合微生态制剂对胆汁淤积性肝病婴儿肠道菌群及血清 TGF- β 1、IL-6 的影响[J].*中西医结合肝病杂志*,2022,32(2): 131-134,149.
- [15] JIANG Y X, LI H T, SONG D, et al. Comparative evidence for intrahepatic cholestasis of pregnancy treatment with traditional Chinese medicine therapy: a network meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 774884.
- [16] 霍晓乾,谷宇,张燕玲.基于网络药理学的大黄利胆片的作用机制研究[J].*中国中药杂志*,2018,43(13): 2770-2776.
- [17] 国家感染性疾病临床医学研究中心.肝内胆汁淤积症诊疗专家共识(2021版)[J].*中华临床感染病杂志*,2021,14(6): 401-412.

(下转第 1205 页)