

维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床研究

王颜斌¹, 易爱芬¹, 李文¹, 牛卫理²

1. 安阳市第五人民医院 肝四科, 河南 安阳 455000

2. 鹤壁市传染病医院 肝病科, 河南 鹤壁 458000

摘要:目的 探讨维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效。方法 回顾性分析 2018 年 2 月—2019 年 2 月在安阳市第五人民医院治疗的 102 例原发性胆汁性肝硬化患者的临床资料, 依据用药的不同分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组口服熊去氧胆酸胶囊, 每天 10 mg/kg; 治疗组在对照组基础上口服维肝福泰片, 3 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肝功相关指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆红素 (TBIL)、谷氨酰转氨酶 (GGT), 黄疸、面色晦暗、肝区不适、皮肤瘙痒和乏力消失时间及血清白细胞介素-17 (IL-17)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、IL-22、转化生长因子- β (TGF- β)、二胺氧化酶 (DAO)、内毒素和 D-乳酸水平。结果 经治疗, 对照组总有效率明显低于治疗组 (82.35% vs 98.04%, $P < 0.05$)。经治疗, 两组 ALT、AST、ALP、TBiL、GGT 水平均显著下降, 且治疗组最降低最明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组临床症状消失时间均显著早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IL-17、PDGF 和 IL-22 水平均显著降低, 而 TGF- β 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 DAO、内毒素、D-乳酸水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组下降最明显 ($P < 0.05$)。结论 维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效显著, 不但可显著改善患者临床体征和肝功能水平, 而且对患者肠黏膜屏障功能的恢复也有着积极作用。

关键词: 维肝福泰片; 熊去氧胆酸胶囊; 原发性胆汁性肝硬化; 丙氨酸氨基转移酶; 碱性磷酸酶; 谷氨酰转氨酶; 二胺氧化酶
中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1171-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.013

Clinical study on Weigan Futai Tablets combined with ursodeoxycholic acid in treatment of primary biliary cirrhosis

WANG Yan-bin¹, YI Ai-fen¹, LI Wen¹, NIU Wei-li²

1. NO.4 Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Anyang, Anyang 455000, China

2. Department of Hepatology, Hebi Infectious Disease Hospital, Hebi 458000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Weigan Futai Tablets combined with ursodeoxycholic acid in treatment of primary biliary cirrhosis. **Methods** The clinical data of 102 patients with primary biliary cirrhosis in the Fifth People's Hospital of Anyang from February 2018 to February 2019 were retrospectively analyzed. These patients were divided into control and treatment groups according to the difference of drugs, and each group had 51 cases. Patients in the control group were administered with Ursodeoxycholic Acid Capsules, 10 mg/kg daily. Patients in the treatment group administered with Weigan Futai Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes of ALT, AST, ALP, TBiL and GGT, and the disappearance time of jaundice, dark complexion, liver discomfort, skin itching and fatigue, and the serum levels of IL-17, PDGF, IL-22 and TGF- β in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the control group was significantly lower than that of the treatment group (82.35% vs 98.04%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, ALP, TBiL, and GGT were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and which in treatment group were more significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of clinical symptoms in treatment group was significantly earlier than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-17, PDGF, and IL-22 in two groups were significantly decreased, while the levels of

收稿日期: 2021-01-04

基金项目: 北京医卫健康公益基金项目 (YWJKJHHKYJJ-B17715)

作者简介: 王颜斌, 副主任医师, 本科, 研究方向为肝病领域。E-mail: wyb3382101@126.com

TGF- β were significantly increased ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum DAO, endotoxin and D-lactic acid in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Weigan Futai Tablets combined with ursodeoxycholic acid in treatment of primary biliary cirrhosis has a remarkable curative effect, which can not only significantly improve the clinical signs and liver function of patients, but also play a positive role in the recovery of intestinal mucosal barrier function.

Key words: Weigan Futai Tablets; Ursodeoxycholic Acid Capsules; Primary biliary cirrhosis; ALT; ALP; GGT; DAO

原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 是一种由自身免疫介导的慢性疾病, 其病理改变是肝内非化脓性小胆管破坏, 致使胆汁淤积, 慢慢进展成肝硬化, 严重者进展为肝衰竭^[1]。治疗药物首选熊去氧胆酸胶囊, 其通过亲水性、有细胞保护作用、无细胞毒性的熊去氧胆酸来替代亲脂性的毒性胆汁酸, 促进肝细胞分泌及免疫调节来抑制肝细胞异常表达和细胞凋亡^[2]。近些年, 随着中药的作用不断被重视, 中药在临床疾病中的应用也逐渐被关注。维肝福泰片具有滋补肝肾、益气养阴的功效^[3]。因此, 本研究对原发性胆汁性肝硬化患者给予维肝福泰片联合熊去氧胆酸进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2018 年 2 月—2019 年 2 月在安阳市第五人民医院治疗的 102 例原发性胆汁性肝硬化患者临床资料, 都符合原发性胆汁性肝硬化诊断标准^[4]。其中男 29 例, 女 73 例, 年龄 31~73 岁, 平均年龄 (53.48 ± 1.36) 岁, 病程 3~13 年, 平均病程 (6.31 ± 1.72) 年。

排除标准: (1) 伴胆道梗阻者; (2) 合并急性肝衰竭者; (3) 伴急性胆囊炎者; (4) 伴急性胆管炎者; (5) 经常有胆绞痛者; (6) 胆囊收缩不正常者; (7) 伴精神疾病者; (8) 未取得知情同意者。

1.2 药物

熊去氧胆酸胶囊由德国 Losan Pharma GmbH 公司生产, 规格 250 mg/粒, 产品批号 180104、1901/17; 维肝福泰片由吉林省华威药业有限公司生产, 规格 0.4 g/片, 产品批号 180121、190113。

1.3 分组及治疗方法

依据用药的不同分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。其中对照组男 15 例, 女 36 例, 年龄 31~73 岁, 平均年龄 (53.57 ± 1.48) 岁, 病程 3~13 年, 平均病程 (6.349 ± 1.85) 年。治疗组男 14 例, 女 37 例, 年龄 31~73 岁, 平均年龄 (53.31 ± 1.23) 岁, 病程 3~13 年, 平均病程 (6.24 ± 1.61) 年。两组患

者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服熊去氧胆酸胶囊, 每天 10 mg/kg; 治疗组在对照组基础上口服维肝福泰片, 3 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈: 治疗后患者肝硬化症状全部消失, 肝功能以及血清胆红素指标均恢复至正常范围内; 显效: 治疗后患者肝硬化症状显著好转, 血清胆红素和肝功能检查也显著好转; 好转: 症状较前减轻, 血清胆红素和肝功能检查也有所好转; 无效: 未达到上述标准。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

比较两组患者黄疸、面色晦暗、肝区不适、皮肤瘙痒、乏力等临床症状的消失时间。分别于患者治疗前后采集晨起静脉血, 经低温高速离心后, 取其上清液采用 BS-200 全自动生化分析仪测定两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆红素 (TBIL)、谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平; 采用相应 ELISA 检测试剂盒对两组白细胞介素-17 (IL-17)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、IL-22、转化生长因子- β (TGF- β) 水平进行检测; 采用化学比色法测定二胺氧化酶 (DAO); 采用鲎试剂检测内毒素; 采用 F9700 荧光分光光度计检测 D-乳酸水平。

1.6 不良反应观察

治疗期间密切关注患者不良反应情况, 同时做好统计工作。

1.7 统计学分析

本研究数据采用 SPSS 22.0 软件进行处理, 两组临床症状评分、肠道屏障功能、肝功能、细胞因子水平的对比采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 另外采用 χ^2 检验对有效率情况进行比较。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

经治疗, 对照组总有效率为 82.35%, 显著低于

治疗组的 98.04%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组肝功相关指标比较

经治疗，两组患者 ALT、AST、ALP、TbIL、GGT 表达均显著下降 ($P < 0.05$)，且治疗组降低最明显 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组黄疸、面色晦暗、肝区不适、皮肤瘙痒、乏力消失时间比较

经治疗，治疗组患者黄疸、面色晦暗、肝区不适、皮肤瘙痒、乏力症状消退时间明显早于对照组，

两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

经治疗，两组患者血清 IL-17、PDGF 和 IL-22 水平均显著降低，而 TGF- β 水平明显升高 ($P < 0.05$)，且治疗组患者 IL-17、PDGF、IL-22 和 TGF- β 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组血清肠道屏障指标比较

经治疗，两组患者血清 DAO、内毒素、D-乳酸水平均显著下降 ($P < 0.05$)，且以治疗组下降最明显 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	25	10	7	9	82.35
治疗	51	32	13	5	1	98.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TbIL/(μ mol·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	42.39 $\pm$ 3.48	44.58 $\pm$ 2.79	89.54 $\pm$ 3.43	164.76 $\pm$ 23.48	257.49 $\pm$ 32.28
		治疗后	36.75 $\pm$ 1.41*	37.62 $\pm$ 1.48*	45.64 $\pm$ 1.38*	98.84 $\pm$ 9.94*	153.26 $\pm$ 16.53*
治疗	51	治疗前	42.37 $\pm$ 3.46	44.53 $\pm$ 2.75	89.57 $\pm$ 3.42	164.73 $\pm$ 23.42	257.42 $\pm$ 32.25
		治疗后	33.23 $\pm$ 1.34* [▲]	34.56 $\pm$ 1.41* [▲]	41.25 $\pm$ 1.26* [▲]	93.24 $\pm$ 9.76* [▲]	131.38 $\pm$ 16.47* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组黄疸、面色晦暗、肝区不适、皮肤瘙痒、乏力消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on disappearance time of jaundice, dark complexion, liver discomfort, skin itching, fatigue between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	黄疸消失时间/d	面色晦暗消失时间/d	肝区不适消失时间/d	皮肤瘙痒消失时间/d	乏力消失时间/d
对照	51	5.47 $\pm$ 0.92	5.92 $\pm$ 1.01	3.85 $\pm$ 0.32	2.58 $\pm$ 0.37	2.32 $\pm$ 0.31
治疗	51	2.84 $\pm$ 0.43*	3.84 $\pm$ 0.36*	2.14 $\pm$ 0.17*	1.67 $\pm$ 0.26*	1.55 $\pm$ 0.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	PDGF/(pg·mL ⁻¹)	IL-22/(pg·mL ⁻¹)	TGF- β /(μ g·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	29.45 $\pm$ 5.39	184.69 $\pm$ 62.48	98.97 $\pm$ 7.34	7.35 $\pm$ 1.29
		治疗后	17.54 $\pm$ 1.58*	64.82 $\pm$ 8.76*	62.58 $\pm$ 2.39*	12.34 $\pm$ 1.38*
治疗	51	治疗前	29.42 $\pm$ 5.36	184.75 $\pm$ 62.43	98.92 $\pm$ 7.36	7.31 $\pm$ 1.27
		治疗后	12.07 $\pm$ 1.43* [▲]	32.37 $\pm$ 8.62* [▲]	42.84 $\pm$ 2.27* [▲]	15.43 $\pm$ 1.46* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组血清肠道屏障指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serum intestinal barrier indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAO/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	内毒素/($\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	D-乳酸/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	51	治疗前	4.51 $\pm$ 0.59	0.95 $\pm$ 0.19	3.89 $\pm$ 0.25
		治疗后	3.49 $\pm$ 0.19*	0.62 $\pm$ 0.09*	2.63 $\pm$ 0.18*
治疗	51	治疗前	4.47 $\pm$ 0.57	0.92 $\pm$ 0.17	3.87 $\pm$ 0.23
		治疗后	2.05 $\pm$ 0.12* [▲]	0.24 $\pm$ 0.05* [▲]	2.02 $\pm$ 0.12* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

两组患者治疗期间都未出现明显不良反应。

3 讨论

原发性胆汁性肝硬化是一种自身免疫性疾病,具有发病隐匿、病程长等特点,多发于中老年女性,该病早期无明显症状,伴随临床诊疗水平的提高,对其诊断率也逐渐增高,该病早期常无肝硬化,在病情发展 10~30 年均进展为肝硬化^[5]。其发病机制尚未统一,认为与感染、遗传及免疫紊乱等因素有关,临床多以皮肤瘙痒、黄疸、乏力等为主要表现,若病情加剧可增加患者死亡风险^[4]。因此,寻找合适的、有效的治疗方案尤为重要。

熊去氧胆酸胶囊通过亲水性、有细胞保护作用、无细胞毒性的熊去氧胆酸来替代亲脂性的毒性胆汁酸,从而促进肝细胞分泌及免疫调节来抑制肝细胞异常表达和细胞凋亡^[2]。维肝福泰片是由乌鸡浸膏、人参茎叶皂苷、五味子浸膏及树舌多糖制成等中药制剂,具有滋补肝肾、益气养阴的功效,临床多用于肝硬化、慢性乙型肝炎的能够治疗^[3]。因此,本研究对原发性胆汁性肝硬化患者给予维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗,取得了满意效果。

IL-17 是由 T 细胞产生的一种致炎因子,其水平增高提示肝胆损伤越重^[6]。PDGF 是肝星状细胞的有丝分裂原,但肝脏发生损伤时,肝细胞就可释放 PDGF,并同肝星状细胞细胞膜的特异性受体相结合,并促进相关信号通路激活,促进肝星状细胞增殖和迁移,并促进肌成纤维细胞产生等,致使肝纤维化发生^[7]。IL-22 是由 Th22 细胞分泌的,其在许多自身免疫系统疾病和感染性疾病中均高表达^[8]。TGF- β 是一种由 Treg 细胞分泌的细胞因子,对 T 细胞的活性有着下调作用,其水平越高提示病情越轻^[9]。本研究,经治疗,两组血清 IL-17、PDGF、IL-22、TGF- β 表达均改善,以治疗组最著($P < 0.05$)。说明维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性

肝硬化可有效改善机体细胞因子水平。

原发性胆汁性肝硬化是一种自身免疫介导的慢性肝病,肝脏、肠道经门静脉相连,肠道血液经门静脉入肝,而肝脏的重要血管则为门静脉,包括肠道的食物抗原、毒素、细菌产物等均需要肝脏清除,当肠道黏膜屏障发生损害后,大量细菌就会通过门静脉入肝,免疫细胞则会被内毒素激活,并引起一系列炎症反应,促进肝损害^[10]。血清 DAO、内毒素、D-乳酸是临床常用以检测肠黏膜屏障功能的指标。本研究,经治疗,两组血清 DAO、内毒素、D-乳酸水平均改善,以治疗组最著($P < 0.05$)。说明,维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化对改善患者肠黏膜屏障功能有着积极的作用。

经治疗,对照组总有效率明显低于治疗组(82.35% vs 98.04%, $P < 0.05$)。经治疗,两组 ALT、AST、ALP、TBiL、GGT 表达均下降,以治疗组最著($P < 0.05$)。经治疗,治疗组患者黄疸、面色晦暗、肝区不适、皮肤瘙痒、乏力症状消退时间明显早于对照组($P < 0.05$)说明维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化效果显著。

综上所述,维肝福泰片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效显著,不但可显著改善患者临床体征和肝功能水平,而且对患者肠黏膜屏障功能的恢复也有着积极作用,具有较高的临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李最娥,党 彤. 原发性胆汁性肝硬化的发病机制研究进展 [J]. 包头医学院学报, 2019, 35(12): 113-117.
- [2] 樊雪强,王彩生,刘金涛,等. 熊去氧胆酸在原发性胆汁性肝硬化临床治疗中的进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(24): 58-61.
- [3] 庞雪花. 维肝福泰片联合恩替卡韦治疗活动性代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 871-875.

- [4] 贾继东. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. 肝脏, 2015, 6(12): 960-968.
- [5] 何丽芬, 赖伊杰, 赖力英, 等. 原发性胆汁性肝硬化的临床特点 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(12): 1333-1339.
- [6] 张爱芸, 马 娟, 张 旭, 等. 自身免疫性肝病患者血清 IL-17 与 IFN- γ 、TNF- α 及肝功能的相关性研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(7): 798-802.
- [7] 李源源, 高 莹, 曹 蕾, 等. 血清 PDGF、ApoB/ApoA1 与原发性胆汁性肝硬化的相关性分析 [J]. 肝脏, 2019, 24(11): 1248-1250.
- [8] 彭桢平, 陈曲波, 侯敬侠, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者外周血 Th22 细胞水平的变化及意义 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(12): 1987-1989.
- [9] 杨 柳, 徐丽红. 肠道菌群与原发性胆汁性胆管炎的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(12): 1324-1328.
- [10] 姜 冰. 肝硬化患者 DAO、内毒素、D-乳酸变化及在肠黏膜屏障功能评估中的作用 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(33): 33-34.

[责任编辑 金玉洁]