

# 中药正肝汤对乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平以及胰岛素抵抗影响的分析

徐建军 潘锋 徐虹

**【摘要】** 目的 观察中药制剂正肝汤治疗乙型肝炎(乙肝)肝硬化患者对其血清瘦素(LEP)、脂联素(ADP)水平及胰岛素抵抗(IR)的影响。方法 将入选的66例乙肝肝硬化患者随机分为对照组(31例)和治疗组(35例),其中对照组选用肌苷片和维生素C口服治疗,治疗组在此基础上,应用正肝汤治疗,疗程为3个月,测定治疗前后患者血清LEP、ADP水平及IR指数。结果 对照组血清LEP、ADP水平和IR指数与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗组血清LEP、ADP水平和IR指数较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组血清LEP和ADP水平与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 正肝汤治疗乙肝肝硬化患者具有降低血清LEP、ADP水平,并有改善IR的作用。

**【关键词】** 肝硬化; 正肝汤; 瘦素; 脂联素; 胰岛素抵抗

**Effect of Zhenggan Tang decoction on the serum levels of leptin, adiponectin and insulin resistance on HBV-induced cirrhotic patients** Xu Jianjun, Pan Feng, Xu Hong. Zhejiang Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hangzhou 310003, China  
Corresponding author: Pan Feng, Email: 13588757088@163.com

This work was supported by a grant from the Traditional Chinese Medicine Science and Technology in Zhejiang Province (No. 20132A099).

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of *Zhenggan Tang* decoction on serum levels of leptin, adiponectin and insulin resistance on liver cirrhosis induced by chronic hepatitis B. **Methods** Sixty-six patients were recruited and randomly assigned either to a control group or to an intervention group, with 35 cases in the treatment and 31 in the control group respectively. Patients in the control group received inosine tablets and vitamin C treatment while patients in the treatment group were given *Zhenggan Tang* decoction additionally. After 3 months of treatment, the serum levels of leptin and adiponectin were detected and the index of insulin resistance calculated. **Results** There were no significant difference between the serum levels of leptin, adiponectin and the index of insulin resistance seen in the control group before and after the treatment. Serum levels of leptin and adiponectin and the index of insulin resistance in treatment group were reduced significantly after the treatment ( $P<0.05$ ). There were significant difference in the serum levels of leptin and adiponectin between treat group and control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *Zhenggan Tang* decoction seemed to have reduced the serum levels of leptin, adiponectin and the index of insulin resistance among cirrhotic patients that induced by chronic hepatitis B.

**【Key words】** Liver cirrhosis; *Zhenggan Tang* decoction; Leptin; Adiponectin; Insulin resistance

慢性肝病患者往往合并糖代谢异常。大量文献证实,在慢性肝病中存在胰岛素抵抗(IR)<sup>[1-3]</sup>。近年研究表明,脂肪组织为分泌器官分泌多种脂肪细胞

因子,如瘦素(LEP)、脂联素(ADP)、肿瘤坏死因子(TNF)等,可能参与IR的发生<sup>[4-5]</sup>。我国存在大量的HBV携带者及乙型肝炎(乙肝)患者,其中部分终将发展成肝硬化。对于乙肝肝硬化患者出现的IR,临床上尚无有效药物治疗。中药正肝汤是在总结临床经验基础上针对肝硬化患者的自研方剂,经临床实践证实,可有效改善肝硬化患者临床表现,同时改善肝

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.022

基金项目:浙江省中医药管理局课题(20132A099)

作者单位:310003 杭州,浙江省中西医结合医院

通信作者:潘锋, Email: 13588757088@163.com

硬化所导致的相关内分泌失调。本研究拟应用正肝汤对慢性乙肝肝硬化患者进行干预治疗,证实正肝汤具备降低血清LEP、ADP水平,并改善IR的作用。

### 对象与方法

1. 研究对象:收集浙江省中西医结合医院2012年7月至2014年6月消化内科就诊病例中符合纳入标准者共66例,采用随机数字表法将入选病例分为治疗组和对照组。治疗组35例,其中男性19例,女性16例;年龄46~65岁,平均(45±7.8)岁;对照组31例,其中男性17例,女性14例,年龄45~64岁,平均(44±8.2)岁。经检验,两组病例在性别、年龄、病程等方面的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

2. 病例纳入及排除标准:入选病例均符合慢性乙肝诊断标准<sup>[6]</sup>。纳入标准:①年龄18~65岁;②血检HBsAg阳性,且病程>6个月;③血清肝纤维化即透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PⅢP)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)4项指标中至少2项明显升高。排除标准:①临床出现严重并发症,如腹水、上消化道出血、肝性脑病等;②胆红素明显增高大于正常2倍;③治疗前6个月内曾接受其他抗肝纤维化药物、抗病毒以及其他可能影响本研究结果的治疗;④BMI>28或<18.5 kg/m<sup>2</sup>者;⑤血糖增高史早于慢性肝病发病者;⑥有其他严重合并症,如心、肺、肾、造血系统的严重疾患或肿瘤等疾病;⑦依从性差。

3. 治疗方案:两组病例均予一般护肝治疗,采用肌苷片(上海中西制药有限公司,批号:140201)2片,口服,每日3次;如有ALT、AST增高则予天晴甘平胶囊(江苏天晴制药有限公司,批号:120305202)3片,每日3次口服。治疗组在此基础上,再予中药正肝汤口服,处方组成:太子参12g,生黄芪12g,白术12g,茯苓12g,当归12g,丹参12g,赤白芍各10g,柴胡10g,鳖甲12g,由浙江省中西医结合医院中药房煎制,煎取250ml,每次125ml,分两次服用,定期门诊取药。两组疗程均为3个月。

4. 观察指标:治疗前后两组病例血清LEP和ADP水平以及FPG、血清胰岛素及胰岛素抵抗指数(IRS)的变化。LEP测定采用放射免疫分析法,ADP测定采用ELISA试剂盒购自上海宇森生物科技有限公司,所有检测指标均盲法同批测定;IRS采用HOMA模式计算,即 $IRS = FPG \text{ 检测值} \times \text{空腹胰岛素检测值} \div 22.5$ 。

5. 统计学分析:采用SPSS 18.0软件进行数据统

计处理。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. LEP和ADP水平变化:治疗前两组病例血清LEP和ADP水平的差异无统计学意义。经3个月治疗后对照组血清LEP和ADP水平与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗组该两项指标与治疗前比较有明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与对照组比较,该两项指标的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组病例治疗前后血清LEP和ADP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	LEP( $\mu\text{g/L}$ )	ADP(mg/L)	
治疗组( $n=35$ )	治疗前	5.78±1.26	12.66±3.08
	治疗后	4.07±1.35 <sup>a,c</sup>	7.59±2.38 <sup>a,c</sup>
对照组( $n=31$ )	治疗前	5.25±1.39	13.04±4.15
	治疗后	5.14±1.22 <sup>b</sup>	12.88±4.26 <sup>b</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P>0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

2. FPG、空腹胰岛素水平及IRS变化:两组病例治疗前FPG、空腹胰岛素水平以及IRS的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3个月治疗后治疗组3项指标较治疗前均明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而对照组治疗前后3项指标的差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组病例治疗后3项指标的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组病例治疗前后FPG、空腹胰岛素水平及IRS变化

组 别	FPG(mmol/L)	空腹胰岛素(mU/L)	IRS	
治疗组( $n=35$ )	治疗前	6.38±2.35	18.77±5.86	1.68±0.21
	治疗后	5.06±1.13 <sup>a,c</sup>	9.85±3.48 <sup>a,c</sup>	0.92±0.18 <sup>a,c</sup>
对照组( $n=31$ )	治疗前	6.67±2.28	17.09±6.25	1.72±0.32
	治疗后	6.55±2.03 <sup>b</sup>	16.48±6.56 <sup>b</sup>	1.69±0.44 <sup>b</sup>

注:<sup>a,c</sup>同表1

### 讨 论

肝硬化在我国传统医学中属“水臌”。其临床发病机制为因瘀血阻于肝络,肝隧不通,属实证。但又常伴神疲乏力、腰膝酸楚、舌淡胖或红绛等虚像,因此“正虚血瘀”是肝硬化的基症。糖尿病因“多饮、多食、多尿、消瘦”等主要症候,属“消渴”,其发病机制为“阴虚为本、燥热为标”。为此本研究根据肝硬化合并糖代谢异常的临床特点,选用自拟的正肝汤,起到了益气养阴,健脾活血功效。证实正肝汤可降低乙肝肝硬化患者LEP及ADP水平,并具备明显改善

IR的疗效,对乙肝肝硬化患者具有多个环节的治疗作用。

乙肝患者主要死因为肝硬化、肝癌及重型肝炎<sup>[7-8]</sup>。目前研究证实存在乙肝肝硬化中IR,严重者可发展为肝源性糖尿病。Park等<sup>[9]</sup>对慢性乙肝病例前瞻性研究显示,IR在糖尿病诊断之前的10~20年即已存在,且肝源性糖尿病可能与肝纤维化进展相关。Caronia等<sup>[10]</sup>的研究发现,乙肝肝硬化病例可有9.4%合并糖尿病。目前对慢性肝病中IR的发生机制尚不明确,可能与病毒的直接作用、炎症因子和脂肪代谢异常等因素有关。脂肪代谢异常是IR发生的重要原因。脂肪组织可分泌多种蛋白激素以及细胞因子、前列腺素等,这些脂肪因子通过内分泌等途径参与维持机体众多生理功能,包括调节胰岛素作用、能量平衡等,形成脂肪-胰岛素轴,从而维护内环境的稳定。这些因子与单个组织或全身IR有关,其中尤其以LEP及ADP受到更多关注。研究证实,在乙肝肝硬化病例中存在LEP、ADP水平增高,推测在肝硬化状态下,脂肪-胰岛素轴反馈机制被破坏,胰岛素对LEP、ADP的敏感性下降,最终导致IR。因此,肝硬化患者LEP、ADP与胰岛素的之间的关系可能相互影响,高胰岛素血症促进脂肪细胞分泌LEP、ADP,而LEP、ADP水平的增高可能加重肝硬化患者的IR<sup>[11-13]</sup>。本研究结果提示,治疗组和对照组的IR均高于正常值,慢性乙肝肝硬化病例中存在IR,且LEP和ADP水平亦均高于正常值,同样佐证了上述理论机制。

#### 参 考 文 献

- [1] Huang T, Qin B. Progress in hepatogenous insulin-resistance[J]. World J Gastroenterol, 2008, 16(6):653-657. (in Chinese)  
黄涛,秦波. 肝源性胰岛素抵抗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(6):653-657.
- [2] Zeng MD, Xiao SD. Liver and endocrine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1995:184. (in Chinese)  
曾明德, 萧树东. 肝脏与内分泌[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995:184.
- [3] Shan WF, Zhou YF. The new developments on insulin resistance in liver cirrhosis[J]. Int J Anes Resus, 2007, 28(6):523-526. (in Chinese)  
单伟锋, 周燕丰. 肝硬化病人胰岛素抵抗的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2007, 28(6):523-526.
- [4] Testa R, Franceschini R, Giannini E, et al. Serum leptin levels inpatients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis [J]. J Hepatol, 2000, 33(1):33-37.
- [5] Jiao XJ, Peng X, Han ZH, et al. Relationship between serum leptin in patients with cirrhosis and nutrition and insulin resistance[J]. J Intern Med, 2004, 43(3):211-212. (in Chinese)  
焦秀娟, 彭勋, 韩忠厚, 等. 肝硬化患者血清瘦素与营养及胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(3):211-212.
- [6] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. Chin J Infect Dis, 2011, 19(1):13-24. (in Chinese)  
中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华传染病杂志, 2011, 19(1):13-24.
- [7] Li XH, Wang HY, Liu YC, et al. Characteristics of patients and their medical cost on 14 398 hospitalized patients suffered form hepatitis B, from a hospital of infectious diseases located in Beijing[J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(4):392-395. (in Chinese)  
李杏红, 王洪源, 刘彦春, 等. 北京市某传染病医院14 398例乙型肝炎住院患者特征及费用分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(4):392-395.
- [8] Lyu JJ, Li RP, Xu AQ, et al. Economic burden and related factors on inpatients with HBV-related diseases in Shandong province [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34(3):267-272. (in Chinese)  
吕静静, 李仁鹏, 徐爱强, 等. 山东省乙型肝炎病毒感染相关疾病住院患者经济负担及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(3):267-272.
- [9] Park SH, Kim DJ, Lee HY. Insulin resistance is not associated with histologic severity in nondiabetic, noncirrhotic patients with chronic hepatitis B virusinfection[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(5):1135-1139.
- [10] Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between noninsulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection[J]. Hepatology, 1999, 30(4):1059-1063.
- [11] Li K, Li XF, Xiang P, et al. The clinical significance of insulin resistance index in patients with cirrhosis[J]. J Clin Res, 2008, 25(2):336-337. (in Chinese)  
李凯, 李学锋, 向平, 等. 肝硬化患者胰岛素抵抗指数测定的临床意义[J]. 医学临床研究, 2008, 25(2):336-337.
- [12] Zhuang XD. Correlation of serum ADP levels in patients with cirrhosis and inflammatory cytokines and insulin resistance [J]. J Third Milit Med Univ, 2011, 33(19):2080, 2084. (in Chinese)  
庄旭东. 肝硬化患者血清脂联素水平与炎症细胞因子和胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(19):2080, 2084.
- [13] Xie L, Li Q, Dou WW, et al. The clinical significance of adiponectin and HOMA-IR in posthepatitic cirrhosis[J]. Weifang Med Coll, 2012, 34(2):93-95. (in Chinese)  
谢丽, 李群, 窦雯雯, 等. 肝炎肝硬化患者脂联素测定及胰岛素抵抗指数测定的临床意义[J]. 潍坊医学院学报, 2012, 34(2):93-95.

(收稿日期:2014-12-16)

(本文编辑:张林东)