

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.030

化浊抗纤保肝汤联合恩替卡韦治疗肝炎后肝纤维化临床观察*

刘石柱, 许双朝[△], 孙瑞芳, 李瑞东

(邢台医学高等专科学校第二附属医院, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨化浊抗纤保肝汤联合恩替卡韦治疗肝炎后肝纤维化的临床疗效及对患者肝功能和肝纤维化指标的影响。方法 选取医院2017年3月至2019年3月收治的肝炎后肝纤维化患者106例,随机分为观察组和对照组,各53例。两组患者均行基础治疗并予恩替卡韦分散片口服,观察组患者加服化浊抗纤保肝汤,均连续治疗3个月。结果 观察组总有效率为88.68%,显著高于对照组的71.70% ($P < 0.05$);观察组治疗后的总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、Ⅲ型前胶原肽(Ⅲ-PC)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(16.98%比11.32%, $\chi^2 = 0.669$, $P = 0.403 > 0.05$)。结论 化浊抗纤保肝汤联合恩替卡韦治疗肝炎后肝纤维化,能改善患者的肝功能及肝纤维化指标,降低炎症反应水平。

关键词: 肝炎;肝纤维化;恩替卡韦;化浊抗纤保肝汤;肝功能;炎症反应;临床疗效

中图分类号:R969.4;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)16-0093-03

Huazhuo Kangxian Baogan Decoction Combined with Entecavir for Patients with Hepatic Fibrosis After Hepatitis

LIU Shizhu, XU Shuangchao, SUN Ruifang, LI Ruidong

(The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Huazhuo Kangxian Baogan Decoction combined with entecavir in the treatment of hepatic fibrosis after hepatitis and its influence on the indexes of hepatic fibrosis. **Methods** A total of 106 patients with hepatic fibrosis after hepatitis from March 2017 to March 2019 in the hospital were selected and were randomly divided into the observation group and control group, 53 cases in each group. Both groups were treated with entecavir tablets orally, while the observation group was added with Huazhuo Kangxian Baogan Decoction. All patients received 3 months of continuous treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 88.68%, which was significantly higher than 71.70% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), type III procollagen peptide (Ⅲ-PC), laminin (LN), hyaluronic acid (HA), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and control group had no significant difference group (16.98% vs. 11.32%, $\chi^2 = 0.669$, $P = 0.403 > 0.05$). **Conclusion** Huazhuo Kangxian Baogan Decoction combined with entecavir for patients with hepatic fibrosis after hepatitis can improve the liver function and liver fibrosis indexes, and reduce the level of inflammation reaction of patients.

Key words: hepatitis; hepatic fibrosis; entecavir; Huazhuo Kangxian Baogan Decoction; liver function; inflammatory response; clinical efficacy

肝炎发病率为3%~5%,若得不到良好的治疗甚至会导致肝癌,严重威胁患者的生命健康^[1]。肝炎具有病程长、周期长、治愈难、缓解慢等特点,在长期的病情进展中会进一步导致肝脏内结缔组织异常增生,即肝纤维化。肝纤维化是肝炎病情进展的病理过程,若得不到有效救治,最终会演变成肝硬化和肝功能严重受损等^[2]。肝炎的常规治疗以抗病毒为主,虽有一定效果,但对肝纤维化过程的逆转效果欠佳^[3]。随着研究的不断深入,更多新治疗方法和手段逐渐应用于临床,并取得较好的临床效果,其中以西医治疗为基础,辅以相应中医治疗的方式已成为临床关注的重点^[4-5]。中医理论可发挥整体观念、辨证论治的优势,并以中医证候学、中医方剂

学为基础,在肝纤维化类的慢性疾病治疗中优势明显。化浊抗纤保肝汤是在中医理论指导下形成的具有化湿利湿、清热解毒、扶正保肝功效的经典方剂,临床广泛用于各种肝脏疾病的治疗^[6]。本研究中观察了化浊抗纤保肝汤联合恩替卡韦治疗肝炎后肝纤维化的疗效及对肝功能和肝纤维化指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会肝病学分会《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)诊断标准^[7]并确诊;年龄不小于18岁;基础资料、临床资料完整;患者对本研究拟用药物无过敏反应。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》

*基金项目:河北省科技计划项目[152777158]。

第一作者:刘石柱,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为消化内科学,(电子信箱)dengpai4839@163.com。

[△]通信作者:许双朝,男,大学本科,主任医师,研究方向为消化内科学,(电子信箱)xushuangchao65@126.com。

中医学伦理学要求,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:其他肝脏性疾病;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗;自身免疫性疾病,并发恶性治疗疾病,炎症性疾病;妊娠期或哺乳期;入组前已接受类似治疗药物干预。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;检测结果缺失或不完善,影响疗效判定;未严格按治疗方案服用药物;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院2017年3月至2019年3月收治的肝炎后肝硬化患者106例,随机分为观察组和对照组,各53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($n = 53$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	合并症(例)		
					高血压	高脂血症	高血糖
观察组	29/24	45.49 $\pm$ 7.98	7.28 $\pm$ 2.13	23.49 $\pm$ 2.68	9	7	9
对照组	25/28	44.12 $\pm$ 8.09	7.71 $\pm$ 2.25	23.81 $\pm$ 2.54	7	9	6
χ^2/t 值	0.604	0.878	1.010	0.631	0.912		
P 值	0.437	0.382	0.315	0.529	0.634		

注:BMI为体质指数。

1.2 方法

两组患者均予肝炎后肝纤维化的基础治疗,包括抗感染治疗,低盐、低脂、低糖饮食控制治疗,运动干预,补充微量元素,维持水、电解质平衡等,并予恩替卡韦分散片(苏州东瑞制药有限公司,国药准字H20100129,规格为每片以C₁₂H₁₅N₅O₃计0.5mg)口服,每次1片,每日1次。观察组患者加服化浊抗纤保肝汤(组方:黄芪、黄连、田基黄各15g,红景天、三棱、茵陈各12g,虎杖、鳖甲各9g,绞股蓝、甘草各6g),每日1剂,加水1000mL,煎得药汤约300mL,分早晚2次服用。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采集患者空腹静脉血,离心分离得血清。采用CS600型全自动生化分析仪(长春迪瑞医疗科技股份有限公司)检测肝功能指标,包括总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;肝纤维化指标,包括Ⅲ型前胶原肽(Ⅲ-PC)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)水平。采用放射免疫分析法,以Architect i1000型放射免疫分析仪(日本Hitachi公司)检测血清炎症因子水平,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)水平,试剂盒均购自德国Merck Millipore公司,严格按仪器操作规程和试剂盒说明书要求操作。

疗效判定^[8]:显效,临床各项症状显著缓解或完全

消退,肝功能、肝纤维化指标恢复正常;有效,各项症状有显著缓解,肝功能、肝纤维化指标水平显著降低,较治疗前下降不低于50%;无效,临床症状、肝功能、肝纤维化指标水平均无改善。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心呕吐、腹泻、疲劳乏力、食欲降低等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	27(50.94)	20(37.74)	6(11.32)	47(88.68)*
对照组	21(39.62)	17(32.08)	15(28.30)	38(71.70)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.810$,* $P = 0.028 < 0.05$ 。

表3 两组患者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	TBil(μ mol/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44.29 $\pm$ 7.92	19.20 $\pm$ 4.11*	85.37 $\pm$ 9.57	46.48 $\pm$ 6.14*	90.14 $\pm$ 9.92	47.64 $\pm$ 6.42*
对照组	45.72 $\pm$ 8.05	23.07 $\pm$ 4.82*	83.98 $\pm$ 9.16	50.25 $\pm$ 6.35*	89.02 $\pm$ 9.68	51.62 $\pm$ 6.83*
t 值	0.922	4.448	0.764	3.107	0.588	3.091
P 值	0.359	0.000	0.447	0.002	0.558	0.003

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者肝纤维化指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	Ⅲ-PC(ng/L)		LN(μ g/L)		HA(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	192.75 $\pm$ 24.92	125.19 $\pm$ 12.38*	269.84 $\pm$ 36.14	168.40 $\pm$ 19.41*	390.22 $\pm$ 43.74	219.34 $\pm$ 25.82*
对照组	198.16 $\pm$ 29.34	146.82 $\pm$ 16.82*	275.12 $\pm$ 34.09	192.25 $\pm$ 20.47*	382.61 $\pm$ 41.09	258.54 $\pm$ 28.17*
t 值	1.023	7.540	0.774	6.155	0.923	7.468
P 值	0.309	0.000	0.441	0.000	0.358	0.000

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	TNF- α (pg/L)		CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49.28 $\pm$ 7.12	21.72 $\pm$ 4.15*	12.80 $\pm$ 3.38	4.62 $\pm$ 1.89*	65.93 $\pm$ 8.17	32.76 $\pm$ 5.72*
对照组	50.92 $\pm$ 7.01	24.51 $\pm$ 4.72*	12.14 $\pm$ 3.19	6.83 $\pm$ 2.11*	66.72 $\pm$ 8.34	36.51 $\pm$ 5.89*
t 值	1.195	3.232	1.034	5.680	0.493	3.325
P 值	0.235	0.002	0.304	0.000	0.623	0.001

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 53$]

组别	恶心呕吐	腹泻	疲劳乏力	食欲降低	合计
观察组	3(5.66)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	9(16.98)*
对照组	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	6(11.32)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.699$,* $P = 0.403 > 0.05$ 。

3 讨论

病毒性肝炎是肝纤维化的主要诱因,此时肝内结缔组织大量异常增生,实验室检查显示Ⅲ-PC, LN, HA等肝纤维化指标水平显著升高,临床表现为疲乏无力、食欲减退、消化不良、出血等症状。若不及时、有效干预,肝纤维化程度会进一步加重,形成肝硬化,并可致肝癌^[9]。恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物,是治疗肝炎、肝纤维化的常用西药,通过抑制乙型肝炎病毒的多聚酶活性,从而抑制乙型肝炎病毒的复制和基因转录过程,从抗病毒的角度发挥抗肝炎、肝纤维化的作用^[10]。该药虽起效快、抗病毒作用强、耐药率低、临床应用广泛,但单用对肝纤维化状态的逆转和阻止效果欠佳。

中医理论认为,肝炎后肝纤维化属“胁痛”“臌胀”“癥积”范畴,由于患者先天禀赋不足、疫毒侵袭人体而导致机体正气亏虚,湿热郁瘀不畅,湿热之毒犯于肝脏,导致肝血瘀积,气滞血瘀,浊热之毒内蕴瘀结于肝,导致肝功能受损^[11-12],故中医理论中以解毒化浊、活血祛瘀、疏肝理气、扶正固本为主要治疗原则。化浊抗纤保肝汤方由黄芪、黄连、田基黄、红景天、三棱、茵陈、虎杖、鳖甲、绞股蓝、甘草等多味中药材组方。方中田基黄、红景天为君药,具有化浊利湿、清热解毒功效;黄芪、黄连、绞股蓝具有清热解毒、利水渗湿、扶正益气功效,共为臣药;三棱、茵陈、虎杖、鳖甲具有行气活血、祛瘀止痛、滋补肝肾、生血养血、疏肝理气等功效,为佐药;甘草为使药,能理气和中、调和诸药^[13-14]。全方合用,共奏化浊解毒、抗纤保肝、活血祛瘀、扶正固本之功效,且全方配伍合理,能充分发挥药效。本研究结果显示,观察组的临床疗效好于对照组,体现了中西医结合的治疗优势。观察组患者的TBil, ALT, AST, Ⅲ-PC, LN, HA水平均优于对照组。绞股蓝、虎杖等具有较强的抗氧化应激效果,可减轻氧自由基等应激反应对肝脏的损伤,有效逆转肝纤维化进程^[15]。田基黄、茵陈可直接减弱AST, ALT, TBil活性,保护肝脏功能。观察组患者的TNF- α , CRP, IL-6水平均低于对照组,表明化浊抗纤保肝汤具有较强的抗炎作用,这与方中药材所含黄连素、黄芪多糖等抗炎、抗病毒活性成分抑制了机体内的炎症反应有关^[16]。此外,观察组增加化浊抗纤保肝汤治疗,不良反应未显著增加。

综上所述,化浊抗纤保肝汤联合恩替卡韦治疗肝炎后肝纤维化,能改善肝功能和肝纤维化指标,降低炎症反应水平。

参考文献:

- [1] 吴文龙. 中国戊型肝炎流行病学研究:2005-2006年第三次全国病毒性肝炎流行病学调查结果[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(6):505-506.
- [2] MUSSO G, CASSADER M, PASCHETTA E, et al. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(5):633-640.
- [3] 夏璐, 杨长青. 肝纤维化治疗的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(8):566-570.
- [4] 黄宇, 邓鑫, 梁健. 中西医结合药物治疗乙肝肝纤维化的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4):878-882.
- [5] AN J, ZHANG D, WU J, et al. The acitretin and methotrexate combination therapy for psoriasis vulgaris achieves higher effectiveness and less liver fibrosis[J]. Pharmacological Research, 2017, 121(8):158-168.
- [6] 李瑞东, 王力军. 化浊抗纤保肝汤对肝炎后肝纤维化大鼠肝纤维化的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3):162-165.
- [7] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 19(5):1-18.
- [8] 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):866-870.
- [9] HSIEH YH, SIGNER D, PATEL AV, et al. Advanced liver fibrosis and care continuum in emergency department patients with chronic hepatitis C[J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2019, 37(2):286-290.
- [10] 郭立杰, 王艳, 王敏, 等. 国产恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者早期抗病毒疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2):226-227.
- [11] 李红德. 中医综合方案治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(4):107-108.
- [12] 程亚伟, 胡衡, 杨华. 中医辨治肝纤维化进展综述[J]. 山东中医杂志, 2017, 29(11):76-78.
- [13] 陈华伟, 袁勇. 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[J]. 中国药业, 2018, 27(15):58-60.
- [14] 苟娟, 李整, 金梅. 葛根苓连汤联合恩替卡韦治疗乙型肝炎后肝硬化合并糖代谢异常对脂肪细胞因子和肝纤维化指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(36):46-50.
- [15] 薛世明, 屈阳阳. 乙肝抗纤汤联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的效果及对肝纤维化和机体炎症因子的影响评价[J]. 海峡药学, 2019, 31(1):152-154.
- [16] 曾健, 张玲, 李军, 等. 软肝化纤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, 28(11):185-191.

(收稿日期:2019-08-31;修回日期:2019-12-18)