

·临床研究·

恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙肝肝硬化代偿期患者疗效评估

刘赛朵 宁洪叶 施伎蟬 叶新春 程芳 吴正兴 潘宁 周月影 蒋贤高

[摘要] 目的 探讨恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙肝肝硬化代偿期患者的临床疗效。方法 纳入乙肝肝硬化代偿期患者40例,随机分为实验组和对照组,对照组给予恩替卡韦单独治疗,实验组给予恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗,比较两组患者在肝脏组织病理学、肝纤维化指标、肝功能等方面的差异。结果 实验组患者治疗后Ishak评分降低较对照组明显,影像学检查指标(脾脏长度、脾脏宽度、门脉直径)较对照组缩小,差异均有统计学意义(t 分别=-2.10、4.07、3.58、2.65, P 均<0.05);而两组治疗后Knodell炎症活动度、肝纤维化指标(Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘蛋白、透明质酸)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清白蛋白(ALB)、总胆红素(STB)比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.69、-0.12、-0.74、0.17、0.83、0.34、0.17、0.85、0.27, P 均>0.05)。结论 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙肝肝硬化代偿期可以不同程度逆转肝纤维化程度,延缓肝硬化进程,联合用药优于单一用药。

[关键词] 肝硬化; 慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 扶正化瘀胶囊

Therapeutic effect of entecavir combined with Fuzheng Huayu capsule on the compensatory period of hepatitis B cirrhosis LIU Saiduo, NING Hongye, SHI Jichan, et al. Department of Infection, Affiliated Theorem College, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325102, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of entecavir combined with Fuzheng Huayu capsule on the treatment of hepatitis B cirrhosis with compensatory stage. **Methods** Totally 40 patients with compensated liver cirrhosis were randomly divided into experimental group and control group. The control group was treated with entecavir, and the experimental group was treated with entecavir combined with Fuzheng Huayu capsule. The differences in liver histopathology, liver fibrosis index and liver function between the two groups were compared. **Results** After treatment, the difference of Ishak score before and after treatment of the experimental group was significantly larger than that of the control group, and spleen length, spleen width, and portal vein diameter of the experimental group were significantly shorter than those of the control group (t =-2.10, 4.07, 3.58, 2.65, P <0.05). However, the differences in the Knodell inflammatory activity score, procollagen Ⅲ, collagen Ⅳ, laminin, hyaluronic acid, ALT, AST, ALB, and STB between the two groups were not significantly different (t =0.69, -0.12, -0.74, 0.17, 0.83, 0.34, 0.17, 0.85, 0.27, P >0.05). **Conclusion** Entecavir combined with Fuzheng Huayu capsule can reverse the degree of liver fibrosis and delay the process of liver cirrhosis in different degrees.

[Key words] liver cirrhosis; chronic hepatitis B; entecavir; Fuzheng Huayu capsule

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.010.012

基金项目:温州市科技局项目(2017Y1019);科技部国家重大科技专项(2014ZX10005001)

作者单位:325102 浙江温州,温州医科大学附属定理学院(温州市中心医院)感染科

通讯作者:蒋贤高, Email:xiangao368@163.com

据统计,我国肝硬化的发病率在全世界居较高水平,病毒性肝炎是引起肝纤维化和肝硬化的主要原因之一^[1]。乙肝肝硬化是我国重要的疾病死亡原因之一,对于慢性乙型肝炎与乙肝肝硬化患者,有效抑制乙肝病毒复制可改善肝组织炎症反应与血清肝功能,但对肝纤维化的逆转作用有限。我国医

务工作者很早即开始了有关中西医结合疗法治疗肝纤维的研究^[2-3],目前已有扶正化瘀片、复方鳖甲软肝片等中成药产品上市,初步形成肝纤维化中医诊疗共识。国内诸多学者也做了许多扶正化瘀联合西医治疗肝纤维化及肝硬化的临床研究^[4-5],结果显示扶正化瘀治疗肝纤维化有较好的临床疗效,但将抗肝纤维化药物和抗病毒药物联合应用能否进一步提高乙肝肝硬化的逆转率,尚缺乏高质量临床证据与有效的治疗方案。本研究旨在验证中西医结合治疗乙肝肝硬化代偿期的治疗疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年4月至2019年10月期间温州市中心医院收治的乙肝肝硬化代偿期患者24例,其中男性16例、女性8例;年龄18~60岁;乙肝病程7个月~35年;乙肝e抗原(hepatitis Be antigen, HBeAg)阳性20例,其中有3例患者合并脂肪肝,所有患者均自愿加入,并签署知情同意书。纳入标准为:①既往有乙型肝炎病史或乙肝表面抗原阳性大于6个月;②未经抗病毒治疗,HBV-DNA阳性,或经恩替卡韦治疗2年以内,HBV-DNA阴性但尚未达到治疗终点(HBeAg阳性患者实现乙肝表面抗原血清学转换,HBeAg阴性患者实现乙肝表面抗原血清学转换);③6个月内肝活检Ishak评分判定肝纤维化分期 $\geq$ F5,且未使用抗病毒和/或抗肝纤维化药物;④Child-Pugh评分 $<$ 7分(A级)。排除:①恩替卡韦耐药患者;②失代偿期肝硬化、肝癌患者;③无法控制的糖尿病患者,血红蛋白病及其他原因如自身免疫引起的溶血性贫血症患者;④有严重的基础病患者;⑤原位器官移植(如肝、肾、肺、心)或骨髓移植和干细胞移植患者;⑥免疫缺陷患者;⑦妊娠或哺乳期妇女以及计划在研究期内怀孕的妇女;⑧对试验药品过敏者;⑨6个月内有使用抗病毒药物或使用抗肝纤维化药物史者;⑩拒绝行第二次肝穿刺及失访的患者。随机分为实验组16例和对照组8例,两组患者在年龄、性别、病程等方面见表1,两组比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 两组患者基线资料比较

组别	n	性别 (男/女)	平均年龄/岁	平均体重/kg	乙肝病程/年
实验组	16	11/5	48.05 $\pm$ 8.10	55.40 $\pm$ 7.93	16.21 $\pm$ 2.69
对照组	8	5/3	45.24 $\pm$ 8.70	53.92 $\pm$ 8.93	17.16 $\pm$ 4.13

1.2 方法 恩替卡韦片(由中美上海施贵宝有限公

司生产),扶正化瘀胶囊(由上海黄海制药有限责任公司生产)。对照组患者给予恩替卡韦片0.5 mg口服,每日一次。实验组患者给予恩替卡韦片0.5 mg口服,每日一次,同时联合扶正化瘀胶囊1 600 mg口服,每日三次。两组共治疗48周。

1.3 观察指标 治疗前及治疗48周后评价以下指标:①肝纤维化程度评价:治疗48周后进行肝穿刺取组织并采用肝组织胶原染色,由3位病理专家独立阅片,根据Ishak评分系统进行评级,碎屑样坏死积分0~4分,融合性坏死0~6分,点状坏死、凋亡小体和灶性炎症积分0~4分,汇管区炎症0~4分。Ishak评分下降 $\geq$ 1分以上者为逆转。②Knodell炎症活动度评分:按界面性炎症及桥接坏死的程度按0~10分评定,按小叶内肝细胞变性和坏死的范围及汇管区的炎症状况分别记分为0~4分,按纤维化的程度分别记1~4分。③肝纤维化4项(Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白、透明质酸)的水平。④影像学检查:测量并记录脾脏长度、脾脏宽度及门脉直径。⑤肝功能:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(serum total bilirubin, STB)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用两独立样本 t 检验和配对 t 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后Ishak评分及Knodell炎症活动度比较见表2

由表2可见,实验组治疗前后Ishak评分下降差值明显大于对照组,差异有统计学意义($t = -2.10, P < 0.05$)。两组治疗前Knodell炎症活动度比较,差异无统计学意义($t = 0.68, P > 0.05$),治疗后两组Knodell炎症活动度比较,差异无统计学意义($t = 0.69, P > 0.05$)。

2.2 两组治疗前后肝纤维化指标变化对比见表3

由表3可见,两组治疗前肝纤维化各项指标比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.29、0.63、-0.06、-0.30, P 均 >0.05),两组治疗后肝纤维化各项指标比较,差异无统计学意义(t 分别=-0.12、-0.74、0.17、0.83, P 均 >0.05)。实验组和对照组治疗前后肝纤维化各项指标比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.00、0.60、0.75、0.29; 0.01、0.38、0.64、

0.17, P 均 >0.05)。

表2 两组治疗前后 Ishak 评分及 Knodell 炎症活动度比较

组别	Ishak 评分/分			Knodell 炎症活动度/°	
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后
实验组	5.00 ± 1.15	4.93 ± 0.92	0.87 ± 0.18*	2.43 ± 0.98	2.43 ± 1.16
对照组	5.62 ± 0.52	5.50 ± 0.53	0.31 ± 0.17	3.88 ± 0.35	3.00 ± 1.50

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较/ $\mu\text{g/L}$

组别		Ⅲ型前胶原	Ⅳ型胶原	层粘蛋白	透明质酸
实验组	治疗前	43.91 ± 23.64	33.51 ± 13.31	86.56 ± 33.97	70.02 ± 22.43
	治疗后	35.71 ± 10.62	35.14 ± 19.83	70.02 ± 22.43	56.96 ± 18.43
对照组	治疗前	56.27 ± 40.16	87.43 ± 48.26	90.00 ± 27.99	86.39 ± 30.58
	治疗后	37.15 ± 21.47	50.01 ± 21.68	72.39 ± 21.08	60.01 ± 18.14

2.3 两组超声影像学比较见表4

由表4可见, 两组治疗前超声影像学各项指标比较, 差异无统计学意义(t 分别= 0.70、0.19、0.31, P 均 >0.05); 两组治疗后超声影像学各项指标比较, 差异有统计学意义(t 分别=4.07、3.58、2.65, P 均 <0.05)。对照组治疗前后超声影像学各项指标比较, 差异无统计学意义(t 分别=0.18、1.56、0.87, P 均 >0.05); 而实验组治疗后超声影像学各项指标明显降低(t 分别=2.70、3.32、2.81, P 均 <0.05)。

表4 两组患者治疗前后超声影像学比较/mm

组别		脾脏长度	脾脏宽度	门脉直径
实验组	治疗前	104.30 ± 21.00	34.32 ± 5.77	11.86 ± 2.48
	治疗后	102.10 ± 19.40**	33.55 ± 6.48**	10.53 ± 1.24**
对照组	治疗前	104.38 ± 20.78	35.12 ± 7.98	10.31 ± 2.10
	治疗后	102.60 ± 25.40	38.14 ± 12.33	11.56 ± 2.38

注: *: 与组内治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后肝功能变化见表5

表5 两组患者治疗前后肝功能变化比较

组别		ALT/U/L	AST/U/L	ALB/g/L	STB/ $\mu\text{mol/L}$
实验组	治疗前	29.84 ± 10.85	30.57 ± 15.13	44.95 ± 2.78	14.83 ± 7.26
	治疗后	22.85 ± 11.49	24.77 ± 6.82	47.46 ± 2.96	10.26 ± 4.38
对照组	治疗前	46.08 ± 21.09	37.93 ± 6.42	41.96 ± 3.44	15.23 ± 6.08
	治疗后	28.84 ± 18.80	26.44 ± 5.43	45.20 ± 2.98	11.52 ± 3.61

由表5可见, 治疗前两组肝功能指标比较, 差异均无统计学意义(t 分别= 0.62、0.24、0.41、0.46, P 均 >0.05); 两组治疗后肝功能指标比较, 差异无统计学意义(t 分别= 0.34、0.17、0.85、0.27, P 均 >0.05)。实验组和对照组治疗前后肝功能指标比较, 差异无统计学意义(t 分别= 0.30、0.58、0.73、0.68; 0.17、1.62、0.98、0.18, P 均 >0.05)。

3 讨论

据统计, 我国肝硬化的发病率在全世界居较高水平, 病毒性肝炎是引起肝纤维化和肝硬化的主要原因之一^[1]。目前临床上仍缺乏抗肝纤维化生物或化学药物。恩替卡韦作为一种核苷类抗病毒药, 被

广泛应用于乙肝的治疗, 取得了一定的疗效, 具有高基因耐药屏障, 耐药发生率低, 适用于长期抗病毒治疗, 符合我国2010版指南对乙肝肝硬化抗病毒治疗用药选择的建议, 但是其作用主要表现为抑制乙肝肝硬化的进展, 而对逆转肝硬化过程无明显作用^[6]。应茵等^[7]报道, 扶正化瘀联合恩替卡韦片可改善乙型肝炎肝硬化程度及肝纤维化指标, 安全可靠, 具有重要研究价值。张瑞凤等^[8]报道采用扶正化瘀胶囊与替诺福韦联合治疗乙肝肝纤维化较单纯西药疗效显著。药理学和临床研究表明, 扶正化瘀可以抗肝纤维化, 尤其是治疗慢性乙型病毒性肝炎引起的肝纤维化和肝硬化。我国于2006年也制

定了肝纤维中西医结合诊治指南,肯定了中药治疗肝纤维的疗效,目前国内上市的抗肝纤维化的中药产品有扶正化瘀胶囊/片和复方鳖甲软肝片,也有些中药汤剂,国内有诸多学者报道中医药在治疗肝纤维化方面显示了一定的疗效^[7-9]。

中医学认为肝纤维化的基本机理是“气阴两虚”,因此对于肝硬化的主要治法为“益气养阴,活血化痰”。本次研究中扶正化瘀每片重0.4 g,每瓶48片;每片含生药量:丹参0.666 g、桃仁0.166 g、绞股兰0.500 g、发酵虫草菌粉0.334 g、松花粉0.166 g、五味子0.166 g,其功能主治为活血祛瘀,益精养肝。国内研究表明,扶正化瘀胶囊主要通过抑制转化生长因子的表达、抑制肝星状细胞胶原分泌、抑制肝星状细胞的活化和增殖、提高间质胶原酶活性、抗肝窦毛细血管瘤化等发挥抗肝硬化作用^[10]。同时,扶正化瘀胶囊还具有调节机体免疫功能,促进肝脏内乙肝病毒清除的功效^[11]。

本研究综合了肝硬化中各项肝纤维化血清学指标、FibroScan无创扫描及肝活检病理组织学等,综合评价肝纤维化程度,结果显示:两组患者治疗48周后FibroScan无创扫描测量值、Ishak评分差值相比有显著性差异(P 均 <0.05),但在肝纤维化四项指标、Knodell炎症活动度及肝功能方面,与恩替卡韦单药组无明显差异(P 均 >0.05)。说明在恩替卡韦抗病毒基础上加用扶正化瘀治疗乙肝肝硬化与单用恩替卡韦片治疗相比,可在一定程度上获得肝组织病理学的改善,可不同程度地逆转肝纤维化。但本次研究因社会因素丢失部分临床病例致使本次研究样本量较少,建议后期收集更多的病例进一步进行验证。

参考文献

1 徐京杭,于岩岩,斯崇文,等.马来酸恩替卡韦片治疗

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的随机,双盲,双模拟对照,多中心临床研究48周结果[J].中华肝脏病杂志,2012,20(7):512-516.

- 2 吴二光,吴杰,张平新,等.中西医结合抗慢性乙型肝炎肝纤维化60例[J].中医研究杂志,2004,17(5):33-34.
- 3 樊冬梅,任宝琦,刘凤斌,等.西医结合方案对慢性乙肝抗肝纤维化的临床研究[J].长春中医药大学学报,2008,24(3):288-289.
- 4 陈文旭,李青,王华妮,等.不同核苷类似物联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化73例[J].福建中医药杂志,2016,47(4):26-28.
- 5 谢宏晟,蔡丽敏,颜鸣鹤,等.恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察[J].浙江医学杂志,2016,38(8):555-557.
- 6 GBD 2017 Causes of Death Collaborators.Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J].Lancet, 2018, 392(10159):1736-1788.
- 7 应茵,吴波明.扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦片对改善乙型肝炎肝硬化程度效果观察[J].中华中医药学刊,2016,34(4):1012-1014.
- 8 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.
- 9 王贺,王千钧,孙风波,等.恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊对代偿期慢性乙型肝炎肝硬化患者炎症因子及纤维化指标的影响[J].临床肝胆病杂志,2016,32(9):1734-1737.
- 10 洪仲思,陈奕伸,刘健,等.扶正化瘀胶囊治疗乙肝肝硬化脾功能亢进及抗肝纤维化疗效观察[J].中药材杂志,2014,37(6):1103-1106.
- 11 倪福林.中西医结合治疗乙肝肝硬化临床疗效[J].北方药学杂志,2015,12(12):52-53.

(收稿日期 2020-04-23)

(本文编辑 蔡华波)