

慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗后 肝纤维化动态变化的定性评估

文政伟, 李秋兰, 何均辉 (松岗人民医院 消化内科, 广东 深圳 518000)

摘要: 目的 定性评估慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗后肝纤维化的动态变化。方法 选取2017年1月至2017年12月于松岗人民医院接受治疗的慢性乙型肝炎患者112例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组56例。观察组患者采用安络化纤丸联合 α -干扰素治疗, 对照组患者仅采用 α -干扰素治疗, 观察两组患者临床症状(肝区痛、腹胀及肝肿大)、肝纤维化指标[透明质酸酶(hyaluronidase, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)及C3氨基端肽(C3 amino terminal peptide, P3P)]及肝功能指标(ALT、TBil和 γ 球蛋白)的差异。结果 治疗后, 观察组患者肝区痛、腹胀及肝肿大的改善均显著优于对照组, 血清肝纤维化指标(HA、LN和P3P)和肝功能指标(ALT、TBil和 γ 球蛋白)均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者的HBeAg阴转率、HBeAg血清学转换率和HBV DNA低于检测下限率分别为50.0%、45.6%和60.9%, 对照组分别为26.0%、21.6%和37.9%, 差异有统计学意义(χ^2 值分别为6.380、6.821、6.038, P 值分别为0.012、0.009、0.014)。结论 慢性乙型肝炎患者采用安络化纤丸联合 α -干扰素治疗, 可显著降低血清肝纤维化指标, 改善患者肝功能及临床指征, 值得临床推广。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒治疗; 肝纤维化; 肝硬化

Qualitative evaluation of dynamic changes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B after antiviral therapy

WEN Zheng-wei, LI Qiu-lan, HE Jun-hui (Department of Gastroenterology, People's Hospital of Songgang, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To evaluate the dynamic changes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B after antiviral therapy qualitatively. **Methods** Total of 112 cases with chronic hepatitis B in People's Hospital of Songgang from January 2017 to December 2017 were selected and divided into observation group and control group according to random digital table method, 56 cases in each group. Patients in observation group were treated with Anluo Hua Xian pill combined with alpha interferon, patients in control group were treated with alpha interferon only. The clinical symptoms (liver pain, abdominal distention and hepatomegaly), hepatic fibrosis indexes [hyaluronidase (HA), laminin (LN), C3 amino terminal peptide (P3P)] and liver function indexes (ALT, TBil and γ -globulin) were observed. **Results** After treatment, the improvement of liver pain, abdominal distention and hepatomegaly of patients in observation group were significantly better than those in control group, and the indexes of liver fibrosis (HA, LN and P3P) and liver function (ALT, TBil and γ globulin) were significantly lower than those in control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the negative conversion rate of HBeAg, the conversion rate of HBeAg and the rate of HBV DNA below the detection limit were 50.0%, 45.6% and 60.9% in observation group, and 26.0%, 21.6% and 37.9% in control group, respectively, the differences were statistically significant ($\chi^2=6.380$, 6.821, 6.038; $P=0.012$, 0.009, 0.014). **Conclusions** Anluo Hua Xian pill combined with alpha interferon can significantly reduce the serum hepatic fibrosis indexes, improve the liver function and clinical indications of patients with chronic hepatitis B, which is worthy of popularizing in clinical practice.

Key words: Hepatitis B, chronic ; Antiviral therapy; Liver fibrosis; Liver cirrhosis

慢性肝病的共同病理特征是肝纤维化或肝硬化,表现为肝内部细胞的外基质过度沉积,其形成是一个动态过程。乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的传染性疾病,其临床症状主要表现为食欲减退、上腹部不适及肝区疼痛等^[1]。肝纤维化则是乙型肝炎发展为肝硬化必经阶段,病毒增殖复制使肝细胞产生炎症并坏死,刺激肝细胞合成胶原,胶原降解速度远低于合成速度,导致其在肝脏中沉积,最终引发肝硬化,若未及时治疗,可逐渐发展为肝癌^[2,3]。研究表明,肝纤维化与早期肝硬化经合理治疗仍可逆转^[4]。本研究通过定性评估慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗后肝纤维化和肝硬化的动态变化来观察其抗肝纤维化效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2017年12月于深圳市松岗人民医院接受治疗的112例慢性乙型肝炎患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组56例。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有事项均事先与患者家属沟通,并签署相关书面说明。

1.2 诊断和排除标准 所有患者在入组时均经明确诊断,符合《病毒性肝炎防治方案》中慢性乙型肝炎及各期肝炎纤维化的诊断标准^[4]。排除标准:①排除甲型肝炎、丙型肝炎及酒精性肝纤维化患者;②排除有急性感染、重大创伤和严重并发症等各种应激状态的患者;③排除过度肥胖及高脂血症患者;④排除有智能障碍、既往有精神病史及家族史的患者;⑤排除有本研究所用干扰素绝对禁忌证的患者。

1.3 治疗方法 对照组患者单纯给予 α -干扰素治疗(浙江北生药业汉生制药有限公司,300万U),治疗前两周每日给药1次,两周后隔日1次。观察组患者在对照组的基础上联合应用安络化纤丸(森隆药业有限公司),口服,每日2次,每次6g。两组患者均治疗48周。

1.4 观察指标 ①观察两组患者治疗后的临床症状及

体征,主要包括肝区痛、腹胀及肝肿大等;②采用荧光定量PCR检测两组患者治疗前后血清肝纤维化指标,主要包括血清透明质酸酶(hyaluronidase, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)及C3氨基端肽(C3 amino terminal peptide, P3P);③观察两组患者治疗前后肝功能恢复情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料 观察组中男性34例,女性22例,平均年龄(42.5 ± 2.6)岁,肝纤维化程度:轻度25例,中度22例,重度(含早期肝硬化)9例;对照组中男性32例,女性24例,平均年龄(42.9 ± 2.7)岁,肝纤维化程度:轻度23例,中度26例,重度(含早期肝硬化)7例。患者的性别、年龄及肝纤维化程度的差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 两组患者治疗前后的临床症状及体征 观察组患者治疗后肝区痛、腹胀及肝肿大情况均显著优于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标 从两组患者治疗前后血清肝纤维化指标情况分析,治疗前两组无显著差异,治疗后观察组指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后肝功能 治疗前,两组患者ALT、TBil和 γ 球蛋白水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组患者上述指标均显著低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表4。

2.5 两组患者抗病毒效果对比 治疗后,观察组患者的HBeAg阴转率、HBeAg血清学转换率和HBV DNA低于检测下限率分别为50.0%、45.6%和60.9%,对照组分别为26.0%、21.6%和37.9%,差异有统计学意义(χ^2 值分别为6.380、6.821、6.038, P 值分别为0.012、0.009、0.014),见表5。

表1 两组慢性乙型肝炎患者的一般资料

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	肝纤维化程度(例)		
			轻度	中度	重度(含早期肝硬化)
观察组($n=56$)	34/22	42.5 ± 2.6	25	22	9
对照组($n=56$)	32/24	42.9 ± 2.7	23	26	7
统计量值	$\chi^2 = 0.148$	$t = 0.799$		$\chi^2 = 0.667$	
P 值	0.701	0.426		0.132	

表2 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后的临床症状及体征（例）

组别	肝区痛		腹胀		肝肿大	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（ $n=56$ ）	54	6	55	3	50	14
对照组（ $n=56$ ）	53	17	56	13	51	27
χ^2 值	0.209	5.471	1.009	5.906	0.101	5.540
P 值	0.647	0.012	0.315	0.003	0.751	0.011

表3 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后血清肝纤维化指标（ $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$ ）

组别	LN		HA		P3P	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（ $n=56$ ）	355.2 \pm 98.9	115.9 \pm 42.4	166.5 \pm 76.5	104.2 \pm 43.1	339.2 \pm 92.6	119.8 \pm 46.0
对照组（ $n=56$ ）	345.8 \pm 98.9	205.2 \pm 105.9	159.6 \pm 102.2	134.2 \pm 98.9	328.2 \pm 89.6	176.3 \pm 98.4
t 值	0.50	5.86	0.40	2.08	0.64	3.89
P 值	0.57	0.01	0.62	0.04	0.39	0.04

表4 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后肝功能（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	ALT（U/L）		TBil（ $\mu\text{mol/L}$ ）		γ 球蛋白（g/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（ $n=56$ ）	256.5 \pm 86.5	68.8 \pm 23.1	67.2 \pm 34.9	32.3 \pm 21.4	26.5 \pm 5.6	20.5 \pm 4.6
对照组（ $n=56$ ）	269.6 \pm 99.2	125.6 \pm 46.2	72.6 \pm 36.1	44.6 \pm 23.4	26.6 \pm 5.6	24.3 \pm 5.7
t 值	0.74	8.23	0.81	2.90	0.09	3.88
P 值	0.37	< 0.001	0.28	0.04	0.91	0.04

表5 两组慢性乙型肝炎患者抗病毒效果 [例（%）]

组别	HBeAg阴转率	HBeAg血清学转换率	HBV DNA低于检测下限率
观察组（ $n=56$ ）	28（50.0）	25（44.6）	34（60.7）
对照组（ $n=56$ ）	15（26.8）	12（21.4）	21（37.5）
χ^2 值	6.380	6.821	6.038
P 值	0.012	0.009	0.014

3 讨论

肝纤维化是慢性肝炎向肝硬化发展的必经阶段，主要发生机制是肝细胞外基质的过度增生及异常沉积^[5]，肝纤维化是多种慢性肝病向肝硬化发展的共同病理过程^[6]。研究表明，血清层粘连蛋白和透明质酸酶等肝纤维化指标的变化与患者肝组织纤维化病理改变的一致性较好，是肝纤维化研究与治疗的可靠参考指标^[7]。在我国，肝硬化多由HBV或HCV感染引起，慢性炎症或肝功能损伤后继发的组织修复、细胞外基质合成增加及降解相对减少，导致其过量沉积，与窦内皮细胞筛孔消失引起的毛细血管化共同导致肝细胞功能障碍，引起小叶改建、假小叶及再生结节的产生，最终形成肝硬化。肝功

能损伤较重的区域发生纤维化的可能性较大，且炎症的严重程度与纤维化程度呈正相关，清除诱发肝功能损伤的因素是抑制肝纤维化发生及发展的重要措施。

肝硬化通常是在肝纤维化基础上进展，而肝纤维化过程是可逆的，肝星状细胞的活化与增殖是肝纤维化发生的中心环节，活化肝星状细胞的减少是肝纤维化逆转的重要标志之一^[8-10]。本研究表明，安络化纤丸联合 α -干扰素治疗的患者，其血清肝纤维化指标均显著优于单用 α -干扰素治疗的患者。安络化纤丸主要成分为地黄、天然牛黄、三七和水蛭等，其中水蛭、三七破血化瘀，牛黄凉血解毒，诸药联合应用可降低门脉高压，预防出血，提高患者免疫功能，抑制肝内

胶原纤维增生并促进其重吸收,可抑制肝纤维化,对肝损伤也有一定保护作用^[11-15];理论上 α -干扰素具有较好的免疫调节作用,可使特异性T细胞增殖,提高患者的抗病毒能力,与安络化纤丸联用效果更佳。

此外,有研究者采用计算机辅助数字成像对肝组织进行数字化成像,通过分析测量区域面积与完整组织的面积比,得到纤维化胶原含量。拉米夫定抗病毒治疗后,70%患者肝组织学得到显著改善,纤维化评分也有所下降,肝功能指标显著改善,表明抑制病毒复制可改善肝纤维化和肝脏炎症^[16-21],但单一抗病毒治疗并不能完全阻断肝纤维化,这也与本研究结果相符^[22,23]。

本研究也存在一些不足,如样本量相对较少,随访时间较短,未开展与其他医疗机构的协同性合作,在今后研究中应进一步完善从而获得更加精准及具有代表性的结论,以便对临床诊治提供相应数据^[24,25]。

综上所述,慢性乙型肝炎患者采用安络化纤丸联合 α -干扰素进行治疗可显著改善患者临床指征及肝功能,有效降低血清肝纤维化指标水平,有利于早期肝硬化逆转,值得临床推广。

参考文献

- [1] 孙亚滕,贾继东.慢性乙型肝炎抗病毒治疗后肝纤维化逆转的病理定性评估[J].临床肝胆病杂志,2017,33(7):1217-1218.
- [2] 张扬武,罗伟生,黄瑞,等.六味五灵片联合核苷(酸)类抗病毒药对慢性乙型肝炎肝纤维化的Meta分析[J].中华中医药学刊,2017,35(3):589-595.
- [3] 梁携儿,陈永鹏.肝纤维化评估在慢性乙型肝炎抗病毒治疗决策和疗效监测中的作用[J].临床肝胆病杂志,2016,32(11):2058-2061.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
- [5] 李玉宇,郜玉峰,马双双,等.恩替卡韦治疗谷丙转氨酶低于2倍正常值上限的慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J].安徽医药,2016,20(6):1189-1191.
- [6] 张伟娜,吴小红.瞬时肝弹性测定早期干预慢性乙型肝炎60例临床观察[J].中国现代药物应用,2016,10(10):158-159.
- [7] 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(2015年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [8] 占国清,李芳,李儒贵,等.非酒精性脂肪性肝病对慢性乙型肝炎肝纤维化及 α -干扰素抗病毒疗效的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(4):394-397.
- [9] 严丽波,唐红.慢性乙型肝炎诊治进展和展望[J].实用医院临床杂志,2016,13(2):5-9.
- [10] 丁茜,李振,刘滨,等.卡维地洛抑制血小板衍生因子BB诱导的人肝星状细胞活化和纤维化的作用机制[J].临床肝胆病杂志,2017,33(3):485-491.
- [11] 唐情容,何清,唐奇远,等.慢性乙型肝炎肝纤维化无创性诊断模型的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2015,31(8):1355-1359.
- [12] 胡晓云,刘智泓,孙剑.《2015年世界卫生组织慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南》解读:无创肝纤维化评估、抗病毒治疗策略和国家防治计划实施[J].临床肝胆病杂志,2015,31(6):829-832.
- [13] Tsai TY, Hung TH, Livneh H, et al. Chinese herbal medicine therapy and the risk of mortality for chronic hepatitis B patients with concurrent liver cirrhosis: a nationwide population-based cohort study[J]. Oncotarget, 2018,9(26):18214-18223.
- [14] Friedman A, Siewe N. Chronic hepatitis B virus and liver fibrosis: A mathematical model[J]. PLoS One, 2018,13(4):e0195037.
- [15] Calès P, Boursier J, Oberti F, et al. A single blood test adjusted for different liver fibrosis targets improves fibrosis staging and especially cirrhosis diagnosis[J]. Hepatol Commun, 2018,2(4):455-466.
- [16] 房荣,马小勇.肝爽颗粒联合恩替卡韦抗病毒治疗乙型肝炎硬化的临床效果[J].临床医学研究与实践,2018,3(3):117-118.
- [17] 柴霞.护理干预对乙型肝炎肝硬化患者院外遵医行为及再入院率的影响[J].基层医学论坛,2018,22(3):346-347.
- [18] 崔秀珍.恩替卡韦与复方鳖甲软肝片联合治疗乙肝后肝硬化患者的临床效果[J].临床医药文献杂志,2018,5(5):166-167.
- [19] 俞冲,李民,顾玉玲,等. APRI、FIB-4及Fibro Touch联合检测对乙型肝炎纤维化的早期预警价值[J].肝脏,2018,23(1):22-25.
- [20] 赵云,朱培福.恩替卡韦联合微生态制剂对乙型肝炎肝硬化患者肝功能、HBV-DNA和肝纤维化指标的影响[J].河北医药,2018,40(5):759-761.
- [21] 王海娟,黎莹莹,邓鑫,等.中西医结合治疗乙型肝炎肝硬化腹水研究概况[J].实用中医药杂志,2018,34(2):269-270.
- [22] 许丰.乙酰谷酰胺联合纳洛酮治疗乙型肝炎肝硬化肝性脑病的疗效及对NH₃、IL-6的影响[J].现代医院,2018,18(2):271-273.
- [23] 王春娥.熊去氧胆酸治疗慢性乙肝及肝硬化伴胆汁淤积的疗效观察[J].中国实用医药,2018,13(9):130-131.
- [24] 刘祖明,邹灿.乙型肝炎肝硬化患者FibroScan参数与血清炎症指标、胶原代谢指标及纤维化指标的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(5):597-600.
- [25] 吕建林,柳琳琳,黄瑞,等.复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎硬化的疗效及安全性观察[J].中成药,2018,40(4):1000-1005.

收稿日期:2018-05-16

文政伟,李秋兰,何均辉.慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗后肝纤维化动态变化的定性评估[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(1):77-80.