

## 六味五灵片联合复方甘草酸苷治疗活动性慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察

胡景岚

驻马店市中心医院 消化内科, 河南 驻马店 463000

**摘要:** **目的** 探讨六味五灵片联合复方甘草酸苷治疗活动性慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2016 年 2 月在驻马店市中心医院接受治疗的 78 例活动性慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象, 根据治疗方案的差别分为对照组 (39 例) 和治疗组 (39 例)。对照组患者口服复方甘草酸苷片, 75 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服六味五灵片, 1.5 g/次, 3 次/d。两组患者均经过 48 周治疗。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 HBV-DNA 和乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 转阴率、肝功能、肝纤维化指标以及肝硬度和 Child-Pugh 评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 79.49% 和 94.87%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 24、48 周后, 治疗组中 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均分别高于同期对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者肝功能血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 均显著降低, 白蛋白 (ALB) 明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者肝功能显著优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原肽 (PC-III)、IV 型胶原 (IV-C) 均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组上述肝纤维化指标显著低于对照组患者 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者肝硬度和 Child-Pugh 评分均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者肝硬度和 Child-Pugh 评分明显低于对照组患者 ( $P < 0.05$ )。**结论** 六味五灵片联合复方甘草酸苷治疗活动性慢性乙型肝炎肝硬化可有效改善患者肝功能和肝纤维化指标, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 六味五灵片; 复方甘草酸苷片; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝纤维化; 乙型肝炎 E 抗原; 丙氨酸氨基转移酶; 门冬氨酸转氨酶; 总胆红素; Child-Pugh 评分

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)10-1908-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.021

## Clinical observation of Liuwei Wuling Tablets combined with compound glycyrrhizin in treatment of active chronic hepatitis B cirrhosis

HU Jing-lan

Department of Gastroenterology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Liuwei Wuling Tablets combined with compound glycyrrhizin in treatment of active chronic hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (78 cases) with active chronic hepatitis B cirrhosis in Zhumadian Central Hospital from February 2015 to February 2016 were divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Compound Glycyrrhizin Tablets, 75 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Liuwei Wuling Tablets on the basis of the control group, 1.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and HBV-DNA and HBeAg negative rate, liver function, liver fibrosis indexes, liver cirrhosis and Child-Pugh scores in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 79.49% and 94.87%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 24 and 48 weeks, the HBV-DNA and HBeAg negative rate in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the ALT, AST and TBIL level in two groups was significantly decreased, but ALB was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). The liver function in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum HA, LN, PC-III, and IV-C level in

收稿日期: 2017-06-29

作者简介: 胡景岚 (1974—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为肝硬化、急性胰腺炎, 上消化道出血等疾病诊断与治疗。Tel: 15836638737  
E-mail: uc9741118por@163.com

two groups was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the liver fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the liver stiffness and Child-Pugh scores in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the liver cirrhosis and Child-Pugh scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Liuwei Wuling Tablets combined with compound glycyrrhizin can effectively improve the liver function and liver fibrosis indexes in treatment of active chronic hepatitis B cirrhosis, which has a certain clinical application value. **Key words:** Liuwei Wuling Tablets; Compound Glycyrrhizin Tablets; chronic hepatitis B; liver cirrhosis; liver fibrosis; HBeAg; ALT; AST; TBIL; Child-Pugh scores

慢性乙型肝炎的进展可导致肝硬化, 乙型肝炎病毒 (HBV) 持续复制及肝脏炎症反应坏死是肝炎、肝硬化病情发展的至关键因素<sup>[1]</sup>。治疗慢性乙型肝炎肝硬化 (CHB) 的有效措施为抗病毒治疗, 并根据肝硬化发病机制的不同联合给予护肝、抗氧化、免疫调节、抗感染及抗纤维化等治疗, 可有效提高活动性慢性乙型肝炎肝硬化的治疗效果, 逆转或延缓肝硬化的进展<sup>[2]</sup>。复方甘草酸苷片具有抗炎、调节免疫、抑制病毒增殖、灭活病毒和修复肝细胞损伤等作用<sup>[3]</sup>。六味五灵片具有滋肾养肝、活血解毒等功效<sup>[4]</sup>。因此, 本研究对活动性慢性乙型肝炎肝硬化患者采用六味五灵片联合复方甘草酸苷进行治疗, 取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2015 年 2 月—2016 年 2 月在驻马店市中心医院接受治疗的 78 例活动性慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象, 其中男 46 例, 女 32 例; 年龄 32~66 岁, 平均年龄 (43.28±1.36) 岁; 病程 5~16 年, 平均病程 (9.43±1.27) 年。

纳入标准: (1) 符合活动性慢性乙型肝炎肝硬化诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 初次抗病毒治疗者; (3) HBV-DNA  $\geq 1.0 \times 10^4$  copy/mL; (4) 取得知情同意者。

排除标准: (1) 其他类型肝炎者; (2) 伴有自身免疫性、胆汁淤积性肝病或药物性、遗传代谢性肝病者; (3) 伴有糖尿病、恶性肿瘤、心脏病等疾病者; (4) 近半年应用免疫抑制剂、抗肝纤维化等药物治疗者; (5) 妊娠及哺乳期妇女; (6) 伴有精神疾病者; (7) 未取得知情同意者。

### 1.2 药物

复方甘草酸苷片由秋山片剂株式会社生产, 规格 25 mg/片, 批号 150107; 六味五灵片由山东世博金都药业有限公司生产, 规格 0.5 g/片, 批号 150105。

### 1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组 (39 例) 和治

疗组 (39 例), 其中对照组男 24 例, 女 15 例; 年龄 32~65 岁, 平均年龄 (43.21±1.32) 岁; 病程 5~15 年, 平均病程 (9.38±1.21) 年。治疗组男 22 例, 女 17 例; 年龄 32~66 岁, 平均年龄 (43.35±1.42) 岁; 病程 5~16 年, 平均病程 (9.49±1.33) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

入组患者均给予护肝、抗病毒等常规治疗。对照组患者口服复方甘草酸苷片, 75 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上口服六味五灵片, 1.5 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 48 周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

显效: 治疗后患者相关临床症状及体征消失, 肝功能恢复正常, HBV-DNA 转阴, 肝纤维化标志物至少有 2 项比治疗前下降 50% 以上, 肿大的肝脏缩小或不变; 有效: 治疗后患者相关临床症状及体征较治疗前明显改善或不变, 肝功能恢复正常, HBV-DNA 为转阴, 肝纤维化标志物有 2 项比治疗前下降 50% 以上, 肿大的肝脏稳定不变; 无效: 未达到上述标准。

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

### 1.5 观察指标

1.5.1 采用荧光定量 PCR 法检测治疗后两组 HBV-DNA 含量, 检测阴性值  $< 2.0 \times 10^4$  copy/mL 为阴性。

$$\text{转阴率} = \text{转阴例数} / \text{总例数}$$

1.5.2 采用化学发光法测定乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 含量, 检测值  $\geq 1.0$  s/co 时为阳性。

$$\text{转阴率} = \text{转阴例数} / \text{总例数}$$

1.5.3 采用全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 及白蛋白 (ALB) 等肝功能指标。

1.5.4 采用放射免疫法检测两组患者治疗前透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原肽 (PC-III)、IV 型胶原 (IV-C) 等肝纤维化指标。

**1.5.5** 采用法国 Echosens 公司生产的 Fibroscan 仪检测两组治疗前后肝硬度, 比较两组治疗前后 Child-Pugh 评分<sup>[6]</sup>: 无肝性脑病为 1 分, 1~2 度为 2 分, 3~4 度为 3 分; 无腹水为 1 分, 轻度腹水为 2 分, 中度以上为 3 分; 血清 TBIL < 34.2  $\mu\text{mol/L}$  为 1 分, 34.2~51.3  $\mu\text{mol/L}$  为 2 分, < 28  $\mu\text{mol/L}$  为 3 分; 血清 ALB  $\geq$  35 g/L 为 1 分, 28~34 g/L 为 2 分, < 28 g/L 为 3 分; 凝血酶原时间  $\leq$  14 s 为 1 分, 15~37 s 为 2 分,  $\geq$  18 s 为 3 分。

### 1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的低血钾症、乏力、四肢痉挛、浮肿、心脏不适等不良反应进行比较。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计。治疗前后肝功能指标、肝纤维化指标、肝硬度及 Child-Pugh 评分的比较采用 *t* 检验, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 临床效果、HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率的比

较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 15 例, 有效 16 例, 无效 8 例, 总有效率为 79.49%; 治疗组患者显效 24 例, 有效 13 例, 无效 2 例, 总有效率为 94.87%, 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 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

治疗 24、48 周后, 治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均分别高于同期对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组肝功能比较

治疗后, 两组患者肝功能血清 ALT、AST 和 TBIL 均显著降低, ALB 明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者肝功能显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

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	39	15	16	8	79.49
治疗	39	24	13	2	94.87*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

Table 2 Comparison on HBV-DNA and HBeAg negative rate between two groups

组别	n/例	HBeAg 转阴率/%		HBV-DNA 转阴率/%	
		治疗 24 周	治疗 48 周	治疗 24 周	治疗 48 周
对照	39	61.54	66.67	64.10	71.79
治疗	39	82.05*	92.31*	84.62*	89.74*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组肝功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 39$ )

Table 3 Comparison on liver function between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 39$ )

组别	观察时间	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	TBIL/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	173.51 $\pm$ 18.42	168.39 $\pm$ 23.45	68.42 $\pm$ 12.34	23.42 $\pm$ 2.35
	治疗后	35.62 $\pm$ 4.73*	59.36 $\pm$ 7.14*	34.73 $\pm$ 4.36*	35.75 $\pm$ 3.67*
治疗	治疗前	173.46 $\pm$ 18.37	168.35 $\pm$ 23.37	68.36 $\pm$ 12.27	23.37 $\pm$ 2.26
	治疗后	21.27 $\pm$ 4.36* <sup>▲</sup>	42.82 $\pm$ 6.59* <sup>▲</sup>	21.42 $\pm$ 4.25* <sup>▲</sup>	43.28 $\pm$ 3.73* <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 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组患者血清 HA、LN、PC-III、IV-C 均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组上述肝纤维化指标显著低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组肝硬度和 Child-Pugh 评分比较

治疗后, 两组患者肝硬度和 Child-Pugh 评分均明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者肝硬度和 Child-Pugh 评分明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 4 两组肝纤维化指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

Table 4 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	观察时间	HA/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	LN/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	PC-III/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	IV-C/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	372.56 ± 47.86	168.77 ± 29.48	247.42 ± 43.69	179.67 ± 22.52
	治疗后	176.52 ± 15.54*	124.65 ± 13.58*	163.65 ± 25.43*	104.46 ± 11.45*
治疗	治疗前	372.54 ± 47.83	168.74 ± 29.43	247.38 ± 43.65	179.64 ± 22.48
	治疗后	125.37 ± 15.46*▲	105.14 ± 13.53*▲	136.42 ± 25.34*▲	83.47 ± 11.36*▲

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 两组肝硬度和 Child-Pugh 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on liver cirrhosis and Child-Pugh scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	肝硬度/kPa		Child-Pugh 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	9.57 ± 0.39	8.46 ± 0.28*	8.66 ± 1.17	5.76 ± 0.41*
治疗	39	9.53 ± 0.37	7.14 ± 0.21*▲	8.63 ± 1.14	4.23 ± 0.37*▲

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

两组患者在治疗过程中均没有发生明显的药物相关不良反应。

### 3 讨论

目前, 乙型肝炎肝硬化的治疗仍是一大难题。HBV 病毒的复制是肝脏病情反复发作至关因素, 相关研究表明<sup>[7]</sup>, 有效的抗病毒治疗可明显缓解肝脏进一步损害, 且长期抗病毒治疗可改善肝纤维化进程, 因此有效的抗病毒和抗肝纤维化治疗对治疗病毒性肝炎所致肝硬化是极为重要的。

复方甘草酸苷片是由甘草酸苷、甘草酸单胺盐、甘氨酸及蛋氨酸等制成的复方制剂, 可以通过对补体经典途径的激活和磷脂酶 A2 活性进行抑制发挥抗感染作用, 并具有调节免疫、抑制病毒增殖、灭活病毒、保护肝细胞等作用<sup>[3]</sup>。中医学认为乙型肝炎肝硬化的发病是因病邪进入身体无法自动消除, 进而使肾、脾、肝同时发生气血瘀滞所致<sup>[8]</sup>。六味五灵片是由五味子、苣荬菜、连翘、灵芝孢子粉、女贞子、莪术等制成的中药制剂, 具有滋肾养肝、

活血解毒等功效。药理研究显示, 该药可有效降低机体转氨酶、升高机体 ALB、TB, 并可促进肝损伤修复, 可抑制 HBsAg、HBeAg 的复制及表达等作用<sup>[4,9]</sup>。因此本研究对活动性慢性乙型肝炎肝硬化患者采用六味五灵片联合复方甘草酸苷进行治疗, 取得了满意效果。

血清中 ALT 可有效反映出肝细胞损伤及坏死程度, 在急性肝炎时, 机体中 ALT、AST 水平会显著升高, 可超过正常范围的 50 倍。所以 ALT、AST 水平升高可反映肝细胞的损伤程度和数量。血清中 TBIL 升高可有效反映肝细胞对游离胆红素的摄取或结合发生障碍<sup>[10]</sup>。HA、LN、PC-III、IV-C 是反映肝组织纤维化程度的良好指标<sup>[11]</sup>。

本研究中, 治疗后两组血清 ALT、AST、TBIL 及 ALB 均明显改善, 且治疗组改善更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 HA、LN、PC-III、IV-C 均明显降低, 且治疗组降低更显著 ( $P < 0.05$ )。说明六味五灵片联合复方甘草酸苷可有效改善慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能及肝纤维化程度。治疗后,

治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均高于对照组, 两组差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明六味五灵片联合复方甘草酸苷可有效抑制 HBV 病毒复制。此外, 对照组与治疗组的治疗有效率分别为 79.49%、94.87%。治疗后, 两组肝硬度及 Child-Pugh 评分均降低, 且治疗组降低更显著 ( $P < 0.05$ )。说明六味五灵片联合复方甘草酸苷治疗活动性慢性乙型肝炎肝硬化效果确切。

综上所述, 六味五灵片联合复方甘草酸苷治疗活动性慢性乙型肝炎肝硬化可有效改善患者肝功能和肝纤维化指标, 具有较好的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] 石志平, 吴同玉. 乙型肝炎肝硬化发病机制特点研究概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(1): 91-94.
- [2] 黄英男, 吴昊. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗研究进展 [J]. 复旦学报: 医学版, 2013, 40(2): 233-238.
- [3] 张颖, 王智颖. 复方甘草酸苷的临床应用及其不良反应 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(6B): 160.
- [4] 王虎德. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1023-1027.
- [5] 张清清, 陆伦根. 乙型肝炎及丙型肝炎肝纤维化、肝硬化的诊断与治疗 [J]. 肝脏, 2014, 19(5): 368-370.
- [6] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2014, 17(2): 72-82.
- [7] 吴钦梅, 尤红. 中国乙型病毒性肝炎肝硬化研究现状 [J]. 中国病毒病杂志, 2014, 4(1): 7-10.
- [8] 袁继丽, 张华, 王磊, 等. 乙型肝炎后肝硬化患者中医证候要素的生物化学特征 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(4): 374-381.
- [9] 刘慧敏, 郭玉明, 王睿林, 等. 六味五灵片联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3133-3142.
- [10] 孙蓉, 杨倩, 黄伟, 等. 肝功能相关指标在中药肝毒性损伤中作用与毒性相关程度分析 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(6): 82-84.
- [11] 许爱民, 纪民, 耿平梅. 血清肝纤维化标志物水平与肝组织炎症活动度纤维化程度的相关性分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(3): 175-176.