

当飞利肝宁胶囊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

苗祥宇, 徐 丽, 侯瑞军, 张翠红, 张 莉

南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院有限公司 感染科, 江苏 宿迁 223800

摘要: **目的** 探讨当飞利肝宁胶囊联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。**方法** 选择 2013 年 6 月—2015 年 6 月南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院感染科收治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 98 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组口服扶正化瘀胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服当飞利肝宁胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。观察两组治疗前后透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PCIII)、IV 型胶原 (IVC)、门静脉直径、脾脏厚度、脾静脉直径、肝纤维化分期评分、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、HBV-DNA 的变化情况。**结果** 治疗后, 两组患者 HA、LN、PCIII、IVC 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 HA、LN、PCIII、IVC 低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组门静脉直径、脾脏厚度、脾静脉直径明显减小, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组门静脉直径、脾脏厚度小于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肝纤维化分期、HBV-DNA 水平、ALT 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肝纤维化分期、HBV-DNA 水平、ALT 均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的 ALT 复常率分别为 93.88%、100.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 当飞利肝宁胶囊联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有协同作用, 可显著改善肝功能, 降低肝纤维化指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 当飞利肝宁胶囊; 扶正化瘀胶囊; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 透明质酸; 层黏连蛋白; III 型前胶原

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)11 - 1796 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.026

Clinical observation of Dangfei Liganning Capsules combined with Fuzheng Huayu Capsules in treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis

MIAO Xiang-yu, XU Li, HOU Rui-jun, ZHANG Cui-hong, ZHANG Li

Department of Infectious Disease, Suqian People's Hospital Co., Ltd of Nanjing Gulou Hospital Group, Suqian 223800, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Dangfei Liganning capsules combined with Fuzheng Huayu Capsules in treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis. **Methods** Patients (98 cases) with chronic hepatitis B with liver fibrosis in Department of Infectious Disease of Suqian People's Hospital co., LTD of Nanjing Gulou Hospital Group from June 2013 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 49 cases. The patients in the control group were *po* administered with Fuzheng Huayu Capsules, 5 grains/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Dangfei Liganning Capsules on the basis of the treatment group, 4 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the changes of HA, LN, PCIII, IVC, portal vein diameter, spleen thickness, spleen vein diameter, scores of liver fibrosis stage, ALT, and HBV-DNA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, HA, LN, PCIII, and IVC in the two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, HA, LN, PCIII, and IVC in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, portal vein diameter, spleen thickness, and spleen vein diameter in the two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, portal vein diameter and spleen thickness in the treatment group were less than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, liver fibrosis stage, HBV-DNA, and ALT in the two groups were

收稿日期: 2016-01-15

作者简介: 苗祥宇 (1967—), 副主任医师, 研究方向是感染科疾病的诊疗。Tel: 18012186906 E-mail: 447892853@qq.com

significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, liver fibrosis stage, HBV-DNA, and ALT in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ALT normalization rates in the control and treatment groups were 93.88% and 100.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Dangfei Liganning capsules combined with Fuzheng Huayu Capsules has synergistic effects in treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis, and can significantly improve liver function, and reduce the liver fibrosis indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Dangfei Liganning Capsules; Fuzheng Huayu Capsules; chronic hepatitis; Liver fibrosis; HA; LN; PCIII

慢性乙型肝炎是我国临床常见的慢性传染性疾病, 易导致患者肝细胞炎症性损伤以及纤维化。如何有效延缓慢性乙型肝炎患者肝组织发生纤维化以及肝硬化已引起临床工作越来越多的关注。目前针对肝纤维化的治疗, 临床主要通过抗病毒, 去除致病因素; 促进胶原降解; 抗纤维化 3 个方面进行治疗。近年来, 传统中药防治肝纤维化有着独特效果, 其实验和临床研究取得了显著成绩^[1]。中医药治疗具有多途径、多靶点作用的特点, 且无明显副作用, 具有一定优势。扶正化瘀胶囊是相关研究人员依据肝纤维化中医发病机制而研制的, 在临床应用中已取得较好的效果^[2]。当飞利肝宁胶囊能保护肝细胞膜结构, 保护肝细胞的正常功能, 降低转氨酶水平, 减少胶原及脂类在肝脏的沉积, 抑制肝细胞间质炎症反应, 从而减轻肝纤维化程度^[3]。本研究采用当飞利肝宁胶囊联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 6 月—2015 年 6 月南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院有限公司感染科收治的 98 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者, 其中, 男 63 例, 女 35 例; 平均年龄 (46.9±13.5) 岁。所有患者的诊断均符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》中的慢性乙型肝炎肝纤维化诊断标准^[4]。临床症状无特异性, 出现乏力、腹胀、食欲不振、肝区疼痛等。排除治疗前 3 个月内曾使用其他抗纤维化、免疫调节及抗病毒药物者, 或同时存在酒精性肝病、有严重心血管疾病患者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 药物

当飞利肝宁胶囊由四川美大康药业股份有限公司生产, 规格 0.25 g/粒, 产品批号为 130221; 扶正化瘀胶囊由上海黄海制药有限责任公司生产, 规格 0.3 g/粒, 产品批号 130410。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗

组, 每组各 49 例, 其中, 对照组男 31 例, 女 18 例; 平均年龄 (46.3±12.5) 岁。治疗组, 男 32 例, 女 17 例, 平均年龄 (47.2±14.1) 岁。两组患者的一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服扶正化瘀胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服当飞利肝宁胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 观察指标

肝组织病理学检查是评价肝纤维化的“金指标”, 影像学也是评估肝纤维化疗效的重要指标。在患者治疗前后, 由相同的病理科医生对两组患者进行肝组织病理学检查, 并对其肝纤维化分期情况进行评分。

采用 ELISA 法检测肝纤维化指标, 包括透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PCIII)、IV 型胶原 (IVC); 使用日本东芝 TOSHIBA-790A 彩色多普勒超声诊断仪检测患者门静脉直径、脾脏厚度、脾静脉直径; 采用全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶 (ALT); 采用荧光 PCR 法检测 HBV-DNA。

1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无恶心、腹胀等不良反应发生。

1.6 统计学处理

数据应用 SPSS 13.0 软件统计进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组患者 HA、LN、PCIII、IVC 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 HA、LN、PCIII、IVC 低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝脏影像学变化比较

治疗后, 两组患者门静脉直径、脾脏厚度、脾

静脉直径明显减小，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组患者门静脉直径、脾脏厚度小于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组肝纤维化分期、HBV-DNA 水平和 ALT 情况比较

治疗后，两组肝纤维化分期、HBV-DNA 水平、ALT 均显著降低，同组治疗前后差异有统计学意义

($P < 0.05$)；治疗后，治疗组肝纤维化分期、HBV-DNA 水平、ALT 均低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的 ALT 复常率分别为 93.88%、100.00%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组不良反应比较

治疗初期对照组出现2例恶心、1例轻度腹胀，但均不影响治疗，治疗组未出现不良反应。

表1 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 1 Comparison on indicators of hepatic fibrosis between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	HA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	LN/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	PCIII/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	IVC/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	411.6 \pm 137.3	189.4 \pm 101.1	150.9 \pm 91.7	218.7 \pm 98.5
	治疗后	233.1 \pm 89.5*	165.7 \pm 69.4*	107.7 \pm 43.6*	164.2 \pm 50.2*
治疗	治疗前	409.8 \pm 135.9	190.2 \pm 108.8	151.4 \pm 90.1	220.1 \pm 99.7
	治疗后	136.9 \pm 72.1* [▲]	101.2 \pm 56.4* [▲]	90.1 \pm 39.7* [▲]	119.7 \pm 47.1* [▲]

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2 两组肝脏影像学变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 2 Comparison on changes of liver imaging between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	门静脉直径/mm		脾脏厚度/mm		脾静脉直径/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	12.6 \pm 2.19	12.1 \pm 2.07*	46.0 \pm 7.92	45.9 \pm 7.89*	7.72 \pm 1.70	7.48 \pm 1.61*
治疗	12.7 \pm 1.35	11.4 \pm 1.27* [▲]	45.8 \pm 7.61	41.0 \pm 6.94* [▲]	7.75 \pm 1.69	7.44 \pm 1.08* [▲]

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3 两组肝纤维化分期、HBV-DNA 水平和 ALT 情况比较

Table 3 Comparison on liver fibrosis stage, level of HBV DNA and ALT between two groups

组别	n/例	肝纤维化分期		HBV-DNA/($10^6 \text{ copy}\cdot\text{mL}^{-1}$)		ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)		ALT 复常情况	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	n/例	复常率/%
对照	49	2.13	2.02*	7.610 \pm 1.3	3.69 \pm 2.45*	194.14 \pm 52.35	20.24 \pm 9.48*	46	93.88
治疗	49	2.39	1.79* [▲]	7.71 \pm 1.20	3.14 \pm 1.14* [▲]	196.12 \pm 48.66	10.01 \pm 12.42* [▲]	49	100.00 [▲]

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

3 讨论

肝纤维化是各类慢性肝炎病情发展的必经阶段。慢性乙型肝炎肝纤维化是患者肝脏在 HBV 作用下渐进性的病理过程，各种致病因子使得肝内结缔组织异常增生。免疫反应消除病毒的同时产生肝脏内炎症反应，同时激活患者肝脏中的储脂细胞转化为纤维母细胞，诱导了纤维组织增生，致使肝纤维化^[5]。

中药复方制剂在治疗慢性肝病时有一定的免疫

调节和保肝护肝的作用，对患者的肝纤维化可以起到多途径、多靶点的综合干预效果，在临床抗纤维化治疗中有一定的优势^[6]。在本研究中，通过采用当飞利肝宁胶囊联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化，治疗后治疗组血清 ALT 水平、肝纤维化指标以及 HBV-DNA 水平显著优于对照组，而且其肝纤维化分期评分以及门静脉直径、脾脏厚度明显减小，说明当飞利肝宁胶囊联合扶正化瘀胶囊可以改善患者的肝功能，降低门脉压力，进而有效逆

转肝纤维化,提高患者的生活质量。当飞利肝宁胶囊是中药制剂,主要组分为当药提取物及水飞蓟总黄酮。国内学者通过大鼠实验发现,当飞利肝宁胶囊抗肝纤维化的作用可能是通过对包括 IR、氧化应激、细胞因子、细胞凋亡等在内的进展因素综合调控来实现^[7]。现代药理学研究证明,当飞利肝宁胶囊能保护肝细胞膜结构,稳定肝细胞膜,抑制储脂细胞产生胶原,保护肝细胞的正常功能,同时能明显降低转氨酶,防止和减轻肝损伤并促进受损肝细胞修复,减少胶原及脂类在肝脏的沉积,并能促进脂质氧化及新生胶原的降解,抑制肝细胞间质炎症反应,从而达到减轻肝纤维化程度的作用。扶正化瘀胶囊主要功效为活血祛瘀、益精养肝、凉血养血,并且有一定的改善血清纤维化指标的作用^[8]。相关研究显示,扶正化瘀胶囊能够改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床症状,具有一定的抗纤维化作用^[9-10]。其抗纤维化作用的实现可能与抑制细胞凋亡有关,扶正化瘀胶囊对肝星状细胞的活化有着一定的拮抗作用,促进活化肝星状细胞凋亡,使得胶原合成与分泌受到抑制,进而保护肝细胞,改善肝纤维化^[11]。

综上所述,当飞利肝宁胶囊联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有协同作用,可显著改善肝功能,降低肝纤维化指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 吴玮芳,毛泽玲,黄枚. 中药治疗肝纤维化的研究进

展 [J]. 中国医药, 2014, 9(7): 1086-1088.

- [2] 田玉岭,朱晓云,殷卫卫,等. 扶正化瘀胶囊序贯联合核苷(酸)类似物对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(7): 514-518.
- [3] 陈焯彬,姚钦江. 当飞利肝宁胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 36 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(1): 55-56.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] 杨瑞华,李芹,陈玮. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的 Meta 分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(4): 295-296.
- [6] 姚希贤,姚冬梅. 慢性肝炎肝纤维化中西医结合治疗问题 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(4): 245-248.
- [7] 宋海燕,刘洋,毛志敏. 当飞利肝宁胶囊预防非酒精性脂肪性肝病大鼠肝纤维化 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(3): 154-156.
- [8] 陈红艳,杨光辉. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化治疗效果观察 [J]. 徐州医学院学报, 2015, 35(5): 335-337.
- [9] 向冬梅,郑晓航,王秋颖. 阿德福韦酯胶囊单用及其与扶正化瘀胶囊联用治疗慢乙肝的临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(11): 810-812.
- [10] 陈秀清. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1129-1133.
- [11] 范瑞琴,苏传真,朱刚剑,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 73 例疗效观察 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(1): 31-33.