肝康Ⅱ号联合抗病毒治疗治愈肝源性糖尿病并高甲胎蛋白血症1例

赵琴[1,2]， 李芳[1]， 李金科[1]， 谭华炳[1]， 刘艳清[1]（1.湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科，肝病研究所，湖北 十堰 442000；2.湖北房县人民医院 检验科，湖北 房县 442100）

摘要：本文报道1例慢性乙型肝炎后肝硬化合并肝源性糖尿病和高甲胎蛋白血症的患者，通过肝康Ⅱ号联合抗病毒治疗，肝源性糖尿病达到治愈，血甲胎蛋白恢复正常的病例。说明中药肝康Ⅱ号在治疗肝源性糖尿病和降低异常甲胎蛋白方面具有较高的临床应用价值。

关键词：肝硬化；糖尿病；甲胎蛋白；肝康Ⅱ号

One case of hepatic diabetes associated with high level of AFP cured by combination use of Gankang No.Ⅱ and antiviral therapy

ZHAO Qin[1,2], LI Fang[1], LI Jin-ke[1], TAN Hua-bing[1], LIU Yan-qing[1] *(1.Department of Infectious Diseases, Lab of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan City 442000, Hubei Province, China; 2.Fang County Renmin Hospital, Fang County 442100, Hubei Province, China)*

Abstract: This paper reports one case of post-hepatitis B cirrhosis complicated with hepatic diabetes and high level of AFP. By combination use of Gankang No.Ⅱ and antiviral therapy, the hepatic diabetes was cured and the level of AFP was back to normal. It shows that Gankang No.Ⅱ has important clinical value in treatment of hepatic diabetes and high level of AFP.

Key words: Cirrhosis; Diabetes mellitus; AFP; Gankang No.Ⅱ

肝源性糖尿病（hepatogenous diabetes）是慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎后肝硬化常见的并发症，肝硬化和糖尿病相互作用、相互影响，导致病情反复波动[1]。肝源性糖尿病由于存在肝脏基础病变，应用口服降血糖西药受到限制，胰岛素成为肝源性糖尿病的“唯一”选择。甲胎蛋白（alpha fetoprotein，AFP）是原发性肝癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的标志物[2]。AFP阳性肝癌恶性程度较高，预后不良[3]。对于AFP升高的肝硬化患者临床上需要高度警惕HCC，及时发现、及时治疗。本文报道1例乙型肝炎后肝硬化并肝源性糖尿病高AFP血症患者，通过肝康Ⅱ号联合抗病毒治疗，治愈肝源性糖尿病，AFP恢复正常的病例。

1 病例资料

1.1 一般情况 患者男性，64岁，河北省石家庄人，于2014年2月和2015年6月两次在本科室住院。

1.2 主诉和现病史 因“间断乏力、尿黄、口干8年余，肝脏结节、AFP异常、牙龈出血1个月”于2014年2月首次在本科室住院。2007年4月，患者在一次长途旅游后感到乏力、尿黄，伴头晕、腹胀，于天津市传染病医院检查ALT 140.1 U/L，AST 126.8 U/L，TBil 31.19 μmol/L，DBil 7.05 μoml/L，GGT 51.7 U/L，ALB 38.9 g/L，HBsAg（+），HBeAg（+），HBcAb（+），血糖11.34 mmol/L，彩色超声提示肝硬化、脾大、胆结石。诊断“乙型肝炎后肝硬化，2型糖尿病”，予降糖、护肝、中医调理治疗，效果不佳。8年来乏力、尿黄时有发生，在北京、天津、河北多家三级甲等医院治疗，效果不佳，间断出现乏力、尿黄。2014年1月，于北京某医院查HBsAg（+），HBeAg（+），HBcAb（+），ALT 161.1 U/L，AST 127.3 U/L，TBil 26.8 μmol/L，DBil 4.2 μoml/L，GGT 53.3 U/L，ALB 36.5 g/L，HBV DNA 6.64×10^7拷贝/ml，AFP 45.37 ng/ml，血糖10.05 mmol/L，肝脏MRI示肝硬化伴多发再生结节形成，脾大，肝右叶囊肿。诊断“乙型肝炎后肝硬化、2型糖尿病”，予恩替卡韦抗病毒为主的综合治疗，效果不佳。后于本院就诊，以“肝炎后肝硬化、肝源性糖尿病、脾功能亢进、牙龈出血查因、肝癌待排”收入院。

1.3 既往史及个人史 出生生长于原籍，在天津服兵役10年。无糖尿病家族史，无烟酒嗜好。

1.4 2014年检查结果 2月：WBC 2.57×10^9/L，N 58.8%，RBC 4.37×10^{12}/L，PLT 60×10^9/L，尿葡萄糖（+++）；ALT 92.0 U/L，AST 64.0 U/L，γ-GT 47.0 U/L；血糖12.50 mmol/L；AFP 81.80 ng/ml；大便常规、电解质、凝血功能无异常；肝胆脾增强CT：肝硬化，肝右叶囊肿，胆囊结石，脾大，脾门处血管迂曲增宽。3月复查：HBV

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.02.032
基金项目：2011年十堰市科学技术研究与开发项目（2011068）
通讯作者：刘艳清 Email: tanhb_2013@163.com

DNA 1.41 × 10^3拷贝/ml，ALT 38.0 U/L，AST 34.0 U/L，γ-GT 40.0 U/L；AFP 57.00 ng/ml，WBC 2.69 × 10^9/L，N 53.9%，RBC 4.38 × 10^{12}/L，BPC 61 × 10^9/L；BS 7.10mmol/L，尿糖（++）；PTA 76.9%，PT 14.0秒。

1.5 体格检查 体温36.5 ℃，脉搏60次/分，呼吸18次/分，血压120/80 mmHg，神志清楚，正力体型，有肝掌，心肺听诊无异常，腹平软，肝肋下未及，Murphy's征（-），脾肋下2 cm，腹水征（+）。口腔科会诊排除口腔病变，结合病史考虑与凝血功能障碍有关。

1.6 诊断与治疗 诊断为乙型肝炎后肝硬化（失代偿期），肝源性糖尿病，脾功能亢进，肝癌待排。予抗病毒（替比夫定0.6 g/d + 阿德福韦酯10 mg/d）、调节免疫、降糖（胰岛素30R 10 U，每日2次皮下注射）及中药肝康Ⅱ号（基本方：赤芍30 g、丹参15 g、黄芪15 g、生大黄5 g、郁金8 g等）辨证治疗。

1.7 出院后当地检查结果与治疗方法 2014年4月10日：HBV DNA未检出，ALT、AST正常，AFP 48.00 ng/ml，BS 6.0 mmol/L，尿糖（+）；替比夫定0.6 g/d联合阿德福韦酯10 mg/d抗病毒治疗，肝康Ⅱ号煎剂，每日1剂；胰岛素30R 6 U，每日2次皮下注射。2014年5月10日：ALT、AST正常，HBV DNA未检出，AFP 40.00 ng/ml，血糖5.4 mmol/L，尿糖（-）；肝病治疗同前，胰岛素30R 6 U，每日2次皮下注射。2014年6月11日：ALT、AST正常，HBV DNA未检出，AFP 35.00 ng/ml，血糖5.4 mmol/L，尿糖（-）；肝病治疗同前；胰岛素30R 6 U，每日2次皮下注射。2014年6月11日：ALT、AST正常，HBV DNA未检出，AFP 30.00 ng/ml，血糖5.0 mmol/L，尿糖（-）；肝病治疗同前；停用胰岛素。2014年7月10日：ALT、AST正常，HBV DNA未检出，AFP 25.00 ng/ml，血糖5.0 mmol/L，尿糖（-）；替比夫定0.6 g/d联合阿德福韦酯10 mg/d抗病毒治疗，肝康Ⅱ号制成水泛丸，10克，每日3次，口服。2014年8月12日：ALT、AST正常，HBV DNA未检出，AFP 18.00 ng/ml，血糖5.0 mmol/L，尿糖（-）；肝病治疗同前，肝康Ⅱ号水泛丸，10克，每日3次，口服。9月后每月定期复查，HBV DNA未检出，ALT、AST正常，AFP正常，BS正常，尿糖（-），继续原治疗。

1.8 2015年6月于本院复诊情况 HBV DNA未检出，AFP 16 ng/ml，WBC 3.18 × 10^9/L，N 66.3%，L 23.0%，RBC 4.57 × 10^{12}/L，PLT 82 × 10^9/L；ALT 18.0 U/L，AST 22.0 U/L，TBil 19.9 μmol/L，γ-GT 29 U/L，ALB 35.7 g/L；BS 5.1 mmol/L，HbAlc 5.4%；肾功能、电解质、血脂、凝血功能、尿常规、大便常规正常。

2 讨论

本例患者诊断为乙型肝炎后肝硬化（失代偿期）、肝源性糖尿病[4]、脾功能亢进症依据充足，患者的特殊之处，一是AFP异常持续时间长，经过肝康Ⅱ号治疗后恢复正常；二是肝源性糖尿病达到完全治愈。

既往研究发现，50%～80%的慢性肝病患者糖耐量减退，20%～30%最终发展为肝源性糖尿病[5]。与2型糖尿病相似，肝源性糖尿病与胰岛素抵抗（isulin rensistence，IR）有关，随着肝硬化病情的进展，IR程度加重[6]，而胰岛β细胞无法分泌足够的胰岛素，糖耐量降低[7]，最终发展为肝源性糖尿病。肝源性糖尿病临床表现不典型，以餐后血糖升高为主[8,9]，但与IR导致的2型糖尿病不同，由于存在肝脏基础病变，治疗糖尿病的药物均在肝脏代谢，因此，肝源性糖尿病的治疗需要使用胰岛素降低血糖。本例患者早期给予胰岛素降血糖治疗，以后逐渐停用胰岛素，最后血糖正常，尿糖阴性，说明肝源性糖尿病达到治愈，同时也说明肝硬化病情有所好转。

肝源性糖尿病的治疗，调节血糖是基础，病因治疗是核心，改善肝脏功能是关键[10]。本例患者肝源性糖尿病的治愈说明以肝病为中心的治疗取得效果，肝脏功能改善，使肝源性糖尿病得到改善。值得指出的是，本例乙型肝炎后肝硬化患者是通过核苷酸类似物（替比夫定联合阿德福韦酯）抗病毒治疗和肝康Ⅱ号辨证针对肝硬化治疗取得上述效果的。

本例患者根据临床需要，选择替比夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗，目的是抑制肝硬化的发展，防止肝癌的发生。虽然肝脏组织学结果是诊断肝癌的“金标准”，但AFP在肝癌筛选中的作用一直受到国内肝病学界的重视，但国外学者对此持否定态度。AFP是一种含糖蛋白，在胎儿期由卵黄囊和肝脏产生，有促肝细胞增殖的作用[11]，AFP诊断HCC的敏感性（40%～65%）和特异性（76%～96%）不十分理想[12,13]；敏感性和特异性在国内外研究中不同的原因可能与国内HCC的病因与国外不同有关。国内研究证实，AFP不但是HCC诊断的指标，而且AFP可通过上调多耐药基因1（multi-drug resistance gene 1，MDR1）的表达引起肝癌细胞对多柔比星的耐药[14]，是HCC诊治过程中需要关注的指标。另一方面，AFP对许多细胞类型有调节作用，AFP升高可以反映炎性反应、坏死和肝细胞再生等现象。AFP增高预示肝功能衰竭患者预后较好[15,16]。因此，AFP又是肝功能衰竭病情演变的观察指标，故在肝脏病变观察中要科学应用AFP的检验结果。

由于肝炎-肝硬化-肝癌三部曲的关系，在肝病患者AFP升高时要高度重视警惕HCC的发生。临床研究已经证实，HBV感染人群HCC发病率比对照人群高200倍以上，这与HBV DNA载量密切相关[17]，降低HBV DNA载量可以有效降低HCC的发生率。代偿期肝硬化患者口服拉米夫定后HCC的发生率显著降低[18]。本例患者为老年患者且有肝源性糖尿病，治疗选用具有肾脏保护作用的替比夫定联合阿德福韦酯治疗，达到抑制乙型肝炎病毒复制、降低AFP浓度以及保护肾功能的作用。

核苷酸类似物抗病毒治疗乙型肝炎病毒感染相关肝病无降低血糖的作用已经得到公认。本例患者肝源性糖尿病的治愈、肝硬化程度的改善显然与中药肝康Ⅱ号有关。肝康Ⅱ号是本科室治疗病毒性肝病的基础方，全方清热解毒，活血化瘀，补气、行气、固血，抗肝纤维化。从中医

“异病同治”的机理来说，肝康Ⅱ号的组方黄芪、葛根、丹参又是降血糖的常用药，降低血糖机理明确，全方针对肝源性糖尿病发病机理的热、虚、瘀，具有直接降低血糖的作用。

既往课题组研究已经证实，肝康Ⅱ号治疗肝硬化并肝源性糖尿病有效[19]，课题组临床个案报道中发现肝康Ⅱ号对不同原因导致的肝硬化以及肝硬化并发的感染、低蛋白血症、肝源性糖尿病、肝硬化结节有效[20-22]。本例患者证实，肝康Ⅱ号对肝源性糖尿病并高AFP血症有效，本例治疗成功经验可能为肝源性糖尿病的治疗提供新的思路，即以肝康Ⅱ号为基础，辨证施治，针对慢性肝病和肝源性糖尿病进行治疗。

参考文献

[1] 陈金强, 陈子安. 乙型病毒性肝炎并发肝源性糖尿病临床分析[J]. 浙江临床医学杂志,2015,17:943-944.

[2] 孙雪晴, 宋德伟, 徐蓓, 等. 甲胎蛋白定量方法研究进展[J]. 检验医学杂志,2015,30:397-402.

[3] 安松林, 荣维淇, 王黎明, 等. 甲胎蛋白阴性和甲胎蛋白阳性肝细胞癌临床病理特征及RO切除后生存分析[J]. 中华肿瘤杂志,2015,37:308-311.

[4] 姜丽萍, 赵金满. 肝源性糖尿病的诊断与治疗[J]. 世界华人消化杂志,2007,15:617-621.

[5] 张霞, 沈鼎明. 肝源性糖尿病的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2002,10:476-478.

[6] 沈清, 袁健, 张金坤. 肝硬化并发肝源性糖尿病68例临床分析[J]. 中国现代医药杂志,2008,10:62-64.

[7] Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, et al. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations[J]. Am J,2005,288:1135-1143.

[8] 张国辉. 肝源性糖尿病临床特征研究[J]. 中国卫生标准管理杂志,2015,6:123-124.

[9] 张雪红, 黄亚雄, 喻淑平. 乙肝肝硬化合并肝源性糖尿病临床特点及相关因素分析[J]. 医学临床研究杂志,2015,32:1183-1186.

[10] 谭华炳, 孙希杰, 李儒贵, 等. 肝康Ⅱ号联合参芪降糖颗粒治疗肝硬化并肝源性糖尿病54例[J]. 中华全科医学杂志,2011,9:1513-1515.

[11] Rocen M, Kieslichova E, Merta D, et al. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management[J]. Transplant Proc,2010,42:3606-3611.

[12] YU Y, XIAO C, CHEN K, et al. Different optical properties between human hepatocellular carcinoma tissues and non-tumorous hepatic tissues in vitro[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2011,31:515-519.

[13] Subwongcharoen S, Leelawat K, Treepongkaruna SA, et al. Serum AFP and AFP-L3 in clinically distinguished hepatocellular carcinoma from patients with liver masses[J]. J Med Assoc Thai,2011,94:S46-S51.

[14] 吴超, 杨健, 张金玲, 等. 甲胎蛋白对耐药基因MDR1表达及肝癌细胞化疗敏感性的影响[J]. 中华肝胆外科杂志,2015,21:811-815.

[15] 庞国宏, 马洪德, 杨汝磊. 甲胎蛋白测定在重型肝炎预后的意义[J]. 中国医药指南,2010,8:85-86.

[16] DU WB, PAN XP, LI LJ. Prognostic models for acute liver failure[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2010,9:122-128.

[17] Park NH, Chung YH, Molecular mechanisms of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Hepatol,2007,13:320.

[18] Eun JR, Lee HJ, Kim TN, et al. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral responseduring long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease[J]. J Hepatol,2010,53:118-125.

[19] 贺琴, 孙希杰, 谢杏榕, 等. 肝源性糖尿病中西医结合诊治研究进展[J]. 中国药物与临床杂志,2011,11:940-942.

[20] 王风雷, 李刚, 谭华炳. 肝康Ⅱ号联合恩替卡韦治疗失代偿期肝硬化白蛋白快速恢复正常1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2012,6:24-25.

[21] 李云静, 谭华炳. 肝硬化结节伴重度肝源性糖尿病应用恩替卡韦联合肝康Ⅱ号治疗结节消失且血糖正常1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2012,6:19-21.

[22] 胡波, 李儒贵, 李金科, 等. 恩替卡韦联合肝康Ⅱ号治疗亚急性肝衰竭、肝硬化结节患者结节消失1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2012,6:28-30.

收稿日期：2015-06-27