

苦参制剂联合扶正化瘀胶囊对乙型肝炎肝硬化患者肝血流动力学及纤维化指标的影响

李洪*,许小莉,郑婷婷,严桐*(常州市第三人民医院中西医结合肝病科,江苏常州 213001)

中图分类号 R512.6*2;R657.3*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1114-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.30

摘要 目的:探讨苦参制剂联合扶正化瘀胶囊对乙型肝炎(以下简称“乙肝”)肝硬化患者肝血流动力学、纤维化指标的影响及安全性。方法:选取2013年2月—2014年6月我院确诊为乙肝肝硬化患者102例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各51例。对照组患者给予阿德福韦酯胶囊10 mg, po, qd;联合组患者在对照组基础上加用扶正化瘀胶囊1.5 g, po, tid+苦参制剂(初始3个月给予苦参碱葡萄糖注射液250 mL, ivgtt, qd, 3个月给予苦参素胶囊200 mg, po, tid)。两组患者均持续治疗12个月。观察两组患者治疗前后乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、肝功能指标[天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)]、门静脉血流动力学指标[门静脉主干内径(D)、平均血流速度(V)]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)]水平,并记录其HBV-DNA阴转率及不良反应发生率。结果:对照组脱落3例,共48例有效病例入组;联合组脱落5例,共46例有效病例入组。治疗前,两组患者HBV-DNA、肝功能指标(AST、ALT、TBIL)、肝纤维化指标(LN、HA、IV-C)及门静脉血流动力学指标(D、V)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标水平均显著降低,且联合组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合组患者HBV-DNA阴转率为93.5%,显著高于对照组的79.2%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:苦参制剂联合扶正化瘀胶囊能促进乙肝肝硬化患者肝功能恢复、调节肝区血流动力学状态、缓解纤维化,且安全性较好。

关键词 苦参碱;苦参素;扶正化瘀胶囊;乙型肝炎;肝硬化;血流动力学;纤维化指标

Effects of *Sophora Flavescens* Preparation Combined with Fuzheng Huayu Capsules on Hepatic Hemodynamics and Fibrosis Indexes in Patients with Hepatitis B Liver Cirrhosis

LI Hong, XU Xiaoli, ZHENG Tingting, YAN Tong (Dept. of Integrated Traditional and Western Medicine Hepatology, Changzhou Third People's Hospital, Jiangsu Changzhou 213001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects and safety of *Sophora flavescens* preparation combined with Fuzheng huayu capsule on hepatic hemodynamics and fibrosis indexes in patients with hepatitis B liver cirrhosis. **METHODS:** One hundred and two patients diagnosed as hepatitis B liver cirrhosis in our hospital during Feb. 2013-Jun. 2014 were divided into combination group and control group according to random number table, with 51 cases in each group. Control group was treated with Adefovir dipivoxil capsules 10 mg, po, qd; combination group was additionally given Fuzheng huayu capsules 1.5 g, po, tid+*Sophora flavescens* preparation (Matrine glucose injection 250 mL, ivgtt, qd, in the first 3 months, oxymatrine capsules 200 mg, po, tid, after 3 months) on the basis of control group. Both groups were treated for 12 months. The levels of HBV-DNA, liver function indexes (AST, ALT, TBIL), portal hemodynamic indexes [main portal vein inner diameter (D), mean blood flow velocity (V)] and liver fibrosis indexes [laminin protein (LN), hyaluronic acid (HA), type IV collagen (IV-C)] were observed in 2 groups before and after treatment. The negative conversion rate of HBV-DNA and incidence of ADR were recorded. **RESULTS:** Three cases lost to follow up, and a total of 48 effective cases were included in control group; 5 cases lost to follow up, and a total of 46 effective cases were included in combination group. Before treatment, there was no statistical significance in HBV-DNA levels, liver function indexes (AST, ALT, TBIL), liver fibrosis indexes (LN, HA, IV-C) and portal vein hemodynamic indexes (D, V) between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, above indexes of 2 groups were decreased significantly, and the combination group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The negative conversion rate of HBV-DNA in combination group was 93.5%, which was significantly higher than 79.2% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** *Sophora flavescens* preparation combined with Fuzheng huayu capsules can promote the recovery of liver function, regulate liver hemodynamics and alleviate hepatic fibrosis in patients with hepatitis B liver cirrhosis with good safety.

KEYWORDS Matrine; Oxymatrine; Fuzheng huayu capsules; Hepatitis B; Liver cirrhosis; Hemodynamics; Fibrosis index

慢性乙型肝炎(以下简称“乙肝”)是一种临床发病

*副主任中医师,博士。研究方向:中西医结合治疗肝病。电话:0519-83016666。E-mail:39595380@qq.com

#通信作者:主任中医师。研究方向:中西医结合治疗肝病。电话:0519-83018330。E-mail:czszfgp@163.com

率较高的传染性疾病,以乙肝患者和乙肝病毒(HBV)携带者为主要传染源,可通过母婴、血液及其制品、破损皮肤黏膜、性接触等多种途径传播,对患者健康安全和生活质量影响极大。肝硬化作为肝炎后的常见并发症,失代偿期症状存在隐匿性,积极有效的治疗干预是改善疾

病转归和预后的关键^[1]。肝纤维化是慢性肝病进展为肝硬化的必经过程,抑制肝纤维化进程对阻断乙肝肝硬化患者病情进展具有积极意义^[2]。本研究以此为方向,通过探讨苦参制剂联合扶正化瘀胶囊对乙肝肝硬化患者肝血流动力学、纤维化指标的影响及安全性,为寻求更切实可行的临床治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合中华医学会肝病学会2010年拟定的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》中慢性乙肝及代偿期肝硬化相关诊断标准及适应证^[3]者;(2)乙肝表面抗原(HBsAg)呈阳性;(3)失代偿期的肝硬化者;(4)肝功能Child-Pugh分级^[3]为A级;(5)年龄18~85岁。

排除标准:(1)其他肝炎病毒或其他因素引起肝硬化的患者;(2)合并其他脏器功能障碍、严重器质性病变、自身免疫性疾病、凝血功能障碍、精神疾病、意识障碍或恶性肿瘤者;(3)过敏体质、相关药物不耐受或其他治疗禁忌证者;(4)孕期或妊娠期妇女。

脱落标准:(1)治疗依从性不足者;(2)治疗过程中死亡、未定期入院复诊、更改治疗方案或随访期失联者。

1.2 研究对象

选取2013年2月—2014年6月于我院就诊的乙肝肝硬化患者102例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各51例。其中,联合组患者男性26例,女性25例,年龄(48.7±5.8)岁;乙肝病程(8.8±3.4)年,肝硬化病程(4.2±1.4)年。对照组患者男性25例,女性26例;年龄(48.9±5.7)岁;乙肝病程(8.9±3.5)年,肝硬化病程(4.1±1.5)年。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均予以常规保肝、护肝等基础治疗。对照组患者给予阿德福韦酯胶囊(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,批准文号:国药准字H20070123,规格:10 mg)10 mg, po, qd;联合组患者在对照组基础上加用

扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限责任公司,批准文号:国药准字Z20020073,规格:0.5 g)1.5 g, po, tid+苦参碱葡萄糖注射液(福建三爱药业有限公司,批准文号:国药准字H20031069,规格:每250 mL含苦参碱0.15 g、葡萄糖12.5 g)250 mL, ivgtt, qd, 3个月后转苦参素胶囊[正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20010763,规格:100 mg(按C₁₅H₂₄N₂O₂计)200 mg, po, tid]。两组患者均持续治疗12个月。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平、肝功能指标[天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)]、门静脉血流动力学指标[门静脉主干内径(D)、平均血流速度(V)]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)]水平。(2)记录两组患者不良反应发生情况及HBV-DNA阴转情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

联合组患者脱落5例,对照组患者脱落3例。最终纳入统计的有效病例数为94例,其中联合组46例、对照组48例。

2.2 两组患者治疗前后HBV-DNA、肝功能指标、门静脉血流动力学指标、肝纤维化指标水平比较

治疗前,两组患者HBV-DNA、肝功能指标(AST、ALT、TBIL)、门静脉血流动力学指标(D、V)、肝纤维化指标(LN、HA、IV-C)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标水平均显著降低,且联合组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后HBV-DNA、肝功能指标、门静脉血流动力学指标、肝纤维化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of HBV-DNA levels, liver function indexes, portal vein hemodynamic indexes liver fibrosis indexes, between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	HBV-DNA, log[copies/mL]	肝功能指标			门静脉血流动力学指标		肝纤维化指标, ng/mL		
				AST, U/L	ALT, U/L	TBIL, μ mol/L	D, mm	V, cm/s	LN	HA	IV-C
联合组	46	治疗前	6.5±1.1	183.8±45.2	195.6±101.2	78.6±21.3	14.1±1.5	17.6±5.8	177.6±65.8	397.5±124.2	195.8±72.5
		治疗后	3.4±0.9**	46.4±24.6**	43.7±26.3**	24.7±5.0**	13.1±0.6**	12.6±2.8**	106.2±11.2**	140.3±18.5**	89.5±17.5**
对照组	48	治疗前	6.3±1.3	184.0±45.1	195.8±101.4	78.8±21.4	14.2±1.5	17.7±5.6	178.0±66.4	398.8±125.0	194.8±72.4
		治疗后	4.2±0.7*	71.6±34.5*	80.9±37.2*	29.6±4.8*	13.6±0.5*	14.1±2.8**	122.5±10.5*	168.6±18.2*	117.8±21.5*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者HBV-DNA阴转率比较

联合组患者HBV-DNA阴转率为93.5%(43/46),显著高于对照组的79.2%(38/48),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

3 讨论

表2 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 2 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups(case)

组别	n	胀气	头痛	恶心	腹痛	腹泻	消化不良	乏力	总不良反应发生率,%
联合组	46	2	1	0	0	1	2	1	15.22
对照组	48	1	1	1	1	0	1	0	10.42
χ^2									1.055
P									0.304

肝炎是致肝硬化发生的主要原因,HBV感染者肝细胞受病毒影响而大量凋亡,剩余的肝细胞也可能因结节性再生、结缔组织增生而造成肝小叶受损以及假小叶形成^[4],进一步加速肝纤维化进程,引起肝硬化。当前,治疗慢性乙肝及肝硬化的药物较多,阿德福韦酯胶囊作为应用较多的口服抗病毒药物,对HBV病毒具有理想的抑制作用^[5]。

有研究指出,肝微循环障碍是慢性肝炎发病的病理、生理基础^[6],慢性肝病患者除肝区血流障碍、静脉回流受阻外,往往还伴随全身的微循环障碍症状,易引起血液流变学改变。中医将肝硬化纳入“臌胀”“积聚”范畴,认为其发生同邪毒侵体、饮酒内伤、虫毒感染、情志郁结等因素相关^[7],多伴有气滞血瘀、正气亏虚表征,需以扶正固本、活血化瘀之方为治则,以改善其临床症状,调节机体状态。扶正化瘀胶囊中所含的丹参、桃仁等中药材均为活血、化瘀、通络之良药,辅以补精益气、扶正固本的冬虫夏草,可共奏培本固原、活血通络之功,可促进患者血液微循环恢复^[8]。本研究发现,两组患者治疗后的门静脉血流动力学指标水平均较治疗前显著降低,且联合组患者明显优于对照组,证实在常规化学药治疗基础上联合中药口服方案,能有效调节肝微循环状态,对降低门静脉压力、缩小门静脉内径等有利^[9]。

肝细胞及内皮细胞慢性损伤是慢性肝炎肝纤维化生成的主要原因,而抑制肝纤维化进程是慢性肝病临床治疗的重要环节^[10]。苦参碱是一种由豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成的生物碱,具有理想的抗肝纤维化作用^[11]。中药材苦参味苦、性寒,归心、肝、胃、大肠、膀胱经,有清热燥湿、杀虫、利尿之功;其提取物苦参碱也在抗病毒、抗肿瘤、利尿、渗湿、除虫等多方面具有较高的临床应用价值^[12]。苦参制剂用于乙肝肝硬化的临床治疗中,可发挥其抗乙肝病毒作用,通过降低氧自由基生成、抑制脂质过氧化等方式阻滞肝星状细胞(HSC)分泌粗纤维形成因子^[13],从而达到抑制肝纤维化的目的。本研究结果显示,联合组用药后肝纤维化指标均较治疗前显著降低,且联合组降幅明显大于对照组,表明在化学药治疗基础上联合苦参制剂

及扶正化瘀胶囊等中成药,对减缓乙肝肝硬化患者肝纤维化进程有利。

综上所述,苦参制剂联合扶正化瘀胶囊能促进乙肝肝硬化患者肝功能恢复、调节肝区血流动力学状态、缓解肝纤维化,且安全性较好。但受样本量、随访时间、受试者药物耐受力、用药依从性等因素影响,本研究仍有较大改进空间,今后可扩大样本量、延长随访时间进行深入分析。

参考文献

- [1] 黄英男,吴昊.乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗研究进展[J].复旦学报(医学版),2013,40(2):233-238.
- [2] 王美玲,陆伦根.肝纤维化治疗研究进展[J].实用肝脏病杂志,2013,16(4):369-371.
- [3] 中华医学会肝病学分会,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].胃肠病学,2011,16(6):351-366.
- [4] 胡豆豆,任万雷,王宝恩,等.血管新生在肝纤维化形成过程中的发生机制[J].中华肝脏病杂志,2014,22(2):159-160.
- [5] 黄成志.阿德福韦酯与其他药物联合治疗乙肝的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2014,23(27):3073-3075.
- [6] 李志群,张丰,祝扬,等.慢性乙型肝炎肝脏微循环障碍发生发展机制的研究[J].实用肝脏病杂志,2010,13(2):104-106.
- [7] 陈艳,辛隽.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎病毒肝硬化的临床观察[J].中国药房,2015,26(15):2082-2084.
- [8] 田露,吴秀艳,王天芳,等.肝硬化患者凝血系统功能异常中医用药规律分析及病机探讨[J].吉林中医药,2014,34(7):685-688.
- [9] 张建民.扶正化瘀胶囊治疗肝炎后肝硬化代偿期疗效观察及对患者生存质量的影响[J].中国基层医药,2014,21(18):2739-2741.
- [10] 陆伦根,胡俊杰.2012年肝纤维化领域的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2013,21(2):84-86.
- [11] 史丽娟,石磊,宋光耀,等.氧化苦参碱肝脏药理作用的研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2014,16(2):448-451.
- [12] 黄亮,陈志良,李亦蕾,等.甘草甜素联合苦参碱对TAA引致大鼠肝纤维化的抑制作用[J].中药材,2012,35(11):1836-1839.
- [13] 董方亮.氧化苦参碱抗慢性病毒性肝炎作用机制及临床研究概述[J].中国药师,2013,16(12):1912-1914.

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-09-12)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅