

丹参注射液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** 探讨丹参注射液联合恩替卡韦片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床疗效。**方法** 选择 2014 年 10 月—2015 年 10 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共 136 例作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 68 例。对照组口服恩替卡韦片 0.5 mg, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注丹参注射液, 30 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 1 次/d。两组均连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后肝纤维化指标、血清 HBV-DNA 水平和血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组总有效率分别为 82.4%、94.1%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清透明质酸 (HA)、IV 型胶原 (CIV)、III 型前胶原肽 (PIIINP) 和层黏连蛋白 (LN) 水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标降低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, 两组患者血清 HBV-DNA、TGF- $\beta 1$ 水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 TGF- $\beta 1$ 水平降低程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而治疗组与对照组 HBV-DNA 水平比较差异无显著性。**结论** 丹参注射液联合恩替卡韦片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化具有较好的临床效果, 能够改善肝脏纤维化, 降低血清 TGF- $\beta 1$ 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丹参注射液; 替卡韦片; 慢性乙型肝炎肝纤维化; 肝纤维化指标; HBV-DNA; 转化生长因子 $\beta 1$

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)06-0878-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.034

Clinical study of Danshen Injection combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B hepatic fibrosis

CHEN Xiu-qing

Department of Traditional Chinese Medicine, Xining No. 1 People's Hospital, Xining 810000, China

Abstract: Objective To investigate clinical efficacy of Danshen Injection combined with Entecavir Tablets in treatment of chronic hepatitis B hepatic fibrosis. **Methods** The patients (136 cases) with chronic hepatitis B hepatic fibrosis in Xining No. 1 People's Hospital from October 2014 to October 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 68 cases. The patients in the control group were *po* administered with Entecavir Tablets 0.5 mg, once daily. The patients in the treatment group were *iv* administered with Danshen Injection on the basis of the control group, 30 mL added into 5% Glucose Injection 250 mL, once daily. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and indexes of liver fibrosis, serum levels of HBV-DNA and TGF- $\beta 1$ in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 82.4% and 94.1%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HA, CIV, PIIINP, and LN in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of HBV-DNA and TGF- $\beta 1$ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of TGF- $\beta 1$ in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$), but there were no difference on serum levels of HBV-DNA between two groups. **Conclusions** Danshen Injection combined with Entecavir Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis B hepatic fibrosis, and can improve liver fibrosis, and also decrease the serum levels of TGF- $\beta 1$, which has a certain clinical application value.

Key words: Danshen Injection; Entecavir Tablets; chronic hepatitis B hepatic fibrosis; indexes of liver fibrosis; HBV-DNA; TGF- $\beta 1$

收稿日期: 2016-03-24

作者简介: 陈秀清 (1966—), 女, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗肝胆疾病。Tel: 13997284266 E-mail: chengxiuqingxn@163.com

肝纤维化是慢性肝病的重要病理基础，主要表现为肝细胞外基质成分过度增生和沉积，使肝脏结构发生异常变化^[1]。肝纤维化是慢性乙肝向肝硬化演变的重要过程，因此寻找有效的抗肝纤维化的治疗方案，以阻止肝纤维化向肝硬化的进展至关重要。研究显示，转化生长因子（TGF-β1）参与乙肝病毒感染的免疫机制^[2]，在肝纤维化的过程中发挥关键作用，能更敏感地反映肝脏损伤程度及肝纤维化进程。丹参注射液通过抑制胶原纤维增生和假小叶的生成，从而发挥阻止肝纤维化的作用^[3]。恩替卡韦是鸟嘌呤核苷类似物，近年来已广泛用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗，并通过降低细胞坏死阻断肝纤维化的发生和发展^[4]。本研究采用丹参注射液联合恩替卡韦治疗慢性乙肝肝纤维化，探讨其抗纤维化效果及其对 TGF-β1 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 10 月—2015 年 10 月西宁市第一人民医院收治的慢性乙肝肝纤维化患者共 136 例作为研究对象，其中男 72 例，女 64 例，年龄 37~76 岁，平均年龄（45.9±9.1）岁。全部慢性乙肝患者均符合中华医学会肝脏学分会慢性乙型肝炎诊断标准（2010 年版）^[5]。本研究通过了本院医学伦理委员会的审核，全部受试者均签署知情同意书。

入选标准：HBV-DNA ≥ 1 × 10⁵ 拷贝/mL，HBsAg、HBeAg 阳性，丙氨酸氨基转移酶（ALT）异常。

排除标准：合并其他肝病的患者，如自身免疫性、胆汁淤积性肝病；有严重心、脑、肝、肾等重要器官病变者；既往使用过抗病毒以及免疫调节药物者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 68 例。其中对照组男 35 例，女 33 例，年龄 37~74 岁，平均年龄（43.7±6.5）岁，病程 6~13 年，平均病程（7.8±1.9）年。治疗组男 37 例，女 31 例，年龄 39~76 岁，平均年龄（46.7±8.7）岁，病程 5~16 年，平均病程（8.5±2.7）年。对照组和治疗组患者的性别、年龄和病程等一般资料差异均无统计学意义，具有可比性。

两组患者均给予常规护肝和对症治疗，均不使用其他类抗病毒药物、免疫调节剂或抗肝纤维化药

物和制剂。对照组口服恩替卡韦片（中美上海施贵宝制药有限公司生产，规格 0.5 mg/片，批号 1206672）0.5 mg，1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注丹参注射液（正大青春宝药业有限公司生产，规格 10 mL/支，批号 1508122），30 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中，1 次/d，两组均连续治疗 3 个月。

1.3 疗效评定标准^[6]

显效：临床症状消失或显著改善，ALT、AST 和各肝纤维化指标均正常。有效：临床症状好转，ALT、AST 和各肝纤维化指标均降至治疗前的 50% 以下。无效：临床症状无显著改善或恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 疗效观察

(1) 采用放射免疫法检测患者治疗前后血清肝纤维化指标透明质酸（HA）、IV型胶原（CIV）、III型前胶原肽（PIIINP）、层黏连蛋白（LN），试剂盒均购自海军医学研究所。(2) 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法测定 TGF-β1 水平，试剂盒购自美国 R&D Systems。(3) 采用 PCR 方法结合荧光探针的体外扩增和检验技术测定血清中 HBV-DNA 水平（ABI 7500 Real-Time 定量 PCR 仪）。

1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗期间有无血常规、尿常规、血小板、心电图改变、胃肠道反应等不良反应的发生。

1.6 统计学方法

全部数据均采用 SPSS 17.0 统计软件处理，数据终值以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组计量资料组间差异分析采用 *t* 检验，治疗前后的比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后，对照组显效 56 例，有效 4 例，总有效率为 82.4%；治疗组显效 64 例，有效 3 例，总有效率为 94.1%，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 两组肝纤维化指标的比较

治疗后，两组患者血清 HA、CIV、PIIINP 和 LN 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）；且治疗组这些观察指标降低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。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between the two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	56	4	8	82.4
治疗	68	64	3	1	94.1*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表 2 两组肝纤维化指标变化的比较 ($\bar{x} \pm s, n=68$)

Table 2 Comparison on changes of liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=68$)

组别	观察时间	HA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	CIV/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	PIIINP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	LN/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	241.29±63.24	138.05±18.63	186.37±19.59	113.27±16.93
	治疗后	133.57±26.60*	106.22±17.39*	122.57±26.35*	82.61±14.37*
治疗	治疗前	236.57±69.35	132.66±15.37	193.72±21.06	118.65±14.36
	治疗后	116.54±36.77*▲	73.65±20.02*▲	101.45±28.66*▲	64.23±11.63*▲

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

2.3 两组血清 HBV-DNA 水平的比较

治疗后, 两组患者血清 HBV-DNA 水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 而治疗组与对照组 HBV-DNA 水平比较差异无显著性, 见表 3。

表 3 两组血清中 HBV-DNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=68$)

Table 3 Comparison on serum HBV-DNA levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n=68$)

组别	观察时间	HBV-DNA/(lg 拷贝·mL ⁻¹)
对照	治疗前	5.57±0.19
	治疗后	2.92±0.20*
治疗	治疗前	5.36±0.28
	治疗后	2.86±0.17*

与同组治疗前比较: *P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment

2.4 两组血清 TGF-β1 水平的比较

治疗后, 两组患者血清 TGF-β1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组血清 TGF-β1 水平降低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 4。

2.5 不良反应

治疗组患者在治疗过程中有 2 例出现恶心呕吐, 对照组患者有 3 例出现恶心呕吐, 1 例皮肤过敏反应, 经对症治疗后均恢复正常, 无严重不良反应的发生。

表 4 两组血清 TGF-β1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n=68$)

Table 4 Comparison on serum TGF-β1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n=68$)

组别	观察时间	TGF-β1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	182.36±19.53
	治疗后	137.59±16.23*
治疗	治疗前	187.75±21.96
	治疗后	102.83±15.72*▲

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

3 讨论

慢性肝炎是由病毒在体内持续复制感染、并与机体免疫反应相互作用和制约, 导致持续或反复的肝实质炎症坏死, 进而出现纤维结缔组织增生, 使得大量细胞外基质沉积下来形成肝纤维化^[7]。肝组织过度的纤维化会加重组织内血微循环受阻, 损伤肝组织功能^[8]。因此临床上有效控制病毒感染、延缓肝纤维化的进展是慢性乙肝治疗的重要工作。

丹参作为活血化瘀中药, 能够促进降解肝内胶原蛋白, 加速肝纤维化组织的重吸收, 同时具有清除氧自由基、抗肝细胞变性坏死的作用, 间接抑制肝纤维化的发生^[9]。丹参还能够提高细胞分泌的间质性胶原酶活性, 抑制细胞外胶原生成率, 加速肝纤维化的重吸收^[10]。恩替卡韦具有降低慢性乙肝患者的病毒载量的作用, 通过抑制 HBV-DNA 聚合酶从

而抑制病毒复制,减轻肝细胞的损伤、延缓病情恶化^[11]。临床研究已证实恩替卡韦能够显著抑制乙肝病毒的复制,在慢性乙型肝炎患者的治疗中展现了良好的疗效和安全性^[12]。

本研究应用丹参注射液联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,治疗组血清中HBV-DNA显著减少,但与对照组比较无显著性差异,提示恩替卡韦能够抑制病毒复制,抑制HBV多聚酶,通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐(恩替卡韦三磷酸盐),并通过与HBV多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,抑制逆转录酶的活性,进而降低HBV-DNA水平^[13]。

TGF- β 1是近年来新发现的具有调控细胞生长和分化作用、与血管内皮的生长、成纤维细胞增生有密切关系的因子^[14]。慢性乙肝患者的血清TGF- β 1水平与肝细胞炎症坏死和肝纤维化的发生机制密切相关^[15-16],因此通过观察血清TGF- β 1水平的变化能间接了解肝脏损伤程度及肝纤维化进程。本研究通过对治疗组和对照组患者治疗后的血清TGF- β 1水平进行比较,结果显示治疗组患者血清中TGF- β 1水平下降更明显。本研究又选取HA、CIV、PIIINP、LN作为反映肝纤维化进展的血清指标,研究已证实其水平的增高程度与肝纤维化进展具有正相关关系。从结果中可以看出,治疗组慢性乙型肝炎肝纤维化临床效果明显提高,血清HA、CIV、PIIINP和LN水平显著下降,能有效改善肝纤维化。与对照组比较,治疗组各肝纤维化指标水平均显著低于对照组($P<0.05$)。

综上所述,丹参注射液联合恩替卡韦片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化具有较好的临床效果,能够改善肝脏纤维化状况,显著降低血清TGF- β 1水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] Kocabayoglu P, Friedman S L. Cellular basis of hepatic fibrosis and its role in inflammation and cancer [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2013, 5: 217-230.
 [2] 陈捷,王兰兰,付阳,等. IL-17、IL-23、TGF- β 和IL-10在乙型肝炎病毒感染中的表达分析 [J]. *免疫学杂志*, 2012, 28(3): 231-236.
 [3] Zhang Y, Zhang Y, Xie Y, et al. Multitargeted inhibition

of hepatic fibrosis in chronic iron-overloaded mice by *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2): 671-681.
 [4] Wong G L, Chan H L, Mak C W, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1537-1547.
 [5] 中华医学会肝病分会. 慢性乙型肝炎诊断指南 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2010, 21(2): 121-122.
 [6] 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]. *中华肝病杂志*, 2000, 8(6): 324-329.
 [7] van der Meer A J, Veldt B J, Feld J J, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis [J]. *JAMA*, 2012, 308(24): 2584-2593.
 [8] Liaw Y F, Kao J H, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update [J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(3): 531-561.
 [9] 马学惠,龚爱玉. 丹参对实验性肝硬化细胞外基质影响的免疫组化观察 [J]. *肝病杂志*, 2004, 12(21): 798.
 [10] 章丽,张开玉. 丹红注射液联合恩替卡韦治疗肝硬化的临床疗效 [J]. *临床医学*, 2014 (11): 116-117.
 [11] Kuo Y H, Lu S N, Chen C H, et al. The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93160.
 [12] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 98-107.
 [13] Menéndez-Arias L, Álvarez M, Pacheco B. Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 8: 1-9.
 [14] 陈勇良,李振燕,姚春甫,等. TGF- β 1、PDGF-BB与慢性乙型肝炎肝纤维化相关性研究 [J]. *实用肝病杂志*, 2010, 13(2): 100-103, 92.
 [15] Hu M G, Hu G F, Kim Y, et al. Role of p12(CDK2-AP1) intrinsifying growth factor-beta1-mediated growth suppression [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(2): 490-499.
 [16] Bi W R, Yang C Q, Shi Q. Transforming growth factor- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(118): 1960-1963.