

# 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究

林扬<sup>1</sup>, 林翠英<sup>1</sup>, 王艳娇<sup>1</sup>, 吕萍<sup>1</sup>, 赵壮志<sup>1</sup>, 刘旭东<sup>2</sup>

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011

**【摘要】目的:** 观察扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。**方法:** 选取慢性乙型肝炎肝纤维化患者 60 例, 按治疗方法分为对照组和观察组各 30 例。对照组给予恩替卡韦分散片治疗, 观察组在对照组基础上加用扶正化瘀胶囊治疗。比较 2 组治疗 6 个月后的临床疗效及肝功能、肝纤维化四项、肝脏硬度、中医证候积分以及不良反应发生率。**结果:** 治疗 6 个月后, 总有效率观察组为 93.3%, 对照组为 73.3%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBil) 水平较治疗前降低, 且观察组 ALT、AST、TBil 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN)、Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C) 水平较治疗前降低, 且观察组 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组肝脏硬度值 (LSM)、中医证候积分较治疗前降低, 且观察组 LSM、中医证候积分低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效较好, 能够改善肝功能, 减轻肝纤维化程度。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎肝纤维化; 扶正化瘀胶囊; 恩替卡韦分散片; 肝功能; 肝脏硬度; 中医证候积分

**【中图分类号】** R512.62 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2021) 06-0051-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2021.06.012

## Clinical Study on Fuzheng Huayu Capsules Combined with Entecavir Dispersible Tablets for Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B

LIN Yang, LIN Cuiying, WANG Yanjiao, LYU Ping, ZHAO Zhuangzhi, LIU Xudong

**Abstract: Objective:** To observe the clinical effect of Fuzheng Huayu capsules combined with entecavir dispersible tablets for liver fibrosis in chronic hepatitis B. **Methods:** A total of 60 cases of patients with liver fibrosis in chronic hepatitis B were selected and divided into the control group and the observation group according to the remedy, 30 cases in each group. The control group was treated with entecavir dispersible tablets, and the observation group was additionally treated with Fuzheng Huayu capsules based on the treatment of the control group. After six-month treatment, the clinical effect, liver function, four parameters of liver fibrosis, liver stiffness, Chinese medicine syndrome scores and incidence of adverse reactions in the two groups were compared. **Results:** After six-month treatment, the total effective rate was 93.3% in the observation group, higher than that of 73.3% in the control group, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the levels in the observation group were lower than those in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type III (PC III) and type IV collagen (IV-C) in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the levels in the observation group were lower than those in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, liver stiffness measure (LSM) and Chinese medicine syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, the LSM and Chinese medicine syndrome scores in the observation group were lower than that in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Fuzheng Huayu capsules combined with entecavir dispersible tablets has good clinical effect in treating liver fibrosis in chronic hepatitis B, which can improve the liver function and relieve liver fibrosis.

**【收稿日期】** 2019-10-29

**【修回日期】** 2020-12-09

**【基金项目】** 广西一流学科建设项目重点课题 (2018XK084)

**【作者简介】** 林扬 (1992-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 312161235@qq.com.

**【通信作者】** 刘旭东 (1976-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: 453000198@qq.com.

**Keywords:** Liver fibrosis in chronic hepatitis B; Fuzheng Huayu capsules; Entecavir dispersible tablets; Liver function; Liver stiffness; Chinese medicine syndrome scores

慢性乙型肝炎(CHB)被定义为慢性坏死性炎症性疾病,肝纤维化是细胞外基质(ECM)蛋白过度积累导致病理胶原沉积的动态过程。肝纤维化的整个过程经历了几个阶段,最初由于炎症引起免疫细胞分泌细胞因子,经过长时间细胞因子、生长因子反复刺激,促血管生成作用的金属蛋白酶的表达不断增加,最终导致蛋白过度沉积,继而演变为肝纤维化<sup>[1-2]</sup>。乙肝肝硬化晚期,肝脏纤维化含量大约是正常肝脏的6倍<sup>[3]</sup>。肝纤维化是慢性乙型肝炎病毒感染过程中的一个中间阶段,如不早期治疗,可发展为肝硬化,最终发展为肝癌。目前对于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗主要采用抗肝炎病毒药物,然而单纯采用抗病毒治疗对于延迟肝纤维化的进程效果有限<sup>[4]</sup>。大量关于中医药在肝纤维化治疗方面的研究显示,中医药抗纤维化具有“多重效果、多个环节、多个靶点”的特点<sup>[5]</sup>,临床治疗上采用抗病毒西药联合抗纤维化中药的中西医结合策略,两者优势互补进而逆转肝纤维化进展。本研究观察扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床疗效,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 参考《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》<sup>[6]</sup>中慢性乙型肝炎肝纤维化诊断标准:①急性乙型肝炎病毒感染超过6个月,HbsAg仍检测为阳性或发现HBsAg阳性已超过6个月;②持续出现HBsAg阳性,具体时间不清楚,而抗-HBc-IgM阴性;③患者出现肝病面容、肝掌、蜘蛛痣和肝、脾肿大等慢性肝病的体征;④血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)反复或持续升高,血浆白蛋白降低和(或)球蛋白升高,或胆红素升高;⑤血清HBeAg阳性,并排除其他导致ALT升高的原因;⑥肝脏病理检测显示为慢性病毒性肝炎的特点。

**1.2 纳入标准** ①符合诊断标准;②告知受试者研究目的并签署知情同意书;③均可耐受本研究药物且无相关药物禁忌证、过敏史;④试验前6个月内受试者均未采用其他相关抗病毒及免疫调节药物的治疗;⑤未患精神疾病。

**1.3 排除标准** ①不符合诊断标准者;②患有可造成肝损伤的其他脏器疾病;③在治疗期间因个人原因退出试验。

**1.4 一般资料** 回顾性收集广西中医药大学附属瑞康医院2017年1月—2018年6月期间收治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者60例,按治疗方法分为对照组和观察组各30例。观察组男17例,女13例;年龄30~63岁,平均(42.9±4.4)岁;病程4~16年,平均(9.2±2.1)年。对照组男16例,女14例;年龄28~62岁,平均(41.5±10.6)岁;病程5~15年,平均(11.9±7.2)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字H20100019)口服,每天1次,每次1片,治疗6个月。

**2.2 观察组** 在对照组基础上加用扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限责任公司,国药准字Z20020074,扶正化瘀胶囊的主要成分:发酵虫草菌粉、丹参、松花粉、制五味子、绞股蓝等,每粒0.3g)口服,每天3次,每次3粒,治疗6个月。

2组患者在治疗期间均未使用甘草酸类或其他降酶类护肝药。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①肝功能:采用全自动生化分析仪检测血清总胆红素(TBil)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALT水平。②肝脏硬度值(LSM):采用Fibrotouch C型检测仪(中国无锡海斯凯尔公司)进行检测。③肝纤维化四项:血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层黏蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C),采用放射免疫测定法进行检测。④中医证候积分:主要观察症状为乏力、胁肋痛、腹胀、纳差,各项症状评分按照无、轻、中、重四个分级分别计为0、2、4、6分,分值越高表示症状越严重。⑤不良反应:观察治疗过程中有无腹胀、纳差、恶心、呕吐等不良反应出现。

**3.2 统计学方法** 所有实验数据均采用SPSS20.0统

计学软件分析,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料用[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]表示,采用非参数检验;计数资料以百分率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

#### 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参考文献[7],在治疗6个月后进行疗效评价。显效:经过治疗后,患者症状及体征均消失,肝功能与肝纤维化指标恢复正常;有效:治疗后患者症状较前明显减轻,肝功能与肝纤维化指标下降程度均超过50%,但未降至正常;无效:患者症状及肝功能、肝纤维化指标均较前无明显好转。

**4.2 2组临床疗效比较** 见表1。治疗6个月后,总有效率观察组为93.3%,对照组为73.3%,2组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	7(23.3)	15(50.0)	8(26.7)	22(73.3)
观察组	30	11(36.7)	17(56.7)	2(6.7)	28(93.3) <sup>①</sup>

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

**4.3 2组治疗前后肝功能指标比较** 见表2。2组治疗后的ALT、AST、TBil水平较治疗前降低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组ALT、AST、TBil水平低于对照组( $P < 0.05$ )。

表2 2组治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil( $\mu$ mol/L)
对照组	治疗前	30	168.0 $\pm$ 20.3	165.7 $\pm$ 15.2	76.5 $\pm$ 7.2
	治疗后	30	72.9 $\pm$ 5.5 <sup>①</sup>	69.5 $\pm$ 7.3 <sup>①</sup>	40.2 $\pm$ 5.2 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	30	166.9 $\pm$ 19.9	163.9 $\pm$ 13.2	76.3 $\pm$ 7.5
	治疗后	30	56.9 $\pm$ 4.2 <sup>②</sup>	53.3 $\pm$ 6.9 <sup>②</sup>	30.6 $\pm$ 3.4 <sup>②</sup>

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ ;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

**4.4 2组治疗前后肝纤维化指标比较** 见表3。2组治疗后的HA、LN、PCⅢ、IV-C水平较治疗前降低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组HA、LN、PCⅢ、IV-C水平低于对照组( $P < 0.05$ )。

**4.5 2组治疗前后LSM水平比较** 见表4。2组治疗后的LSM水平较治疗前降低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组LSM水平低于对照组( $P < 0.05$ )。

**4.6 2组治疗前后中医证候积分比较** 见表5。2组

治疗后的中医证候积分较治疗前降低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组中医证候积分低于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 2组治疗前后肝纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$ ) ng/mL

组别	时间	例数	HA	LN	PCⅢ	IV-C
对照组	治疗前	30	249.5 $\pm$ 15.0	178.0 $\pm$ 11.5	191.5 $\pm$ 13.9	183.5 $\pm$ 19.4
	治疗后	30	158.9 $\pm$ 11.8 <sup>①</sup>	115.4 $\pm$ 6.3 <sup>①</sup>	138.4 $\pm$ 12.9 <sup>①</sup>	105.3 $\pm$ 9.3 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	30	248.8 $\pm$ 14.3	177.9 $\pm$ 10.4	190.3 $\pm$ 14.3	182.3 $\pm$ 20.4
	治疗后	30	129.4 $\pm$ 10.3 <sup>②</sup>	93.0 $\pm$ 5.6 <sup>②</sup>	110.4 $\pm$ 11.5 <sup>②</sup>	88.3 $\pm$ 7.0 <sup>②</sup>

注:①与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表4 2组治疗前后LSM水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) kPa

组别	时间	例数	LSM
对照组	治疗前	30	13.7 $\pm$ 5.0
	治疗后	30	9.5 $\pm$ 2.5 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	30	12.3 $\pm$ 4.3
	治疗后	30	5.7 $\pm$ 2.3 <sup>②</sup>

注:①与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表5 2组治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	时间	例数	中医证候积分
对照组	治疗前	30	20.3 $\pm$ 1.5
	治疗后	30	12.6 $\pm$ 1.1 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	30	20.1 $\pm$ 1.2
	治疗后	30	8.3 $\pm$ 0.8 <sup>②</sup>

注:①与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

**4.7 不良反应** 观察组尿频1例,全身瘙痒1例,经对症处理后均消失;对照组无不良反应。

#### 5 讨论

慢性乙型肝炎是在乙肝病毒持续感染的基础上引起相关病变的一种疾病。根据世界卫生组织研究报道,乙型肝炎病毒是一个影响3.5亿人的全球性健康问题,在中国发病率较高<sup>[8]</sup>。慢性乙型肝炎感染者有很高的进展性肝纤维化风险,可导致肝硬化和肝癌<sup>[9]</sup>。肝炎、肝纤维化及肝硬化是慢性肝脏疾病发展的“三部曲”,肝纤维化是疾病发展中关键病理阶段之一,若不及时进行治疗,可能发展为肝硬化甚至肝癌<sup>[10]</sup>。虽然目前临床上尚未完全明确慢性乙型肝炎肝纤维化的具体发病机制,但是通常认为予抗病毒治疗可有效减轻患者肝组织纤维化程度。因此,临床上通常将抗病毒治疗作为该病的治疗基础。



恩替卡韦是一种鸟苷核苷类似物,对乙型肝炎病毒具有较强的选择性,从而达到抑制乙型肝炎病毒多聚酶启动、逆转录及DNA正链合成的效果,同时可对肝内cDNA进行抑制,从而发挥良好的抗病毒功效,几乎没有不良反应或线粒体毒性,重要的是,它具有较低的耐药风险<sup>[11]</sup>。在多数动物实验和临床观察中发现,肝纤维化有逆转的可能<sup>[8]</sup>,抗肝纤维化成为控制慢性肝病进一步发展的重要环节。

该病属于中医积聚、癥积、肝积等范畴,气虚血瘀为其主要病机,多因病情反复发作、久病入络,导致瘀血阻滞肝络。因此,中医通常将活血化瘀、健脾益肾、理气及调节肝、肾、脾三脏功能作为治疗该病的关键<sup>[12]</sup>。扶正化瘀胶囊的主要成分为丹参、冬虫夏草、松花粉、五味子、七叶胆、桃仁等中药;其中虫草菌丝能够提升患者机体免疫力,七叶胆具有清热解毒的功效,并可发挥抗肝细胞损伤的作用;桃仁则有活血化瘀的作用,并可促进胶原降解,而丹参则有活血养血的功效,将其应用于该病患者的治疗中可有效的对肝纤维化进程进行抑制,并有利于促进肝纤维化逆转。现代药理研究显示,扶正化瘀胶囊可通过抑制细胞因子TGF- $\beta$ 1表达、抑制肝星状细胞分泌胶原、促进间质胶原酶活性等作用达到抗肝硬化的功效<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,观察组治疗6个月后总有效率、肝功能、肝纤维化指标及中医证候积分等指标均优于对照组( $P < 0.05$ ),且2组不良反应情况比较无明显差异( $P > 0.05$ ),提示联合用药治疗不会增加患者不良反应发生风险,具有较高的安全性。本研究表明扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦联合应用于慢性乙型肝炎肝纤维化患者的治疗中可以发挥协同功效,进一步减轻炎症反应、改善患者病情及肝纤维化状况。

综上所述,扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者可取得较满意的临床疗效,改善肝功能,减轻肝纤维化程度。

## [参考文献]

- [1] 周宇辰,胡承光,袁国盛,等. 抗病毒联合抗肝纤维化治疗慢性乙型肝炎肝纤维化降低肝细胞癌发生:144周的前瞻性队列研究[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6): 633-640.
- [2] SERAG W M, MOHAMED M M, ELSAYED B E, et al. Determination of liver fibrosis stages in Egyptian chronic hepatitis B patients by a noninvasive tool[J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(4): 1145-1150.
- [3] DONG J J, CAI Y J. Letter: moderate-to-severe hepatic steatosis leads to overestimation of liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients without significant fibrosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(5): 616.
- [4] CH H O, CHIEN R N, CHENG P N, et al. Aberrant serum immunoglobulin G-glycosylation in chronic hepatitis B is associated with histological liver damage and reversible by antiviral therapy[J]. J Infect Dis, 2015, 211(1): 115-124.
- [5] 刘旭东,赵晓芳,唐艳芳,等. 大黄蛰虫丸对肝纤维化大鼠内毒素血症的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2091-2093.
- [6] 中华医学会肝病学会,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(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [7] 张晶. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的效果评价[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(4): 87-88.
- [8] TO W P, MAK L Y, WONG D K, et al. Hepatitis B core-related antigen levels after HBeAg seroconversion is associated with the development of hepatocellular carcinoma[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(12): 1473-1480.
- [9] WU Y L, SHEN C L, CHEN X Y. Antiviral treatment for chronic hepatitis B: Safety, effectiveness, and prognosis[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(14): 1784-1794.
- [10] HUANG R, WANG J, YAN X, et al. Letter: risk of developing hepatocellular carcinoma in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(5): 618-619.
- [11] 李伟,张大志. 替比夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者对肾脏功能影响的比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(6): 407-411.
- [12] 王贺,王千钧,孙风波,等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊对代偿期慢性乙型肝炎肝硬化患者炎症因子及纤维化指标的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1734-1738.
- [13] 张艳鹤. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(3): 10-12.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)