

复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特治疗胆汁性肝硬化的临床研究

燕 飞¹, 陈欣菊², 赵 晴³, 张文娟¹

1. 郑州人民医院 中医科, 河南 郑州 450053

2. 河南中医药大学第一附属医院 脾胃肝胆科, 河南 郑州 450099

3. 河南中医药大学第一附属医院 科研部, 河南 郑州 450099

摘要: **目的** 探讨复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特片治疗胆汁性肝硬化的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 7 月—2021 年 1 月郑州人民医院收治的 92 例胆汁性肝硬化患者作为研究对象, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 各 46 例。对照组口服苯扎贝特片, 200 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方鳖甲软肝片, 2.0 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 比较两组肝脏弹力硬度值、肝功能指标、肝纤维化指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 93.48%, 对照组的总有效率为 78.26%, 组间有明显差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肝脏弹力硬度值明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组肝脏弹力硬度值比对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的谷氨酰转氨酶 (GGT)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆红素 (TBIL) 水平显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 GGT、ALP、TBIL 水平降低更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、层黏连蛋白 (LN)、III型前胶原 (PCIII) 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 TGF- β_1 、LN、PCIII 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特片治疗胆汁性肝硬化的疗效确切, 能延缓肝纤维化进程, 改善肝功能, 减轻肝硬化程度, 安全性较好。

关键词: 复方鳖甲软肝片; 苯扎贝特片; 胆汁性肝硬化; 肝脏弹力硬度值; 肝功能; 肝纤维化

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)10 - 2073 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.015

Clinical study on Compound Biejia Ruangan Tablets combined with bezafibrate in treatment of biliary cirrhosis

YAN Fei¹, CHEN Xin-ju², ZHAO Qing³, ZHANG Wen-juan¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450053, China

2. Department of Spleen, Stomach, Hepatobiliary, the First Affiliated Hospital of Henan University of traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China

3. Department of Scientific Research, the First Affiliated Hospital of Henan University of traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Compound Biejia Ruangan Tablets combined with Bezafibrate Tablets in treatment of biliary cirrhosis. **Methods** Patients (92 cases) with biliary cirrhosis in People's Hospital of Zhengzhou from July 2019 to January 2021 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Bezafibrate Tablets, 200 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Biejia Ruangan Tablets on the basis of the control group, 2.0 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver elastic hardness value, liver function index, and liver fibrosis index in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 93.48% in the treatment group, and 78.26% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the liver elastic hardness value in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the liver elastic hardness value in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GGT, ALP, and TBIL in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of GGT, ALP, and TBIL in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2021-07-30

基金项目: 国家科技重大专项 (民口) 课题 (2018ZX10303-502)

作者简介: 燕 飞 (1974—), 女, 河南鲁山人, 副主任中医师, 硕士, 研究方向为中医治疗肿瘤。E-mail: yfzbb2012@163.com

After treatment, the levels of TGF- β_1 , LN, and PCIII in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of TGF- β_1 , LN, and PCIII in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Biejia Ruangan Tablets combined with Bezafibrate Tablets has clinical curative effect in treatment of biliary cirrhosis, can delay the process of liver fibrosis, improve liver function, reduce the degree of liver cirrhosis, with good safety.

Key words: Compound Biejia Ruangan Tablet; Bezafibrate Tablets; biliary cirrhosis; liver elastic hardness value; hepatic fibrosis; liver function

胆汁性肝硬化属于自身免疫性病变,病情在恶化与缓解中交替出现,其发病原因不明,主要临床表现为皮肤瘙痒、黄疸、食欲下降、肝脾肿大等,若不及时控制病情发展,可累及肝内胆管,引起破坏性损伤,甚至引起肝功能衰竭^[1]。胆汁性肝硬化的常见治疗药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂、调脂药物、拮抗铜离子药物、单克隆抗体等,临床尚缺乏统一的治疗规范。苯扎贝特是临床常用的调脂药物,能降低碱性磷酸酶(ALP)水平,抗血小板聚集,增强抗凝作用,阻止肝硬化进程,用于胆汁性肝硬化的治疗^[2]。复方鳖甲软肝片具有养血益气、软坚散结、解毒祛瘀的功效,适用于气血亏虚、瘀血阻络引起的肝硬化等病变^[3]。本研究选取 2019 年 7 月—2021 年 1 月郑州人民医院收治的 92 例胆汁性肝硬化患者作为研究对象,在苯扎贝特片治疗的基础上联合复方鳖甲软肝片治疗,分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月—2021 年 1 月郑州人民医院收治的 92 例胆汁性肝硬化患者作为研究对象。男 30 例,女 62 例;年龄 36~69 岁,平均(47.07±6.47)岁;病程 2~8 年,平均(5.22±0.94)年;病理分期分为 I 期 56 例、II 期 36 例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足胆汁性肝硬化的临床诊断标准^[4];(2)意识清晰,可配合完成整个研究;(3)患者均知情同意。

排除标准:(1)病毒性、药物性等引起的肝脏病变;(2)机体心、脑、肾、肺等功能不全;(3)自身免疫性、内分泌病变;(4)对本研究的药物过敏;(5)肝外胆管梗阻、门静脉高压、顽固性腹水、消化道出血、肝肿瘤等;(6)参与其他临床试验;(7)近 1 个月进行免疫抑制剂、皮质类固醇激素等治疗;(8)依从性差或主动退出本研究。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,各 46 例。对照组中男 16 例,女 30 例;年龄

37~67 岁,平均(47.02±6.25)岁;病程 2~8 年,平均(5.15±0.91)年;病理分期分为 I 期 29 例、II 期 17 例。治疗组中男 14 例,女 32 例;年龄 36~69 岁,平均(47.10±6.82)岁;病程 2~8 年,平均(5.30±0.98)年;病理分期分为 I 期 27 例、II 期 19 例。两组一般资料无明显差异,具有可比性。

对照组口服苯扎贝特片(江苏天士力帝益药业有限公司生产,规格 200 mg/片,批号 20190608、20200121、20200808),200 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司生产,规格 0.5 g/片,批号 20190514、20200213、20201008),2.0 g/次,3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

治愈:症状消失,肝功能正常;好转:黄疸、瘙痒症状改善,胆红素、ALP 降低、凝血酶原改善,病情稳定;无效:达不到以上标准。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝脏弹力硬度值 使用法国 Echosens 瞬时弹性成像检测仪对患者的肝脏弹力硬度值进行评估,连续检测 10 次,取中位数为最终数值。

1.5.2 肝功能和血清肝纤维化指标 治疗前后采集患者空腹时肘静脉血 5 mL,使用海力孚 HF-240 型全自动生化分析仪测定患者肝功能指标谷氨酰转氨酶(GGT)、ALP、总胆红素(TBIL);在德朗 DR-200Bn 型酶标仪上采用酶联免疫吸附试验测定血清中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、层黏连蛋白(LN)水平;采用放射免疫法测定 III 型前胶原(PCIII)水平;试剂盒均由上海信裕生物科技有限公司生产。

1.6 不良反应观察

对患者治疗期间的药物不良反应进行评估,包括胃肠道不适、头痛、乏力、皮疹等。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件分析本研究数据,计数资料组间的对比行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立 t 检验,组内比较行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组治愈 25 例、好转 18 例、无效

3 例, 总有效率为 93.48%, 对照组治愈 21 例、好转 15 例、无效 10 例, 总有效率为 78.26%, 组间有明显差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	21	15	10	78.26
治疗	46	25	18	3	93.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组肝脏弹力硬度值比较

治疗后, 两组患者肝脏弹力硬度值均明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组肝脏弹力硬度值比对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组的 GGT、ALP、TBIL 显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 GGT、ALP、TBIL 降低更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组的 TGF- β_1 、LN、PCIII 明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 TGF- β_1 、LN、PCIII 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组不良反应发生率为 10.87%, 治疗组不良反应发生率为 13.04%, 组间无明显差异, 见表 5。

表 2 两组肝脏弹力硬度值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 2 Comparison on liver elastic hardness value between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	肝脏弹力硬度值/kPa
对照	治疗前	12.08 \pm 2.35
	治疗后	10.03 \pm 2.05*
治疗	治疗前	12.73 \pm 2.16
	治疗后	8.92 \pm 1.74* \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 3 两组 GGT、ALP 和 TBIL 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on the levels of GGT, ALP, and TBIL between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	GGT/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	150.72 \pm 31.25	317.20 \pm 54.01	86.87 \pm 19.02
	治疗后	113.64 \pm 26.07*	154.73 \pm 40.92*	58.63 \pm 14.50*
治疗	治疗前	152.83 \pm 30.14	318.47 \pm 52.83	87.11 \pm 18.74
	治疗后	93.15 \pm 21.86* \blacktriangle	209.84 \pm 36.25* \blacktriangle	42.09 \pm 13.65* \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 TGF- β_1 、LN 和 PCIII 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 4 Comparison on the levels of TGF- β_1 , LN, and PCIII between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	TGF- β_1 /(ng·mL ⁻¹)	LN/(μ g·L ⁻¹)	PC III/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	17.14 \pm 2.26	148.02 \pm 29.10	214.90 \pm 40.11
	治疗后	11.88 \pm 2.12*	123.67 \pm 24.68*	159.56 \pm 31.87*
治疗	治疗前	17.83 \pm 3.15	148.93 \pm 28.45	217.83 \pm 39.20
	治疗后	9.65 \pm 2.09* \blacktriangle	101.76 \pm 21.54* \blacktriangle	136.14 \pm 20.56* \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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	胃肠道不适/例	头痛/例	乏力/例	皮疹/例	发生率/%
对照	46	3	0	1	1	10.87
治疗	46	4	1	1	0	13.04

3 讨论

血清抗线粒体抗体呈阳性是诊断胆汁性肝硬化的特异性指标。胆汁性肝硬化主要累及部位包括胆管、小叶胆管，肝内胆管呈进行性破坏，汇管区可发生炎症反应和肝纤维化改变，随着病情的加重，可发生门脉高压症或肝功能衰竭^[6]。

苯扎贝特能通过激活过氧化物酶体增殖和孕烷受体的活性促使磷脂的排出，降低胆汁酸的毒性，从而降低胆管细胞的损伤，减轻胆管阻塞和胆汁淤积的症状，改善胆汁性肝硬化患者的肝功能^[7]。中医将胆汁性肝硬化归为“黄疸”、“胁痛”的范畴，其基本病机为气虚血瘀，肝主藏血，以气为用，以血为体，患者年老体弱、久病、用药不当、酒食过度等损耗肝气，导致肝气不足，久病则气虚，导致气滞血瘀，瘀血阻络，影响气机通畅，互为因果，中医以补血益气、活血祛瘀为主要治疗原则^[8]。复方鳖甲软肝片是由制鳖甲、三七、党参、当归、赤芍、莪术、冬虫夏草、紫河车、黄芪、连翘、板蓝根等组成，具有滋阴潜阳、清热解毒、消肿散结、补肾养血、益气软坚、行气活血、祛瘀止痛的功效，符合胆汁性肝硬化的病机^[9-10]。本研究发现，治疗组的总有效率比对照组高，肝脏弹力硬度值比对照组低。结果提示，复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特治疗胆汁性肝硬化的疗效确切，有助于提高疗效，降低肝硬化程度。

ALT 是反映肝损伤的敏感标志物，主要存在于肝细胞内，当肝细胞损伤加重时，细胞膜通透性发生改变，大量的 ALT 从细胞内释放，引起血清水平升高^[11]。GGT 主要由该细胞线粒体产生，存在于肝内胆管内皮细胞和肝细胞内，可反映机体胆汁淤积的程度，对评估胆汁性肝硬化病情严重程度具有重要临床意义^[12]。TBIL 反映机体胆红素代谢功能，其水平与肝功能损伤程度呈正相关^[13]。本研究结果显示，治疗组的 GGT、ALP、TBIL 低于对照组。结果表明，复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特能进一步改善胆汁性肝硬化患者的肝功能。

肝纤维化是胆汁性肝硬化的重要病理进程，可

进一步导致肝功能下降^[14]。TGF- β 1 属于负性免疫调节因子，参与多种自身免疫性病变的发生、发展，能促使成纤维细胞、肝细胞的增殖、转移，加重肝纤维化进程^[15]。PCIII 是反映机体胶原蛋白的合成程度，其高水平表达提示表面肝纤维化进程加剧^[16]。LN 是细胞外基质的重要组成部分，主要由肝脏内皮细胞、贮脂细胞、干细胞合成，其高表达可促进内皮基膜的形成，加快肝组织纤维化^[17]。本研究发现，治疗组的 TGF- β 1、LN、PCIII 低于对照组。结果提示，复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特能进一步延缓胆汁性肝硬化患者肝纤维化进程，对控制病情具有积极意义。本研究还显示，两组患者的不良反应无明显差异。提示复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特对胆汁性肝硬化的安全性良好，未明显增加不良反应的风险。

综上所述，复方鳖甲软肝片联合苯扎贝特片治疗胆汁性肝硬化的疗效确切，能延缓肝纤维化进程，改善肝功能，减轻肝硬化程度，安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 仲人前, 钱 瑛. 原发性胆汁性肝硬化发病机制研究及展望 [J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(5): 691-694.
- [2] 陈曲波, 彭桢平, 黎翠翠, 等. 苯扎贝特对原发性胆汁性肝硬化患者外周血 CD4⁺T 细胞的抑制作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(10): 1388-1392.
- [3] 黄凌鹰, 周振华, 孙学华, 等. 复方鳖甲软肝片治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效评价 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2): 181-184.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1980-1988.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 82.
- [6] 赵 臣, 夏 薇, 李永哲. 原发性胆汁性肝硬化发病机制研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(7): 702-708.
- [7] 林 谧, 李 虎, 石海燕, 等. 苯扎贝特联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的效果观察 [J]. 广西医科

- 大学学报, 2018, 35(4): 537-541.
- [8] 陈 辰, 张 玮. 张玮教授从气虚血瘀论治原发性胆汁性肝硬化经验 [J]. 四川中医, 2016, 34(11): 11-12.
- [9] 刘进国, 王暴魁. 复方鳖甲软肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸治疗 PBC 患者疗效及其对血清肝纤维化指标的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(3): 340-343.
- [10] 郭振国, 周高东, 陈永永, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 351-355.
- [11] 张 熊. 血清总胆汁酸、丙氨酸氨基转移酶和血清天门冬氨酸氨基转移酶在肝硬化疾病中的应用 [J]. 吉林医学, 2011, 32(23): 4840-4841.
- [12] 郭梅梅, 邹群招, 郑燕平, 等. 38 例原发性胆汁性肝硬化患者的肝功能和血清免疫学变化特征 [J]. 临床消化病杂志, 2009, 21(3): 150-152.
- [13] 梅玉红. 总胆红素、总胆汁酸、前白蛋白三项检测在肝脏疾病诊断中的价值 [J]. 当代医学, 2016, 22(18): 98-99.
- [14] 曲宝戈, 项柏康. 细胞凋亡、增殖与肝硬化和肝纤维化 [J]. 临床肝胆病杂志, 2001, 17(3): 140-141.
- [15] 张 婷. 原发性胆汁性肝硬化不同分期中 Th17 细胞及转化生长因子- β 1 的水平差异 [J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(8): 507-511.
- [16] 陈 俭. 自身免疫性肝病患者血清 TGF- β 1、PCIII 及 HA 联检的临床意义 [J]. 中国保健, 2010, 18(5): 43-44.
- [17] 邓润珍, 钟 星, 蒋杰球. 血清总胆汁酸, IV 型胶原及层粘连蛋白联合检测在肝纤维化诊断中的价值 [J]. 广西医科大学学报, 2001, 18(6): 848-849.

[责任编辑 解学星]