

· 临床 ·

六味五灵片治疗乙型肝炎肝纤维化 42 例

李广明*, 周凤蕊, 刘俊华, 凌宇, 陈敏
(河南省传染病医院肝病五科, 郑州 450061)

[摘要] **目的:**探讨六味五灵片治疗乙型肝炎肝纤维化的临床疗效及对单胺氧化酶(MAO)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的影响。**方法:**84 例患者随机按数字法分为观察组和对照组各 42 例。两组采用常规治疗(如维生素、保肝类药物),并口服恩替卡韦,0.5 mg/次,1 次/d,观察组加服六味五灵片,1.5 g/次,3 次/d。两组疗程均为 24 周。进行治疗前后肝功能、肝纤维化指标、MAO 及 TGF- β_1 检测,B 超检查肝脾。**结果:**治疗后观察组总有效率 90.5%,优于对照组的 61.9% ($P < 0.01$);治疗后观察组丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸氨基转氨酶(AST)及总胆红素(TBIL)水平较对照组低($P < 0.01$);观察组血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及Ⅳ型胶原(IV-C)水平均低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组血清 MAO, TGF- β_1 水平均明显下降,观察下降更为显著($P < 0.01$);治疗后观察组脾厚低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**六味五灵片能通过抑制乙型肝炎肝纤维化患者血清 MAO 和 TGF- β_1 表达来抑制肝星状细胞的活化,从而阻止肝纤维化的发展。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 六味五灵片; 单胺氧化酶; 转化生长因子- β_1

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0276-04

[doi] 10.11653/syfyj2013210276

Observation of 42 Cases of Therapeutic Effects of Liuwei Wuling Tablet in Treatment of Hepatitis B with Hepatic Fibrosis

LI Guang-ming*, ZHOU Feng-rui, LIU Jun-hua, LING Yu, CHEN Min

(The Fifth Liver Disease Department of Henan Province Infectious Disease Hospital, Zhengzhou 450061, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to study the clinical curative effect of Liuwei Wuling tablet in the treatment of liver fibrosis in hepatitis B and its influences on the determination of monoamine oxidase (MAO) and transforming growth factor β_1 (TGF- β_1). **Method:** Eighty-four cases of patients were randomly divided into observation group (42 cases) and control group (42 cases). Patients in both groups all took the conventional treatment (eg, vitamins, liver-protect drugs) and the entecavir by oral, 0.5 mg/time, 1 time/day. The patients in observation group took Liuwei Wuling tablet, 1.5 g/time, 3 times/day. The treatment course of two groups was 24 weeks. The liver function, liver fibrosis indexes, MAO and TGF- β_1 were tested before and after the treatment, examining liver and spleen by ultrasound B. **Result:** After the treatment, the total effective rate of observation group was 90.5%, Better than the control group 61.9% in the control group ($P < 0.01$). The level of Alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) and total bilirubin (TBIL) of observation group was lower than those of control group ($P < 0.01$). Also, the serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type III (PCⅢ) and collagen type IV (IV-C) level of observation group were lower than the control group ($P < 0.01$). The serum MAO and TGF- β_1 level of the two groups were obviously decreased and the decline in observed group was more significantly ($P < 0.01$). The spleen thickness of patients in observation group was lower than the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Liuwei Wuling tablet can inhibit the

[收稿日期] 20130612(158)

[基金项目] 郑州市卫生局科技项目(2010K213)

[通讯作者] *李广明,副主任医师,从事中西医结合肝病临床工作, Tel:13603715881, E-mail:lgm177@sina.com

expression of serum MAO and TGF- β_1 of the hepatitis B liver fibrosis patients, further to inhibit the activation of hepatic stellate cells, preventing the development of liver fibrosis. The clinical curative effect of Liuwei Wuling tablet is significant and worthy of promotion.

[Key words] chronic hepatitis B; liver fibrosis; Liuwei Wuling tablet; monoamine oxidase; transforming growth factor- β_1

我国是慢性乙型病毒性肝炎(CHB)多发区,据统计目前乙型肝炎病毒感染率约为 9.09%,其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万例^[1]。随着慢性乙型肝炎病程的迁延,肝纤维化将不断的进展,最终导致肝硬化甚至肝癌,严重影响患者的健康与生命^[2]。研究显示 CHB 发展为肝硬化的估计年发生率为 2.1%^[3]。肝纤维化及其终极阶段的肝硬化均是世界性的重大公共卫生难题,采取及时有效的抗肝纤维化是治疗慢性肝炎的重要措施,对改善患者生活质量和延长生存期有着重要的意义。对于乙型肝炎肝纤维化的治疗,目前尚无理想的药物,现代医学主要针对病因治疗^[4]。六味五灵片具有滋肾养肝、扶正祛邪、活血解毒功效,对肝损伤有防治作用,对乙型肝炎病毒具有一定的抑制作用^[5],本研究探讨了其对乙型肝炎肝纤维化的防治作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 84 例均来源于 2010 年 6 月 - 2012 年 12 月河南省传染病医院肝病科门诊或住院患者。随机按数字法分为对照组和观察组各 42 例。对照组男 26 例,女 16 例,年龄(47.5 ± 6.9)岁;CHB 病程(8.8 ± 4.7) d;观察组男 29 例,女 13 例,年龄(48.6 ± 7.7)岁;CHB 病程(9.5 ± 3.6) d。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.2 西医诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[6]及《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[4]制定:①有 CHB 病史;②临床表现可无特异性,可无症状,或有疲倦乏力、食欲不振、肝区不适或胀或痛、食欲不振、大便异常等表现;③血清肝纤维化标志物(HA, P-III-P 或 PC III, IV-C, IV-7S 或 IV-NC1, LN),以及 AST/ALT 比值、GGT, APRI 等异常升高;④超声检查发现肝包膜粗糙,回声增密、增粗、增强且分布不均匀,血管走向不清等,或见门脉内径增宽、脾脏增厚等;⑤肝组织病理学检查 肝组织苏木精-伊红、Masson 三色染色和(或)网状纤维染色,可见纤维组织不同程度的增生(S₁ ~ S₄)。

1.2.3 肝肾阴虚辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]主症:胁痛隐隐、腰膝酸软、两目

干涩,舌淡红、苔少或无,脉弦细。次症:肝掌、蜘蛛痣、手足心热,舌紫暗或有瘀点、苔薄黄,脉弦细涩或数。

1.3 纳入标准 ①符合 CHB 肝纤维化诊断标准;②符合中医辨证标准;③年龄 20 ~ 70 岁;④近 3 个月内未使用过未抗病毒治疗或使用抗纤维化的药物;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①肝硬化中晚期及肝癌患者;②合并心脑血管、肺、肾和造血系统等严重原发性疾病、其他恶性肿瘤及精神病患者;③长期饮酒史或其他慢性重型肝炎者;④患有严重的消化系统疾病而有典型临床症状(胃炎、消化性溃疡),无法坚持长期服药者。

1.5 治疗方法 两组均给予常规治疗,如维生素类、保肝类药物,并采用恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,批号 10753),0.5 mg/次,1 次/d,饭后 2 h 服用。观察组加用六味五灵片(山东世博金都药业有限公司,批号 102518)1.5 g/次,3 次/d,疗程 24 周。

1.6 观察指标 ①肝功能检测,包括丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB);②肝纤维化四项:血清透明质酸(HA),层粘连蛋白(LN),血清 III 型前胶原(PCIII),血清 IV 型胶原(IV-C);③单胺氧化酶(MAO)测定:采用化学比色法,试剂由上海远大生物提供,批号 0027;④转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)测定,采用 ELISA 法进行测定,试剂由深圳晶美生物公司提供,批号 11025;⑤B 超检查:以回声,门脉宽度,血管走行,肝包膜平整与否,脾脏厚度等为主要观察指标。

1.7 疗效标准^[8] 显效:症状和体征明显改善,ALT,AST,肝纤维化指标恢复正常;有效:症状和体征明显好转,ALT,AST,肝纤维化指标下降 50% 以上;无效:未达到有效指标或恶化者。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 两组治疗后的疗效比较 治疗后观察组总有效率 90.5%，对照组为 61.9%，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 1。

表 1 两组治疗后的疗效比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	11	15	16	61.9
观察	18	20	4	90.5 ¹⁾

注：与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

表 2 两组治疗前后肝功变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBil/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ALB/g·L ⁻¹	GLB/g·L ⁻¹
对照	治疗前	127.5 ± 23.5	115.3 ± 21.7	42.4 ± 8.9	31.8 ± 3.7	27.9 ± 4.1
	治疗后	42.1 ± 11.8 ¹⁾	40.4 ± 10.8 ¹⁾	21.7 ± 5.5 ¹⁾	33.9 ± 4.2	30.5 ± 4.8
观察	治疗前	129.8 ± 25.4	109.5 ± 20.6	41.6 ± 8.7	32.1 ± 3.8	28.3 ± 4.2
	治疗后	29.7 ± 9.7 ^{1,2)}	25.2 ± 7.9 ^{1,2)}	15.4 ± 4.8 ^{1,2)}	34.6 ± 4.4	31.3 ± 4.7

注：与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3, 4 同)。

表 3 两组治疗前后肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	时间	HA	LN	PCⅢ	IV-C
治疗	治疗前	234.5 ± 81.8	89.7 ± 15.6	160.5 ± 31.8	185.6 ± 30.3
	治疗后	126.5 ± 47.2 ¹⁾	55.3 ± 10.3 ¹⁾	124.8 ± 22.6 ¹⁾	120.3 ± 21.4 ¹⁾
观察	治疗前	229.3 ± 78.9	87.4 ± 12.8	152.3 ± 28.7	184.3 ± 28.7
	治疗后	75.2 ± 36.7 ^{1,2)}	30.6 ± 8.9 ^{1,2)}	99.3 ± 20.4 ^{1,2)}	95.9 ± 17.5 ^{1,2)}

观察组下降更为显著 ($P < 0.01$)，见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 MAO, TGF- β_1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	时间	MAO/U·L ⁻¹	TGF- β_1 /pg·mL ⁻¹
对照	治疗前	34.7 ± 6.75	1 638 ± 357
	治疗后	22.3 ± 4.49 ¹⁾	1 205 ± 177 ¹⁾
观察	治疗前	35.1 ± 7.08	1 647 ± 368
	治疗后	15.6 ± 3.58 ^{1,2)}	1 022 ± 149 ^{1,2)}

2.5 两组治疗前后 B 超检查结果比较 两组治疗后肝脏回声和门静脉内径较治疗前略有减少，但差异无统计学意义。治疗后观察组脾厚低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 两组治疗前后 B 超检查结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	时间	肝脏回声/分	门静脉内径/mm	脾厚/mm
对照	治疗前	4.27 ± 0.84	13.17 ± 1.14	42.9 ± 7.15
	治疗后	4.04 ± 0.76	12.12 ± 1.13	40.2 ± 4.26
观察	治疗前	4.16 ± 6.75	13.45 ± 1.26	42.7 ± 7.36
	治疗后	3.95 ± 0.72	12.05 ± 0.96	38.1 ± 3.49 ¹⁾

2.2 两组治疗前后肝功变化情况比较 治疗后两组 ALT, AST 及 TBil 均较治疗前下降，观察组低于对照组 ($P < 0.01$)；两组 ALB 和 GLB 变化不明显，见表 2。

2.3 两组治疗前后血清肝纤维化指标的变化 治疗后两组 HA, LN, PCⅢ 及 IV-C 均较治疗前降低，治疗后观察组低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 MAO 和 TGF- β_1 变化比较 治疗后两组血清 MAO, TGF- β_1 水平均明显下降，

3 讨论

肝纤维化是肝细胞发生坏死或炎症时，肝内纤维结缔组织增生过多而降解减少的病理过程。肝纤维化是发展至肝硬化的必经阶段，是不可缺少的环节，是各种慢性肝病的共同病理学基础^[2]。肝脏细胞具有强大的再生能力，肝纤维化是可逆的^[9]，因此防治肝纤维化有重要的临床意义。现代医学对于乙肝肝纤维化的治疗主要从两个方面着手：一是抗乙肝病毒治疗，如采用恩替卡韦、拉米夫定、干扰素等；二是治疗肝纤维化本身，如抑制肝星状细胞 (HSC) 激活、减少胶原增生、加速胶原降解等，但整体治疗效果仍不满意，目前临床仍缺少有效的抗病毒和抗肝纤维化药物。

肝纤维化是现代病理形态学概念，根据症状可归属于“胁痛”、“癥瘕”、“积聚”等范畴。《张氏医通·积聚》云：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之”。《丹溪心法要诀》说：“积者，有形之邪，或食、或痰、或血，积滞成块”。可见虚为发病的根本原因和始动因素，瘀和痰 (浊) 是病理基础，湿、毒是致病

和加重病情的重要因素^[10],其病位在肝,与脾肾关系密切。CHB 病程日久导致人体正气逐渐被消耗,肝体属阴,久病渐耗伤肝阴、“久病及肾”,且“乙癸同源”,最终导致肝肾气阴两虚。

大量的临床实践和实验研究表明,中药通过多途径、多层次、多靶点的作用,能够延缓、遏制肝纤维化甚至肝硬化这一复杂进程,其机制包括抗肝损伤、抑制细胞外基质(ECM)合成、促进 ECM 降解等^[11]。中药抗肝纤维化正成为目前防治本病研究的热点。

六味五灵片由女贞子、五味子、连翘、莪术、苜蓿菜、灵芝孢子粉 6 味药物组成,方中女贞子滋补肝肾,五味子滋肾、生津,灵芝孢子粉补中焦之气,苜蓿菜、连翘清热解毒,莪术活血散积。共奏滋肾养肝、解毒活血之功。研究表明六味五灵片具有降酶保肝、修复肝细胞,调节机体免疫,抑制病毒复制等功能^[12-13];药理研究显示六味五灵片对四氯化碳所致大鼠肝纤维化具有保护作用^[14]。本组资料显示,与单纯西药对照组比较,六味五灵片能明显降低血清 ALT、AST 及 TBil,表明本品能改善肝纤维化患者肝功能;观察组血清 HA, LN, PCⅢ 及 IV-C 肝纤维化指标的改善优于对照组,观察组治疗后采用 B 超测量的脾厚低于对照组,总有效率达 90.5%,优于单纯西医治疗,以上结果均显示了六味五灵片对乙型肝炎肝纤维化较好的临床疗效。

MAO 是催化单胺氧化脱氨反应的酶,是临床较早用于肝纤维化诊断的项目,其总量的增加与肝纤维化的程度成正相关^[15]。HSC 的活化及增殖是肝纤维化发生的中心环节,多种细胞因子对 HSC 的活化进行调节,其中 TGF- β_1 是一种很强致纤维化作用的细胞因子,能促使 HSC 活化、增殖,向肌成纤维细胞转化,又能促进 ECM 合成,抑制 ECM 的降解,从而促进肝纤维化发展^[16],可用于肝纤维化程度和肝脏受损程度的判断。本组资料显示六味五灵片能降低血清 MAO 和 TGF- β_1 水平,从而减少 ECM 的合成,阻断肝纤维化的发展,这可能是其重要的作用机制。

综上,六味五灵片具有抗乙型肝炎病毒功能,保护肝功能,能阻止乙型肝炎肝纤维化的发展,临床疗效显著,其作用机制与其降低血清 MAO 和 TGF- β_1 水平有关。

[参考文献]

- [1] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122:3.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2005:1983.
- [3] Liaw Y F, Tai D I, Chu C M, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study[J]. Hepatology, 1988, 8:493.
- [4] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2010, 2(4):54.
- [5] 辛绍杰, 韩晋, 丁晋彪, 等. 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(1):7.
- [6] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 肝脏, 2011, 16(1):2.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:143.
- [8] 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4):277.
- [9] 钱绍诚. 肝纤维化(肝硬化)的可逆转[J]. 中华消化杂志, 1995, 15(5):251.
- [10] 刘平, 慕永平, 刘成海. 中医药治疗慢性肝病的临床与基础研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(5):451.
- [11] 张媛辉, 刘俊田. 中药抗肝纤维化作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(6):66.
- [12] 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(3):178.
- [13] 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]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2011, 3(1):12.
- [14] 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(6):872.
- [15] 蒋永芳, 旷晖峰. 慢性乙型病毒性肝炎患者血清 HBV DNA 水平和谷丙转氨酶与肝组织病理的关系[J]. 重庆医科大学学报, 2005, 30(4):578.
- [16] Hosui A, Kimura A, Yamaji D, et al. Loss of STAT5 causes liver fibrosis and cancer development through increased TGF- β and STAT3 activation [J]. J Exp Med, 2009, 206(4):819.

[责任编辑 蔡仲德]