

复方鳖甲软肝片对乙肝肝硬化患者 PD/PVa 比值、 Fibroscan 和 eGFR 的影响*

程贤文¹, 粮慧芳², 黄灵跃¹, 曾如雪¹, 傅燕燕¹, 倪伟¹, 施维群^{1△}

(1. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005; 2. 南华大学, 湖南 衡阳 421000)

摘要: **目的** 观察复方鳖甲软肝片对拉米夫定(贺普丁)联合阿德福韦酯(贺维力)治疗的慢乙型肝炎肝硬化门脉高压患者的临床疗效和安全性。**方法** 选 94 例乙型肝炎肝硬化门脉高压患者, 随机分为观察组 48 例和对照组 46 例, 观察组给予贺维力联合贺普丁(简称双贺)及复方鳖甲软肝片治疗, 对照组予“双贺”联合抗病毒治疗。疗程各 12 个月, 观察门静脉主干直径(PD)与门脉血流平均速度(PVa)的比值、肝脏 Fibroscan(LSM)、FIB4 指数、肾小球率过滤(eGFR)、尿蛋白四项、HBVDNA 载量、child-pugh 量化评分(CTP 评分)。**结果** 治疗 12 月后比较, 观察组 CTP 评分及 HBADNA 载量与对照组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 观察组 PD/PVa 比值与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); LSM 及 FIB4 改善, 观察组较对照组差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组 eGFR 较对照组改善明显($P<0.05$), 尿蛋白 4 项观察组较对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 复方鳖甲软肝片对“双贺”治疗的乙型肝炎肝硬化患者通过抗肝纤维化、加快门脉平均血流速度、降低门脉直径等作用改善门静脉血流动力学, 同时对患者肾功能有改善作用, 临床运用安全性良好, 但对肝硬化门脉高压患者的 child-pugh 评分及病毒载量无显著影响。

关键词: 复方鳖甲软肝片; 门脉高压; 乙型肝炎肝硬化; 抗病毒; 肝纤维化

中图分类号: R256.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)05-0074-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.05.019

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界流行, 全球有 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者^[1], 每年约 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化、肝癌(HCC)^[2]。由于 HBV 难以被彻底清除, 慢性乙型肝炎有反复的炎症活动及肝细胞坏死, 有不同程度的肝纤维化, 纤维化会进一步发展为肝硬化, 其后果是门脉高压和肝功能衰竭, 从临床观察发现门静脉循环中门脉直径越宽、门脉血流平均速度越慢其压力就越高。文献报道复方鳖甲软肝片有抗肝纤维化等作用^[3], 但其对 FIB4、LSM 值、PD/PVa 比值及肾功能影响的研究鲜有报道, 笔者就此方面的临床疗效及结果报道如下。

1 研究方法

1.1 病人来源

收集自 2012 年 1 月至 2014 年 10 月间, 在浙江省新华医院肝病科门诊及病房诊疗的患者。

1.2 诊断标准

入组标准参照中华医学会肝病学分会 2010 年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中乙型肝炎肝硬化诊断标准。

1.3 纳入标准

选择上述符合慢乙型肝炎肝硬化的诊断标准, 并满足: ①CT 诊断为门静脉高压的患者; ②ALT $\leq$ 2 倍正常值上限, HBVDNA $>10^2$ copies/mL 者; ③年龄 18~65 岁, 性别不限; ④能够接受复方鳖甲软肝片, 签订知情同意书者。

1.4 排除标准

①合并(或有)其他肝炎病毒感染(HAV、HCV、HDV、HEV); ②自身免疫性肝病, 酒精性、非酒精性脂肪性肝炎后肝硬化者; ③并发症有腹膜炎、肝肾综合征、肝肺综合征、肝癌者; 下腔静脉或腔静脉血栓形成, 或对所用中药成分过敏者; ④孕妇、哺乳期

* 基金项目: 中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金(Xjs001); 浙江省中医药管理局项目(2016ZB005)

收稿日期: 2016-08-15

作者简介: 程贤文(1988-), 男, 陕西镇安人, 在读硕士研究生, 研究方向: 感染性疾病的中西医结合治疗。

△通信作者: 施维群, E-mail: 13018900041@126.com

及未采取避孕措施的。

1.5 研究方案

(1)病人分组:筛选符合上述纳入标准的肝硬化门脉高压者 94 例,采用随机数字表法分为观察组 48 例和对照组 46 例,两组基线性别、年龄、样本数、AST、ALT、血肌酐、CTP 评分比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。

(2)治疗方法:观察组给予“双贺”联合及复方鳖甲软肝片治疗,对照组“双贺”联合抗病毒治疗(抗病毒治疗非初治患者,部分入组者突破了 180L 基因位点)。复方鳖甲软肝片 4 粒次,3 次/d(内蒙古福瑞中蒙药科技有限公司生产,国药准字:Z19991011)。拉米夫定片(贺普丁),100mg,每日 1 次,口服(葛兰素生产,国药准字 H20030581);阿德福韦酯(贺维力),10mg,每日 1 次,口服(葛兰素生产,国药准字 H20100019)。其他综合治疗包括门诊或住院期间的降酶、退黄、利尿、输血、补充白蛋白及营养支持治疗等方案均一致。

(3)检测与监测:检测每位患者治疗前和治疗后第 6、12 月时的 Fibroscan、腹部 B 超、肝功能、血常规、HBVDNA、肾功能。计算出 FIB4 指数, $FIB4 = (\text{年龄} \times \text{AST}) \div (\text{血小板} \times \text{ALT 的平方根})$ 计算得出。观察并记录药物的不良反应。患者在治疗中监测肾功能,计算 $eGFR = 175 \times \text{血肌酐} - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179 \times \text{性别}$ (男性=1,女性=0.79),若 eGFR 降低至 60 以下,用替比夫定替换阿德福韦酯。

(4)检测方法:肝功能及血常规检测采用全自动生化分析仪及配套试剂(编号 E1003);应用荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA 载量及 HBsAg 含量;肝脏硬度测定值(SLM)采用 Fibroscan 测定;PVa、PD 由腹部 B 超检测得出。

(5)数据处理:采用 SPSS17.0 统计软件进行数据统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料的比较采用 t 检验;计数资料采用卡方检验; $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线期及治疗 6 月、12 月后外周血 HBVDNA 载量的比较

与基线期比较,两组患者治疗 6 月、12 月后外周血 HBVDNA 载量均显著降低($P<0.05$);与对照组基线期、治疗 6 月、12 月后比较,两组外周血 HBVDNA 载量,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组基线期及治疗 6 月、12 月后外周血 HBVDNA 载量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HBVDNA/(IU·mL ⁻¹)		
		基线期	6 月	12 月
观察组	48	1721±2835	789±1473*	223±290*
对照组	46	1810±2877	1032±1726*	319±248*
P 值		0.88	0.46	0.08
t 值		-0.15	0.74	1.72

注:与组内基线期比较,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗 0 月(基线期)、6 月、12 月后 FIB4、LSM 值比较

与基线期比较,观察组治疗 12 月后 FIB4(肝纤维化指数)、LSM(肝脏 Fibroscan 值)值均显著降低($P<0.05$),观察组治疗 6 月后以及对照组治疗 6、12 月后 FIB4、LSM 值差异均无统计学意义($P>0.05$)。组间比较,治疗 12 月后两组 LSM、FIB4 值比较,观察组均优于与对照组($P<0.05$),基线期及治疗 6 月后两组 LSM、FIB4 值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗第 0、6、12 月 FIB4 指数,LSM 值比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间/月	观察组 (n=48)	对照组 (n=46)	P 值	t 值
FIB4	0	1.56±0.75	1.57±0.79	0.53	-6.75
	6	1.44±0.51	1.61±0.80	0.34	-5.9
	12	1.05±0.48 [△]	1.63±0.64	0.001	0.16
LSM	0	23.37±4.09	22.75±3.65	0.44	0.78
	6	22.73±3.73	22.47±3.55	0.72	0.98
	12	19.16±3.96 [△]	21.04±3.24	0.014	-2.49

注:与对照组同期比较,[△] $P<0.05$;与组内基线期比较,* $P<0.05$

2.3 两组患者基线期、治疗 6 月、12 月后 PVa/PD 比值比较

与基线期比较,两组治疗 6 月、12 月后 PVa/PD 比值(门静脉主干直径与门脉血流平均速度的比值)均显著下降($P<0.05$);与对照组同期治疗后比较,观察组 PVa/PD 比值均下降更显著($P<0.001$),两组基线比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 eGFR (mL·min⁻¹·1.73m⁻²) 比较

与治疗前比较,观察组治疗后 eGFR(肾小球滤过率)升高,差异无统计学意义($P>0.05$),对照组治

表 3 两组患者治疗第 6、12 月 PD/PVa 比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PD/PVa 比值		
		基线期	6 月	12 月
观察组	48	1.22±0.33	0.67±0.17 [△]	0.63±0.16 [△]
对照组	46	1.26±0.30	0.90±0.20	0.86±0.27
P 值		0.43	0.001	0.001
t 值		-0.78	-5.8	-5.24

注:与对照组同期比较,[△]P<0.05;与组内基线期比较,^{*}P<0.05

疗后 eGFR 恶化,差异无统计学意义(P>0.05);与对照组比较,治疗后观察组 eGFR 明显改善,(P<0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 eGFR 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	
		治疗前	治疗后
观察组	48	90.4±17.02	92.45±20.16 [△]
对照组	46	88.76±17.43	83.93±17.36
P 值		0.72	0.03
t 值		0.36	2.19

注:与对照组比较,[△]P<0.05

2.5 两组患者治疗前后尿蛋白四项比较

与治疗前比较,观察组治疗后 IGU、A1M 值均显著降低(P<0.05),MA、TRU 值差异无统计学意义(P>0.05);与治疗前比较,对照组治疗后 MA(尿微量白蛋白)、IGU(尿转铁蛋白)、A1M(尿 α1 微球蛋白)、TRU(尿免疫球蛋白)差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后组间比较,IGU、A1M、TRU,观察组优于对照组(P<0.05);两组 MA 比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后尿蛋白 4 项比较($\bar{x} \pm s$)

指标/(mg·L ⁻¹)	间时	观察组(48)	对照组(46)
MA	治疗前	18.25±6.96	18.60±6.24
	治疗后	16.33±4.95	17.68±5.05
TRU	治疗前	1.60±1.17	1.64±0.93
	治疗后	1.33±0.75 [△]	1.68±0.92
IGU	治疗前	7.90±4.74	7.75±4.04
	治疗后	5.71±3.46 [△]	7.65±3.38
A1M	治疗前	11.17±5.07	11.20±4.28
	治疗后	7.14±5.78 [△]	10.44±4.37

注:与对照组同期比较,[△]P<0.05;与组内治疗前比较,^{*}P<0.05

2.6 CTP 评分、eGFR 说明

治疗后,治疗组与对照组 CTP 评分组间比较,差异无统计学意义(P>0.05,观察组 10.34±1.78;对照组 9.27±1.22)。两组 eGFR 在 60-89 (mL·min⁻¹·1.73m⁻²)范围的构成比,观察组:12/48、对照组:20/46;基线期,观察组:17/48、对照组:16/46,治疗后两组比较,差异有统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

祖国医学对肝硬化的认识和诊疗具有丰富的经验,“积聚”、“鼓胀”、“血证”等疾病多归属于肝硬化范畴,正虚血瘀是整个疾病发生发展的核心病机。复方鳖甲软肝片由鳖甲、三七、赤芍、当归、黄芪、冬虫夏草、党参、连翘等 11 种中药组成,具有扶正培元,活血化瘀、软坚散结等功效,是首个我国批准用于肝纤维化治疗的中成药之一^[4-5]。

肝硬化患者若门静脉直径超过 13mm 其门脉压力就会超过正常上限值引起肝功能异常、消化道症状等,超过 15mm 就会导致食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水、脾大、脾亢、肝性脑病、肝肾综合征等失代偿期并发症^[6]。门静脉血流动力学,受肝窦变狭窄、血流受阻、肝内阻力增加、肝内血管紊乱、肝纤维化等因素的影响,包括门静脉直径、门静脉平均流速等参数,可以准确的反应门静脉的压力、肝硬化程度预后及疗效判定。

肝硬化患者由于严重的门静脉压力,内脏高动力循环使体循环血流量减少,肝功能减退导致前列腺素、内毒素、一氧化氮、心房利钠肽和降钙素基因相关肽等灭活受阻,引起体循环血管床扩张,肾脏血流量灌注不足,肾小球毛细血管上皮细胞、内皮细胞、基底膜细胞及肾小管上皮细胞损害,打乱滤过平衡。近年发现,长期服用阿德福韦酯的患者血肌酐升高超过 0.5mg/dL 达 3%^[7],引起肾功能损害。这些因素都会导致肾小球滤过率、微量尿蛋白、尿转铁蛋白、尿 α1 微球蛋白;尿免疫球蛋白等异常。

本研究纳入符合乙肝肝硬化门脉高压标准者 94 例,观察组 48 例给予贺维力及贺普丁联合复方鳖甲软肝片治疗,对照组 46 例单用抗病毒治疗,治疗 12 个月后发现:其一,两组 HBVDMA 载量治疗后较治疗前均显著降低,但治疗后组间比较无差异,联合治疗并不优于单用抗病毒药降低肝硬化失代偿期的病毒载量,但是多项研究显示复方鳖甲软肝片对于慢乙肝的治疗具有促进抗病毒治疗

作用^[8-10],其对肝硬化患者无叠加抗病毒作用可能是由于大多数患者处于免疫低复制期^[11-13]。其二,复方鳖甲软肝片联合抗病毒药较单用抗病毒药更改善患者肝脏 SLM 值和 FIB4 值,复方鳖甲软肝片更能改善患者肝纤维化程度,多项研究显示 FIB4 及 LSM 对肝纤维化的诊断、治疗的判断,肝硬化的诊断和治疗后评估有较好的临床意义,相比肝穿刺活检而言更加重视无创性诊断在临床的推广和应用^[14-16]。其三,观察组较对照组 PD/PV_a 比值降低更显著,鳖甲软肝片在加快门脉平均血流速度、降低门脉直径复方显示出较好的临床作用,复方鳖甲软肝片可以从降低门静脉压力来改善患者的门脉血流动力学。但肝硬化门脉高压患者临床多采用综合治疗,故两组患者治疗后 Child-pugh 量化评分无显著差异,且相关研究发现肝硬化中医症候分型与肝组织学有一定的相关性^[17]。其四,观察两组患者 eGFR 及尿蛋白四项变化,从侧面也显示出尿蛋白 4 项对乙肝肝硬化患者能较早的反应肾功能变化,也许较肾小球率过滤更敏感,虽然两组患者肾功能均有异常,但复方鳖甲软肝片在改善 IGU、 $\alpha 1M$ 及 eGFR 有一定作用,两组 eGFR 构成比中在 60-89 ($mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73m^{-2}$) 范围内,两组治疗后构成比(12/48 VS 20/46)与基线构成比(17/48 VS 16/46)比较,差异有统计学意义。与对照组相比,临床运用副作用少,有益于慢乙肝肝硬化门脉高压患者的临床治疗。

参考文献:

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 cause of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380 (9859): 2095-2128.
- [3] 焦念勇, 张涵健. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎后肝硬化疗效及安全性 [J]. Chinese Hepatology, 2015, 20(5): 396-398.
- [4] 夏晖, 张宁, 周双男, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化研究进展[J]. Herald of Medicine, 2013, 32(4): 500-502.
- [5] 周光德, 李文淑, 赵景民, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的临床病理研究 [J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(7): 563-564.
- [6] 葛钧波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 419-428.
- [7] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2008, 48(3): 750-758.
- [8] 王喜梅. 复方鳖甲软肝片联合西药治疗慢性乙型肝炎 150 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 856-858.
- [9] 王晓彬, 范晓萍. 替诺福韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(14): 100-102.
- [10] 付菊平. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(16): 144-146.
- [11] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment [J]. Liver Int, 2009, 29(S): 100-107.
- [12] Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B [J]. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Hepatology. 2010; 52(4): 1232-1241.
- [13] 梁志清, 吴建林, 吴继周, 等. 慢性 HBV 感染不同临床类型机体免疫对 HBsAg 和 HBV DNA 水平的影响. [J]. 江苏医药, 2010, 36(17): 1994-1995.
- [14] 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]. 中华肝脏病杂志, 2015, 10(1): 12-14.
- [15] 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 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [16] 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]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(4): 408-414.
- [17] 杨将领, 张斌. 92 例 ALT 持续正常的慢性乙型肝炎患者肝组织病理 HBV-DNA 水平与中医证型相关性分析[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(6): 48-50.

(编辑:徐建平)

(英文摘要见第 89 页)

- (24):2769-2771.
- [14] 付晓伶,张彦博,周荣耀,等. 健脾清肠法改善化疗致结直肠癌患者肠屏障功能障碍的临床观察[J]. 云南中医学院学报,2014,37(3):51-56.
- [15] 沈云辉, 陈长勋. 中药有效组分促粒系造血及升高白细胞的作用的研究[J]. 中成药,2005,27(4):462-464.
- [16] 王东晓,陈孟莉,任浩洋,等. 鸡血藤活性成份对造血祖细胞增殖的调控作用[J]. 中国药物应用与监测,2002,17(2):13-16.
- (编辑:岳胜难)

Doctor LI Min's Experience in the Treatment of Post-operation Colonic Cancer from the Spleen and Kidney

TONG Xin, XU Chuan, YU Xiaowei, FANG Meihua, LI Min
(Department of Oncology, Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800)

ABSTRACT: Doctor LI Min emphasized that the weakness of Spleen and Kidney was the key for post-operation colonic cancer. When treating the patient of post-operation colonic cancer, she centered around the nature that fundamental deficiency caused excess syndrome, and often used the herb to invigorate spleen and kidney, and assisted with eliminating dampness, absorbing clots, clearing heat, promoting qi.

KEY WORDS: famous doctors' experience; post-operation colonic cancer; pharmacological prevention therapy of TCM

(原文见第 74 页)

Effect of Fufang Biejia Ruangan Tablets on PD/PVa Fibroscan and eGFR in Treatment of Patients with Chronic Hepatitis B Cirrhosis

CHENG Xianwen¹, LANG Huifang², HUANG Linyue¹, ZENG Ruxue¹, FU Yanyan¹, NI Wei¹, SHI Weiqun¹
(The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China;
2. Nanhua University, Hengyang 421000, China)

ABSTRACT: Objective To observe the clinical effect and Security of Fufang Biejia Ruangan pills Lamivudine and Adefovir on portal hypertension in patients with liver cirrhosis. **Methods** The 94 patients with liver cirrhosis portal hypertension, were randomly divided into two groups: the observational group with 35 cases oroling Fufang Biejia Ruangan tablets, Lamivudine and Adefovir, and the control group 33 oroling only antiviral drugs. And the treatment lasted 12 monthes. The message of HBVDNA, PD, PVa, ALT, AST, PLT, LSM, CTP, Serum creatinine and Four urinary protein signs were recorded at baseline, 6th month, 12th month. **Results** Observational group was statistically significant than the control group in PD/PVa, FIB4, LSM, eGFR, IGU and $\alpha 1\text{MI}$ ($P < 0.05$). But, in other hands, for example HBVDNA, CTP, TRU and MA, two groups was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Fufang Biejia Ruangan tablets, being security, can improve Portal hemody namics by lightening Liver Fibrosis, reducing the diameter of portal vein, increasing Portal vein mean velocity, and can protecting the renal function.

KEY WORDS: Fufang Biejia Ruangan tablets; portal hypertension; hepatitis B Cirrhosis; antiviral; Liver fibrosis.