

前列地尔联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察

龙志玲, 邵泽勇, 伍锡刚, 何春龙

雅安市人民医院 感染科, 四川 雅安 625000

摘要: **目的** 探讨复方鳖甲软肝片联合前列地尔治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选取2013年4月—2016年6月在雅安市人民医院接受治疗的126例慢性乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 两组各63例。对照组患者口服复方鳖甲软肝片, 4片/次, 3次/d; 治疗组患者在对照组的基础上静脉注射前列地尔注射液, 5 μ g 加入到10 mL生理盐水中, 1次/d。两组患者均治疗6周。观察两组的乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率、乙肝E抗原(HBeAg)转阴率及HBeAg转换率, 比较治疗前后两组患者的Child-Pugh评分、肝功能指标以及肝纤维化指标的变化。**结果** 治疗组的HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率和HBeAg转换率分别为77.8%、54.0%、44.4%, 均显著高于对照组的55.6%、30.2%、27.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者的Child-Pugh评分均降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的Child-Pugh评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)和总胆红素(TBIL)显著降低, 凝血酶原活动度(PTA)升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的肝功能指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的肝纤维化指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方鳖甲软肝片联合前列地尔治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效显著, 可有效改善肝功能和肝纤维化, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 前列地尔注射液; 复方鳖甲软肝片; 乙型肝炎肝硬化; HBV-DNA转阴率; HBeAg转阴率; HBeAg转换率; 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(2018)01-0134-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.030

Clinical observation of Compound Biejia Ruangan Tablets combined with alprostadil in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis

LONG Zhi-lin, SHAO Ze-yong, WU Xi-gang, HE Chun-long

Department of Infectious Disease, Ya'an People's Hospital, Ya'an 625000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Biejia Ruangan Tablets combined with alprostadil in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (126 cases) with chronic hepatitis B cirrhosis in Ya'an People's Hospital from April 2013 to June 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in the control group were *po* administered with Compound Biejia Ruangan Tablets, 4 tablets/time, 3 times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Alprostadil Injection on the basis of the control group, 5 μ g added into 10 mL normal saline, once daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, negative conversion ratios of HBV-DNA, HBeAg, and conversion rate of HBeAg was evaluated, Child-Pugh score, liver function indexes, and hepatic fibrosis indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** The negative conversion ratios of HBV-DNA, HBeAg, and conversion rate of HBeAg (77.8%, 54.0%, and 44.4%) in the treatment group were significantly higher than 55.6%, 30.2%, and 27.0% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Child-Pugh score in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And Child-Pugh score in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALT and TBIL in two groups was significantly decreased, but PTA was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-06-23

作者简介: 龙志玲, 女, 研究方向为肝病。Tel: (028)69554022 E-mail: longzhilinghy@163.com

0.05)。And liver function indexes in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HA, PCIII, IV-C, and LN in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And hepatic fibrosis indexes in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Biejia Ruangan Tablets combined with alprostadil has good effect in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis, and can improve liver function and hepatic fibrosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Alprostadil Injection; Compound Biejia Ruangan Tablets; chronic hepatitis B cirrhosis; HBV-DNA negative conversion ratio; HBeAg negative conversion ratio; HBeAg conversion rate; liver function; hepatic fibrosis

乙型肝炎作为临床上最常见的传染性疾病之一,因其疾病的特点,已成为一项较为重大的医学难题^[1]。乙型肝炎患者如果未得到及时的治疗,可发展为肝硬化、肝纤维化、肝癌等疾病,严重危害患者的生活质量,因其传染的特性,也会对患者的生活造成较为严重的影响^[2]。研究表明复方鳖甲软肝片作为中药制剂,具有软坚散结、化瘀解毒、益气养血等功效,用于慢性乙型肝炎肝纤维化,以及早期肝硬化属瘀血阻络、气血亏虚兼热毒未尽证^[3]。前列地尔具有保护肝细胞的作用,可在一定程度上稳定溶酶体以及细胞膜,增强肝脏的血流量,抑制有害因子的释放,能有效的抑制肝损伤的发生^[4]。本研究旨在探究复方鳖甲软肝片联合前列地尔治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年4月—2016年6月雅安市人民医院接受治疗的126例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象,其中男73例,女53例,年龄18~89岁,平均年龄(43.32 ± 7.31)岁。

纳入标准:(1)根据慢性乙型肝炎诊断标准(2010年版),所有患者乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)为阳性^[5];(2)诊断均符合2000年9月西安第十次全国病毒性肝炎肝病学术会议讨论修订的《病毒性肝炎防治方案》中有关肝炎肝硬化的诊断标准^[6]。

排除标准:(1)对研究所用药物过敏;(2)具有其他病毒感染;(3)自身免疫性肝病;(4)使用过免疫调节药物治疗的患者;(5)存在认知障碍。

1.2 药物

复方鳖甲软肝片由内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司生产,产品批号20120904,规格0.5 g/片;前列地尔注射液由重庆药友制药有限责任公司生产,产品批号20120807,规格1 mL:5 μ g。

1.3 分组及治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,其中对照组男36例,女27例,年龄19~88岁,平均年龄(43.65 ± 7.87)岁;治疗组男37例,女26例,年龄18~87岁,平均年龄(42.84 ± 8.14)岁,两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予营养、保肝退黄、对症治疗、防止并发症等。对照组患者口服复方鳖甲软肝片,4片/次,3次/d;治疗组患者在对照组的基础上静脉注射前列地尔注射液,5 μ g加入到10 mL生理盐水中,1次/d。两组患者均治疗6周。

1.4 观察指标

1.4.1 HBV-DNA转阴率、乙肝E抗原(HBeAg)转阴率及HBeAg转换率 抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,进行乙肝病毒检查,分别计算HBV-DNA转阴率、乙肝E抗原(HBeAg)转阴率和HBeAg转换率。HBV-DNA转阴后患者体内的乙肝病毒复制变缓甚至停止复制,传染性也会小很多,但是此时患者不能贸然停药,还需继续治疗;HBeAg转阴即乙肝大三阳变为乙肝小三阳,一般是指乙肝病毒受到抑制,传染性下降;HBeAg转换即E抗原转换为E抗体。

HBV-DNA转阴率=HBV-DNA转阴数/例数

HBeAg转阴率=HBeAg转阴数/例数

HBeAg转换率=HBeAg转换数/同期HBeAg数

1.4.2 肝功能指标及肝纤维化指标:抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,使用全自动生化分析仪对患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA)、透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)水平进行检测。

1.4.3 Child-Pugh评分^[7] 将患者5个指标(一般状况、腹水、血清胆红素、血清白蛋白浓度及凝血

酶原时间)的不同状态分为3个层次,分别计1、2、3分,并将5个指标计分进行相加,总和最低分为5分,最高分为15分,A级:5~6分,手术危险度小,预后最好,1~2年存活率85%~100%;B级:7~9分,手术危险度中等,1~2年存活率60%~80%;C级:≥10分,手术危险度较大,预后最差,1~2年存活率35%~45%。

1.5 不良反应

比较两组患者的临床表现,如乏力、腹胀、恶心、黄疸、腹水情况,触诊检查两组患者肝脾情况。治疗前后检查两组患者的肾功能状况,记录与用药相关的不良反应以及副作用的发生。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对研究中得到的数据进行统计学分析,Child-Pugh评分、肝功能指标、肝纤维化指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率和HBeAg转换率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率及HBeAg转换率比较

治疗后,对照组HBV-DNA转阴32例,HBeAg转阴19例,HBeAg转换17例,HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率和HBeAg转换率分别为55.6%、30.2%、27.0%;治疗组HBV-DNA转阴49例,HBeAg

转阴34例,HBeAg转换28例,HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率和HBeAg转换率分别为77.8%、54.0%、44.4%,均显著高于对照组,两组HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率和HBeAg转换率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后,两组患者的ALT和TBIL显著降低,PTA升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的肝功能指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后,两组患者的HA、PCIII、IV-C、LN均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的肝纤维化指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组Child-Pugh评分比较

治疗后,两组患者的Child-Pugh评分均降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的Child-Pugh评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者均未出现过敏反应或其他不良反应,顺利完成治疗。

表1 两组HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率及HBeAg转换率比较

Table 1 Comparison on negative conversion ratios of HBV-DNA, HBeAg, and conversion rate of HBeAg between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴		HBeAg 转阴		HBeAg 转换	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
对照	63	32	55.6	19	30.2	17	27.0
治疗	63	49	77.8*	34	54.0*	28	44.4*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmo·L ⁻¹)	PTA/%
对照	63	治疗前	149.3±68.5	62.8±26.3	41±13
		治疗后	27.4±8.2*	28.1±13.8*	60±12*
治疗	63	治疗前	151.2±62.7	64.2±23.4	41±11
		治疗后	22.1±8.3*▲	21.1±13.5*▲	68±13*▲

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 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on hepatic fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PCIII/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IV-C/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	LN/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	63	治疗前	319.1 $\pm$ 109.6	285.1 $\pm$ 76.1	199.1 $\pm$ 41.3	181.1 $\pm$ 60.1
		治疗后	192.1 $\pm$ 61.2*	241.2 $\pm$ 75.2*	169.1 $\pm$ 42.3*	141.2 $\pm$ 40.3*
治疗	63	治疗前	318.6 $\pm$ 105.4	291.2 $\pm$ 75.1	203.8 $\pm$ 53.1	201.2 $\pm$ 52.1
		治疗后	92.1 $\pm$ 39.2* $\blacktriangle$	121.4 $\pm$ 63.1* $\blacktriangle$	105.6 $\pm$ 30.2* $\blacktriangle$	103.1 $\pm$ 31.2* $\blacktriangle$

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 Child-Pugh 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on Child-Pugh score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Child-Pugh 评分
对照	63	治疗前	9.1 $\pm$ 1.7
		治疗后	7.2 $\pm$ 1.5*
治疗	63	治疗前	9.0 $\pm$ 1.5
		治疗后	5.1 $\pm$ 1.1* $\blacktriangle$

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

肝纤维化贯穿着慢性乙型肝炎的各个病理过程, 主要由肝脏细胞外基质的合成与降解失衡所致, 是慢性肝炎向肝硬化、肝癌等肝病发展的中间环节^[8]。乙型肝炎在肝细胞中不断地复制造成肝脏的机能损伤, 导致肝硬化的逐渐形成。对于治疗 HBV 阳性肝硬化, 选用合理的抗病毒手段, 可通过抑制乙型肝炎病毒的复制达到减缓甚至阻断疾病的进展, 达到减少并发症的作用^[9], 在抗病毒的同时联合抗肝组织纤维化更有利于疾病的治疗。

前列地尔对肝细胞具有保护作用, 可稳定肝细胞内膜系统以及细胞膜, 达到阻止肝细胞坏死的目的, 还可稳定肝细胞内的氧化还原系统, 改善肝脏的微循环, 具有促进肝组织的再生等功能, 通过注射前列地尔, 可补充体内维护肝脏所需的前列地尔, 达到抑制肝的纤维化, 调节免疫反应的目的^[10]。研究证明, 复方鳖甲软肝片作为中药制剂, 具有软坚散结、化瘀解毒、益气养血等功效, 用于慢性乙型肝炎肝纤维化, 以及早期肝硬化属瘀血阻络、气血亏虚兼热毒未尽证。复方鳖甲软肝片对肝损伤有着较好的防护作用, 可有效地抑制贮脂细胞的增殖, 减少胶原蛋白在肝脏内的沉积, 溶解已形成的纤维化部位, 从而有效地抑制肝纤维化的发展^[11]。

本研究通过对治疗前后患者的各项功能指标的变化来判断复方鳖甲软肝片联合前列地尔对乙型肝炎肝硬化的治疗效果, 结果表明治疗组的 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率和 HBeAg 转换率分别为 77.8%、54.0%、44.4%, 均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者的 Child-Pugh 评分均降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 Child-Pugh 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 说明复方鳖甲软肝片与前列地尔联合用药的疗效优于单一用药。治疗后, 两组患者的 ALT 和 TBIL 显著降低, PTA 升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的肝功能指标明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 HA、PCIII、IV-C、LN 均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的肝纤维化指标明显低于对照组 ($P < 0.05$), 说明两者联合用药对延缓肝的纤维化, 以及对肝功能调节方面的效果理想, 可控制肝的炎性活动。且复方鳖甲软肝片与前列地尔的联合用药在临床上未发现有明显的副作用, 应用效果较为理想。

综上所述, 复方鳖甲软肝片联合前列地尔治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效显著, 可有效改善肝功能和肝纤维化, 值得临床上推广使用。

参考文献

- [1] 朱 浩. 乙型肝炎的城镇研究报告 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(2): 327.
- [2] 王宇飞, 王 波, 孙国栋, 等. 社区乙型肝炎表面抗原阳性人群血清流行病学特征分析 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(2): 191-195.
- [3] 赵景明, 周光德, 李文淑, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究 [J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(7): 560.
- [4] 汤晟凌, 梁晓美, 张国勇. 前列地尔注射液的药理作用与临床应用进展 [J]. 中国药房, 2012, 23(25): 2383-2385.

- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2010年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 121-122.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.
- [7] Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD [J]. *J Hepatol*, 2005, 42(Suppl1): S100-S107.
- [8] 张晓燕, 吴 博. 乙肝患者肝纤维化相关指标与 HBV-DNA 水平的相关性分析 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(1): 82-84.
- [9] 孙宝宇. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗安全性与疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(57): 11445-11446.
- [10] 盖兴文, 马 勇, 张文学. 前列地尔注射液治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床观察 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(9): 525-528.
- [11] 张旭东, 董占军. 复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化临床研究概况 [J]. 河北中医药学报, 2016, 31(2): 62-64.