

# 六味五灵片联合胸腺五肽治疗肝纤维化临床疗效观察

沈科书, 李艳玲, 赵文静, 姜艳玲, 高雪娟(吉林省肝胆病医院, 长春 130062)

**摘要:** 目的 探讨六味五灵片联合胸腺五肽治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化的临床疗效。方法 将72例慢性乙型肝炎后肝纤维化患者随机分为治疗组38例和对照组34例。治疗组给予六味五灵片联合胸腺五肽进行治疗, 对照组仅给予胸腺五肽, 疗程均为12周, 治疗结束后随访12周。比较两组患者肝功能、肝纤维化四项指标、无创瞬间肝纤维化检测情况。结果 治疗及随访结束后, 治疗组ALT复常率与对照组比较, 差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗组治疗后血清肝纤维化指标均明显改善, 与对照组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗后无创瞬间肝纤维化检测数值均明显降低。结论 六味五灵片联合胸腺五肽治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化, 可以改善受损肝脏功能, 减轻肝脏内炎症反应, 延缓肝纤维化进展。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 纤维化; 六味五灵片

## Clinical effect of combination of Liuweiwuling tablets and thymopentin on liver fibrosis

SHEN Ke-shu, LI Yan-ling, ZHAO Wen-jing, JIANG Yan-ling, GAO Xue-juan (Jilin Hepatology Hospital, Changchun 130062, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Liuweiwuling tablets and thymopentin for chronic hepatitis B cases with liver fibrosis. **Methods** Total of 72 chronic hepatitis B cases with liver fibrosis were randomly divided into control group (34 cases) and treatment group (38 cases). Treatment group were treated with Liuweiwuling tablets combined with thymopentin. Control group were treated with thymopentin only. The course of treatment were 12 weeks, as well as the course of following-up visit. Liver functions, liver fibrosis indexes and liver fibrosis noninvasive value of both groups were measured after therapy and the results of the two groups were compared. **Results** Liver function recovery rate and serum liver fibrosis indexes were significantly improved in both groups, compared with before treatment (all  $P < 0.05$ ). And there were significant differences between the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ). Liver fibrosis noninvasive value of both groups decreased significantly after treatment. **Conclusions** Liuweiwuling tablets combined with thymopentin is effective and safe in the treatment of liver fibrosis after chronic hepatitis B. It can improve liver function and inhibit the progress of liver fibrosis.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Fibrosis; Liuweiwuling tablets

慢性乙型肝炎后肝纤维组织逐渐增生, 是肝硬化形成的原因。肝纤维化早期给予有效治疗可减缓或防止发展至肝硬化已成共识。修复肝细胞炎症, 结合有效的抗纤维化药物治疗, 是治疗肝纤维化, 缓解肝硬化, 降低肝硬化发生率的可行

方法。采用中西医结合方法治疗慢性肝病及抗肝纤维化作用的基础和临床研究是十分必要的。依据中医学理论与现代医学理论相结合, 本研究针对六味五灵片联合胸腺五肽对肝纤维化的疗效进行了进一步临床观察, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年7月至2011年7月在本院门诊及住院治疗的慢性乙型肝炎后肝纤维化患者72例, 其中男性40例, 女性32例, 年龄18~50

岁,平均年龄 $40.3 \pm 1.7$ 岁。所有患者HBsAg阳性,且病程超过6个月,超声提示早期肝硬化,连续两次、间隔3个月检查肝纤维化四项指标及无创瞬间肝纤维化检测均高于正常值,提示肝脏纤维化。所有病例排除肝癌、代谢性疾病及严重心肺肾疾病。将患者随机分成六味五灵片联合胸腺五肽治疗组(38例)和胸腺五肽对照组(34例),两组患者年龄、性别、病程、病情等方面均具有可比性。

**1.2 方法** 治疗组给予六味五灵片(每次1.5 g)口服,每日3次;胸腺五肽(每次1 mg)肌内注射,每日1次。对照组仅给予胸腺五肽治疗,(每次1 mg)肌内注射,每日1次。两组疗程均为12周并随访12周。

**1.3 观察指标及检测仪器** 采用美国雅培AEROSSET全自动生化仪检测血生化指标,采用放射免疫法检测血清透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、IV型胶原(IVC)、III型前胶原N末端肽(PIIINP)(上海海军医学研究所生物技术中心)。采用瞬时弹性扫描仪(法国爱科森公司FibroScan502)检测无创瞬间肝纤维化数值,由两名受过专业培训的超声医师按照仪器标准操作方法,于右腋前线和腋中线之间第7、8肋间,分别进行10次有效测量,最后取中位数作为FS值(单

位kPa),表示肝组织的纤维化程度。偏差值大于中值数据的1/3及操作成功率<60%的结果被视为无效。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS13.0软件,进行 $\chi^2$ 检验和 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后肝功能变化情况** 治疗组治疗前后相比,肝功能指标均明显下降, $P < 0.01$ 。两组患者治疗后肝功能相比, $P < 0.05$ ,提示治疗组可显著改善肝功能,见表1。

**2.2 两组患者治疗前后血清HA、LN、IVC和PIIINP的变化情况** 治疗后,治疗组血清肝纤维化指标均明显改善,与对照组比较差异有统计学意义,见表2。

**2.3 两组患者治疗前后无创瞬间肝纤维化检测结果比较** 治疗组有8例无创瞬间肝纤维化的FS值恢复正常水平,16例与治疗前数值比较明显降低,总有效率为63.2%,显著高于对照组的有效率47.1%,见表3。

## 3 讨论

我国慢性乙型肝炎是肝病慢性化的重要原因,肝纤维化是在肝炎病毒或其他致病因子持续作用下导致肝硬化发生之前的一个中间病理阶段,是肝脏中胶原蛋白等细胞外基质(ECM)的增生与降解失衡,进而导致肝内纤维结缔组织异

表1 两组患者治疗前后肝功能变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )
治疗组 (n = 38)	治疗前	84.4 $\pm$ 6.5	68.1 $\pm$ 8.2	32.1 $\pm$ 3.8
	治疗后	55.4 $\pm$ 4.1 <sup>ab</sup>	48.7 $\pm$ 9.3 <sup>ab</sup>	22.1 $\pm$ 1.7 <sup>ab</sup>
对照组 (n = 34)	治疗前	82.2 $\pm$ 4.4	63.4 $\pm$ 9.6	31.8 $\pm$ 2.4
	治疗后	80.3 $\pm$ 55.1	61.7 $\pm$ 8.2	29.4 $\pm$ 6.6

注: <sup>a</sup>与治疗前比,  $P < 0.01$ ; <sup>b</sup>与对照组治疗后比,  $P < 0.05$

表2 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/ml}$ )

		HA	LN	IVC	PIIINP
治疗组 (n = 38)	治疗前	133.4 $\pm$ 34.6	115.1 $\pm$ 30.5	90.5 $\pm$ 8.9	135.4 $\pm$ 20.6
	治疗后	93.5 $\pm$ 24.5 <sup>ab</sup>	94.7 $\pm$ 20.3 <sup>ab</sup>	72.6 $\pm$ 5.7 <sup>ab</sup>	86.1 $\pm$ 21.3 <sup>ab</sup>
对照组 (n = 34)	治疗前	151.6 $\pm$ 32.3	138.6 $\pm$ 32.8	101.4 $\pm$ 8.8	137.2 $\pm$ 25.5
	治疗后	132.5 $\pm$ 23.3	127.6 $\pm$ 25.4	99.3 $\pm$ 7.5	132.4 $\pm$ 16.5

注: <sup>a</sup>与治疗前比,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>与对照组治疗后比,  $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后无创瞬间肝纤维化检测结果比较

	恢复正常(例)	降低(例)	无效(例)	总有效率(%)
治疗组 (n = 38)	8	16	12	63.2 <sup>a</sup>
对照组 (n = 34)	4	12	18	47.1

注: <sup>a</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$

常沉积的病理过程。慢性肝病治疗的实质就是阻止肝纤维化<sup>[1,2]</sup>。抗肝纤维化已成为肝病研究中的热点,其中尤以中西医结合抗肝纤维化治疗所显示出的多靶点作用更为引人注目。因此采用中西医结合治疗对慢性肝病治疗及抗肝纤维化作用的基础和临床实践研究十分必要。

依据中医学理论与现代医学理论相结合研制的六味五灵片是在五味子的基础上科学组方,运用中药君臣佐使,加入灵芝孢子粉、连翘、莪术、莛莢菜、女贞子组成,其具有五大药理作用:①降酶保肝,修复肝细胞:六味五灵片所富含的微量元素,有效的清除引起肝细胞氧化损伤的过氧化物和活性自由基,避免肝细胞的损伤。同时六味五灵片含多种生物因子,在一定条件下转换成血管修复因子,不仅能修复受损的肝细胞,还具备使肝细胞再生的功能<sup>[3,4]</sup>;②抗纤维化,阻断肝硬化:六味五灵片通过多种机理增加肝细胞合成载脂蛋白。载脂蛋白将脂肪和甘油三酯运出肝脏。六味五灵片大量的生物成分可抑制肝内脂肪引起的转化生长因子TGF- $\beta$ 的释放,避免引起肝星状细胞的活化,从而防止肝纤维化和肝硬化<sup>[5]</sup>;③调节机体免疫,重建免疫功能:六味五灵片具有双向调节免疫功能,在不同免疫状态下具有不同的调节作用,可使环磷酰胺降低的IL-2升高,使硫唑嘌呤引起的IL-2超常升高受抑制,而对正常组则无明显影响,显示了其显著的双向调节作用<sup>[6,7]</sup>;④抑制病毒复制:六味五灵片对感染鸭乙型肝炎病毒动物治疗试验证实,六味五灵片有比较显著的抗乙型肝炎病毒作用,证明与诱导内生性干扰素有关。通过特定的机制,激活了肝细胞的抗病毒蛋白基因,产生抗病毒蛋白,切断了病毒的信使核糖核酸(mRNA)、抑制病毒的复制,抑制病毒在肝细胞的穿入、脱壳及装配,从而达到杀灭、抑制病毒的作用<sup>[8,9]</sup>;⑤防止肝组织新生物的产生:六味五灵片经过临床验证,有效成分能够抑制肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ 的释放,抑制肿瘤细胞分裂增殖,并且能调节肿瘤细胞电流,破坏癌细胞生长环境,促使癌细胞凋亡,阻断癌细胞复发,防止癌细胞扩散转移,缓解癌症疼痛<sup>[10]</sup>。

本研究所选胸腺五肽(TP-5)是人工合成,与胸腺生成素II(Thymopoietin II, TP)第32~36位氨基酸残基序列相同的一种寡肽,具有与TP相同的生物学活性。该药具有双向免疫调节作用<sup>[11]</sup>,但对于是否能阻止或延缓肝脏纤维化进展尚未显示明显作用,因此本研究联合具有确切抗肝纤维化作用的六味五灵片治疗38例慢性乙型肝炎后肝纤维化患者,同时进行疗效对比分析,患者经六味五灵片联合胸腺五肽治疗后,血清肝功能指标ALT、AST均明显好转;血清肝纤维化指标HA、LN、IVC、PIIINP明显下降,肝脏纤维量化数值得到明显改善,均有显著统计学意义,提示六味五灵片或六味五灵片联合胸腺五肽对改善慢性乙型肝炎肝纤维化均有一定疗效。

综上所述,本次研究显示六味五灵片具有较好的抗纤维化、防治肝硬化的作用。中药制剂不良反应小,更适合治疗慢性疾病。本研究对六味五灵片联合胸腺五肽治疗肝纤维化的临床观察期尚短,研究例数有限,有关该药对肝纤维化逆转方面的作用以及分子机制仍有待进一步的研究,其远期疗效尚有待于进一步长期、大样本观察。

#### 参考文献

- [1] 倪童天, 陆伦根. 慢性乙型肝炎肝纤维化临床诊断和治疗进展[J]. 实用肝病杂志, 2010, 13: 142-145.
- [2] 朱传龙, 高人杰, 李宜, 等. 慢性乙型肝炎患者肝组织和血清TIMP-2水平对肝纤维化程度的评估[J]. 实用肝病杂志, 2009, 12: 342-344.
- [3] 李晖, 杨晓冬, 田德英, 等. 六味五灵片治疗非酒精性脂肪性肝病31例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21: 178-179.
- [4] 赵松峰, 阚全程. 六味五灵片对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27: 872-875.
- [5] 颜炳柱, 陈立艳, 毕蔓茹. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者80例[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19: 1191-1194.
- [6] 陈正国. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察[J]. 中国肝病杂志(电子版), 2011, 3: 12-14.
- [7] 金虹. 六味五灵片联合HD-91-II型肝病治疗仪治疗慢性肝病肝纤维化的临床研究[J]. 医学信息(上旬刊), 2010, 23: 4559-4560.
- [8] 修丹, 宋凯. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化76例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18: 53-54.
- [9] 荣义辉, 董政, 朱冰. 六味五灵片治疗酒精性肝炎的疗效观察[J]. 传染病信息, 2009, 22: 107-109.
- [10] 辛绍杰, 韩晋, 丁晋彪. 六味五灵片治疗慢性乙型肝炎多中心随机对照研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19: 7-9.
- [11] 王慧景, 余延峰, 于萍. 胸腺五肽联合藏茵陈治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17: 64.

收稿日期: 2011-08-22