

鳖甲煎丸辅助治疗乙肝后肝纤维化的疗效观察

张文富^a, 黄晶晶^a, 黄鸿娜^a, 王振常^a, 林才志^b, 於丽丽^a, 潘哲^a

作者单位: 广西中医药大学第一附属医院,^a 中西医结合内科,^b 中医内科, 广西南宁 530023

通信作者: 黄晶晶, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肝脏病, E-mail: 25236767@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(81403382、81760845)

摘要: **目的** 探讨鳖甲煎丸辅助治疗乙肝后肝纤维化的临床疗效。 **方法** 选取 2015 年 1—12 月广西中医药大学第一附属医院收治的乙肝后肝纤维化病人 150 例, 将其采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 75 例, 对照组给予常规护肝、抗病毒药物治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予鳖甲煎丸治疗, 两组病人均连续治疗 6 个疗程后, 比较两组病人治疗前后血清肝纤维化指标, 透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、层黏蛋白(LN)的变化情况; 肝功能相关指标, 谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)及白蛋白/球蛋白(A/G)的变化情况; 肝纤维化和炎症的改善情况; 不良反应的发生情况。 **结果** 与治疗前比较, 治疗后观察组 HA[(313.78 ± 50.69) vs. (90.39 ± 25.41) μg/L]、IV-C[(139.16 ± 30.97) vs. (63.38 ± 19.34) μg/L]、LN[(180.16 ± 34.05) vs. (102.29 ± 1.24) μg/L], 明显降低, 对照组病人血清 HA、IV-C、LN 值也明显降低($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$); 两组病人血清 ALT、AST 值显著低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组病人血清 AST、ALT 值显著低于对照组($P < 0.05$); 两组病人肝纤维化和炎症评分显著低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组病人肝纤维化和炎症评分显著低于对照组($P < 0.05$); 两组病人在服药期间均未出现严重不良反应。 **结论** 在常规治疗的基础上, 辅助鳖甲煎丸治疗乙肝后肝纤维化具有一定的疗效, 有助于抵抗肝纤维化和改善肝功能。

关键词: 鳖甲煎丸; 乙型肝炎; 肝纤维化; 临床疗效

Effect of Biejiajian pill on the liver fibrosis after hepatitis B

ZHANG Wenfu^a, HUANG Jingjing^a, HUANG Hongna^a, WANG Zhenchang^a, LIN Caizhi^b, YU Lili^a, PAN Zhe^a

Author Affiliation: ^aIntegrative Medicine, ^bChinese Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Nanning, Guangxi 530023, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Biejiajian pill in the treatment of posthepatitic liver fibrosis. **Methods** A total of 150 patients with posthepatitic cirrhosis after hepatitis B in our hospital from January 2015 to December 2015 were selected and randomly divided into observation group and control group, with 75 cases in each group. The control group was given conventional hepatoprotective and antiviral therapy. The observation group was treated with BJJ on the basis of the control group. After two courses of continuous treatment for 6 courses, the serum levels of liver fibrosis, hyaluronic acid (HA), type IV collagen (IV-C) and laminin (LN) were observed. The indexes of liver function, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (ALB) and albumin / Globulin (A / G) changes; improvement of liver fibrosis and inflammation; adverse reactions occurred. **Results** Compared with those before treatment, the levels of HA[(313.78 ± 50.69) vs. (90.39 ± 25.41) μg/L], IV-C[(139.16 ± 30.97) vs. (63.38 ± 19.34) μg/L] and LN[(180.16 ± 34.05) vs. (102.29 ± 1.24) μg/L] in the observation group and the control group were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Serum ALT and AST values were significantly lower in the two groups than in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum AST and ALT in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of liver fibrosis and inflammation in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Two groups of patients during the medication did not appear serious adverse reactions. **Conclusion** On the basis of conventional therapy, the treatment of liver fibrosis with hepatitis B after treatment of hepatitis B has certain curative effect, which is helpful to resist liver fibrosis and improve liver function.

Key words: Biejiajian pills; Hepatitis B; Liver Fibrosis; Clinical Efficacy

乙肝后肝纤维化是由乙肝发展至肝硬化必经的肝组织病理变化过程^[1]。该类病人临床表现主

要为腹部疼痛、乏力、食欲减退、消化不良、反酸、牙龈出血等,严重影响病人的生活质量^[2]。绝大多数

医学专家认为乙肝后肝纤维化是一种可逆的病变过程,故及早实施有效的治疗措施是治疗该病的关键^[3]。目前,临床上的常规治疗虽能稳定病人的病情,但对肝纤维化的改善情况并不理想^[4]。中医学认为,肝纤维化是由于正气虚弱、湿热邪毒而致气滞血瘀、脉络不通、血瘀于肝,属“胁痛”、“积聚”范畴^[5]。鳖甲煎丸是一种具有活血化瘀,健脾益气,软坚散结功效的中成药^[6]。在本研究中,我们探讨了鳖甲煎丸在乙肝后肝纤维化辅助治疗中的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1—12月广西中医药大学第一附属医院收治的乙肝后肝纤维化病人150例。纳入标准:(1)符合《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准;(2)肝纤维化指标明显异常;(3)肝功能指标异常;(4)乙肝病史大于5年;(5)同意签署临床研究知情同意书。排除标准:(1)合并其他严重感染;(2)合并慢性心、肝、肾功能衰竭;(3)入组1月内服用抗纤维化治疗药物。采用随机数字表法将病人分为观察组(75例)和对照组(75例),其中观察组男42例,女38例,年龄(43.6(2.7)岁,年龄范围为29~61岁;对照组男43例,女37例,年龄(43.2(2.4)岁,年龄范围为30~62岁。两组病人的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究得到了广西中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 给予对照组病人口服肌苷0.4 g,3次/日,肝泰乐0.2 g,3次/日。如TBIL $> 34.2 \mu\text{mol/L}$,同时使用门冬氨酸钾镁30 ml溶于10%葡萄糖250 mL静滴;如ALT在正常范围的3倍以上,同时使用甘利欣150 mg溶于10%葡萄糖250 mL静滴治疗;观察组病人在对照组治疗基础上给予鳖甲煎丸(武汉中联药业公司,生产批号Z42020772,规格50 g),口服,每次3 g,每日3次,温开水送服药,30 d为一个疗程,两组病人均连续治疗6个疗程。

1.3 观察指标 (1)在治疗前后各采集两组病人的晨起空腹静脉血3 mL,血清肝纤维化指标应用放射免疫法进行检测,IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)及层粘蛋白(LN)的变化情况,肝功能相关指标应用全自动生化分析仪进行检测,谷氨酸氨基转移酶(AST)、天冬氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)白蛋白(ALB)及白蛋白/球蛋白(A/G)的变化情况;(2)比较两组病人治疗前后肝纤维化和炎症的改善情况,两组病人均进行肝穿刺,取肝组织至10%甲醛中固定,参照半定量计分方法评估两组

病人的肝病理组织学,计算纤维化评分和炎症评分;(3)比较两组病人治疗中不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行操作分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用Student's *t*检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清肝纤维化指标的比较 治疗前,观察组和对照组病人血清HA、IV-C、LN值相比,均差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组和对照组病人血清HA、IV-C、LN值显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 血清肝纤维化指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HA/ ($\mu\text{g/L}$)	IV-C/ ($\mu\text{g/L}$)	LN/ ($\mu\text{g/L}$)
对照组	75			
治疗前		312.75 \pm 47.61	137.13 \pm 28.24	179.03 \pm 32.92
治疗后		142.14 \pm 37.52	98.87 \pm 27.64	140.82 \pm 2.03
<i>t</i> 值		24.375	8.385	10.033
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
观察组	75			
治疗前		313.78 \pm 50.69	139.16 \pm 30.97	180.16 \pm 34.05
治疗后		90.39 \pm 25.41	63.38 \pm 19.34	102.29 \pm 1.24
<i>t</i> 值		34.119	17.974	19.792
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
<i>t</i> 值		9.89	9.111	40.275
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 肝功能指标的比较 治疗前,观察组和对照组病人血清ALT、AST、ALB、A/G、TBIL值相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组病人血清ALT、AST值显著低于治疗前($P < 0.05$),但两组病人血清ALB、A/G、TBIL值与治疗前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),而观察组病人血清AST、ALT值显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 肝纤维化和炎症评分的比较 治疗前,观察组和对照组病人肝纤维化和炎症评分相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组和对照组病人肝纤维化和炎症评分显著低于治疗前($P < 0.05$),并且,观察组病人肝纤维化和炎症评分显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 不良反应的比较 两组病人在服药期间均未发生严重不良反应;治疗结束后,两组病人也均未出现肝肾功能损害。

3 讨论

乙肝后肝纤维化的发生是由多种因素参与的

复杂动态过程, 进展性肝纤维化可导致肝硬化^[7]。现代医学认为, 肝纤维化以细胞外基质增加为主要

表2 肝功能指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ALT/(IU/L)	AST/(IU/L)	ALB/(g/L)	A/G	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)
对照组	75					
治疗前		187.52 ± 42.98	144.73 ± 33.04	33.03 ± 8.92	1.35 ± 0.34	36.79 ± 10.72
治疗后		88.54 ± 23.46	64.69 ± 13.75	34.82 ± 9.03	1.41 ± 0.46	35.18 ± 9.45
<i>t</i> 值		17.506	19.369	1.221	0.908	0.976
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.224	0.365	0.331
观察组	75					
治疗前		189.32 ± 45.86	143.41 ± 35.79	33.16 ± 8.05	1.34 ± 0.39	37.87 ± 9.85
治疗后		59.17 ± 14.89	44.26 ± 9.24	34.29 ± 8.24	1.42 ± 0.43	36.67 ± 8.29
<i>t</i> 值		23.376	23.23	0.85	1.194	0.807
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.397	0.235	0.421
<i>t</i> 值		9.154	10.68	0.376	0.138	1.027
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.708	0.891	0.306

表3 肝纤维化和炎症评分的比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肝纤维化评分	炎症评分
对照组	75		
治疗前		12.42 ± 3.86	11.03 ± 3.92
治疗后		9.30 ± 0.57	6.82 ± 2.03
<i>t</i> 值		6.925	8.259
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001
观察组	75		
治疗前		12.29 ± 3.01	11.16 ± 4.05
治疗后		5.68 ± 0.38	4.29 ± 1.24
<i>t</i> 值		18.868	14.047
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001
<i>t</i> 值		45.763	9.211
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

特征, 且早期肝纤维化是可逆的^[8]。该类型肝纤维化的质是细胞因子等多种因素促使储脂细胞分泌胶原与非胶原物质, 引起细胞外基质异常沉积, 其血清学表现为 HA、IV-C、LN 等表达水平增加, 这也是当前评价抗肝纤维化疗效的重要指标^[9-11]。中医学认为, 乙肝后肝纤维化主要是由于正气虚弱、湿热余毒未尽而致气滞血瘀、脉络不通、血瘀于肝, 治疗应以益气养血、活血化瘀、软坚散结为原则^[12-13]。目前, 临床上主要通过抑制细胞外基质、抑制星状细胞活化及促进纤维降解等方式阻断及逆转肝纤维化进程^[14-15], 然而, 临床尚未发现疗效理想的治疗药物, 故干预乙肝后肝纤维化已成为乙型肝炎治疗中的一个重要问题。

鳖甲煎丸出自东汉医家张仲景所著《金匱要略·疟病脉证并治第四》, 原方用于治疗疟母症致胁下症块, 久疟不愈之症, 其由鳖甲胶、阿胶、蜂房

(炒)、鼠妇虫、土鳖虫(炒)、蜣螂、硝石(精制)、柴胡、黄芩、半夏(制)、党参、干姜、厚朴(姜制)、桂枝、白芍(炒)、射干、桃仁、牡丹皮、大黄、凌霄花、葶苈子、石韦、瞿麦等组成, 具有攻补兼施、益气养血、化淤解毒、软坚散结等功效^[16-17]。鳖甲煎丸方中, 鳖甲、地鳖虫可滋阴清热、软坚散结, 具有抑制结缔组织增生的作用, 而且, 鳖甲富含蛋白质、氨基酸、微量元素, 能增强体液免疫功能; 赤芍、三七可活血化瘀; 桃仁、丹皮、芍药、蜂房、赤硝、蜣螂、大黄可化瘀通络, 柴胡、桂枝、半夏、厚朴可益气健脾、调理气机, 人参、阿胶可补气养血^[18-19]。近年来的研究表明, 鳖甲煎丸可以通过抑制胶原合成、促进胶原降解、抑制肝内炎症等显著改善乙肝肝硬化病人的肝功能^[20-22]。另有研究报道, 鳖甲煎丸在乙肝肝硬化的辅助治疗中收到较好效果, 其利于病人肝功能的改善^[23-25], 但临床对鳖甲煎丸辅助治疗乙肝后肝纤维化的研究报道较少, 为此, 本研究对 150 例乙肝后肝纤维化病人进行研究, 探讨鳖甲煎丸辅助治疗乙肝后肝纤维化的临床疗效, 旨在为乙肝后肝纤维化的临床治疗提供参考。

本研究结果显示, 治疗后两组病人血清 HA、IV-C、LN 值显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 血清 ALT、AST 值显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 炎症评分及肝纤维化亦明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组上述指标改善情况均明显优于对照组 ($P < 0.05$), 这些结果提示我们, 鳖甲煎丸具有抗肝纤维化的作用, 其有助于病人临床症状的缓解及肝功能和肝纤维化的改善, 这可能与鳖甲煎丸具有活血化瘀、软坚散结、扶正祛邪、养阴柔肝的作用有关, 从而在临床治疗中起到了多途径、多层次、多环节、多靶点

的治疗作用,其可能是通过抑制肝星状细胞、提高胶原酶的含量及活性、修复肝组织损伤、抑制炎症反应、改善肝脏微循环等途径达到抗纤维化的疗效^[26-27]。有学者报道,鳖甲煎丸可减轻慢性乙型肝炎肝纤维化病人的临床症状,阻止肝硬化的发展,利于病人肝功能、肝纤维化指标的改善,这与本研究结果一致^[28]。另有学者研究报道,鳖甲煎丸治疗肝纤维化程度较高的慢性肝病病人,可使其血清HA、LN水平明显降低并接近正常水平^[29]。值得注意的是,在服药期间,两组病人均未出现严重的不良反应事件,这提示鳖甲煎丸的副作用小,安全性高。这与唐开斌^[30]的报道相一致。

综上所述,在常规治疗的基础上,辅助鳖甲煎丸治疗乙肝后肝纤维化具有一定的疗效,有助于抵抗肝纤维化和改善肝功能,且安全性高,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 杨卓杰,蒋刚. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化40例临床研究[J]. 江苏中医药, 2017, 49(7): 22-24.
- [2] WEN B, SUN HT, HE SQ, et al. Inhibitory effect of Biejiajian pills on HepG2 cell xenograft growth and expression of β -catenin and Tbx3 in nude mice [J]. Journal of Southern Medical University, 2016, 36(2): 210.
- [3] GILL US, BERTOLETTI A. Clinical Trial Design for Immune-Based Therapy of Hepatitis B Virus [J]. Seminars in Liver Disease, 2017, 37(2): 85.
- [4] 吴永斌,王修峰. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化120例临床研究[J]. 江苏中医药, 2016, 48(8): 27-29.
- [5] 蒋华波,陆斌. 鳖甲在抗肝纤维化和抗肝癌作用中的研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 11(4): 1446-1450.
- [6] 张义红,井凤玲. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 肝脏, 2016, 21(3): 197-200.
- [7] WEI F, LANG Y, GONG D, et al. Effect of Dahuang zhechong formula on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis [J]. Complementary Therapies in Medicine, 2015, 23(1): 129.
- [8] 张旭东,董占军. 复方鳖甲软肝片治疗乙肝肝纤维化临床研究概况[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(2): 62-64.
- [9] 黄群,辛小恩,于国英. 乙肝抗纤汤辅助治疗乙肝后肝纤维化的疗效研究[J]. 中药材, 2016, 39(2): 428-430.
- [10] WANG H, YAN R, ZHOU Y, et al. A scoring system for predicting significant fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels [J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2015, 49(1): 69-75.
- [11] CHEN QL, LU YY, PENG JH, et al. Dynamical Regulation Analysis Identifies Molecular Mechanisms of Fuzheng-Huayu Formula against Hepatitis B-Caused Liver Cirrhosis [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015, 9(5): 238495. DOI:10.1155/2015/238495.
- [12] 杨年欢,袁国盛,周宇辰,等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化96周的临床疗效[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 775-779.
- [13] 姜一鸣,姜学连,刘新军,等. 中医综合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化优化方案的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(1): 75-77.
- [14] 熊莎,高建蓉,胡祖良,等. 鳖甲提取物对抑制TGF- β 诱导的大鼠肝星状细胞活化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 155-159.
- [15] LONG LH, XUE CQ, SHI JF, et al. Efficacy of hepatoprotective agents with or without antiviral drugs on liver function and fibrosis in patients with hepatitis b: a meta-analysis [J]. Hepat Mon, 2015, 15(7): e29052. DOI:10.5812/hepatmon.2905212.
- [16] 关华,刘玉萍,李明非,等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化代偿期的效果观察[J]. 中药药理与临床, 2017, 16(1): 194-196.
- [17] 王晓伟. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎合并肝纤维化疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 7(24): 2652-2654.
- [18] 张瑞凤,毕东敏,游忠岚,等. 扶正化瘀胶囊联合替诺福韦治疗乙肝肝纤维化的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(21): 2363-2367.
- [19] 孙海涛,贺松其,文彬,等. 鳖甲煎丸对肝星状细胞中 β -catenin及NF- κ B信号通路活化的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 14(2): 2-6.
- [20] 薛乐洋. 阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17): 121-122.
- [21] 丘文嘉. ICP-MS法测定鳖甲煎丸中5种重金属元素的含量[J]. 中国药房, 2015, 26(15): 2136-2137.
- [22] 铁明慧,王科,张颖. 鳖甲煎丸对小鼠Matrigel种植体新生血管的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 90-94.
- [23] 王朝阳,刘光伟. 鳖甲煎丸治疗早起肝硬化及并发症的研究进展[J]. 光明中医, 2017, 32(13): 1986, 后插1-后插2.
- [24] 张建伟,李培潮,苏东毅,等. 基于转化生长因子- β /Smads信号传导通路研究鳖甲煎丸防治肝纤维化的作用机制[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(1): 6-9.
- [25] 付玲珠,屠珏,凌云,等. 鳖甲煎丸不同提取物对TGF- β 1诱导的HSC-T6细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4295-4299.
- [26] 樊尔艳,贺松其,文彬,等. 鳖甲煎丸对大鼠肝星状细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 960-966.
- [27] 文彬,孙海涛,贺松其,等. 鳖甲煎丸对肝星状细胞中Wnt信号通路信号分子 β -catenin, GSK-3 β 及下游蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3997-4000.
- [28] 陈冠新,文彬,等. 鳖甲煎丸对大鼠肝星状细胞中NF- κ B信号通路的影响[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1355-1360.
- [29] 孙海涛,贺松其,文彬,等. 鳖甲煎丸对肝星状细胞中 β -catenin及NF- κ B信号通路活化的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 2-6.
- [30] 唐开斌. 活血化瘀方对慢性乙型肝炎肝纤维化生化指标及肝功能的影响[J]. 四川中医, 2015, 13(6): 74-75.