

化纤汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 47 例临床观察*

陈华伟, 袁 勇[△]

(海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨化纤汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化的临床疗效。方法 将 94 例 CHB 肝纤维化患者随机分为观察组(给予化纤汤联合恩替卡韦治疗)和对照组(给予恩替卡韦治疗),各 47 例。两组均治疗 6 个月。结果 观察组治疗总有效率为 93.62%,显著高于对照组的 76.60% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)及总胆红素(TBil)和肝纤维化指标血清透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、层黏蛋白(LN)及 III 型前胶原(PCⅢ)均显著降低,且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$);两组脾静脉内径、脾脏厚度及门静脉内径均显著减小,且观察组患者小于对照组 ($P < 0.05$);两组患者治疗过程中不良反应发生率无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 化纤汤联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化疗效确切,能有效改善患者肝功能,降低肝纤维化程度,且安全性高,值得临床推广。

关键词: 化纤汤;恩替卡韦;肝纤维化;慢性乙型肝炎;肝功能;疗效

中图分类号:R2-031;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)15-0052-03

Clinical Observation on Huaxian Decoction Combined with Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B Patients with Liver Fibrosis in 47 Cases

Chen Huawei, Yuan Yong

(The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Huaxian Decoction combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B(CHB) patients with liver fibrosis. **Methods** Totally 94 CHB patients with liver fibrosis were randomly divided into the observation group(treated with Huaxian Decoction combined with entecavir) and the control group(treated with entecavir), 47 cases in each group. The two groups were treated for 6 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.62%, which was significantly higher than 76.60% of the control group ($P < 0.05$). The liver function indexes(ALT, AST, GGT, TBil) and liver fibrosis indexes(HA, IV-C, LN, PCⅢ) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the splenic vein diameter, spleen thickness and portal vein diameter of the two groups were significantly shorter than those before treatment, and those of the observation group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Huaxian Decoction combined with entecavir in the treatment of CHB patients with liver fibrosis has obvious curative effect, it can effectively improve liver function, reduce the degree of liver fibrosis, and also has high safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Huaxian Decoction; entecavir; liver fibrosis; chronic hepatitis B; liver function; curative effect

慢性乙型肝炎(CHB)是导致肝纤维化的主要病因^[1]。西医治疗 CHB 肝纤维化的药物主要以护肝类、干扰素及核苷类似物为主,虽能调节患者的免疫功能,发挥抗病毒作用,但逆转肝纤维化的效果并不理想,且药物毒副作用大^[2]。中医疗法着重于中医证候学、方剂学、中医体质学等,在抗肝纤维化方面的优势明显,已成为国内外研究的热点^[3]。本研究中对 CHB 肝纤维化患者分别采用单纯西药治疗和化纤汤联合西药治疗,观察临床疗效,分析两组患者治疗前后肝功能、血清肝纤维化指标及超声影像学指标的变化,为 CHB 肝纤维化的治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]CHB 相关诊断标准;符合《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[5]中肝纤维化诊断标准,任意 2 项异常,或其中 1 项超出参照值 2 倍以上;中医证候为肝郁脾虚、瘀血阻络证^[6];年龄 18~65 岁。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,患者知情同意且依从性良好。

排除标准:药物性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝病以及其他肝病毒感染;心、肺、肾及神经系统疾病;病毒性感染性疾病;过敏体质;妊娠及哺乳期;近半年接受过免疫

*基金项目:海南省卫生厅科学研究课题[琼卫 2012PT-32]。

第一作者:陈华伟(1978-),男,大学本科,主治医师,研究方向为中医内科学或消化肝胆,(电子信箱)867776271@qq.com。

[△]通信作者:袁勇,硕士研究生,副教授,副主任医师,研究方向为消化肝胆,(电子信箱)xielan7753157@163.com。

调节治疗或抗病毒药物治疗。

病例选择与分组:选取医院2014年3月至2016年3月收治的CHB肝纤维化患者94例,根据入院顺序采用随机数字表法分为观察组和对照组,各47例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 47$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(年)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
观察组	26/21	23~61	42.38 ± 7.35	2~31	12.54 ± 6.73
对照组	24/23	21~62	42.67 ± 7.43	3~29	12.61 ± 6.59
χ^2/t 值	0.170		0.190		0.050
P 值	0.679		0.849		0.959

1.2 方法

两组患者均给予抗炎保肝等常规治疗。对照组患者口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20100019,规格为每片0.5 mg),每日1次,每次1片。观察组患者在对照组患者治疗基础上加用化纤汤(组方:鳖甲30 g,党参20 g,丹参20 g,醋柴胡10 g,郁金10 g,龙葵10 g,绞股蓝15 g,三七10 g,白花蛇舌草15 g,赤芍15 g,姜黄10 g,炙甘草6 g),由本院制剂中心统一煎药,每日1剂,加1 000 mL水煎至400 mL,早、晚温服。两组总疗程均为6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

肝功能指标:分别于治疗前后均抽取受试人员空腹静脉晨血4 mL,采用低速离心机以3 000 r/min离心10 min,分离血清待检。采用7600型全自动生化分

析仪(日本日立公司)检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)及总胆红素(TBil)水平。

肝纤维化指标:采用化学发光法检测两组受试者血清透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、层黏蛋白(LN)及III型前胶原(PCIII)水平。

超声指标:采用LOGIQ7型多普勒超声仪(美国GE公司)检测脾静脉内径、脾脏厚度及门静脉内径。

疗效判定^[7]:显效,临床症状显著改善或消失,肝功能指标基本正常,2项及以上肝纤维化指标恢复正常或较治疗前降低50%以上;好转,临床症状有所改善,肝功能指标改善,肝纤维化指标与治疗前比较下降25%~50%;无效,临床症状无变化甚至加重,肝功能和肝纤维化指标无改善。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 47$]

组别	显效	好转	无效	总有效
观察组	26(55.32)	18(38.30)	3(6.38)	44(93.62)*
对照组	19(40.43)	17(36.17)	11(23.40)	36(76.60)

注:与对照组相比, $\chi^2 = 11.656$,* $P = 0.001 < 0.05$ 。

3 讨论

肝纤维化是CHB向终末期肝硬化发展的重要病理

表3 两组患者肝功能及肝纤维化指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 47$)

组别	ALT(U/L)				AST(U/L)				GGT(U/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	170.62 ± 65.67	33.67 ± 13.68	14.131	0.000	134.58 ± 57.96	31.68 ± 14.59	11.800	0.000	169.86 ± 68.57	43.96 ± 15.97	12.293	0.000
对照组	162.79 ± 64.82	61.62 ± 18.68	9.221	0.000	142.57 ± 62.73	62.76 ± 19.53	9.399	0.000	153.75 ± 73.58	69.59 ± 17.86	8.319	0.000
t 值	0.548	8.689			0.714	8.679			1.456	7.082		
P 值	0.585	0.000			0.477	0.000			0.149	0.000		
组别	TBil(μ mol/L)				HA(μ g/mL)				IV-C(μ g/mL)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	45.87 ± 14.57	16.75 ± 7.36	13.152	0.000	258.68 ± 95.68	95.68 ± 37.52	10.244	0.000	97.83 ± 36.72	44.71 ± 23.58	9.767	0.000
对照组	46.68 ± 15.37	33.57 ± 12.58	4.429	0.000	253.57 ± 86.95	159.57 ± 62.73	5.070	0.000	101.74 ± 35.49	69.59 ± 34.52	4.202	0.000
t 值	0.165	8.016			0.275	5.759			0.578	4.357		
P 值	0.869	0.000			0.784	0.000			0.565	0.000		
组别	PC III(μ g/mL)				LN(μ g/mL)							
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	187.52 ± 78.55	83.78 ± 32.57	7.991	0.000	238.59 ± 89.67	102.68 ± 53.75	9.048	0.000				
对照组	203.67 ± 76.94	121.79 ± 43.68	6.350	0.000	237.68 ± 92.57	173.64 ± 68.52	3.546	0.001				
t 值	1.181	4.415			0.066	6.505						
P 值	0.240	0.000			0.947	0.000						

表4 两组患者影像学指标比较($\bar{X} \pm s, n = 47$)

组别	脾静脉内径(mm)				脾脏厚度(cm)				门静脉内径(mm)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	12.35 ± 2.47	9.13 ± 1.32	4.060	0.000	5.13 ± 0.62	3.23 ± 0.46	15.377	0.000	14.32 ± 2.35	10.53 ± 1.57	5.878	0.000
对照组	12.62 ± 2.39	10.41 ± 1.67	7.519	0.000	5.08 ± 0.67	4.19 ± 0.51	6.858	0.000	14.29 ± 2.23	13.76 ± 1.86	1.460	0.148
t 值	0.485	4.228			0.247	9.186			0.950	7.128		
P 值	0.629	0.000			0.806	0.000			0.345	0.000		

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 47$]

组别	恶心呕吐	失眠	乏力	头晕	合计
观察组	1(2.13)	0(0)	1(2.13)	1(2.13)	3(6.38)*
对照组	1(2.13)	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	5(10.64)

注:与对照组相比, $\chi^2 = 1.607, * P = 0.311 > 0.05$ 。

环节,受多种因素影响^[8]。目前,CHB 肝纤维化治疗的关键在于抑制病毒复制和抗纤维化治疗,恩替卡韦为鸟嘌呤核苷酸类似物,能抑制乙肝病毒(HBV)前基因组逆转录,阻滞多聚酶的启动,从而抑制 HBV 的复制^[9];同时,具有起效快、耐药率低和抗 HBV 能力强等特点,已成为临床治疗 CHB 的首选药物。然而单纯抗病毒治疗并不能完全阻止或逆转肝纤维化的发生,多需要采取综合治疗方式^[10]。

中医认为,CHB 肝纤维化的病机为正气不足、湿热郁瘀羁留,久病入络导致肝血瘀阻^[11]。肝纤维化的中医疗法既要活血祛瘀、疏肝理气,还需扶正固本、辨证论治^[12]。化肝汤由党参、丹参、郁金、龙葵、鳖甲、绞股蓝、炙甘草等组方,党参为君,具有健脾益气、扶正培本、补中益气的功效;柴胡、郁金、丹参为臣,发挥疏肝理气、活血通络、清心除燥的作用;三七、赤芍可活血化瘀,绞股蓝、龙葵、白花蛇舌草清热解毒,姜黄通经止痛,鳖甲软坚散结、滋阴潜阳,炙甘草调和诸药。诸药联用可达益气健脾、化瘀散结、柔肝软坚的功效,从而发挥扶正祛邪、攻补兼施的目的。本研究中,观察组治疗总有效率显著高于对照组,但两组不良反应发生率无明显差异,说明化肝汤联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化的疗效较好,不良反应少。

肝脏损伤是 CHB 肝纤维化的强烈刺激因素,抗纤维化治疗目标不仅在于抑制和逆转肝纤维化程度,还要改善肝脏功能和结构,避免或延缓肝硬化的发生,提高患者生活质量^[13]。本研究中,观察组患者肝功能指标 ALT, AST, GGT 及 TBil 均低于对照组,说明化肝汤具有保护肝功能的作用。两组患者治疗后肝纤维化指标 HA, IV-C, PCⅢ及 LN 均明显降低,且观察组均低于对照组,提示化肝汤能协同恩替卡韦发挥抗纤维化作用,提高疗效。超声影像学检查发现,观察组治疗后脾静脉内径、脾脏厚度及门静脉内径均小于对照组,提示化肝汤能有效改善 CHB 肝纤维化器质性病变,逆转肝纤维化进展。

综上所述,化肝汤联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化,可有效改善患者肝功能,抑制或逆转肝纤维化程度,减轻肝脏器质性病变,提高疗效,且药品不良反应较少,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 张玲郝,郝彦琴,任姣龙,等.慢性乙肝患者肝纤维化与肝硬度、超声量化指标、血清肝纤维化指标的相关性[J].山西医科大学学报,2015,46(1):45-48.
- [2] 毕芳芳,陈燕,谈玉婷.补肾健脾方联合替比夫定对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(12):1344-1346.
- [3] 彭勇,张华,甘一立,等.化肝汤治疗肝纤维化的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(17):141-144.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(6):384.
- [5] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(11):866-869.
- [6] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,1995:143-151.
- [7] 中华肝脏病学会肝纤维化学组.肝纤维化诊断及疗效评估共识[J].中华肝脏病杂志,2002,10(5):327-328.
- [8] Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(3): 181-194.
- [9] Tsai MC, Chen CH, Hung CH, et al. A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match-control study[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(2): 90-100.
- [10] 张义红,井凤玲.鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J].肝脏,2016,21(3):197-200.
- [11] 安纪红,倪文,乔杰.中药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察及生存质量研究[J].中华肝脏病杂志,2014,22(1):30-32.
- [12] 郑春华,饶先林,朱银洪,等.肝脏瞬时弹性成像技术评价强肝化肝汤治疗慢性乙肝患者肝纤维化临床疗效研究[J].中华中医药学刊,2015,33(2):447-449.
- [13] 曾健,张玲,李军,等.软肝化肝汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚并瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化患者临床疗效和生活质量观察[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(11):177-183.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-01)