

· 临床研究 ·

高压氧联合自由基清除剂对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响

刘迎恩 唐公恩 王建富

【摘要】目的 观察高压氧联合自由基清除剂对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标的影响。**方法** 选择慢性乙型肝炎患者共 72 例,随机分为治疗组和对照组(各 36 例)。对照组给予常规治疗,治疗组则加用高压氧、维生素 E 与维生素 C 治疗。观察该疗法对血清肝纤维化指标(透明质酸、层粘连蛋白、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原)及超声指标(门静脉与脾静脉内径、脾脏长径与厚度)的影响。**结果** 治疗组血清透明质酸、层粘连蛋白、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原水平与治疗前及对照组比较均显著下降(前者 $P < 0.05$; 后 3 者均 $P < 0.01$),超声结果显示,治疗组门静脉与脾静脉内径、脾脏长径和厚度与治疗前及对照组比较均显著下降($P < 0.05$)。**结论** 高压氧联合维生素 E 与维生素 C 能改善慢性乙型肝炎患者肝纤维化的血清与超声指标,具有显著的抗肝纤维化作用。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 高压氧; 肝纤维化; 自由基清除剂

The effects of hyperbaric oxygen and free radical antagonists on liver fibrosis in chronic hepatitis patients

LIU Ying-en, TANG Gong-en, WANG Jian-fu. Department of Infectious Disease, Yishui Central Hospital, Linyi 276400, Shandong Province, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of hyperbaric oxygen (HO) and free radical antagonists (FRA) on liver fibrosis (LF) in chronic hepatitis (CH) patients. **Methods** Seventy-two CH patients were randomly divided into a HO-FRA group (36 cases) and a control group (36 cases). The patients in the control group received routine treatment, while patients in the HO-FRA group were treated with hyperbaric oxygen, vitamin E and vitamin C. All patients' livers were examined ultrasonically, and liver function and blood fibrosis indices were measured before and after the treatment. **Results** Compared with those in the control group, the concentrations of blood hyaluronic acid, laminin, precollagen and type IV collagen were all significantly lower in the HO-FRA group. Ultrasonic imaging showed that the main portal and the splenic vein diameter, and the length and thickness of the spleen had also significantly declined in the HO-FRA group after treatment. **Conclusion** HO and FRAs can help to stave off liver fibrosis as indicated by blood and ultrasonic fibrosis indices.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Hyperbaric oxygen; Liver fibrosis; Free radical antagonists

肝纤维化是慢性肝炎发展到肝硬化的必然经过阶段。当病因去除后,肝纤维化是可以逆转的,而肝硬化则不易逆转^[1],故慢性乙型肝炎的预后很大程度上取决于肝纤维化的程度和进展速度。因此,在临床上寻求一种安全方便的抗肝纤维化措施甚为重要。已有研究表明,当肝脏受损和出现炎症时,常伴有缺氧现象^[2],而高压氧治疗是一种能迅速改善组织缺氧的有效手段,由此,我们推测,高压氧治疗有希望能阻滞肝纤维化的发生发展。考虑到单用高压氧可使机体氧自由基生成增多,反而对患者不利,故我们在高压氧治疗过程中,联用了自由基清除剂维生素 E 与维生素 C。2003 年 5 月至 2005 年 6 月,我们采用这种联合疗法治疗慢性乙肝患者 36 例,取得了阻断肝纤维化发生发展的良好临床效果,现报道如下。

资料与方法

一、病例选择

选择慢性乙型肝炎患者共 72 例,随机分为治疗组和对照组。慢性乙型肝炎的诊断采用 2000 年第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议制定的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[3]。治疗组 36 例中,男 22 例,女 14 例;年龄 18~58(平均 36.5)岁;病程 2~15(平均 6.4)年;慢性肝炎轻度 12 例,中度 24 例。对照组 36 例中,男 24 例,女 12 例;年龄 16~58(平均 37.6)岁;病程 2~17(平均 6.8)年;慢性肝炎轻度 13 例,中度 23 例。两组患者性别、年龄、病程及病情等一般资料经 t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

对照组给予常规护肝药物(如甘利欣、益肝灵等)及对症处理。治疗组在此基础上,加用高压氧及自由

作者单位:276400 临沂,山东省临沂市沂水中心医院感染科

基清除剂(维生素 E 与维生素 C)治疗:高压氧治疗采用山东潍坊产 YC-2210-22 中型空气加压舱,治疗压力为 0.2 MPa(2.0 ATA),加压 15 min,稳压面罩吸纯氧 40 min 两次,在 2 次吸氧之间,在吸氧舱内空气环境中休息 10 min,减压 15 min,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,休息 2 d,再进行下一疗程,共 5 个疗程(60 d);维生素 E 用法为:口服,每次 100 mg,每日 3 次;维生素 C 用法为:口服,每次 200 mg,每日 3 次。

三、观察指标

1. 血清指标

所有病例于治疗前及治疗后检测肝功能指标:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)与谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST);同时采用放射免疫法检测血清肝纤维化指标:透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘蛋白(lamina, LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)及Ⅳ型胶原(collagen type Ⅳ, Ⅳ-C)。

2. 彩色多普勒超声检查

检测指标包括门静脉主干内径、脾静脉内径、脾脏长径及厚度,检查时间与血清指标同步。

四、统计学分析

应用 SPSS 10.0 软件包对资料进行统计学分析。计量资料的比较采用 *t* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗前、后血清指标的变化

治疗前两组患者血清肝纤维化指标测定结果差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组肝功能及血清肝纤维化指标明显下降,与治疗前及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 慢性乙肝患者治疗前、后两组病例血清指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	HA(μ g/L)
治疗组				
治疗前	36	126.00 \pm 82.84	110.00 \pm 29.90	258.4 \pm 104.2
治疗后	36	59.62 \pm 26.37*	52.65 \pm 20.21*	78.4 \pm 56.5* [☆]
对照组				
治疗前	36	121.70 \pm 79.82	108.20 \pm 70.16	276.8 \pm 101.4
治疗后	36	67.8 \pm 27.48*	58.75 \pm 22.41*	252.8 \pm 92.6
组 别	<i>n</i>	LN(μ g/L)	PCⅢ(μ g/L)	Ⅳ-C(μ g/L)
治疗组				
治疗前	36	161.2 \pm 84.3	178.6 \pm 95.2	122.5 \pm 52.1
治疗后	36	105.4 \pm 46.2 ^{#△}	122.7 \pm 54.3 ^{#△}	82.4 \pm 36.0 ^{#△}
对照组				
治疗前	36	159.8 \pm 82.6	180.2 \pm 90.6	119.6 \pm 50.7
治疗后	36	142.6 \pm 66.4	162.4 \pm 82.6	112.4 \pm 48.2

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$,[☆] $P < 0.01$

二、两组患者治疗前、后彩色多普勒超声指标的变化

治疗前两组患者彩色多普勒超声指标差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组彩色多普勒超声指标明显下降,与治疗前及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 慢性乙肝患者治疗前、后彩色多普勒超声指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	门静脉内径(cm)	脾静脉内径(mm)	脾脏厚度(cm)	脾脏长径(cm)
治疗组					
治疗前	36	1.29 \pm 0.16	8.25 \pm 0.76	5.09 \pm 0.42	12.02 \pm 0.96
治疗后	36	1.19 \pm 0.12* [#]	8.02 \pm 0.57* [#]	4.95 \pm 0.39* [#]	11.18 \pm 0.87* [#]
对照组					
治疗前	36	1.28 \pm 0.15	8.24 \pm 0.68	5.10 \pm 0.41	12.04 \pm 0.95
治疗后	36	1.29 \pm 0.18	8.22 \pm 0.74	5.09 \pm 0.42	12.02 \pm 0.93

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

讨 论

肝纤维化是肝细胞发生坏死及炎症刺激时,肝脏内纤维结缔组织异常增生所致的病理过程,是发展为肝硬化的必经之路。肝脏穿刺病理检查是诊断肝纤维化的金标准,但由于其有创性,且常伴有一些并发症,不便于重复进行和推广,在实际应用中有很大的局限性。大量研究已证实,血清肝纤维化指标(LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-C)与肝组织纤维化程度有良好的相关性,可客观地、动态地推测肝细胞损伤及纤维化程度,是目前观察抗肝纤维化疗效公认的血清学指标^[4]。

已有研究表明,缺氧可直接导致肝纤维化的发生:肝脏受损和出现炎症时,常伴有缺氧现象,如肝细胞肿胀,肝血管收缩,肝窦狭窄,肝窦毛细血管化,肝窦周隙纤维型胶原沉积,乃至肝细胞再生结节及纤维间隔形成,肝内血管网异常,以及由于肝功能损害,肠源性内毒素促使内皮素增多等均可导致或加重肝内缺氧,即组织缺氧贯穿于肝纤维化发生发展的始终^[2]。国内外已有大量的文献表明高压氧可以迅速改善组织缺氧,减轻肝细胞损伤,因此我们设想通过高压氧治疗有可能阻滞肝纤维化的发生发展,考虑到单用高压氧可使机体氧自由基生成增多,反而对患者不利,故联用了自由基清除剂维生素 E 与维生素 C。本项研究中,我们对 36 例慢性乙型肝炎患者给予了这种联合治疗,发现该疗法可显著降低慢性乙型肝炎患者的上述 4 项血清肝纤维化指标;超声结果也显示:治疗组门静脉主干内径、脾静脉内径、脾脏长径及厚度较治疗前均有明显改善,说明高压氧联合维生素 E 与维生素 C 具有显著的抗肝纤维化作用;所有患者均未发现不良反应。

高压氧联合自由基清除剂治疗抗肝纤维化的机制

可能是多方面的,并已被部分阐明。首先,高压氧可以迅速增加肝脏坏死区域、炎症病灶细胞氧的供应,下调血清 C 反应蛋白,从而减轻肝细胞的损伤和炎症反应,改善肝细胞的能量代谢,加速病变细胞的恢复及肝细胞的再生,减少肝细胞凋亡^[5]。由于肝细胞的损伤和炎症反应是启动星状细胞活化的基础,星状细胞活化又是肝纤维化的关键,故高压氧治疗可通过减轻肝细胞的损伤和炎症使星状细胞活化减弱,从根本上阻止肝纤维化的发生发展。另外,已有研究表明,高压氧联合自由基清除剂能使肝脏基质金属蛋白酶的表达增强,并抑制各种基质金属蛋白酶抑制剂的活性,从而增加肝脏细胞外基质的降解,阻止过量的细胞外基质在肝 Disse 间隙沉积,从而对肝损伤有明显的保护作用,阻止肝纤维化的发生发展^[6,7]。

总之,我们认为高压氧联合自由基清除剂(维生素 E 与维生素 C)能明显阻滞慢性乙肝患者肝纤维化的发生发展,有助于改善患者预后,且费用低廉,为慢性乙肝患者肝纤维化的防治开辟了一条新路,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- 1 陈毓文,陈重阳. 肝纤维化的可逆性与疾病的转归. 华夏医学, 2005, 18: 144-148.
- 2 Nishida T, Huang TP A, Seiyama, et al. Endothelin A-receptor blockade worsens endotoxin induced hepatic microcirculatory changes and necrosis. Gastroenterology, 1998, 115: 412-420.
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志, 2001, 19: 56-62.
- 4 陆伦根,曾民德. 肝纤维化的诊断和评估. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 603-604.
- 5 Ozdogan M, Ersoy E, Dundar K, et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation on liver regeneration in cirrhosis. J Surg Res, 2005, 129: 260-264.
- 6 张爱凤,陈平圣,张丽达,等. 高压氧联合自由基拮抗剂对大鼠肝纤维化基质金属蛋白酶-2 表达及活性的影响. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 545-546.
- 7 Casini A, Ceni E. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellates cells; role of nitric oxide. Hepatology, 1997, 25: 361-368.

(收稿日期:2006-02-20)

(本文编辑:熊芝兰)

《中华物理医学与康复杂志》2006 年第 12 期 “继续教育园地”测试题

读杂志、获学分。本刊继续教育园地栏目每期推出,只要您每期阅读该栏目文章,正确填写答题卡并寄回本刊编辑部,您就可获得国家 II 类继续教育学分,每期 1 分,全年可获 12 分。

测试题(答题卡见本期 837 页):

1. 下列关于高频电磁波作用深度的叙述,错误的是:
 - A. 中波可达皮下组织
 - B. 短波、超短波的电感法可达深层肌肉
 - C. 短波、超短波的电容场法可达深层肌肉与骨
 - D. 分米波可达深层肌肉
 - E. 厘米波可达浅层肌肉
2. 关于介电常数的叙述,正确的是:
 - A. 人体组织的介电常数与组织含水量无关
 - B. 含水量少的人体组织介电常数较大
 - C. 含水量多的人体组织介电常数较大
 - D. 介电常数的数值在各种高频电场中相同
 - E. 介电常数的数值恒定不变
3. 调节超短波治疗剂量时最重要的是要达到:
 - A. 氖光灯管的亮度与治疗剂量的大小相应
 - B. 治疗电极与患者皮肤间隙保持 1~2 cm
 - C. 治疗机电流表指针读数达到最高
 - D. 患者的温热感觉最舒适
 - E. 规定不同剂量级的电流毫安数
4. 下列关于微波疗法的叙述,正确的是:
 - A. 即是微波透热疗法
 - B. 即是微波谐振疗法
 - C. 采用频率为 2 450 MHz 电磁波
 - D. 毫米波疗法不属于微波疗法
 - E. 包括分米波、厘米波和毫米波疗法
5. 关于高频电对人体健康影响因素的叙述,错误的是:
 - A. 电磁波的波长越短,影响越小
 - B. 脉冲波的影响大于连续波
 - C. 电磁波功率密度 < 10 mW/cm² 时影响较小
 - D. 与 200 W 超短波治疗机距离 < 3 m 时影响较大
 - E. 避免电磁波辐射朝向人体敏感部位