

## 黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察

独晓勤, 孟雪飞, 李红兵

渭南市中心医院 感染性疾病科, 陕西 渭南 714000

**摘要:** 目的 探讨黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法 选取2015年5月—2017年5月在渭南市中心医院治疗的慢性乙型肝炎肝纤维化患者80例, 根据用药差别分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组口服复方牛胎肝提取物片, 80 mg/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上口服黄萱益肝散, 9 g/次, 3次/d。两组患者均治疗48周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肝功能指标、肝纤维化指标、CLDQ量表和SF-36量表评分。结果 治疗后, 对照组临床有效率为80.00%, 显著低于治疗组的97.50%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗24、48周后, 两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)均比治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组ALT、AST、TBIL和TBA水平明显低于同期对照组( $P < 0.05$ )。治疗24、48周后, 两组血清透明质酸(HA)、三型前胶原N端肽(PC-III)、四型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)均显著降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组上述肝纤维化指标水平明显低于同期对照组( $P < 0.05$ )。治疗24、48周后, 两组患者CLDQ量表和SF-36量表评分均明显升高( $P < 0.05$ ), 且治疗组CLDQ量表和SF-36量表评分明显高于同期对照组( $P < 0.05$ )。结论 黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可有效改善患者肝功能, 降低机体炎性因子和肝纤维化指标水平, 提高患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 黄萱益肝散; 复方牛胎肝提取物片; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 丙氨酸氨基转移酶; 总胆红素; 透明质酸; 层黏连蛋白

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)12-3302-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.049

## Clinical observation of Huangxuan Yigan Powder combined with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets in treatment of hepatic fibrosis of chronic hepatitis B

DU Xiao-qin, MENG Xue-fei, LI Hong-bing

Department of Infection, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Huangxuan Yigan Powder combined with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets in treatment of hepatic fibrosis of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (80 cases) with hepatic fibrosis of chronic hepatitis B in Weinan Central Hospital from May 2015 to May 2017 were divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets, 80 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huangxuan Yigan Powder on the basis of the control group, 9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes, the liver fibrosis indexes, the CLDQ scale and SF-36 scale scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.00%, which was significantly lower than 97.50% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 24 and 48 weeks, the ALT, AST, TBIL, and TBA levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the ALT, AST, TBIL and TBA levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group at the same period ( $P < 0.05$ ). After treatment for 24 and 48 weeks, the HA, LN, PC-III, and IV-C levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the liver fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group of the same period ( $P < 0.05$ ). After

收稿日期: 2018-07-16

作者简介: 独晓勤(1963—), 本科, 副主任医师, 研究方向为肝病、肝硬化、肝癌等的治疗。E-mail: py93368583chi@163.com

treatment for 24, 48 weeks, the CLDQ and SF-36 scores in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and these scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group of the same period ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huangxuan Yigan Powder combined with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets in treatment of hepatic fibrosis of chronic hepatitis B can effectively improve the liver function, reduce the inflammatory factors and liver fibrosis indexes levels, improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Huangxuan Yigan Powder; Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets; chronic hepatitis B; hepatic fibrosis; ALT; TBIL; HA; LN

肝纤维化是肝脏发生损伤后,肝内纤维结缔组织结构异常增生所致,为慢性肝病发展的共同病理过程,也是肝硬化的必经之路。慢性乙型肝炎是导致我国患者发生肝纤维化的主要因素,若得不到有效控制极易发展为肝硬化,因此,通过积极抗病毒、抗纤维化治疗来阻止失代偿期肝硬化的发生对提高患者生活质量尤为重要<sup>[1]</sup>。复方牛胎肝提取物片具有抑制血小板转化生长因子及内源性转化生长因子等促纤维化因子过度表达的作用,可逆转肝纤维化<sup>[2]</sup>。黄萱益肝散具有清热解毒、疏肝利胆、健脾化湿、活血化瘀等功效<sup>[3]</sup>。因此,本研究对慢性乙型肝炎肝纤维化患者采用黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片进行治疗,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2015年5月—2017年5月在渭南市中心医院进行治疗的80例慢性乙型肝炎肝纤维化患者为研究对象,均符合慢性乙型肝炎肝纤维化诊断标准<sup>[4]</sup>,且均取得知情同意。80例患者中男43例,女37例;年龄32~76岁,平均年龄(44.67±1.46)岁;病程4~12年,平均病程(8.34±1.32)年。

排除标准:伴有恶性肿瘤及全身感染性疾病者;近3个月进行系统治疗者;急性肝炎患者;伴有门静脉高压症者;过敏体质者;妊娠及哺乳期女性;伴有精神障碍及不配合医者;伴有精神疾病者;未取得知情同意者。

### 1.2 药物

复方牛胎肝提取物片由黑龙江江世药业有限公司生产,规格40 mg/片,产品批号150106、160408、170203;黄萱益肝散由贵州德祥制药有限责任公司生产,规格9 g/袋,产品批号150103、160507、170107。

### 1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组(40例)和治疗组(40例),其中对照组男22例,女18例;年龄32~75岁,平均年龄(44.58±1.37)岁;病程4~11年,

平均病程(8.26±1.25)年。治疗组中男21例,女19例;年龄32~76岁,平均年龄(44.74±1.52)岁;病程4~12年,平均病程(8.41±1.38)年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入组者均给予抗病毒、护肝等基础治疗。对照组口服复方牛胎肝提取物片,80 mg/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服黄萱益肝散,9 g/次,3次/d。两组患者均治疗48周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效:患者治疗结束后,临床症状和体征基本消失,肝功能各项指标、血清肝纤维化各项指标、B超影像学结果都恢复正常,停药后稳定;有效:患者临床症状和体征明显减轻,B超影像学结果较前有明显改善,血清肝纤维化指标中至少有两项测定值与治疗前比较下降 $\geq 30\%$ ,肝功能各项指标恢复程度 $\geq 40\%$ ,且停药后病情无明显反复;无效:患者临床症状体征无明显的变化,血清肝功能和肝纤维化指标、结果都达不到有效标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 肝功能指标** 采用全自动生化分析仪检测两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)水平,所有试剂均购于上海远慕生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

**1.5.2 肝纤维化指标** 采用放射免疫法检测两组透明质酸(HA)、三型前胶原N端肽(PC-III)、四型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)水平,所有试剂购于上海晶抗生物工程技术有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

**1.5.3 CLDQ 量表评分<sup>[6]</sup>** 包括腹部症状、乏力、全身症状、活动、情感功能、焦虑6个领域,共29个条目,每个领域总分为1~7分,分越高生活质量越好。

**1.5.4 SF-36 量表评分<sup>[7]</sup>** 共包括36个问题,共8

个维度，每个维度总分为100分，评分越高表示该项状况越好。

1.6 不良反应观察

对比两组可能发生的消化道不适、皮疹、头晕、头痛等药物相关不良反应。

1.7 统计学分析

统计分析软件为SPSS 19.0，两组肝功能指标、肝纤维化指标、CLDQ量表评分、SF-36量表评分的比较采用t检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，有效率比较采用 $\chi^2$ 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效22例，有效10例，无效8例，临床总有效率为80.00%；治疗组显效28例，

有效11例，无效1例，临床总有效率为97.50%，两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗24、48周后，两组患者ALT、AST、TBIL、TBA均比治疗前明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )；且治疗组ALT、AST、TBIL和TBA水平明显低于同期对照组，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24、48周后，两组血清HA、LN、PC-III、IV-C均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组上述肝纤维化指标水平明显低于同期对照组，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 efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	22	10	8	80.00
治疗	40	28	11	1	97.50*

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 <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	TBIL/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	TBA/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )
对照	40	治疗前	145.71 ± 32.82	173.49 ± 31.41	128.86 ± 27.69	46.75 ± 12.41
		治疗24周	79.85 ± 12.44*	138.54 ± 23.53*	91.26 ± 18.52*	32.65 ± 9.79*
		治疗48周	58.94 ± 7.76*	62.78 ± 14.75*	39.34 ± 4.66*	17.62 ± 1.54*
治疗	40	治疗前	145.65 ± 32.74	173.45 ± 31.36	128.83 ± 27.65	46.74 ± 12.38
		治疗24周	68.45 ± 12.37* <sup>▲</sup>	116.53 ± 23.47* <sup>▲</sup>	61.35 ± 18.43* <sup>▲</sup>	24.38 ± 9.76* <sup>▲</sup>
		治疗48周	36.52 ± 7.63* <sup>▲</sup>	47.65 ± 14.63* <sup>▲</sup>	20.47 ± 4.57* <sup>▲</sup>	8.25 ± 1.48* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗同期比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment in the same period

表3 两组肝纤维化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	HA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	LN/(ng·mL <sup>-1</sup> )	PC-III/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IV-C/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	40	治疗前	253.73 ± 46.75	142.51 ± 25.42	193.87 ± 34.65	107.94 ± 21.43
		治疗24周	145.43 ± 23.45*	88.72 ± 14.76*	132.57 ± 17.52*	92.37 ± 12.36*
		治疗48周	118.37 ± 15.94*	68.85 ± 12.69*	119.32 ± 15.34*	75.58 ± 9.72*
治疗	40	治疗前	253.78 ± 46.72	142.46 ± 25.37	193.85 ± 34.68	107.96 ± 21.47
		治疗24周	113.35 ± 23.43* <sup>▲</sup>	67.54 ± 14.72* <sup>▲</sup>	106.24 ± 17.46* <sup>▲</sup>	72.47 ± 12.32* <sup>▲</sup>
		治疗48周	92.62 ± 15.82* <sup>▲</sup>	52.36 ± 12.64* <sup>▲</sup>	83.45 ± 15.26* <sup>▲</sup>	50.35 ± 9.69* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗同期比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment in the same period

## 2.4 两组 CLDQ 量表和 SF-36 量表评分比较

治疗 24、48 周后, 两组患者 CLDQ 量表和 SF-36 量表评分均明显升高, 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 CLDQ 量表和 SF-36 量表评分明显高于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组 CLDQ 量表和 SF-36 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on CLDQ scale and SF-36 scale scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	CLDQ 量表评分			SF-36 量表评分		
		治疗前	治疗 24 周	治疗 48 周	治疗前	治疗 24 周	治疗 48 周
对照	40	14.18 ± 1.29	19.14 ± 1.32*	36.42 ± 1.41*	62.46 ± 13.58	72.45 ± 15.17*	83.25 ± 18.42*
治疗	40	14.15 ± 1.26	24.47 ± 0.38* <sup>▲</sup>	40.63 ± 0.47* <sup>▲</sup>	62.43 ± 13.54	84.54 ± 15.26* <sup>▲</sup>	93.85 ± 18.47* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与同期对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment in the same period

## 2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

## 3 讨论

肝纤维化可在慢性肝炎各个阶段病理过程中贯穿, 多数慢性乙型肝炎肝纤维化患者伴有乙肝病毒复制, 病毒持续存在导致机体免疫清除机制激活, 可导致肝细胞炎症坏死, 将肝脏储脂细胞转化为纤维母细胞而出现纤维结缔组织并引发肝硬化。

复方牛胎肝提取物片可以调控乙肝病毒 - 肝损伤 - 肝纤维化细胞因子网络, 重建肝局部免疫系统, 并抑制血小板转化生长因子及内源性转化生长因子等促纤维化因子的过度表达, 进而抑制肝星状细胞的增殖和活化, 从而降低细胞外基质合成和分泌, 逆转肝纤维化<sup>[2]</sup>。黄萱益肝散具有清热解毒、疏肝利胆、健脾化湿、活血化瘀等功效<sup>[3]</sup>。因此, 本研究采用黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化, 取得了满意效果。

ALT、AST 是反映肝细胞损伤及坏死的重要指标, 在一定程度上可反映肝细胞损伤程度和数量, 而 TBIL 增高常反映肝细胞对游离胆红素的摄取或结合发生障碍, TBA 是存在胆汁中的一大类烷胆酸的总称, 其生成和代谢与肝脏密切相关, 是反映肝实质损害的指标<sup>[8]</sup>。本研究中, 治疗后两组 ALT、AST、TBIL、TBA 均明显降低, 且治疗组降低更明显, 说明黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片可有改善患者肝功能。HA、LN、PC-III、IV-C 在临床上常用于评价肝纤维化<sup>[9]</sup>。本研究中, 治疗后两组血清 HA、LN、PC-III、IV-C 均显著降低, 且治疗组降低程度更明显, 说明黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片具有抗纤维化的作用。此外, 经过治疗, 对照组总有效率为 80.00%, 显著低于治疗组的

97.50%。与治疗前对比, 经治疗两组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分均明显升高, 且治疗组升高更显著, 说明黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化效果显著。

综上所述, 黄萱益肝散联合复方牛胎肝提取物片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可有效改善患者肝功能, 降低机体炎性因子和肝纤维化指标水平, 提高患者生活质量, 有着很好临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 夏海珊, 陈少茹, 钟月春, 等. 肝纤维化的发病机制和药物治疗现状 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(18): 162-165, 168.
- [2] 丁一村, 杨文卓. 安络化纤丸联合复方牛胎肝提取物片治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 645-649.
- [3] 邱杰文, 黄彩华, 程红球, 等. 黄萱益肝散抗鸭乙型肝炎病毒及保护肝细胞的实验研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(14): 2128-2130.
- [4] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊断指南 [J]. 中华肝病杂志, 2006, 14(11): 1052-1056.
- [5] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识 [J]. 中华肝病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
- [6] Mahmoudi H, Jafari P, Alizadeh-Naini M, et al. Validity and reliability of Persian version of chronic liver disease questionnaire (CLDQ) [J]. Qual Life Res, 2012, 21(8): 1479-1485.
- [7] 任晓晖, 刘朝杰, 李宁秀, 等. 用 SF-36 量表评价慢性病患者的生命质量 [J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(2): 250-253.
- [8] 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.
- [9] 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.