

鳖甲煎丸联合替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的临床研究

杨浩峰¹, 南晓强^{2*}

1. 渭南市中心医院 中医科, 陕西 渭南 714000

2. 陕西省人民医院 中医科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 探讨鳖甲煎丸联合替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的临床效果。**方法** 选取 2018 年 3 月—2021 年 3 月渭南市中心医院收治的 116 例乙型肝炎肝硬化患者, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 58 例。对照组口服替比夫定片, 600 mg/次, 1 次/d。在对照组基础上, 治疗组餐后口服鳖甲煎丸, 3 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 水平, 肝脏硬度值 (LSM) 和 36 项健康调查简表 (SF-36) 总分, 血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (Alb)、透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PC-III)、IV 型胶原 (IV-C)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 和丙二醛 (MDA) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率为 82.76%, 显著高于对照组 (65.52%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 ALT、TBil 及 HBV DNA 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 血清 Alb 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$)。与治疗前对比, 两组治疗后 LSM 显著减小, SF-36 总分显著增加 ($P < 0.05$), 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$)。两组治疗后血清肝纤维化四项 (HA、LN、PC-III、IV-C) 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组对血清肝纤维化四项水平的降低作用显著优于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗后血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 MDA 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 鳖甲煎丸联合替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的整体疗效确切, 能有效抑制患者体内 HBV 的复制, 改善肝功能与肝纤维化, 并可一定程度上逆转肝硬化, 提高患者生活质量, 且安全性较好。

关键词: 鳖甲煎丸; 替比夫定片; 乙型肝炎; 肝硬化; 肝功能; 肝纤维化; 肿瘤坏死因子- α ; 丙二醛

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)07-1593-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.030

Clinical study on Biejiajian Pills combined with telbivudine in treatment of hepatitis B cirrhosis

YANG Hao-feng¹, NAN Xiao-qiang²

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Biejiajian Pills combined with telbivudine in treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (116 cases) with hepatitis B cirrhosis in Weinan Central Hospital from March 2018 to March 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each had 58 cases. Patients in the control group were *po* administered with Telbivudine Tablets, 600 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Biejiajian Pills on the basis of the control group, 3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the HBV DNA levels, the scores of LSM and SF-36, the levels of serum ALT, TBil, Alb, HA, LN, PC-III, IV-C, TNF- α , TGF- β 1 and MDA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 82.76% (48/58), which was significantly higher than that of the control group [65.52% (38/58), $P < 0.05$]. After treatment, the levels of serum ALT, TBil and HBV DNA in two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of serum Alb in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the LSM of the two groups were

收稿日期: 2022-02-15

作者简介: 杨浩峰, 男, 本科, 研究方向为消化内科。E-mail: yanghaofeng0916@163.com

*通信作者: 南晓强

significantly decreased and the total score of SF-36 were significantly increased after treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). The serum levels of four hepatic fibrosis items (HA, LN, PC-III, IV-C) in two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the effect of the treatment group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of serum TNF- α , TGF- β 1 and MDA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The overall curative effect of Biejiajian Pills combined with telbivudine in treatment of hepatitis B cirrhosis is definite, which can effectively inhibit the replication of HBV in patients, improve liver function and liver fibrosis, reverse liver cirrhosis to a certain extent, improve the quality of life of patients, and is safe.

Key words: Biejiajian Pills; Telbivudine Tablets; hepatitis B; liver cirrhosis; liver function; liver fibrosis; TNF- α ; MDA

乙型肝炎肝硬化是由乙型肝炎病毒 (HBV) 持续感染所致的慢性乙型肝炎发展而来, 乙型肝炎是肝硬化最常见的病因之一, 我国肝硬化患者中由 HBV 感染引起的比例高达 60%^[1]。肝硬化阶段病理特点为肝脏弥漫性纤维化、肝内外血管增殖及假小叶形成, 早期无明显临床症状, 后期主要为肝功能损害和门静脉高压, 晚期常因并发肝性脑病、消化道出血、腹水、癌变、继发感染等引发多脏器功能衰竭, 而危及患者生命, 故明确诊断后应尽早治疗。目前临床对于乙型肝炎肝硬化采用以抗病毒、抗炎保肝、抗纤维化、积极防治并发症为主的综合治疗方案, 中医药在抗肝硬化治疗中发挥了重要作用^[2]。替比夫定是新型左旋核苷类似物, 具有干扰病毒遗传物质复制的作用, 是乙型肝炎的常用抗病毒药物^[3]。乙型肝炎肝硬化属于中医学“胁痛”“癥积”等范畴。鳖甲煎丸为纯中药制剂, 具有活血化瘀、软坚散结等功效, 适用于胁下癥块^[4]。因此, 本研究对乙型肝炎肝硬化采取鳖甲煎丸联合替比夫定进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 3 月—2021 年 3 月渭南市中心医院收治的 116 例乙型肝炎肝硬化患者, 其中男 65 例, 女 51 例; 年龄 28~65 岁, 平均 (47.7 $\pm$ 7.4) 岁; 乙型肝炎病程 3~15 年, 平均病程 (8.1 $\pm$ 2.4) 年; Child-Pugh 分级: A 级 61 例, B 级 55 例。

根据随机数字表法将这 116 例对象分成对照组和治疗组, 每组各 58 例。其中对照组患者男 31 例, 女 27 例; 年龄 31~65 岁, 平均年龄 (47.3 $\pm$ 7.6) 岁; 乙型肝炎病程 3~15 年, 平均病程 (7.9 $\pm$ 2.5) 年; Child-Pugh 分级: A 级 32 例, B 级 26 例。治疗组患者男 34 例, 女 24 例; 年龄 28~64 岁, 平均年龄 (48.1 $\pm$ 7.3) 岁; 乙型肝炎病程 4~14 年, 平均病程 (8.3 $\pm$ 2.2) 年; Child-Pugh 分级: A 级 29

例, B 级 29 例。两组基线资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

纳入标准: (1) 满足乙型肝炎肝硬化诊断标准^[5]; (2) 自愿签订知情同意书; (3) 近 6 个月未使用抗病毒药、免疫调节药物及中医药治疗; (4) 年龄 18~65 岁; (5) 对替比夫定、鳖甲煎丸无过敏史。

排除标准: (1) 因自身免疫性肝炎、丙型肝炎及药物等其他因素引起的肝硬化; (2) HBV 相关性肾炎; (3) 合并神经系统疾病; (4) 伴有原发性或继发性肝肿瘤、肾功能不全及心、肺等重要脏器严重损害; (5) 孕妇或哺乳期女性; (6) 伴有肝性脑病、脓毒症等严重并发症。

1.2 药物

替比夫定片由北京诺华制药有限公司生产, 规格 600 mg/片, 产品批号 20180110、20190207、20200403; 鳖甲煎丸由国药集团中联药业生产, 规格 3 g/袋, 产品批号 1801095、1903146、2005217。

1.3 分组和治疗方法

每位对象均采取相同的饮食指导、营养支持、适当运动锻炼、积极防治并发症等基础治疗。对照组口服替比夫定片, 600 mg/次, 1 次/d。在对照组基础上, 治疗组餐后口服鳖甲煎丸, 3 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 6 个月。期间嘱受试者保持积极心态、生活规律。

1.4 疗效判定标准^[6]

显效: 肝脾肿大稳定不变, 无叩痛和压痛, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (Alb) 等恢复正常, 症状完全消失, 且以上状态维持时间 > 6 个月; 好转: 肝脾肿大稳定不变, 无明显叩痛和压痛, 肝功能指标减轻幅度 > 50%, 主要症状消失或明显减轻; 无效: 未达以上标准甚或恶化。

总有效率 = (显效例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能检查 使用生化分析仪 (深圳迈瑞公

司 BS-600) 测定血清 ALT、TBil 和 Alb 水平, 其中 ALT 采取速率法测定, TBil、Alb 选用比色法测定, 试剂盒购自上海北海生物, 操作均按说明书进行。

1.5.2 血清 HBV 脱氧核糖核酸 (DNA) 治疗前后运用聚合酶链反应 (PCR) 法 (试剂盒均购自杭州艾康生物) 检测血清 HBV DNA 水平。

1.5.3 肝脏硬度值 (LSM) 采用无锡海斯凯尔公司产的 FibroTouch 型无创肝纤维化检测系统测定每位受检对象 LSM, 受检者取平卧位并最大限度外展右臂, 检测点为腋前线、腋中线 7~9 肋间隙 (尽量避开血管、肝囊肿等), 最终值为连续检测 10 次成功后的中位数, 以 kPa 为单位。

1.5.4 36 项健康调查简表 (SF-36)^[7] 包含总体生理领域 (包括生理职能、一般健康状况、躯体疼痛、生理功能) 和总体心理领域 (情感职能、精神健康、精力、社会功能) 共两大领域 8 个维度的内容, 量表总分采用百分制。分数越高则生活质量越佳。

1.5.5 肝纤维化指标 运用酶标仪 (美国 BioTek 公司, 型号 Synergy2) 及酶联免疫法 (试剂盒均由深圳安群生物提供) 检测研究对象血清透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PC-III) 和 IV 型胶原 (IV-C) 浓度。

1.5.6 其他血清学指标 使用酶标仪 (厂家、型号同上) 及酶联免疫法 (试剂盒均购自北京普天同创生物) 测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平, 以可见分光光度计 (上

海光学仪器一厂, 型号 723N) 及硫代巴比妥酸比色法 (试剂盒均购自深圳子科生物) 检测血清丙二醛 (MDA) 含量, 操作均按说明书进行。

1.6 不良反应

汇总受试者因用药而致的不良反应, 包括血肌酸激酶 (CK) 升高、疲劳、消化不良等。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 22.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率为 82.76%, 显著高于对照组 (65.52%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清肝功能和 HBV DNA 水平比较

治疗后, 两组血清 ALT、TBil 及 HBV DNA 水平均较治疗前显著降低, 而血清 Alb 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 LSM 和 SF-36 总分比较

与治疗前对比, 两组治疗后 LSM 均显著减小, SF-36 总分均显著增高 ($P < 0.05$); 且以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组血清 HA、LN、PC-III 和 IV-C 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且以治疗组的

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	58	13	25	20	65.52
治疗	58	19	29	10	82.76*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清肝功能指标和 HBV DNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	TBil/(μ mol·L ⁻¹)	Alb/(g·L ⁻¹)	HBV DNA/(lg copy·mL ⁻¹)
对照	58	治疗前	167.31 $\pm$ 32.65	59.84 $\pm$ 10.25	25.21 $\pm$ 4.81	7.72 $\pm$ 1.35
		治疗后	78.09 $\pm$ 17.20*	36.25 $\pm$ 8.42*	32.06 $\pm$ 5.63*	4.29 $\pm$ 0.74*
治疗	58	治疗前	171.60 $\pm$ 35.44	63.01 $\pm$ 9.87	26.34 $\pm$ 5.02	7.64 $\pm$ 1.42
		治疗后	62.76 $\pm$ 13.29* [▲]	27.37 $\pm$ 7.10* [▲]	36.85 $\pm$ 7.44* [▲]	3.37 $\pm$ 0.55* [▲]

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

降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 MDA 水平比较

与治疗前比较, 两组治疗后血清 TNF- α 、

TGF- β 1 和 MDA 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组血清 TNF- α 、TGF- β 1 及 MDA 浓度均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组 LSM 和 SF-36 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on LSM and SF-36 total scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LSM/kPa		SF-36 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	58	24.61 $\pm$ 3.23	11.52 $\pm$ 2.24*	52.24 $\pm$ 11.33	64.46 $\pm$ 9.30*
治疗	58	25.92 $\pm$ 3.65	9.27 $\pm$ 1.82* [▲]	53.41 $\pm$ 12.86	73.85 $\pm$ 8.64* [▲]

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 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	HA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	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	58	治疗前	231.35 $\pm$ 41.87	145.16 $\pm$ 28.75	166.47 $\pm$ 35.84	131.44 $\pm$ 29.56
		治疗后	164.24 $\pm$ 29.52*	103.40 $\pm$ 21.52*	117.23 $\pm$ 26.19*	99.58 $\pm$ 24.27*
治疗	58	治疗前	224.98 $\pm$ 43.13	141.74 $\pm$ 26.34	160.89 $\pm$ 37.25	128.86 $\pm$ 30.79
		治疗后	132.63 $\pm$ 22.39* [▲]	81.08 $\pm$ 18.36* [▲]	104.26 $\pm$ 20.87* [▲]	75.53 $\pm$ 21.68* [▲]

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 两组血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum levels of TNF- α , TGF- β 1 and MDA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	58	治疗前	88.31 $\pm$ 13.25	50.24 $\pm$ 9.71	8.23 $\pm$ 2.38
		治疗后	58.66 $\pm$ 9.54*	43.41 $\pm$ 8.42*	5.97 $\pm$ 1.60*
治疗	58	治疗前	92.90 $\pm$ 14.08	51.97 $\pm$ 10.53	8.31 $\pm$ 2.42
		治疗后	46.87 $\pm$ 8.23* [▲]	38.46 $\pm$ 7.26* [▲]	4.76 $\pm$ 1.51* [▲]

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

58 例对照组发生血肌酸激酶升高、疲劳各 2 例, 胃肠道反应、消化不良各 1 例; 58 例治疗组出现血肌酸激酶升高、胃肠道反应各 2 例, 疲劳、腹泻、口苦、消化不良各 1 例。治疗组不良反应率 13.8% 与对照组 10.3% (相比差异无统计学意义。所有药物副反应均较轻微, 无需特殊处理便可自行缓解, 且未见其他严重不良事件。

3 讨论

HBV 感染呈世界性流行, 据世界卫生组织 (WHO) 报道, 全球慢性 HBV 感染者约 2.57 亿, 每年死于 HBV 感染相关疾病的约 88.7 万人, 其中肝硬化死亡占 52%^[8]。多数亚洲地区为中至高流行

区, 由于乙型肝炎疫苗的免疫普及, 我国慢性 HBV 感染者数量 (约 7 000 万例) 明显下降, 目前慢性乙型肝炎患者 2 000 万~3 000 万例。乙型肝炎肝硬化的主要发病机制是进行性肝纤维化, 肝组织间质胶原蛋白 (I、III 型) 在病理状态下明显增多并沉积于小叶各处, 导致内皮细胞窗孔明显减少, 肝窦演变为毛细血管而阻碍血液与肝细胞间的物质交换; 同时大量的胶原来源于增生活跃的贮脂细胞, 导致其向纤维母细胞样细胞转化, 初期增生的纤维组织尚未形成间隔时即为肝纤维化, 继续进展则血液循环和肝小叶结构改建, 肝脏逐渐变形、变硬而形成肝硬化^[9]。目前临床对于乙型肝炎肝硬化的治疗目标为最大程度地长期抑制 HBV 复制, 延缓肝

硬化失代偿及其他并发症的发生, 延长患者生存时间并改善其生活质量。替比夫定是一种合成的胸腺嘧啶核苷类似物, 其可通过磷酸化产物三磷酸盐对 HBV DNA 聚合酶发挥强效的特异性抑制作用, 导致 HBV DNA 链合成终止, 从而抑制 HBV 复制, 显著减少病毒载量, 达到延缓肝纤维化和肝脏病变进程的目的^[10]。但单独采用替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的整体效果有待进一步提高。近年来, 中医药在该病的治疗上已逐步标准化、规范化, 将中医药与核苷类抗病毒药物二者结合使用可提高乙型肝炎肝硬化的治疗效果。

中医学将该病归于“胁痛”“臌胀”“积聚”等范畴, 认为其病因病机在本为正气亏虚, 在标为气滞血瘀, 多为寒热并见, 虚实夹杂。故临床采用标本兼治的原则, 治法应以扶正固本、疏肝理气、软坚散结、活血化瘀为宜。鳖甲煎丸属于肝病常用中成药, 组方出自《金匱要略·疟病脉证并治》中的经典方剂, 主要由鳖甲胶、阿胶、土鳖虫(炒)、蜂房(炒)、鼠妇虫等 23 味药材经现代制药工艺精制而成, 其药味颇多, 但配伍得当, 组方严谨, 具备攻补兼施、寒热并用、升降结合等特点, 可发挥疏理气机、祛除寒热、祛瘀通滞、消积破坚之效用, 切中乙型肝炎肝硬化之中医病机要点。药理学研究表明, 鳖甲煎丸具有减轻肝细胞炎症、抑制肝内胶原沉积、增加肝内胶原纤维降解、抑制肝纤维组织表达 TGF- β 1、促进 Alb 合成、抑制细胞外基质合成、抑制肝星状细胞活化增殖、正性调控机体免疫功能等多靶点药理作用, 从而达到抗肝纤维化、保护肝功能、恢复肝脏弹性、延缓疾病进展的治疗目的^[11]。孙玉凤等^[12]研究发现, 鳖甲煎丸能通过抑制肝纤维化大鼠肝组织 TGF- β 1/Smad 同源物 3 (Smad3) 信号通路, 来调控肝星状细胞活化增殖, 进而阻碍肝纤维化进程。同时 Meta 分析也证实, 乙型肝炎肝硬化患者采取鳖甲煎丸联合恩替卡韦(核苷类药物)治疗具有较高的安全性和有效性^[13-14]。本研究显示, 治疗组将鳖甲煎丸与替比夫定片二者联用后总有效率达 82.76%, 较单用替比夫定片的对照组显著提高; 且治疗后, 血清肝功能指标和 HBV DNA 水平、LSM、SF-36 总分均显著优于对照组。另外, 本研究监测了两组药物的不良反应, 结果发现, 加用鳖甲煎丸治疗并未明显增加乙型肝炎肝硬化患者不良反应的发生风险, 且患者耐受性良好。提示, 鳖甲煎丸联合替比夫定是一种治疗乙型肝炎肝硬化的安

全有效方案。

肝纤维化是乙型肝炎肝硬化病理生理基础, 血清学检测因具有操作简便、快捷、安全等优势, 已逐渐成为诊断肝纤维化及肝硬化的主要手段。血清肝纤维化四项在乙型肝炎肝硬化患者血中呈异常高表达状态, 与肝硬化及肝脏损伤程度密切相关, 其中 HA 主要由间质细胞合成, 经肝脏内皮细胞代谢, 能反映肝内已生成的纤维量及肝细胞受损情况; LN 属于在肝内由贮脂细胞、内皮细胞合成的非胶原性结构蛋白, 是基底膜的一种主要成分, 肝纤维化时其可与 IV-C 形成内皮基膜, 从而进一步加重肝纤维化进程; PC-III 体现了肝内 III 型胶原合成水平, 与肝纤维合成状态有关; IV-C 为构成基底膜的主要成分, 可反映基底膜胶原更新率^[15]。此外, 细胞因子在肝硬化的发生发展中起重要作用, 各种细胞因子通过自分泌和旁分泌彼此相互作用。TNF- α 为肝细胞的重要致损因子, 是机体生物调节、免疫应答及引起炎症反应的重要介质, 可通过激活免疫级联反应、刺激炎性因子释放及细胞外基质生成、减少胶原蛋白降解等参与肝硬化过程中的肝细胞损伤^[16]。TGF- β 1 是肝纤维化的重要启动因子之一, 参与细胞的增殖、分化过程, 病理状态下其表达水平升高, 能激活在肝硬化过程中发挥重要作用的肝星状细胞及单核细胞的旁分泌, 促进基质基因和肝纤维化促进因子表达, 对判断肝纤维化活动程度具有重要意义^[17]。肝硬化时由于肝内正常组织受压缺血缺氧、炎性细胞浸润等因素使氧自由基持续产生并导致脂质过氧化, MDA 是脂质过氧化的主要毒性代谢产物, 并可通过抑制蛋白质和核酸合成、降低细胞膜的流动性和通透性等引起肝脏组织氧化应激损伤, 并协同免疫损伤进一步增强肝脏炎症反应, 引起相关并发症, 其对肝星状细胞的直接激活作用亦会加重肝硬化进程^[18]。本研究显示治疗后, 治疗组血清肝纤维化四项水平及 TNF- α 、TGF- β 1 和 MDA 水平均显著低于对照组; 提示, 鳖甲煎丸与替比夫定二者联合能进一步抗乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化, 抑制体内炎症反应, 减轻氧化应激损伤, 从而有助于延缓或阻止病情进展。

综上所述, 鳖甲煎丸联合替比夫定对乙型肝炎肝硬化患者具有确切的临床疗效, 能有效抑制患者体内 HBV 的复制, 改善肝功能及肝纤维化, 并可一定程度上逆转肝硬化, 提高患者生活质量, 且安全性较好, 值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, *et al.* The global burden of liver disease: The major impact of China [J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [2] 钱建丹, 赵鸿, 王贵强. 慢性乙型肝炎肝纤维化/肝硬化的治疗现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(12): 2909-2913.
- [3] 余洁, 庄辉. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎研究进展 [J]. 中国病毒病杂志, 2016, 6(3): 231-235.
- [4] 罗庆东, 姜德友. 鳖甲煎丸的临床研究与进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(6): 764-766.
- [5] 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]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(2): 99-108.
- [6] 危北海, 张万岱, 陈治水, 等. 肝硬化中西医结合诊治方案(草案) [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 869-871.
- [7] 李跃平, 黄子杰, 张宏, 等. SF-36 量表在乙型肝炎患者生存质量测量中的可行性评价 [J]. 中国预防医学杂志, 2007, 8(4): 352-355.
- [8] WHO. Global hepatitis report 2017 [EB/OL]. (2019-04-04) [2022-01-18]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- [9] 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.
- [10] 王雪松. 替比夫定片的药理作用与临床评价 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(4): 18.
- [11] 王贵娟, 司秋菊, 王兴华. 鳖甲煎丸现代药理研究进展 [J]. 中成药, 2009, 31(9): 1422-1425.
- [12] 孙玉凤, 李媛, 李风华, 等. 鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠 TGF- β 1/samd 信号通路的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3364-3367.
- [13] Zhang T Y, Yang Y, Wang B J, *et al.* Meta-analysis of influences of Biejiajian Pill combined with entecavir on serum liver fibrosis markers of compensatory period of hepatitis b cirrhosis: Protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(51): e18458.
- [14] 李瑶, 刘力, 谭福雄, 等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效 Meta 分析 [J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1329-1334.
- [15] 黄祥磊. 血清中 LN、CIV、PIIIP 和 HA 应用于肝纤维化及肝硬化患者诊断的临床研究 [J]. 智慧健康, 2021, 7(32): 4-6.
- [16] 熊伟, 费润欢, 周克湘, 等. 乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18 及 TNF- α 水平的表达及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3321-3324.
- [17] 曾波, 李彦. 慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清骨桥蛋白和 TGF- β 1 水平变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 240-241.
- [18] 刘菊林, 完燕华, 蒋乃, 等. 肝硬化患者血清 SOD 活性、MDA 含量检测的研究 [J]. 中华临床医学杂志, 2007(11): 17-18.

[责任编辑 金玉洁]