

复方丹参片联合胸腺法新治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化的疗效观察

赵宝生¹, 董金玲², 谢放², 张龙³, 温慧敏⁴

1. 中国石油天然气集团公司中心医院 感染科, 河北 廊坊 065000

2. 首都医科大学附属北京佑安医院 重症肝病科, 北京 100069

3. 中国石油天然气集团公司中心医院 检验科, 河北 廊坊 065000

4. 中国石油天然气集团公司中心医院 儿科, 河北 廊坊 065000

摘要: **目的** 研究复方丹参片联合胸腺法新治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 10 月—2014 年 5 月中国石油天然气集团公司中心医院和首都医科大学附属北京佑安医院收治的失代偿期丙型肝炎肝硬化患者 120 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组静脉注射注射用胸腺法新, 1.6 mg/次, 2 次/周; 治疗组在对照组基础上口服复方丹参片, 3 片/次, 3 次/d。两组患者均持续治疗 12 个月。评价两组患者临床效果, 同时比较两组患者治疗前后肝功能指标、肝纤维化指标、丙型肝炎病毒 RNA (HCV-RNA) 水平、Child-Pugh 评分和乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 转阴率变化。**结果** 治疗 12 个月后, 两组患者总胆红素 (TBiL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平均显著下降, 白蛋白 (ALB) 水平显著上升, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血浆 TBiL、ALT 和 ALB 下降水平显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 12 个月后, 两组患者透明质酸 (HA)、III 型前胶原 (PCIII) 和层粘连蛋白 (LN) 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 HA、PCIII 和 LN 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 12 个月后, 治疗组患者 HCV-RNA 显著低于治疗前, 治疗组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且低于治疗 12 个月后对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 12 个月后, 治疗组患者 Child-Pugh 评分显著降低, 两组 HBeAg 转阴率显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 Child-Pugh 评分和 HBeAg 转阴率改善情况明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方丹参片联合胸腺法新治疗失代偿期肝硬化患者临床效果良好, 肝纤维化指标、肝功能以及病毒学指标均得到了显著改善, 缓解了患者的临床症状。

关键词: 复方丹参片; 注射用胸腺法新; 失代偿期肝硬化; 乙型肝炎 E 抗原; 转阴率; 总胆红素; 丙氨酸氨基转移酶

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)02-0253-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.022

Clinical observation of Compound Danshen Tablets combined with thymalfasin in treatment of decompensated hepatitis C cirrhosis

ZHAO Bao-sheng¹, DONG Jin-ling², XIE Fang², ZHANG Long³, WEN Hui-min⁴

1. Department of Infectious Disease, CNPC Central Hospital, Langfang 065000, China

2. Department of Severe Liver Disease, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

3. Department of Clinical Laboratory, CNPC Central Hospital, Langfang 065000, China

4. Department of Pediatrics, CNPC Central Hospital, Langfang 065000, China

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of Compound Danshen Tablets combined with Thymalfasin for injection in treatment of decompensated hepatitis C cirrhosis. **Methods** Patients (120 cases) with decompensated hepatitis C cirrhosis in CNPC Central Hospital and Beijing You'an Hospital, Capital Medical University from October 2013 to May 2014 were divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were iv administered with Thymalfasin for injection, 1.6 mg/time, twice one week. Patients in the treatment group were po administered with Compound Danshen Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, liver function and fibrosis indexes, HCV-RNA level, Child-Pugh score and HBeAg negative conversion rate in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment for 12 months, TBiL and ALT levels in two groups were

收稿日期: 2016-11-07

作者简介: 赵宝生 (1978—), 本科, 主治医师, 研究方向为肝病领域且以病毒性肝炎为主。Tel: 13784110034 E-mail: zhaobaosheng91@163.com

significantly decreased, but ALB level was increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the TBiL, ALT, and ALB levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 12 months, the HA, PCIII, and LN levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the HA, PCIII, and LN levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 12 months, HCV-RNA level in the treatment was significantly decreased, and which was lower than that in the control group after treatment, and there were differences in the treatment group and between two groups after treatment ($P < 0.05$). After treatment for 12 months, Child-Pugh score in the treatment group was significantly decreased, HBeAg negative conversion rate in two groups was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The Child-Pugh score and HBeAg negative conversion rate in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Danshen Tablets combined with Thymalfasin for injection has a good clinical effect in treatment of decompensated hepatitis C cirrhosis, can significantly improve liver fibrosis, liver function and virology indicators, and relieve the clinical symptoms.

Key words: Compound Danshen Tablets; Thymalfasin for injection; decompensated hepatitis C cirrhosis; HBeAg; negative conversion rate; TBiL; ALT

据世界卫生组织统计, 全球慢性丙型肝炎病毒(HCV)的感染率约为 3%, 约有 1.7 亿人感染, 约有 3.5 万例患者为每年新发丙型肝炎病例^[1]。近年来, 我国出现丙型肝炎患者的概率逐年增加。相比乙型肝炎, 丙型肝炎有较高的慢性化率, 可以达到 48%~83%^[2]。肝硬化是临床上常见的慢性病, 肝硬化的难治性阶段又是失代偿期丙型肝炎肝硬化, 目前临床上还没有特效治疗措施, 如何延缓失代偿期肝硬化患者病情的进一步恶化, 降低并发症的发生率, 一直是临床上困扰医生的难题。复方丹参片可以抑制或减轻肝细胞变性、坏死及炎症反应, 促进肝细胞再生, 并对纤维母细胞的过度增生产生很强的阻碍作用, 使肝硬化的进一步发展得到延缓^[3-4]。胸腺法新是一种免疫增强剂, 能增强淋巴细胞的白细胞介素-2(IL-2)受体的表达, 促进 T 细胞成熟、分化, 促进成熟的 T 细胞、自然杀伤细胞产生 IL-2、干扰素- α 、干扰素- γ 等细胞因子, 增强机体抗病毒的能力, 并提高机体的免疫应答^[5]。本研究复方丹参片联合胸腺法新治疗失代偿期肝硬化的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2013 年 10 月—2014 年 5 月中国石油天然气集团公司中心医院和首都医科大学附属北京佑安医院收治的失代偿期丙型肝炎肝硬化患者 120 例, 所有患者均符合《病毒性肝炎防治方案》的中失代偿期丙型肝炎肝硬化的诊断标准^[6]。其中男 67 例, 女 53 例; 年龄 39~76 岁, 平均年龄(52.5±6.5)岁; 病程 3~13 年, 平均病程(6.8±3.2)年。

纳入标准: (1) 所有患者依据症状、体征以及实验室检查确诊为失代偿期丙型肝炎肝硬化患者; (2) 患者无其他重大心、肺、肝等功能疾病; (3) 患者对本次研究知情, 且愿意签署知情同意书。

排除标准: (1) 合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭, 凝血功能障碍疾病者; (2) 原发性肝癌者; (3) 合并甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者。

1.2 药物

注射用胸腺法新由海南双成药业有限公司生产, 规格 1.6 mg/瓶, 产品批号 130405; 复方丹参片由包头中药有限责任公司生产, 规格 0.3 g/片, 产品批号 3130530。

1.3 分组及治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例, 其中对照组男 33 例, 女 27 例; 年龄 39~73 岁, 平均年龄(51.3±5.5)岁; 病程 3~12 年, 平均病程(6.7±3.3)。治疗组男 34 例, 女 26 例; 年龄 41~76 岁, 平均年龄(51.8±5.9)岁; 病程 4~13 年, 平均病程(6.8±3.5)年。两组患者在性别、年龄等一般资料方面相比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予常规保肝、白蛋白治疗。对照组静脉注射注射用胸腺法新, 1.6 mg/次, 2 次/周; 治疗组在对照组的基础上口服复方丹参片, 3 片/次, 3 次/d。两组患者均持续治疗 12 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能 观察治疗前及治疗 12 个月后的总

胆红素 (TBiL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、白蛋白 (ALB) 的变化。重氮法检测 TBiL, 速率法检测 ALT, 免疫化学法检测 ALB。

1.4.2 肝纤维化指标 采用放射免疫法检测Ⅲ型前胶原 (PCIII)、透明质酸 (HA) 和层黏连蛋白 (LN) 等肝纤维化指标。

1.4.3 血清学指标 采用丙型肝炎病毒核酸扩增荧光定量法检测两组患者治疗前、治疗 12 个月后 HCV-RNA 水平, 试剂盒由上海克隆生物高技术有限公司提供。

1.4.4 Child-Pugh 评分和 HBeAg 转阴率 A 级: 5~6 分表示手术危险度小, 预后最好; B 级: 7~9 分表示手术危险度中等; C 级: ≥ 10 分则为手术危险度较大。采用雅培化学发光法检测血清 HBeAg。

HBeAg 转阴率 = HBeAg 转阴例数/总例数。

1.5 不良反应

观察治疗中可能出现的恶心呕吐等药物相关不良反应。

1.6 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 16.0 对本次研究结果进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 连续变

量分析使用 t 检验, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组肝功能比较

治疗 12 个月后, 两组患者 TBiL、ALT 水平均显著下降, ALB 水平显著上升, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 12 个月后, 治疗组患者血浆 TBiL、ALT 和 ALB 水平显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝纤维化指标比较

与治疗前相比较, 治疗后两组患者 HA、PCIII 和 LN 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗 12 个月后, 治疗组患者 HA、PCIII 和 LN 水平显著比对照组低, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 Child-Pugh 评分和 HBeAg 转阴率比较

治疗 12 个月, 治疗组患者 Child-Pugh 评分显著降低, 两组 HBeAg 转阴率显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 Child-Pugh 评分和 HBeAg 转阴率改善情况明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 1 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	TBiL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	99.6 \pm 42.7	106.1 \pm 57.2	28.9 \pm 4.4
	治疗 6 个月	64.2 \pm 32.7*	90.6 \pm 42.4*	28.9 \pm 3.1
	治疗 12 个月	37.3 \pm 18.2*	62.4 \pm 25.9*	31.3 \pm 2.9*
治疗	治疗前	98.6 \pm 44.9	104.3 \pm 51.2	29.1 \pm 4.1
	治疗 6 个月	34.6 \pm 14.9* \blacktriangle	63.6 \pm 24.9* \blacktriangle	36.2 \pm 2.5* \blacktriangle
	治疗 12 个月	27.0 \pm 10.7* \blacktriangle	48.1 \pm 27.0* \blacktriangle	36.6 \pm 3.7* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 2 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	HA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PCIII/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	LN/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	277.6 \pm 69.7	210.1 \pm 66.2	163.8 \pm 38.8
	治疗 6 个月	225.6 \pm 103.1*	155.6 \pm 83.1*	127.7 \pm 72.1*
	治疗 12 个月	171.3 \pm 71.2*	109.4 \pm 35.9*	96.1 \pm 37.0*
治疗	治疗前	274.6 \pm 68.9	210.3 \pm 68.2	162.6 \pm 37.7
	治疗 6 个月	180.4 \pm 79.5* \blacktriangle	133.4 \pm 75.4* \blacktriangle	98.4 \pm 27.5* \blacktriangle
	治疗 12 个月	161.0 \pm 70.7* \blacktriangle	98.1 \pm 27.0* \blacktriangle	78.1 \pm 19.8* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组患者 Child-Pugh 评分和 HBeAg 转阴率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 3 Comparison on Child-Pugh score and HBeAg overcast rate between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	Child-Pugh 评分/分			HBeAg 转阴率/%		
	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照	10.0 \pm 1.1	9.6 \pm 1.2	9.8 \pm 1.4	0.0	0.0	8.3*
治疗	10.1 \pm 1.6	7.2 \pm 1.8* Δ	6.8 \pm 1.5* Δ	3.3	16.7* Δ	28.3* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.4 两组患者 HCV-RNA 比较

对照组治疗前后 HCV-RNA 变化差异无统计学意义。治疗 12 个月后, 治疗组 HCV-RNA 显著低于治疗前, 治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HCV-RNA 低于治疗 12 个月后的对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者 HCV-RNA 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 4 Comparison on HCV-RNA between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	HA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		
	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照	4.97 \pm 1.62	4.98 \pm 1.36	5.00 \pm 1.31
治疗	5.00 \pm 1.59	4.01 \pm 1.32* Δ	3.04 \pm 1.21* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间两组患者对药物耐受性均较好, 未发现肾功能损害、急性肝衰竭、肝性脑病、上消化道出血等严重不良事件。

3 讨论

根据 1987 年世界卫生组织调查所得, 每 10 万人中肝硬化人群平均发病率约为 17.1 人。在我国许多肝硬化患者在诊断时就已经到了失代偿期, 而失代偿期肝硬化的生存率较低^[7]。复方丹参片可以对肝细胞变性、坏死及炎症反应起到抑制或减轻的作用, 对肝细胞再生产生很好的促进功效, 并对纤维母细胞的过度增生产生很强的阻碍作用, 达到抗纤维化的目的, 延缓肝硬化的进一步发展, 能使门静脉压力得到有效降低或阻止其迅速升高^[8]。复方丹参片中的二氢丹参酮、隐丹参酮可以对葡萄球菌、变性杆菌、大肠杆菌起到明显的抑制作用。而且复方丹参片还可以起到增强机体免疫功能和抗肿瘤的作用。对于失代偿期丙型肝炎肝硬化患者进行抗病

毒治疗时, 对于具体的药物剂量及药物疗程, 目前在国际上的有关研究中也还没有给出一致的结论, 但是大多研究趋向于使用小剂量干扰素。在早些年的研究中, 普通的干扰素经常被使用, 但是普通干扰素血药浓度变动十分大, 并且其作用时间较短, 具有非常局限的抗病毒疗效^[9]。胸腺激素制剂具有双向免疫调节的功能。胸腺法新是由人工合成的 28 个氨基酸高纯度多肽, 能够对机体免疫功能起到调节作用, 增强 B 细胞抗体分泌的功能, 使体液中游离的 HCV 得到有效清除, 因此能特异地使体液免疫、细胞免疫功能得到改善, 并且对病毒起到有效杀灭的作用, 促进肝细胞恢复^[10]。张野等^[11]分析了国外应用胸腺法新治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化患者的试验, 认为单独使用胸腺法新或联合用药治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化患者不仅能有效减少 HCV-RNA 复制, 而且能持续清除 HCV-RNA, 恢复血清 ALT 到正常水平。

本研究观察检测治疗前后两组患者失代偿期丙型肝炎肝硬化的肝功能指标。结果显示, 治疗后两组患者 TBIl、ALT 水平均显著下降, ALB 水平显著上升; 治疗 12 个月后, 治疗组患者 TBIl、ALT 水平比对照组明显降低。与已有研究结果^[12]类似。这说明复方丹参片联合胸腺法新治疗失代偿期肝硬化相对于单独使用胸腺法新治疗具有更好地改善肝功能的作用, 临床效果较好。并且研究对治疗前后两组失代偿期丙型肝炎肝硬化患者治疗后肝纤维化指标进行了比较。结果显示, 治疗后两组患者 HA、PCIII 和 LN 水平均显著下降; 且治疗 12 个月后, 治疗组患者显著比对照组低, 与已发表研究结果^[13]类似。同时治疗前后治疗组 HcV-RNA 出现了明显的差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明采用复方丹参片联合胸腺法新治疗失代偿期肝硬化患者可以有效减少 HcV-RNA 表达。

综上所述, 采用复方丹参片联合胸腺法新治疗失代偿期肝硬化患者, 可显著改善肝纤维化指标、

肝功能以及病毒学指标,在临床上收获了良好的效果,长久缓解了患者的临床症状。

参考文献

- [1] Pfortmueller C A, Wiemann C, Funk G C, *et al.* Hypoglycemia is associated with increased mortality in patients with acute decompensated liver cirrhosis [J]. *J crit care*, 2014, 29(2): 316. e7-e12.
- [2] 吴小倩, 苏 菲. 失代偿期肝硬化患者急性肾损伤相关危险因素分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(4): 360-363.
- [3] 张平辉. 复方丹参片和黄芪精口服液治疗失代偿期肝硬化的疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(3): 160-161.
- [4] 张楠楠, 王 倩, 高 洁, 等. 丹参抗成纤维细胞增殖作用的分子机制研究 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2440-2447.
- [5] 梁旭峰, 梁 虹, 汪关宝, 等. 胸腺肽- $\alpha 1$ 对肠结核患者免疫功能及临床疗效的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(3): 179-182.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 传染病信息, 2000, 13(4): 141-150.
- [7] 徐建军, 潘 锋, 徐 虹, 等. 中药正肝汤对乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平以及胰岛素抵抗影响的分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(4): 399-401.
- [8] 宋刘来, 陈爱武, 黄剑平, 等. 复方丹参片联合甘草酸二胺肠溶胶囊治疗肝硬化并发门静脉高压症临床观察 [J]. 浙江实用医学, 2010, 15(1): 21-23.
- [9] 焦栓林, 赵晓蕊, 欧阳洪, 等. 苦参素联合小剂量干扰素治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化长期疗效观察 [J]. 肝脏, 2015, 20(5): 421-422.
- [10] 马 刚. 胸腺法新治疗乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 791-794.
- [11] 张 野, 聂青和. 干扰素 λ : 慢性丙型肝炎治疗新方法 [J]. 传染病信息, 2014, 27(4): 245-249.
- [12] 周智宏, 张国顺, 刘培光, 等. 低剂量短效干扰素联合胸腺法新治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化临床效果观察 [J]. 中国综合临床, 2012, 28(8): 861-863.
- [13] 张国顺, 尚 华, 张文缓, 等. 小剂量干扰素联合胸腺法新序贯治疗耐核苷类药物的失代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(7): 1399-1400.