

安络化纤丸联合复方牛胎肝提取物片治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察

丁一村^{1,2}, 杨文卓^{1,3}

1. 同济大学 医学院, 上海 200092

2. 上海市普陀区中心医院 消化内科, 上海 200062

3. 上海市同济医院 消化内科, 上海 200065

摘要: **目的** 探讨安络化纤丸联合复方牛胎肝提取物片治疗乙型肝炎肝硬化临床疗效。**方法** 选取2013年5月—2015年5月在上海市普陀区中心医院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者84例,根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组口服复方牛胎肝提取物片,2片/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服安络化纤丸,1袋/次,2次/d。两组患者均治疗6个月。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后肝功能、肝纤维化指标及门静脉系统指标变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.19%、92.86%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL)水平均显著下降,白蛋白(ALB)水平显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者透明质酸(HA)、黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)和IV型胶原(C-IV)水平均显著下降,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者门静脉内径、脾脏厚度及脾静脉宽度均下降,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 安络化纤丸联合复方牛胎肝提取物片治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效显著,能有效改善患者肝功能和肝纤维化,具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 安络化纤丸; 复方牛胎肝提取物片; 乙型肝炎肝硬化; 肝纤维化

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)05-0645-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.019

Clinical observation of Anluo Huaxian Pills combined with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets in treatment of HBV-related hepatic cirrhosis

DING Yi-chun^{1,2}, YANG Wen-zhuo^{1,3}

1. Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China

2. Department of Gastroenterology, Shanghai Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062, China

3. Department of Gastroenterology, Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200065, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Anluo Huaxian Pills combined with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets in treatment of HBV-related hepatic cirrhosis. **Methods** Patients (84 cases) with HBV-related hepatic cirrhosis in Shanghai Putuo District Central Hospital from May 2013 to May 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into control group and treatment group, and each group had 42 cases. The patients in the control group were *po* administered with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets, 2 tablets/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Anluo Huaxian Pills on the basis of control group, 6 bag/time, twice daily. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of liver function, liver fibrosis indexes, and portal vein system indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 76.19% and 92.86%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in two groups were significantly decreased, but the level of ALB in two groups was significantly

收稿日期: 2016-02-26

作者简介: 丁一村(1983—),男,本科,主治医师,研究方向为消化内科。Tel: (021)22233222 E-mail: dyic1979@163.com

increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of HA, LN, PC-III, and C-IV in two groups were significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the portal vein diameter, spleen thickness, and splenic vein width in two groups were significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Anluo Huaxian Pills combined with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets has clinical curative effect in treatment of HBV-related hepatic cirrhosis, and can improve liver function and liver fibrosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Anluo Huaxian Pills; Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets; HBV-related hepatic cirrhosis; liver fibrosis

慢性乙型肝炎是我国肝炎后肝硬化的主要病因之一。肝组织在炎症修复过程中因细胞外基质生成和降解失衡,致使过多的胶原纤维在肝内沉积而发生纤维化,而肝硬化的病理学基础就是肝纤维化^[1]。肝硬化的主要病理为肝脏弥漫性纤维化、再生结节和假小叶形成。在慢性肝炎患者中有 59.36%会发生肝纤维化,其中又有 25%~40%的患者会最终会发展成肝硬化^[2]。可以探讨寻找有效治疗手段对改善慢性乙型肝炎患者预后极为重要。而治疗的关键是抑制病毒、抑制肝纤维化等进而阻止和延迟病情的进一步发展。安络化纤丸具有清除肝内淤积、疏通肝血流、降低门静脉压力和抑制胶质纤维的产生阻止纤维化发展等作用^[3]。复方牛胎肝提取物片可通过细胞因子间相互拮抗作用,而发挥对星状细胞活性的抑制作用,并可减少细胞外基质的合成和释放进而降低胶原纤维的合成,起到抑制肝纤维化的功效^[4]。基于上述药物作用,本研究对乙型肝炎肝硬化患者采用安络化纤丸与复方牛胎肝提取物片联合治疗,取得了较为满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 5 月—2015 年 5 月上海市普陀区中心医院收治的乙型肝炎肝硬化患者 84 例,其中男 43 例,女 41 例;年龄 35~76 岁,平均(52.56±5.37)岁;病程 5~15 年,平均(8.48±1.38)年,所有患者均符合乙肝后肝硬化的相关诊断标准^[5]。排除其他型肝炎重叠感染者;排除酒精和非酒精性脂肪性肝病者;排除自身免疫性肝病、药物肝损伤以及遗传代谢性肝病者;排除近期应用过抗病毒及抗纤维化药物者;排除伴有严重肝肾功能不全者;排除精神障碍及不配合治疗者。所有用药方案均经医院伦理委员会批准,且所有患者均对本研究知情并且签署知情同意书。

1.2 药物

复方牛胎肝提取物片由黑龙江江世药业有限公司生产,规格 40 mg/片,产品批号 130309;安络化纤丸由森隆药业有限公司生产,规格 6 g/袋,产品批号 130207。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各 42 例。其中对照组男 21 例,女 21 例;年龄 35~76 岁,平均(52.61±5.35)岁;病程 6~14 年,平均(8.43±1.32)年。治疗组男 22 例,女 20 例;年龄 38~74 岁,平均(52.54±5.32)岁;病程 5~15 年,平均(8.45±1.36)年。两组患者一般临床资料组间比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规的抗乙型肝炎病毒治疗,对照组口服复方牛胎肝提取物片,2 片/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服安络化纤丸,1 袋/次,2 次/d。两组患者均治疗 6 个月。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

治疗后,患者的临床症状明显改善,肝功能改善 $\geq 50\%$,AST 水平逐渐下降至为正常值的 2 倍范围内,肝纤维化指标显著降低为显效;治疗后,临床症状、肝功能及肝纤维化指标均有所改善但未达到显效标准为有效;治疗后,临床症状、肝功能及肝纤维化指标均没有改善甚至持续恶化为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后晨起抽取静脉血 5 mL,使用全自动生化分析仪对两组患者治疗前后肝功能情况进行分析;应用放射免疫法对两组患者治疗前后肝纤维化指标透明质酸(HA)、黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)和IV型胶原(C-IV)的变化情况进行测定,试剂盒均购买欲美国 Bosite 公司,所有操作均按说明书进行;治疗前后用飞利浦 IU22 彩色多

普勒超声诊断仪进行腹部检查，对门静脉内径、脾脏厚度、脾静脉宽度值进行测定。

1.6 不良反应

观察两种患者在治疗过程中可能出现腹泻、恶心、皮疹等不良反应情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析，两组患者治疗前后肝功能指标、肝纤维化指标及门静脉系统指标的比较采用 *t* 检验，两组治疗后总有效率及不良反应发生情况的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 17 例，有效 15 例，总有效率为 76.19%；治疗组显效 23 例，有效 16 例，总有效率为 92.86%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者肝功能比较

治疗前，两组患者肝功能指标比较没有显著差

异。治疗后，两组患者丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和总胆红素 (TBIL) 水平均显著下降，白蛋白 (ALB) 水平显著升高，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组，两组比较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比较

治疗后，两组患者 HA、LN、PC-III、IV-C 水平均显著下降，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者门静脉系统指标比较

治疗后，两组患者门静脉内径、脾脏厚度及脾静脉宽度均下降，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于治疗组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

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	42	17	15	10	76.19
治疗	42	23	16	3	92.86*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	218.16 ± 34.53	142.86 ± 28.42	29.74 ± 2.57	76.46 ± 8.65
	治疗后	57.82 ± 6.73*	47.86 ± 5.41*	32.31 ± 3.45*	48.57 ± 3.46*
治疗	治疗前	217.54 ± 34.43	143.27 ± 28.38	29.72 ± 2.53	76.48 ± 8.68
	治疗后	36.37 ± 6.28* [▲]	36.15 ± 5.38* [▲]	35.42 ± 3.47* [▲]	32.73 ± 3.44* [▲]

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 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 3 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	HA/(μ g·L ⁻¹)	LN/(μ g·L ⁻¹)	PC-III/(μ g·L ⁻¹)	C-IV/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	273.76 ± 82.17	182.26 ± 49.64	211.41 ± 53.59	195.33 ± 35.32
	治疗后	132.46 ± 34.18*	149.76 ± 38.34*	163.45 ± 36.58*	157.36 ± 24.65*
治疗	治疗前	273.73 ± 81.16	182.18 ± 49.72	211.38 ± 53.65	195.35 ± 35.28
	治疗后	97.12 ± 34.21* [▲]	113.63 ± 38.23* [▲]	101.32 ± 36.72* [▲]	105.47 ± 24.63* [▲]

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 4 两组门静脉系统指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)Table 4 Comparison on portal vein system indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	门静脉内径/mm	脾脏厚度/cm	脾静脉宽度/mm
对照	治疗前	1.46±0.08	4.44±0.27	0.94±0.03
	治疗后	1.32±0.06*	4.06±0.19*	0.89±0.04*
治疗	治疗前	1.45±0.07	4.43±0.25	0.95±0.04
	治疗后	1.23±0.04* [▲]	3.82±0.18* [▲]	0.85±0.02* [▲]

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

2.5 两组患者不良反应发生情况的比较

两组患者在治疗过程中均未出现严重不良反应, 未见腹泻、恶心、皮疹等不良情况。

3 讨论

肝硬化是消化系统常见的一种疾病, 病情顽固, 在病因没有有效控制时呈进行性发展。肝硬化代偿期肝细胞还没有完全被破坏, 通过代偿机制可完成肝脏基本的功能^[7]。西医认为肝硬化的发病机制是因病毒感染或者其他疾病导致肝脏的生理环境被破坏, 致使大量肝细胞发生死亡, 而重新生成的肝细胞排列紊乱, 细胞外基质过度沉积而导致肝硬化发生^[8]。中医上认为肝硬化属于“痰饮”疾病范畴, 因饮食不调、节度失用导致病毒侵袭脏腑, 损内耗外, 侵肝之疏泄, 犯脾之运化^[9]。临床上以气滞血瘀、气血互搏及繁渴痰饮等为临床表现, 久病而失治, 病情就会由表及里延及内脏。因此, 积极有效的治疗措施对于患者生命健康来说极为重要。

安络化纤丸是由水牛角粉、生地黄、大黄、僵蚕、三七、郁金、水蛭、牛黄以及地龙和白术等中药制成的中药制剂, 是临床上常用的一种抗纤维化药物, 具有清除肝内淤积、疏通肝血流和降低门静脉压力等作用; 还可以抑制胶质纤维的产生阻止纤维化发展, 同时能够激活胶原酶的活性, 增加降解纤维的能力, 促进已形成的纤维化快速降解吸收, 甚至可以使部分硬化分解排出达到逆转纤维化的作用^[3]。复方牛胎肝提取物片是从牛胎中提取出来的, 内含维生素 B₁₂、干扰素、成纤维细胞生长因子、肌醇以及肝细胞生长因子等物质, 临床上一般用于慢性肝病和肝硬化等治疗, 其可通过细胞因子间相互拮抗作用, 而发挥对星状细胞活性的抑制作用, 并可减少细胞外基质的合成和释放进而降低胶原纤维的合成, 起到抑制肝纤维化的功效^[4]。并且肝细胞生长因子 (HGF) 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 等细胞因子之间也具有协同作用, 能够启

动核糖体与肝粗面内质网内的相关反应, 利于载脂蛋白和白蛋白等合成与分泌, 进而发挥对肝细胞的保护与提高白蛋白水平的作用^[10]。而 HGF、IGF-1、肌醇三者之间也有着协同作用, 具有提高 ATP 酶合成活性, 促进细胞对葡萄糖的摄取及利用以及促进脂肪酸和载脂蛋白的合成, 提高线粒体能力代谢^[11]。基于上述药物作用, 本研究对乙型肝炎肝硬化患者采用安络化纤丸与复方牛胎肝提取物片联合治疗, 取得了满意疗效。

本研究中, 治疗后, 治疗组和对照组治疗的总有效率分别为 92.86%、76.19%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ALT、AST、ALB 及 TBIL 水平均较同组治疗前明显改善, 但治疗组这些指标改善的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 HA、LN、PC-III、IV-C 水平均较同组治疗前明显改善, 但治疗组这些指标改善的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者门静脉内径、脾静脉宽度和脾脏厚度均显著改善, 但治疗组改善的更明显 ($P < 0.05$)。说明安络化纤丸联合复方牛胎肝提取物片不仅能改善患者的肝功能, 提高临床疗效, 还具有很好抗肝纤维化作用。

综上所述, 对乙型肝炎肝硬化患者采用安络化纤丸与复方牛胎肝提取物片联合治疗的效果显著, 有利于患者肝功能及肝纤维化程度的改善, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 钱绍诚. 肝纤维化(肝硬化)的可逆性 [J]. 中华消化杂志, 1995, 15(5): 251-252.
- [2] 应 楹, 张常晶, 姚定康. 肝硬化病因流行病学研究进展 [J]. 人民军医, 2001, 44(10): 594-596.
- [3] 姜冬冬, 芦秉久. 安络化纤丸对小鼠肝纤维化治疗作用的实验研究 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(18): 27-29.
- [4] 赵 乾, 吴新慈. 拉米夫定联合复方牛胎肝提取物治

- 疗肝纤维化的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 14(12): 1088-1090.
- [5] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀, 等. 实用内科学 [M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [6] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识 [J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 46-48.
- [7] Yu R, Fan R, Hou J. Chronic hepatitis B virus infection: epidemiology, prevention, and treatment in China [J]. *Front Med*, 2014, 8(2): 135-144.
- [8] Czaja A J. Review article: the prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(4): 385-406.
- [9] 郑保平, 姚乃礼, 陶夏平, 等. 乙型肝炎肝硬化中医病机认识概况 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1021-1022.
- [10] 李 谦, 张玉杰, 施光峰, 等. 复方牛胎肝提取物片治疗肝纤维化的多中心研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(10): 749-752.
- [11] Gressner O A, Weiskirchen R, Gressner A M. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation 16 of molecular pathogenesis orbased on liver-dependent malfunction tests [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 381(2): 107-113.