

扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究

陈秀清

西宁市第一人民医院 中医科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 探讨扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效和作用机制。**方法** 2013 年 5 月—2013 年 11 月西宁市第一人民医院收治的慢性乙型肝炎肝纤维化 112 例, 随机分为治疗组 (56 例) 和对照组 (56 例), 治疗组口服恩替卡韦片 1 片/次, 1 次/d, 同时口服扶正化瘀胶囊 1 粒/次, 3 次/d。对照组给予恩替卡韦片, 用法用量同治疗组, 同时口服安慰剂 1 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 24 周。比较两组症状、肝纤维化及炎症程度、肝功能、肝纤维化指标及 Fas 表达。**结果** 治疗组患者乏力、肝区疼痛、厌食、腹胀的改善率均高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组纤维化、炎症活动程度、肝功能均明显好转, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$)。两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 均较治疗前降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗 24 周时治疗组 ALT 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肝纤维化指标透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、IV 型胶原 (C-IV)、III 型前胶原 (PCIII)、HBV DNA 拷贝数和 Fas 表达均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗组比同期对照组改善更加明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化具有较好的临床疗效, 可以更好的改善患者的症状, 改善患者肝纤维化和炎症活动程度, 值得临床推广应用。

关键词: 扶正化瘀胶囊; 恩替卡韦片; 肝纤维化; Fas 表达

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)10-1129-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.013

Clinical study on Fuzheng Huayu Capsule combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis

CHEN Xiu-qing

Department of Traditional Chinese Medicine, The First People's Hospital of Xining, Xining 810000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Fuzheng Huayu Capsule combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis and its mechanism. **Methods** Collecting 112 cases suffered from chronic hepatitis B with liver fibrosis from May 2013 to November 2013 in the First People's Hospital of Xining, which were randomly divided into treatment group (56 cases) and control group (56 cases). Patients in the treatment group were *po* administered with Entecavir Tablets, 1 tablet each time, once daily. At the same time, they were *po* administered with Fuzheng Huayu Capsule, 1 grain each time, three times daily. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Tablets, and the usage and dosage were the same as the treatment group. And they were *po* administered with placebo, 1 grain each time, three times daily. Two groups were treated for 24 weeks. The symptoms, the degree of liver fibrosis and inflammation, liver function, the indexes of hepatic fibrosis and the expression of Fas in the two groups were compared. **Results** The improvement rates of fatigue, liver area pain, anorexia, abdominal distension in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.01$). After the treatment, the degree of fibrosis, inflammation activity, and liver function in the two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.01$). And the degree of the improvement in the treatment group was better than that in the control group, with the significant difference between the two groups ($P < 0.05, 0.01$). ALT and AST in the two groups were reduced, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.01$). ALT in the treatment group was lower than that in the control group for treatment at 24 weeks, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After the treatment, the indexes of liver fibrosis, such as

收稿日期: 2014-06-09

作者简介: 陈秀清, 女, 副主任医师, 中医科副主任, 主要从事肝胆疾病和肿瘤的中西医治疗。

HA, LN, C-IV, PC III, copy number of HBV DNA, and Fas expression were significantly reduced, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.01$). And the patients in the treatment group improved more obviously than those in the control group in the same time of the treatment, with the significant difference between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Fuzheng Huayu Capsule combined with entecavir has good clinical effect in the treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis, and could better improve the symptom of the patients, at the same time, improve the degree of fibrosis and inflammation activity, which is worthy of clinical application.

Key words: Fuzheng Huayu Capsule; Entecavir Tablets; liver fibrosis; Fas expression

慢性乙型肝炎患者在炎症刺激作用下,肝细胞出现免疫病理损伤,肝细胞外基质合成和降解细胞外基质(ECM)失调,过多 ECM 沉积于肝细胞,逐渐导致细胞纤维化,甚至出现肝硬化,最终可导致肝癌。目前针对肝纤维化,治疗主要从 2 方面入手,去除致病因素,如抗病毒治疗;抑制炎症或脂质过氧化,通过某些方式促进胶原降解,逆转肝纤维化。最新研究证明,改善患者肝功能和肝纤维化指标,能够延缓甚至逆转慢性乙型肝炎患者肝纤维化过程^[1-2]。扶正化瘀胶囊是由上海中医药大学肝病研究所根据肝纤维化患者正虚血瘀发病机制研制的中药组方,治疗效果已得到临床公认^[3],但对扶正化瘀胶囊与肝脏 Fas 表达关系目前报道较少。为进一步探讨扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效及其作用机制,西宁市第一人民医院对 112 例患者进行了 1:1 匹配,通过 24 周的前瞻性观察进行随机、对照、双盲研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013 年 5 月—2013 年 11 月西宁市第一人民医院收治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 112 例,其中,男 66 例,女 46 例,年龄 31~58 岁,平均年龄(36.9 ± 13.5)岁;乙型肝炎病毒(HBV)DNA(7.36 ± 1.35) $\times 10^6$ copy/mL;血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)平均(162.35 ± 60.8) U/L。本研究得到医院伦理委员会批准,已将可能的风险及收益向患者如实描述,患者均表示知情同意并签字。

纳入标准:(1)符合 2010 年中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》制定的慢性乙型肝炎诊断标准^[4],2000 年全国传染病和寄生虫病学术会议制定的《病毒性肝炎防治方案》^[5]及中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[6];(2)慢性乙型肝炎病史 1 年以上;(3)ALT ≥ 80 U/L,血清肝纤维化指标层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(C-IV)

中至少 2 项异常;(4)HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ copy/mL;(5)影像学检查显示肝实质回声增粗、增密、增强,或出现门脉内径增宽,脾脏增厚等,或肝组织病理学检查出现 S1-S4 增生;(6)临床症状无特异性,可出现乏力、腹胀、食欲不振、肝区疼痛等,严重者出现肝病面容,蜘蛛痣。

排除标准:(1)慢性乙型重型肝炎;肝炎后肝硬化失代偿期患者;自身免疫性肝炎;慢性胆汁淤积性肝炎;肝豆状核变性;酒精性肝炎;甲、丙、丁、戊型肝炎病毒重叠感染者;(2)近 6 个月内进行过抗病毒治疗或应用免疫抑制剂治疗者;(3)肝脏占位性病变患者;(4)严重心、脑、肾功能障碍或其他严重疾病者;(5)怀孕或哺乳期妇女。

剔除标准:因非药物因素中断治疗或不遵循实验程序者以及资料不全无法正确判断疗效者。

1.2 药物

扶正化瘀胶囊由上海黄海制药有限责任公司生产,规格 1.5 g/粒,产品批号 081001;恩替卡韦片由江西表峰药业有限公司生产,规格 0.5 mg/片,产品批号 20121103;安慰剂由西宁市第一人民医院药剂科提供,规格、外观、形状、大小、气味、色泽同扶正化瘀胶囊。

1.3 分组和治疗方法

患者以年龄、性别、肝纤维化分期、炎症分期完全一致,HBV DNA、ALT 相差不超过 10%进行 1:1 匹配,随机进入治疗组和对照组,每组 56 例。治疗组男 33 例,女 23 例,年龄 31~58 岁,平均年龄(36.4 ± 11.9)岁;HBV DNA(7.31 ± 1.68) $\times 10^6$ copy/mL;ALT(162.45 ± 61.2) U/L。对照组男 33 例,女 23 例,年龄 31~58 岁,平均年龄(37.4 ± 13.9)岁;HBV DNA(7.44 ± 0.92) $\times 10^6$ copy/mL;ALT(161.85 ± 58.42) U/L。两组患者具有良好的可比性。整个研究过程中保证人员、药物、设备稳定,以减少研究过程中的偏倚。

治疗组口服恩替卡韦片 1 片/次,1 次/d,同时口服扶正化瘀胶囊 1 粒/次,3 次/d。对照组给予恩

替卡韦片,用法用量同治疗组,同时口服安慰剂 1 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 24 周,整个过程不得服用其他影响肝纤维化的药物。

1.4 观察指标

治疗过程中观察两组患者临床症状变化如乏力改善、肝区疼痛改善、厌食改善、腹胀改善;并于治疗前后对两组患者肝活检进行肝组织病理学检查,由同一组病理科医生进行肝纤维化程度(S)和炎症程度(G)评分,标准参考 2000 年《病毒性肝炎防治方案》^[5],并根据文献^[5-6]对重度肝纤维化 S3+S4、G3+G4 进行分析。治疗前、治疗 12 周和治疗 24 周进行肝功能、血清 HBV DNA、肝纤维化指标测定,其中肝功能以日本日立 Hitaca3411 型全自动生化分析仪进行,HBV DNA 以 RT-PCR 法进行检测,肝纤维化指标采用 ELISA 法进行检测。

治疗前后进行 Fas 表达测定。在超声介导下,肝穿刺获得肝组织,10%福尔马林固定,石蜡包埋,免疫组织化学 SP 法测定,具体操作按照说明书进行。以不重复 5 个视野的 Fas 阳性细胞数平均值作为最终测定结果。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无排气过多、头痛、疲劳、眩晕、恶心等不良反应发生。

1.6 统计学分析

数据均以 SPSS 19.0 软件进行分析。计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后及两组比较均采用配对资料 t 检验;计数资料比较选择 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组症状改善情况比较

治疗组患者乏力、肝区疼痛、厌食、腹胀的改善率均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组肝纤维化和炎症活动程度比较

治疗前两组患者肝纤维化和炎症活动程度差异无统计学意义,两组 (S3+S4) 34 例, (G3+G4) 38 例。治疗后,两组纤维化和炎症活动程度均明显好转,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$);且治疗组的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01),见表 2。

2.3 两组肝功能比较

治疗后两组患者的肝功能均得到较好的改善,两组 ALT、AST 水平均较治疗前降低,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$),治疗 24 周时治疗组 ALT 水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组肝纤维化指标比较

治疗后,两组 HA、LN、C-IV、PC-III 均较治疗前降低,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$),且治疗组比同期对照组改善更加明显,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

表 1 两组症状改善情况比较

Table 1 Comparison on situation of symptomatic improvement between two groups

组别	n/例	乏力		肝区疼痛		厌食		腹胀	
		n/例	改善率/%	n/例	改善率/%	n/例	改善率/%	n/例	改善率/%
对照	56	38	67.86	42	75.00	40	71.43	48	85.71
治疗	56	47	83.93**	50	89.29**	46	82.14**	51	91.07**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组患者肝纤维化和炎症活动程度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=56$)

Table 2 Comparison on degree of liver fibrosis and inflammatory activity between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=56$)

组别	观察时间	纤维化分期					炎症分期				
		S1/例	S2/例	S3/例	S4/例	S3+S4/例	G1/例	G2/例	G3/例	G4/例	G3+G4/例
治疗	治疗前	7	14	18	16	34	5	13	16	22	38
	治疗后	21**▲	17**	10**▲	8**▲	18**▲	16**▲	21**▲	9**	10**▲	19**▲
对照	治疗前	7	14	18	16	34	5	13	16	22	38
	治疗后	16**	16**	12**	12**	24**	12**	18**	11**	15**	26**

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.5 两组 HBV DNA 和 Fas 表达比较

治疗后, 两组患者 HBV DNA 拷贝数和 Fas 表达均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计

学意义 ($P < 0.01$), 且治疗后治疗组这两个指标低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 3 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s, n=56$)

Table 3 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s, n=56$)

组别	ALT/(U·L ⁻¹)			AST/(U·L ⁻¹)		
	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
治疗	162.45±61.20	95.25±14.65**	41.26±32.16**▲	189.84±79.54	106.35±25.62**	45.61±26.95**
对照	161.85±58.42	103.62±25.21**	55.65±21.62**	178.96±62.51	113.62±26.54**	49.65±26.85**

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 4 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=56$)

Table 4 Comparison on indexes of hepatic fibrosis between two groups ($\bar{x} \pm s, n=56$)

组别	观察时间	HA/(ng·mL ⁻¹)	LN/(ng·mL ⁻¹)	C-IV/(μg·mL ⁻¹)	PC-III/(μg·mL ⁻¹)
治疗	治疗前	255.95±36.64	281.51±47.54	162.54±84.51	256.54±39.54
	治疗 12 周	145.41±14.58**▲▲	228.14±65.14**▲▲	75.14±36.14**▲▲	170.21±59.48**▲▲
	治疗 24 周	95.75±36.24**▲▲	116.41±34.95**▲▲	42.11±24.85**▲▲	110.15±47.82**▲▲
对照	治疗前	264.55±78.95	286.54±28.94	159.58±63.15	261.24±32.69
	治疗 12 周	162.47±62.15**	251.42±65.51**	102.54±41.98**	199.21±62.15**
	治疗 24 周	132.52±41.62**	176.56±45.69**	69.84±26.98**	149.54±44.56**

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group in the same time of treatment

表 5 两组 HBV DNA 和 Fas 表达比较

Table 5 Comparison on HBV DNA and expression of Fas between two groups

组别	HBV DNA/(10 ⁶ copy·mL ⁻¹)			Fas/(个·视野 ⁻¹)	
	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗前	治疗后
治疗	6.35±1.02	4.09±0.95**▲▲	3.14±1.14**▲▲	5.51±3.25	3.15±0.96**▲▲
对照	6.84±2.05	4.69±1.69**	3.69±2.45**	5.33±1.26	4.95±2.48

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group in the same time of treatment

2.6 不良反应

治疗过程中治疗组出现 1 例排气过多, 继续治疗后未再次出现; 两组均无头痛、疲劳、眩晕、恶心等不良反应发生。

3 讨论

肝纤维化是各类慢性肝炎病情发展的必经阶段。对 HBV 引起的慢性乙型肝炎而言, 病毒复制与细胞损伤和病情进展具有明确的相关性^[7], 因此对于慢性乙型肝炎肝纤维化患者, 应首先考虑抗病毒治疗。恩替卡韦为核苷(酸)类抗病毒药物, 其抗病毒作用强, 耐药性低。Tenney 等^[8]报道, 在拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦 4 种核

苷(酸)类药物中, 恩替卡韦的耐药率仅为 12%, 远低于其他药物, 因此 2010 年美国 FDA 推荐恩替卡韦为治疗慢性乙型肝炎的首选药物^[9-10]。

随着药理学的不断发展, 人们开始认识到单纯抗病毒治疗并不能阻断和逆转肝脏纤维化进程。张金颖等^[11]认为肝星状细胞活化是纤维化的中心环节。活化的星状细胞能合成大量糖蛋白、胶原等细胞外基质, 并生成大量胶原纤维, 沉积于细胞间隙, 形成肝纤维间隔; 此过程有自分泌和旁分泌两条途径, 在病毒量降低的情况下能够实现纤维化的自主进展。因此多数学者^[12]支持在抗病毒基础上进行抗纤维化治疗, 才能有效控制慢性肝病的病理进程。

中药复方制剂对慢性肝病免疫调理和保肝护肝的效果逐渐引起医学界的重视,对肝纤维化甚至早期肝硬化起到多组分、多途径、多靶点的综合干预效果,具有一定的抗纤维化优势。

扶正化瘀胶囊是由上海中医药大学研制的国家级新药,在美国也已获批进入Ⅱ期临床实验。相关研究显示,扶正化瘀胶囊能够改善慢性乙型肝炎肝纤维化的临床症状,能够阻断甚至逆转肝纤维化发展^[13]。与单纯采用恩替卡韦抗病毒相比,联合用药患者临床症状好转明显,肝纤维化和炎症程度明显好转,肝功能和血清肝纤维素4项也得到明显改善。

Fas 能够介导细胞凋亡信号传递,是诱导凋亡的主要形式。在肝细胞损伤时,Fas 可以介导细胞凋亡,使受损肝细胞减少,从而减少炎性因子的释放,避免纤维化的扩大。胡敏涛等^[14]研究发现,在肝星状细胞激活过程中,Fas 的表达与细胞活化程度直接具有一致性。Larsen 等^[15]则认为,Fas 介导的细胞凋亡可能与天门冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶(Caspase-3)有关。通过干扰 Fas 介导的细胞凋亡来防治肝纤维化也成为慢性肝病研究的热点之一。本研究显示,扶正化瘀胶囊的抗纤维化作用可能与抑制细胞凋亡有关。

综上所述,扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化具有较好的临床疗效,可以更好的改善患者的症状,改善患者肝纤维化和炎症活动程度,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 吴杭源, 尤德宏. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎细胞免疫功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(20): 3789-3790.
- [2] 刘 珊, 杨 涛, 刘成海. UPLC-MS/MS 法同时测定扶正化瘀胶囊中 12 种成分 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 214-219.
- [3] Canbay A, Higuchi H, Bronk S F, *et al.* Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 1323-1330.
- [4] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] 中华传染病杂志编委会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [6] 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]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(5): 316-320.
- [7] 吴 颖, 姚定康, 朱 樑, 等. 熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1477-1478.
- [8] Tenney D J, Rose R E, Baldick C J, *et al.* Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside -naïve patients is rare through 5 years of therapy [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1503-1514.
- [9] 龚亚华, 陈建杰, 薛建华, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 28 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(24): 119-120.
- [10] 张 玥, 周植星, 江振洲, 等. 治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(2): 120-124.
- [11] 张金颖, 赵凤丛, 张艳君, 等. 扶正化瘀胶囊对慢性丙型肝炎血清细胞因子和纤维化指标的影响 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 45-47.
- [12] 孙世君. 五味子的药理学分析以及临床应用 [J]. 中国医药指南, 2010, 18(32): 190-191.
- [13] 范瑞琴, 苏传真, 朱刚剑, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 73 例疗效观察 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(1): 31-33.
- [14] 胡敏涛, 姚上志, 张 波, 等. 扶正化瘀胶囊对丙型肝炎肝纤维化患者肝细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 12(170): 890-892.
- [15] Larsen B D, Rampalli S, Bums L E, *et al.* Caspase 3/caspase-activated DNase promote cell differentiation by inducing DNA strand breaks [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107(33): 4230-4235.