

血清透明质酸在肝纤维化中的意义与治疗相关问题分析

一、血清HA作为慢乙肝肝纤维化/肝硬化标志物的意义与变化趋势

诊断意义与正常范围：血清透明质酸（HA）是肝脏细胞外基质的重要成分，由肝脏内的星状细胞等产生，在正常情况下经肝窦内皮细胞清除代谢。健康人HA水平很低，一般正常值约为0~100 ng/mL^①。慢性肝病时，肝脏纤维组织增生及肝窦内皮功能受损，导致HA清除减少、生成增加，血清HA水平随肝纤维化程度加重而明显升高^②。研究表明，在慢性乙肝患者中HA与肝组织纤维化分期密切相关：例如Child A级代偿期肝硬化患者HA平均约174 ng/mL，B级约421 ng/mL，而失代偿期Child C级可高达约903 ng/mL^②。因此，HA是反映肝纤维化/硬化程度的敏感指标，在肝硬化患者中HA常显著高于正常，对评估疾病严重性有价值^②。一些研究也探索了HA的诊断阈值，如有学者报道HA约85 ng/mL是识别乙肝显著纤维化（S≥2）的较佳界值，提示HA升高到接近百/ng水平即意味存在中重度纤维化。

长期抗病毒治疗下HA持续偏高的原因：抗病毒治疗（如一代替诺福韦TDF）有效控制HBV复制后，一般可减轻肝脏炎症坏死，从而有助于延缓或部分逆转纤维化^③。临床观察确实发现，大部分患者长期病毒抑制后，纤维化指标有不同程度改善。然而，这种改善因人而异，部分患者即使病毒控制良好，HA仍可能长期维持在高水平，例如持续在1000 ng/mL左右。研究指出，这种现象在纤维化基础重的患者中并不罕见：在一项357例慢乙肝初治患者的前瞻性研究中，经过72周恩替卡韦治疗后，仅约46.2%的患者肝纤维化评分有明显逆转，而超过一半（53.8%）患者的纤维化未见逆转。纤维化改善不明显的往往是治疗前肝硬度值较高、血小板较低的患者，提示初始纤维化严重者即使抗病毒后也难以迅速逆转。^②同时，多项研究一致证实血清HA水平与HBV病毒载量并无显著相关性，也就是说，HA高并不一定表示病毒复制活跃或抗病毒无效^②。一项针对乙肝肝硬化患者的研究表明，HA主要反映肝纤维化程度，与HBV DNA水平无相关性，因此HA持续升高更可能说明肝脏纤维化广泛存在，而非抗病毒失败^②。综上，在长期TDF等抗病毒治疗过程中HA维持高位并不少见，多是由于已形成的肝硬化难以短期逆转或有残存的肝脏炎症/损伤所致，并不直接意味着抗病毒效果差。但需要注意的是，此类患者可能已有不可逆的纤维化/硬化改变，应在继续有效抗病毒的同时考虑抗肝纤维化治疗，以期进一步降低HA和改善预后^②。

二、TACE术后患者血清HA下降的可能原因分析

TACE对血清HA的影响：经导管动脉化疗栓塞术（TACE）主要用于肝癌的局部治疗。TACE对肝纤维化指标的影响较为复杂。从机制上看，TACE栓塞可引起肝组织缺血缺氧及一定范围的正常肝细胞损伤，这可能短期内加重肝纤维化反应。研究对比了不同方案TACE对HCC患者纤维化指标的影响：经过4次TACE治疗后，若采用常规剂量化疗药物灌注，患者术后血清HA、III型前胶原、层粘连蛋白、IV型胶原等四项纤维化指标水平均较术前显著升高（P<0.05）。相反，采用小剂量化疗药物超选择TACE时，上述指标术前术后差异无统计学意义。这提示TACE本身可能促使HA等纤维化指标升高，尤其在化疗药物剂量大、栓塞范围广时，对正常肝组织的损伤可诱发纤维增生和ECM沉积增加。不过，需要区分短期波动和长期趋势：部分病例在TACE治疗一段时间后，如果肿瘤负荷明显减轻、肝功能得到恢复，纤维化指标可能随总体肝功能改善而有所下降。但总体而言，单纯TACE并不直接降低HA，反而可能一过性升高HA，因此术后血清HA下降并不太可能是TACE本身直接造成的。

中药治疗对肝纤维化/HA的影响：相比之下，中医药在改善慢性肝纤维化方面显示出一定作用，被认为可能有助于降低HA等血清纤维指标。许多抗肝纤维化中药及复方通过多途径发挥作用，如改善肝微循环、抑制肝星状细胞（HSC）活化增殖，促进ECM降解等，从而减轻纤维化进程。临床研究证据表明，中药联合抗病毒疗法可进一步降

低血清纤维化标志物水平。例如，一项系统评价比较了**鳖甲煎丸**联合恩替卡韦 versus 单用恩替卡韦治疗的效果，结果联合中药组患者血清HA、层黏连蛋白（LN）、III型前胶原和IV型胶原水平均**显著低于**对照组。这说明中药干预在抗病毒基础上**额外带来了纤维化指标的下降**。国内已有多个中成药被批准用于肝纤维化/肝硬化，如安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊等，临床观察显示它们能够降低HA等指标并改善肝硬度值。因此，对于术后HA下降接近正常的患者，如果同期口服了柴胡、青皮、合欢皮、夏枯草、水蛭、冬虫夏草等中药组方，这些药物的**抗纤维化作用更可能是HA下降的重要原因**。总之，TACE术后HA下降趋势更可能归因于中药对肝纤维化的干预和肝功能的整体改善，而非TACE本身直接消除了纤维化。患者家属可将这一情况反馈给医生，综合评估中药治疗在该病例中的作用。

三、“陈安芬常用药物”对肝纤维化及HA的作用的现代研究

陈安芬医师常用的柴胡、青皮、合欢皮、夏枯草、水蛭、冬虫夏草等中药，在现代药理和研究中均有一定抗肝纤维化作用的依据。以下逐一分析这些药物在动物实验或临床研究中的作用机制及对透明质酸等纤维化指标的影响：

- **柴胡（Bupleurum）**：柴胡是疏肝解郁的要药，其主要活性成分**柴胡皂苷D**在抗肝纤维化方面作用突出。动物实验显示，柴胡皂苷D可**降低纤维化肝脏的炎症和氧化应激**，保护肝细胞。于免疫性肝纤维化大鼠模型中，给予柴胡皂苷D后，**血清HA、层黏连蛋白(LN)、IV型胶原含量显著下降**，肝组织中抗氧化酶活性提高。这表明柴胡活性成分能够**减少ECM成分（包括透明质酸）沉积**，抑制肝星状细胞活化，从而减轻纤维化损伤。此外柴胡还有抗炎免疫调节和保肝作用，有助于改善慢性肝病患者的肝功能。
- **青皮（Pericarpium Citri Reticulatae Viride）**：青皮为橘皮未成熟干燥品，含有**黄酮类成分**（如川陈皮素nobiletin、柚皮苷等）。现代研究表明，柑橘类黄酮对肝纤维化有一定保护作用。例如，**川陈皮素（nobiletin）**可减轻肝脏炎症并抑制上皮-间质转化（EMT），从而**显著抑制小鼠肝纤维化进展**。在四氯化碳肝损伤模型中，川陈皮素降低了胶原沉积和肝星状细胞活性。因此，青皮所含的活性物质通过抗氧化、抗炎和抗纤维化通路，可能起到**减少HA等纤维化指标**的作用。这与中医所认为青皮行气散结、消除肝郁积聚的功效相符。
- **合欢皮（Albizia Bark）**：合欢皮有解郁安神之效，现代药理研究关注其抗纤维化潜力。常与**白蒺藜**配伍作为药对使用的实验表明：合欢皮-白蒺藜提取物可**抑制肝星状细胞（HSC-LX2）过度增殖**，降低其活化标志物α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）的表达。其作用机制涉及**调节Nrf2/HO-1抗氧化通路**以及抑制炎症小体NLRP3的过度激活，从而减少细胞炎症因子（如IL-1β、IL-18）的释放。这些作用可减轻肝脏炎症和纤维化反应。虽然直接的临床数据较少，但上述细胞/动物实验支持合欢皮具有**抗肝纤维化、降低ECM沉积**的作用基础。
- **夏枯草（Spica Prunellae）**：夏枯草在中医用于软坚散结、消肿散瘤，现代研究发现其含有**三萜类、黄酮类**等活性成分，对肝纤维化和肝癌均有一定作用。有关夏枯草总三萜和多糖的研究显示：在CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型中，夏枯草提取物能够**下调TGF-β1/Smad通路**相关的促纤维基因表达，降低肝组织中I型胶原和α-SMA含量，同时**上调Smad7等抗纤维化因子**。一项应用夏枯草多糖的实验也证明其**减少肝脏胶原纤维沉积**、促进胶原降解酶作用，从而减轻纤维化程度。此外夏枯草抗炎抗氧化效果有助于减轻慢性肝损伤。因此夏枯草的现代药理为其**软坚散结、抗纤维化**提供了依据。
- **水蛭（Leech）**：水蛭历来用于活血祛瘀、散结通络。其提取物中的主要活性成分**水蛭素（hirudin）**被证实具有显著的抗纤维化活性。机理研究表明，水蛭及其成分可**调节TGF-β1/Smad信号**等多条通路，**抑制肝星状细胞增殖，减少胶原等ECM合成**，从而延缓肝纤维化进展。例如，在胆汁淤积性肝纤维化模型中，**直接抑制凝血酶-血栓通路的水蛭素能明显改善肝内纤维化和炎症反应**。这一作用可能与减少凝血/炎症介导的

HSC活化有关。动物实验也观察到，经水蛭素干预后肝纤维化模型动物的**肝胶原含量显著降低**，提示水蛭能够**促进纤维组织的降解吸收**。因此，现代研究为水蛭“化瘀软坚”用于肝硬化提供了分子层面的依据。

- **冬虫夏草（Cordyceps）**：冬虫夏草在中医属补虚药，常用于肝肾两虚、久病体弱的调理。近年来的药理研究揭示冬虫夏草及其活性成分（如虫草多糖、虫草素等）对肝纤维化有保护作用。实验发现，**培养的虫草菌丝体提取物能有效阻止小鼠肝纤维化进程**，不仅减轻肝脏炎症，而且**减少胶原沉积**，改善肝功能。例如，虫草多糖给药后可降低肝组织羟脯氨酸（反映胶原含量）水平，抑制HSC活性，并提高抗氧化能力，从而**减缓由慢性肝损伤导致的纤维化**。有报道指出虫草素可通过调节AMPK信号通路抑制肝细胞增殖及HSC活化，达到抗纤维化效果。总的来说，冬虫夏草在现代研究中体现出**抗炎、抗纤维化和免疫调节**多重作用，这与传统中医认知的其“保肝护肾”作用相一致。

综述： 上述常用中药的现代研究结果表明，它们各自通过不同的活性成分和通路，从**抗炎、抗氧化、抑制HSC活化、促进纤维降解**等方面发挥抗肝纤维化效应，对降低血清HA等纤维化指标具有一定作用。例如柴胡皂苷D直接降低了实验动物血清HA水平；水蛭素和虫草提取物通过减少胶原沉积间接降低了纤维化标志物。这些研究为临床应用柴胡、青皮、合欢皮、夏枯草、水蛭、冬虫夏草等中药治疗肝纤维化提供了科学依据和信心。当然，患者家属在向医生咨询时也应了解，中药治疗应当在专业指导下进行，结合患者具体情况辨证施治，并与抗病毒等西医治疗手段相配合，以达到最佳的肝病长期管理效果。医生可以根据这些药物的现代研究进展，综合判断其在患者治疗方案中的益处。

参考文献：

1 2 3

1 cnsld.org
http://www.cnsld.org/uploads/1/file/public/201503/20150325105932_s9xira.pdf

2 乙型肝炎血清透明质酸与HBV DNA的相关性
<https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v20/i3/229.htm>

3 慢性乙型肝炎患者恩替卡韦治疗后肝纤维化逆转的影响因素分析
<https://xuebao.301hospital.com.cn/cn/article/doi/10.3969/j.issn.2095-5227.2022.07.001?viewType=HTML>