

## 硫普罗宁联合促肝细胞生长素治疗慢性乙型肝炎的临床研究

吕玉芳

上海市奉贤区中心医院, 上海 201400

**摘要:** **目的** 探讨注射用硫普罗宁联合注射用促肝细胞生长素治疗慢性乙型肝炎的临床效果。**方法** 选取 2014 年 6 月—2015 年 6 月上海市奉贤区中心医院收治的慢性乙型肝炎患者 106 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 53 例。所有患者均给予常规治疗, 对照组给予注射用促肝细胞生长素 100~120 mg, 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上给予注射用硫普罗宁 0.2 g, 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, 1 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。观察两组患者的临床疗效, 检测并比较两组患者治疗前后的肝功能指标和肝纤维化指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 81.1%、96.2%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 治疗后治疗组血清 ALT、AST、TBIL、GGT 水平均显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组血清透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III型前胶原 (PcIII)、IV型胶原 (IV-C) 水平均较治疗前显著降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 治疗后治疗组血清 HA、LN、PcIII、IV-C 水平均显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用硫普罗宁联合注射用促肝细胞生长素治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 能够显著改善肝功能, 减轻肝纤维化的程度。

**关键词:** 注射用硫普罗宁; 注射用促肝细胞生长素; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 肝纤维化

**中图分类号:** R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)01 - 0066 - 04

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.016

## Clinical observation of tiopronin combined with hepatocyte growth promoting factor in treatment of chronic hepatitis B

LÜ Yu-fang

Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Tiopronin for injection combined with Hepatocyte Growth-promoting Factor for injection in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (106 cases) with chronic hepatitis B in Shanghai Fengxian District Central Hospital from June 2014 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 53 cases. All patients in the two groups were treated with hypoglycemic therapy. The patients in the control group were iv administered with Hepatocyte Growth-promoting Factor for injection, 100 — 200 mg dissolving with 5% glucose injection 250 mL, once daily. The patients in the treatment group were iv administered with Tiopronin for injection at the basis of the control group, 0.2 mg dissolving with 5% glucose injection 250 mL, once daily. The patients in two groups were treated for 1 month. The clinical efficacy of the two groups was observed, and then the indexes of liver function and liver fibrosis of two groups before and after the treatment were detected and compared. **Results** After 1 month of treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 81.1% and 96.2%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of ALT, AST, TBIL, and GGT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indicators in treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of HA, LN, PcIII, and IV-C in two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indicators in treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tiopronin for injection combined with Hepatocyte

收稿日期: 2015-12-03

作者简介: 吕玉芳(1974—), 女, 上海人, 主管药师, 研究方向是药物的不良反应或药物配伍禁忌。Tel: 18021030388 E-mail: 619741126@qq.com

Growth-promoting Factor for injection has good clinical effect in treatment of chronic hepatitis B, which can obviously improve liver function and relief the degree of liver fibrosis.

**Key words:** Tiopronin for injection; Hepatocyte Growth-promoting Factor for injection; chronic hepatitis B; liver function; liver fibrosis

各种慢性肝病均以肝纤维化为主要病理变化，肝纤维化的主要特征是肝脏细胞外基质大量增生并沉积于肝脏，是慢性肝炎向肝硬化发展的必经过程<sup>[1]</sup>。早期及时控制肝纤维化、阻断和逆转肝炎向肝纤维化的发展对于改善慢性肝病患者的肝功能和预后有着重要的意义。近年来促肝细胞生长素在肝病领域的应用越来越多，并且多项临床研究结果显示，促肝细胞生长素能修复肝细胞炎症损伤，调节机体免疫功能，抑制肝纤维化，促进肝功能的恢复<sup>[2]</sup>。硫普罗宁通过提供巯基保护肝细胞线粒体结构，促进肝细胞的修复和再生，具有良好的抗肝纤维化作用<sup>[3]</sup>。本研究通过观察硫普罗宁联合促肝细胞生长素对慢性乙肝肝纤维化患者血清各肝纤维化指标及临床疗效的影响，探讨两者联用发挥协同抗肝纤维化的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2015 年 6 月上海市奉贤区中心医院收治的慢性乙型肝炎患者 106 例，其中男 59 例，女 47 例，年龄 35~78 岁，平均年龄 (42.5±7.3) 岁。全部患者的诊断均参照中华医学会肝脏学分会慢性乙型肝炎诊断标准 (2010 年版)<sup>[4]</sup>：乙肝表面抗原 (HbsAg) 阳性大于 6 个月，现 HBsAg 和 (或) HBV-DNA 仍为阳性者，丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 持续或反复异常。

**入选标准** 符合慢性乙型肝炎诊断标准，无心绞痛或心肌梗死等心血管病史，无合并肺结核、哮喘等肺部疾病，无合并恶性肿瘤等疾病。本研究经医院伦理委员会批准，所有患者均签署知情同意书。

**排除标准** 排除肝硬化、自身免疫性肝炎、合并其他病毒性肝炎的患者；伴有其他心、脑血管并发疾病；有严重心、脑、肝、肾等重要器官病变者。

### 1.2 分组和治疗方法

将全部患者随机分为对照组和治疗组，每组各 53 例。其中对照组男 33 例，女 20 例，年龄 35~73 岁，平均年龄 (40.6±6.7) 岁，病程 4~10 年，平均病程 (5.6±1.3) 年；治疗组男 29 例，女 24 例，年龄 39~78 岁，平均年龄 (44.2±8.5) 岁，病程 3~9 年，平均病程 (5.2±1.6) 年。两组患者的性别、

年龄、病程、基础疾病等一般资料比较差异均无统计学意义，具有可比性。

所有患者均给予维生素、氨基酸、血浆、白蛋白、保肝药等常规治疗，对照组给予注射用促肝细胞生长素 (南京南大药业有限责任公司，规格 20 mg/支，批号 201402156) 100~120 mg，加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注，1 次/d。治疗组在对照组的基础上给予注射用硫普罗宁 (悦康药业集团有限公司，规格 0.1 g/支，批号 140101) 0.2 g，加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注，1 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。

### 1.3 临床疗效评定标准<sup>[5]</sup>

**显效：**临床症状消失，ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PcIII) 和 IV 型胶原 (IV-C) 均正常；**有效：**临床症状改善，ALT、AST、TBIL、GGT、HA、LN、PcIII 和 IV-C 均降至治疗前的 50% 以下；**无效：**临床症状以及肝功能、肝纤维化指标无明显改善或恶化。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

### 1.4 观察指标

**1.4.1 肝功能指标** 治疗前后分别行常规血液生化检验对照组和治疗组患者血清 ALT、AST、TBIL、GGT 水平。

**1.4.2 肝纤维化指标** 治疗前后分别检测对照组和治疗组患者血清 HA、LN、PcIII、IV-C 水平。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测，试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司提供。

### 1.5 不良反应

治疗期间记录全部患者的不良反应和处理措施。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析，全部计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，治疗前和治疗后两组各肝功能指标和各肝纤维化指标的比较采用配对 *t* 检验，各组间率或比例的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗后，对照组显效 34 例，有效 9 例，总有效

率为 81.1%；治疗组显效 46 例，有效 5 例，总有效率为 96.2%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组患者肝功能指标的比较

治疗前对照组和治疗组血清 ALT、AST、TBIL、GGT 水平差异均无统计学意义。治疗后两组血清 ALT、AST、TBIL、GGT 水平均显著降低，同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较，治疗后治疗组血清 ALT、AST、TBIL、GGT

水平均显著低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组患者肝纤维化指标的比较

治疗前两组血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平差异均无统计学意义。治疗后两组血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均较治疗前显著降低，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较，治疗后治疗组血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均显著低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	34	9	10	81.1
治疗	53	46	5	2	96.2*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者肝功能指标变化的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 2 Comparison on indexes of liver function between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	观察时间	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	TBIL/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	GGT/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	150.6 ± 35.9	172.3 ± 34.5	70.5 ± 21.6	111.9 ± 36.7
	治疗后	128.3 ± 30.5*	132.7 ± 29.8*	56.1 ± 15.2*	101.5 ± 33.7*
治疗	治疗前	157.2 ± 33.6	170.5 ± 38.2	72.3 ± 19.3	113.7 ± 40.6
	治疗后	73.6 ± 20.3* <sup>▲</sup>	91.4 ± 27.6* <sup>▲</sup>	35.9 ± 13.8* <sup>▲</sup>	62.3 ± 17.2* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组患者肝纤维化指标变化的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 3 Comparison on indexes of liver fibrosis between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	观察时间	HA/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	LN/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	PCIII/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	IV-C/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	261.6 ± 93.2	141.3 ± 26.9	196.6 ± 38.2	107.2 ± 38.6
	治疗后	141.5 ± 29.8*	101.3 ± 22.7*	128.7 ± 26.2*	73.6 ± 19.3*
治疗	治疗前	253.7 ± 86.3	136.5 ± 25.7	203.7 ± 56.9	103.1 ± 33.8
	治疗后	102.3 ± 32.6* <sup>▲</sup>	65.4 ± 19.6* <sup>▲</sup>	92.5 ± 24.6* <sup>▲</sup>	51.5 ± 12.8* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 不良反应

两组患者在治疗过程中均各出现 1 例皮肤瘙痒过敏反应，经抗过敏对症治疗后痊愈，其余均无明显不良反应。

### 3 讨论

慢性乙肝患者常伴有肝脏炎症，肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 是肝脏内合成大量胶原纤维的首要细胞，当肝脏有炎症时，HSC 被激活为

成纤维细胞，合成细胞外基质 (ECM)，过量的 ECM 在肝脏内集结形成肝纤维化<sup>[7]</sup>，进而演变成肝硬化。据统计学研究显示，肝纤维化和肝硬化是全世界范围导致肝炎患者死亡的主要诱因<sup>[8]</sup>。因此，如何减轻或延缓肝纤维化的发展是治疗慢性肝炎过程中的重点。

硫普罗宁是一类甘氨酸衍生物，分子内含有游离巯基，在体内通过提供巯基并活化超氧化物歧化

酶发挥增强肝脏的解毒功能作用。此外，硫普罗宁还参与肝细胞物质代谢，抑制肝细胞线粒体过氧脂质形成，并参与嘌呤类核苷酸的合成，因而具有促进肝细胞再生的功能。促肝细胞生长素是由乳猪新鲜肝脏中提取出的多肽类肝细胞生长刺激因子，最早作为促进肝细胞增生的有丝分裂原被开发和纯化<sup>[9]</sup>。体外研究证实硫普罗宁具有抑制 I 型胶原和透明质酸合成，抑制 HSC 增生的作用，当剂量增大时，抑制增生作用更强<sup>[10]</sup>。硫普罗宁保护和促进修复肝细胞修复的作用机制在于：首先促肝细胞生长素能显著降低 PCIII、HA、LN 水平，阻断肝纤维化的发展。其次溶解已形成的纤维，消耗肝组织中的 ECM，改善肝功能。此外促肝细胞生长素能够促进机体肝细胞 DNA 合成，从而促进肝细胞再生，改善肝脏微循环。另一方面，促肝细胞生长素通过加强肝内皮细胞对 HA 的摄取和分解功能，抑制纤维细胞增生和胶原纤维形成，从而发挥抑制肝纤维化的作用。然而，当单独应用治疗合并肝纤维化或肝硬化的患者中，抗肝纤维化作用并不理想，因此，在本研究中，尝试用硫普罗宁联合促肝细胞生长素治疗慢性乙肝，探讨其抗肝纤维化的作用。

本研究选取 106 例慢性乙肝患者作为研究对象，分为对照组和治疗组，观察了治疗前后临床疗效和各肝功能指标水平变化。结果显示，治疗组的总有效率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )，两组经治疗后各肝功能指标水平均较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ )，其中治疗组各指标水平下降更明显。提示硫普罗宁联合促肝细胞生长素能有效改善慢性乙肝患者的肝功能。

此外，本研究考察了两组患者治疗前后肝纤维化指标水平的变化，HA、LN、PCIII、IV-C 是反映肝纤维化程度的几个重要临床指标，其水平高低提示肝纤维化程度的轻重。从表 3 中可看出，治疗组经应用硫普罗宁联合促肝细胞生长素治疗 1 个疗程后，血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ )，且各指标水平均显著低于对照

组 ( $P < 0.05$ )。提示硫普罗宁联合促肝细胞生长素不仅能显著改善肝功能，还能减轻慢性乙肝患者肝纤维化的程度。

综上所述，硫普罗宁联合促肝细胞生长素治疗慢性乙肝能使患者的肝纤维化程度得到较好的控制，比单独促肝细胞生长素用药具有更显著的临床疗效，无其他明显不良反应，患者耐受性良好，对于慢性乙肝患者的治疗具有积极意义。

#### 参考文献

- [1] 张莎莎, 吕文良, 张旭, 等. 肝纤维化的治疗研究进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(4): 471-475.
- [2] 陈阳述, 闫翠环, 仇新军, 等. 促肝细胞生长素的临床研究与应用 [J]. 中国药房, 2011, 22(48): 4602-4604.
- [3] 胡旭东, 程海林, 曹荣, 等. 硫普罗宁治疗慢性病毒性肝炎的临床疗效对照研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(24): 2076-2078.
- [4] 中华医学会肝脏病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2010年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 21(2): 121-122.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [6] Troeger J S, Mederacke I, Gwak G Y, et al. Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 1073-1083. e22.
- [7] Germani G, Hytioglou P, Fotiadu A, et al. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update [J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31(1): 82-90.
- [8] Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 122(3): 1450-1459.
- [9] Yang L, Inokuchi S, Roh Y S, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in hepatocytes promotes hepatic fibrosis and carcinogenesis in mice with hepatocyte-specific deletion of TAK1 [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 1042-1054. e4.
- [10] Ishikawa H, Jo J I, Tabata Y. Liver anti-fibrosis therapy with mesenchymal stem cells secreting hepatocyte growth factor [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2012, 23(18): 2259-2272.