

安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察

辛小娟, 黄文祥 (重庆医科大学附属第一医院 重庆 400016)

摘要: **目的** 评价安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的有效性及安全性。**方法** 采用随机开放性临床实验设计。选用慢性乙型肝炎肝纤维化患者72例, 随机分配到实验组37例(安络化纤丸每次6克, 口服, 每天两次, 疗程6个月), 对照组35例(常规保肝组, 疗程6个月)。治疗前后检测肝肾功能、肝纤维化指标(HA、LN、PC-III、IV-C)、血常规、B超。**结果** 实验组血清肝纤维化指标改善优于对照组($P < 0.05$), 实验组治疗后门脉主干内径及脾脏厚度较治疗前有明显缩小($P < 0.05$)。**结论** 安络化纤丸具有明显的抗肝纤维化作用, 是治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的非常有效和安全的药物。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 肝纤维化; 抗肝纤维化治疗; 安络化纤丸

Clinical curative effect of Anluohuaxian capsule on treating patients with chronic hepatitis B and liver fibrosis

XIN Xiao-juan, HUANG Wen-xiang (The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Anluohuaxian capsule on treating patients with chronic hepatitis B and liver fibrosis. **Methods** A total of 72 patients with chronic hepatitis B and liver fibrosis were enrolled into this randomized and open clinical study. They were randomly divided into two groups: 37 cases in experimental group and 35 cases in control group. The experimental group were given Anluohuaxian capsule 6.0 g twice a day for six months and the control group were given conventional treatment. Liver and kidney function, blood routine, serum index of liver fibrosis and ultrasound were measured before and after treatment. **Results** Serum liver fibrosis indexes in experimental group were better than those of control group ($P < 0.05$). Portal vein diameter and thickness of the spleen in experimental group were significantly reduced after treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** Anluohuaxian capsule is effective and well-tolerated for patients with chronic hepatitis B and liver fibrosis.

Key words: Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Anti fibrosis treatment; Anluohuaxian capsule

乙型肝炎病毒(HBV)是全球性的公共卫生问题, 可引起急慢性肝炎。我国是乙型肝炎病毒感染大国, 据流行病学调查显示, 我国约有9300万慢性HBV携带者。慢性乙型肝炎(CHB)患者由于体内病毒对肝脏的持续性损伤, 可造成肝脏的炎症反应, 肝细胞破坏和肝内纤维结构增生(纤维化), 甚至发展为肝硬化。目前有研究表明, 针对肝纤维化进行积极治疗可以延缓肝炎向肝硬化发展的进

程, 甚至使其病理改变发生逆转。因此, 寻找有效阻断肝纤维化发生、发展的方法, 优化抗病毒治疗方案对防止肝硬化具有十分重要的意义。本文采用安络化纤丸观察其抗肝纤维化的临床疗效。现将观察结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 本组72例患者为本院住院或门诊患者, 均为肝纤维化或代偿性肝硬化患者, 诊断符合中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[1]。所有患者入组前6个月内未接受过抗

纤维化、抗病毒和免疫调节药物治疗。将其随机分为实验组37例、对照组35例。2组病人年龄、性别、体重、病程、病情程度、肝纤维化指标、B超等一般性资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 用药方法 实验组:安络化纤丸(森隆药业有限公司)每次6克,口服,每天两次,疗程6个月。对照组:甘草酸二胺和(或)茵栀黄,剂量,用法,频次,疗程6月。治疗期间实验组和对照组均不再使用其他抗纤维化或抗病毒治疗药物。

1.3 疗效判断 以《病毒性肝炎防治方案》为标准(2000年修订)。显效:前述症状、体征明显缓解或消失;有效:症状、体征有减轻;无效:症状和体征无改善甚至加重。

1.4 观察指标

1.4.1 症状:乏力、纳差、厌油、腹胀、恶心、呕吐、尿黄等。体征:皮肤巩膜黄染、肝大、肝区疼痛等。

1.4.2 生化指标 肝功能(ALT、AST、血清总蛋白、

白蛋白、总胆红素、A/G等)、血常规、B超、肝纤维化指标(HA、LN、PC-III、PC-IV)等项目。

1.4.3 不良反应观察 评价不良反应和化验值异常与药物的关系:按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关5级进行评价,前三者统计为不良反应。

1.5 统计学方法 用 t 检验、 χ^2 检验、CMH检验、Wilcoxon检验等,所有统计计算用NDST-Excel软件进行分析,SAS6.12(或SPSS 10.0)统计分析系统进行复核。

2 临床疗效

2.1 两组治疗前后临床症状及体征改善情况 实验组及对照组大部分患者感乏力、纳差、腹胀、肝区疼痛、尿黄等症状明显改善,两组有效率比较无统计学差异,见表2。

2.2 两组治疗前后肝功能指标的变化 两组治疗后肝功能指标ALT、AST、TBil差异无显著统计学意义($P > 0.05$)但ALB、A/G差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。实验组及对照组组内治疗前后

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n = 37)	实验组 (n = 35)	t/H	P 值
年龄 (岁)	43 ± 12	45 ± 14	$t = 1.32$	0.1887
性别 (男:女)	22 : 13	25 : 10	$t = 0.49$	0.6266
体重 (kg)	58 ± 9	60 ± 10	$t = 1.12$	0.2633
病程 (年)	14 ± 25	13 ± 32	$H = 0.4687$	0.4936
病程 95%CI (L ~ H)	5 ~ 31	4 ~ 32		
基线 ALT (IU/L)	101 ± 38	98 ± 37	$t = -0.39$	0.6943
基线 AST (IU/L)	98 ± 40	99 ± 39	$t = -0.47$	0.6379
基线 TBil (μmol/L)	27.11 ± 7.64	26.89 ± 7.39	$t = 0.71$	0.4777
基线 ALB (g/L)	32.1 ± 4.3	32.6 ± 3.17	$t = 0.98$	0.3266
基线 A/G	1.21 ± 0.68	1.24 ± 0.47	$t = 1.42$	0.1583
HA (μg/ml)	286.3 ± 76.82	293.25 ± 84.53	$t = 0.57$	0.5725
LN (μg/ml)	201.2 ± 57.64	206.14 ± 66.31	$t = 0.26$	0.7970
PC-III (μg/ml)	162.2 ± 33.19	165.96 ± 29.84	$t = 0.40$	0.6911
IV-C (μg/ml)	99.34 ± 41.22	101.33 ± 36.12	$t = 0.96$	0.3413
脾厚度 (cm)	5.10 ± 0.99	5.09 ± 1.02	$H = 0.0605$	0.8057
门静脉主干内径 (cm)	1.26 ± 0.33	1.28 ± 0.34	$H = 0.7032$	0.4017
肝脏硬度测值 (kPa)	9.10 ± 6.79	9.06 ± 7.62	$H = 0.5452$	0.4603

表2 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)	Q-CMH	P 值
实验组	37	29	5	3	91.89	3.1867	0.0742
对照组	35	29	4	2	94.29		

表3 两组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	治疗前	治疗后
ALT (IU/L)	实验组	98 ± 37	56 ± 9
	对照组	101 ± 38	52 ± 6
AST (IU/L)	实验组	99 ± 39	48 ± 8
	对照组	98 ± 40	43 ± 6
TBil (μmol/L)	实验组	26.89 ± 7.39	21.43 ± 1.41
	对照组	27.11 ± 7.64	21.36 ± 3.45
ALB (g/L)	实验组	32.6 ± 3.17	36.87 ± 3.17
	对照组	32.1 ± 4.3	34.10 ± 2.43
A/G	实验组	1.24 ± 0.47	1.41 ± 0.43
	对照组	1.21 ± 0.68	1.23 ± 0.37

注:两组治疗后相比,ALT: $t = 0.89$, $^aP = 0.3719$; AST: $t = 1.21$, $^bP = 0.2279$; TBil: $t = 0.30$, $^cP = 0.7625$; ALB: $t = 2.35$, $^dP = 0.0217$; A/G: $t = 2.56$, $^eP = 0.0126$; 每组治疗前后相比,ALT: $t = 3.74$, $^fP = 0.0004$; AST: $t = 2.15$, $^gP = 0.0354$; TBil: $t = 2.46$, $^hP = 0.0193$

肝功能指标比较差异皆有显著统计学意义 ($P < 0.05$), 提示两组治疗后肝功能皆有改善。见表3。

2.3 两组治疗前后肝纤维谱指标的变化 两组治疗后肝纤维谱指标差异有显著统计学意义 (P 值分别为0.0203、0.0279、0.0051、0.0438,)。实验组治疗前后肝纤维谱指标差异有显著统计学意义 (P 值分别为0.0292、0.0098、0.0397、0.0122), 提示经安络化纤丸治疗后, 肝纤维谱指标有明显改善, 而对照组治疗前后肝纤维谱指标差异无显著统计学意义 (P 值分别为0.6266、0.6958、0.7644、0.3719), 即经常规保肝治疗后, 肝纤维谱指标改善不明显。见表4。

2.4 两组治疗前后脾厚度与门静脉宽度的比较 两组治疗后脾厚度与门静脉宽度差异有显著统计学意义 (P 值分别为0.0482、0.0395)。实验组治疗前后脾厚度与门静脉宽度的差异有显著统计学意义 (P 值分别为0.0441、0.0113), 经安络化纤丸治疗后, 提示脾厚度与门静脉宽度有所下降, 而对照组治疗前后脾厚度与门静脉宽度的差异无显著统计学意义 (P 值分别为0.5090、0.2673)。见表5。

2.5 两组治疗前后肝脏硬度测值的比较 两组治疗后肝脏硬度测值差异有显著统计学意义 ($P = 0.0241$)。实验组治疗前后肝脏硬度测值差异有显著统计学意义 ($P = 0.0063$), 经安络化纤丸治疗后, 提示肝脏硬度测值有所下降, 而对照组治疗

前后肝脏硬度测值差异无显著统计学意义 ($P = 0.7625$)。见表6。

3 安全性评价

实验组不良反应发生率8.11% (3/37), 主要表现为大便次数增多或腹泻, 均未影响药物的继续使用。对照组不良反应发生率为5.71% (2/35), 主要表现为腹胀不适, 也未影响药物的继续使用。两组不良反应均为轻度, 差异无统计学意义 ($P = 0.2058$)。

4 讨论

肝纤维化是贯穿于CHB各临床阶段的基本病理过程, 是一主动进展与动态变化的复杂病理过程, 涉及多个环节与因素, 其中最重要的是肝内细胞外基质合成和降解的速度不一致, 这是肝硬化的早期阶段^[2-5]。乙型肝炎病毒 (HBV) 是导致肝脏纤维化的重要因素, 其持续性感染可引起肝细胞炎性增生、肿大, 产生过多的炎性渗出物, 从而引起肝细胞外基质增多。肝细胞膜表面的纤维组织大量增生, 细胞壁增厚、通透性变差, 最终正常肝细胞被结缔组织代替出现临床肝硬化。有研究发现, 在HBV清除后, 肝纤维化程度可以减轻^[6-8]。肝纤维化是肝脏慢性损伤后的愈合反应, 其中心环节是HSC的活化, 及ECM合成增多降解不足。目前肝纤维化治疗的主要策略包括抑制基质合成、增加降解等。

表4 两组治疗前后肝纤维谱指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/ml}$)

项目	组别	治疗前	治疗后
HA	实验组	293.25 \pm 84.53	135.13 \pm 35.46
	对照组	286.36 \pm 76.82	258.36 \pm 53.64
LN	实验组	206.14 \pm 66.31	143.39 \pm 48.72
	对照组	201.27 \pm 57.64	196.95 \pm 64.52
PC-III	实验组	165.96 \pm 29.84	115.67 \pm 33.25
	对照组	162.25 \pm 33.19	163.23 \pm 32.13
IV-C	实验组	101.33 \pm 36.12	76.38 \pm 39.12
	对照组	99.34 \pm 41.22	93.12 \pm 43.13

注: 两组治疗后相比, HA: $t = 2.332$, $^aP = 0.0203$; LN: $t = 2.216$, $^bP = 0.0279$; PC-III: $t = 2.796$, $^cP = 0.0051$; IV-C: $t = 2.012$, $^dP = 0.0438$; 实验组治疗前后相比, HA: $t = 2.21$, $^aP = 0.0292$; LN: $t = 2.62$, $^bP = 0.0098$; PC-III: $t = 2.13$, $^cP = 0.0397$; IV-C: $t = 2.47$, $^dP = 0.0122$; 对照组治疗前后相比, $t = 0.49$, $^eP = 0.6266$; LN: $t = 0.39$, $^fP = 0.6958$; PC-III: $t = 0.30$, $^gP = 0.7644$; IV-C: $t = 0.89$, $^hP = 0.3719$

表5 两组治疗前后脾与门静脉宽度的比较 ($\bar{x} \pm s$, cm)

项目 (B超)	组别	治疗前	治疗后
脾厚度	实验组	5.09 \pm 1.02	4.71 \pm 0.89
	对照组	5.10 \pm 0.99	5.08 \pm 0.90
门静脉主干内径	实验组	1.28 \pm 0.34	1.20 \pm 0.23
	对照组	1.26 \pm 0.33	1.25 \pm 0.26

注: 两组治疗后相比, 脾厚度: $t = 1.801$, $^aP = 0.0482$; 门静脉主干内径: $t = 2.047$, $^bP = 0.0395$; 实验组治疗前后相比, 脾厚度: $t = 2.006$, $^cP = 0.0441$; 门静脉主干内径: $t = 2.612$, $^dP = 0.0113$; 对照组治疗前后相比, 脾厚度: $t = 0.66$, $^eP = 0.5090$; 门静脉主干内径: $t = 1.13$, $^fP = 0.2673$

表6 两组治疗前后肝脏硬度测值的比较 ($\bar{x} \pm s$, kPa)

项目 (肝脏硬度测值)	组别	治疗前	治疗后
肝脏硬度	实验组	9.06 \pm 7.62	7.86 \pm 4.15
	对照组	9.10 \pm 6.79	9.08 \pm 6.90

注: 两组治疗后相比, $t = 2.28$, $^aP = 0.0214$; 实验组治疗前后相比, $t = 2.78$, $^bP = 0.0063$; 对照组治疗前后相比 $t = 0.30$, $^cP = 0.7625$

依据HBV对肝脏结构破坏的范围、程度及其对肝脏微循环的影响不同将肝纤维化程度分为4期(S1~4)。目前对于慢性乙型肝炎治疗的主要目标是最大限度地长期抑制复制或消除HBV,减轻肝细胞炎症坏死和肝纤维化发生,延缓和阻止疾病进展,减少肝功能失代偿、肝硬化等晚期肝病的发生^[9-11]。所以,早期阻断肝脏纤维化的发生,对肝病的预后起着很重要的作用。安络化纤丸是目前我国临床常用的一种抗肝纤维化的药物,主要成分为生地黄、三七、水蛭、地龙、僵蚕、牛黄、白术、郁金、大黄、水牛角粉等,其可疏通肝血流、清除肝内淤积、降低门静脉压。它通过抑制胶质纤维产生阻止纤维化发展,同时激活胶原酶活性,加强分解纤维化能力,可以使已形成的纤维化加速降解吸收,甚至使部分硬化分解排泄以实现逆转纤维化的目的。在本次实验中,发现实验组与对照组患者症状、体征及肝功改善明显,差异无显著统计学意义,而实验组的肝纤维化指标(HA、LN、PC-III、IV-C)降低明显,ALB、A/G较对照组上升明显,同时肝脾影像学检查、肝脏硬度测值也获得不同程度改善,与对照组差异有显著统计学意义。说明安络化纤丸不仅能有效改善患者症状、体征和肝功能,还具有较好抗肝纤维化作用,与文献报道一致^[12-16]。

本研究提示安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎早期肝纤维化有明确的作用,能够改善患者的症状和体征,恢复肝功能。对有乙型肝炎病毒活动性复制者,联用抗病毒治疗,疗效可能更佳。

参考文献

- [1] 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.
- [2] 任光辉. 临床血吸虫病学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2009:273-302.
- [3] 蔡为民. 抗肝纤维化药物研究新进展[J]. 中国药理学杂志,2008,43:161-164.
- [4] 蔡为民. 肝纤维化研究中的若干问题[J]. 中华肝脏病杂志,2008,16:554-557.
- [5] McAvoy EF, Kubes P. Holey endothelium: gate ways for naive T cell activation[J]. Hepatology,2006,44:1083-1.85.
- [6] 董晋瑛, 董晋钢. 阿德福韦酯联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,4:71-74.
- [7] 徐玉琴, 王丹丹, 金国贤. 核苷类似物联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化30例[J]. 中西医结合肝病杂志,2014,5:303-305.
- [8] 陈典颜, 林丹, 刘宇. 替比夫定联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化40例临床分析[J]. 贵州医药,2015,4:338-339.
- [9] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. N Eng J Med,2004,351:1521-1531.
- [10] 中华医学会肝病分会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志,2002:46-48.
- [11] 中华医学会肝病学会分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2011,1:13-24.
- [12] 戴永利, 张健, 李海英. 安络化纤丸对慢性肝炎患者肝纤维化指标的影响[J]. 医药产业资讯,2006,6:22.
- [13] 张炜, 张晖. 安络化纤丸治疗肝硬化疗效观察[J]. 医学信息,2010,11:3287-3288.
- [14] 姜冬冬, 芦秉久. 安络化纤丸对小鼠肝纤维化治疗作用的实验研究[J]. 临床合理用药,2013,6C:27-29.
- [15] 张秉芬. 安络化纤丸抗肝纤维化效果观察[J]. 实用中医药杂志,2014,12:1088.
- [16] 吕俊旭. 安络化纤丸治疗乙型肝炎肝纤维化疗效观察及治疗前后Fibro Scan值变化[J]. 中国实用医刊,2013,7:36-38.

收稿日期: 2015-05-19