

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.020

❖ 临床研究 ❖

扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙肝肝硬化患者的疗效

禹硕¹, 宋睿², 邓凯¹, 孙彦利¹, 杨晰晰¹, 冀志远¹, 肖玉清¹, 安洪明¹

(保定市第一中心医院, 1. 全科医疗三科, 2. 医学影像三科, 河北 保定 071000)

【摘要】目的: 探讨扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙肝肝硬化患者的疗效及其对肝功能、肝纤维化和血清指标的影响。**方法:** 选取 106 例慢性乙肝肝硬化患者, 按照治疗方式不同分为对照组和研究组, 每组各 53 例。对照组给予常规治疗和多烯磷脂酰胆碱治疗; 研究组在对照组基础上给予扶正化瘀片治疗, 两组均治疗 24 周。比较两组患者的疗效、肝功能、肝纤维化指标、血清指标水平及不良反应发生情况。**结果:** 研究组的临床总有效率为 96.23%, 高于对照组的 83.02% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的总胆红素 (TBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、透明质酸酶 (HA)、Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、Ⅳ型胶原 (IV-C)、层粘连蛋白 (LN)、D 二聚体 (D-D)、总胆汁酸 (TBA) 水平均降低 ($P < 0.05$), 且研究组均低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者的白蛋白 (ALB)、胆碱酯酶 (CHE) 水平均升高 ($P < 0.05$), 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$), 两组不良反应总发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙肝肝硬化患者疗效显著, 可有效改善患者肝功能, 减轻肝纤维化, 调节 D-D、TBA 及 CHE 的表达水平, 并具有较好的安全性。

【关键词】 扶正化瘀片; 多烯磷脂酰胆碱; 慢性乙肝肝硬化; D-二聚体; 总胆汁酸; 胆碱酯酶

【中图分类号】 R575

【文献标志码】 A

Influence of Fuzheng Huayu tablet combined with polyene phosphatidylcholine on liver function, liver fibrosis and serum indexes in patients with chronic hepatitis B cirrhosis

YU Shuo¹, SONG Rui², DENG Kai¹, Sun Yan-li¹, Yang Xi-xi¹, JI Zhi-yuan¹, XIAO Yu-qing¹, AN Hong-ming¹

(1. Department of General Medicine III; 2. Medical Imaging Department III, Baoding NO. 1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the influence of Fuzheng Huayu tablet combined with polyene phosphatidylcholine on liver function, liver fibrosis and serum indexes in patients with chronic hepatitis B cirrhosis. **Methods:** The 106 patients with chronic hepatitis B cirrhosis were choiced and splited into the control group and study group according to the different treatment methods, with 53 cases in each group. The control group was treated with conventional therapy and polyene phosphatidylcholine, the study group was treated with Fuzheng Huayu tablet on the basis of the control group, and they were treated for 24 weeks. The clinical curative effect, liver function, liver fibrosis indexes, serum indexes levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was 96.23%, which was higher compared with 83.02% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before therapy, the total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), hyaluronidase (HA), type III procollagen (PCⅢ), type IV collagen (IV-C), laminin (LN), D-dimer (D-D) and total bile acid (TBA) levels after therapy in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the study group were lower compared with the control group ($P < 0.05$). Compared with before therapy, the albumin (ALB) and cholinesterase (CHE) levels after therapy in both groups were increased ($P < 0.05$), and the study group were higher compared with the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The curative effect of Fuzheng Huayu tablet combined with polyene phosphatidylcholine in the therapy of patients with chronic hepatitis B cirrhosis is significant, which can effectively improve the liver function of patients, alleviate the liver fibrosis, regulate the expression levels of D-D, TBA and CHE, and with a good safety.

【Key words】 Fuzheng Huayu tablet; Polyene phosphatidylcholine; Chronic hepatitis B cirrhosis; D-dimer; Total bile acid; Cholinesterase

基金项目: 河北省保定市科技计划项目 (2141ZF266)

作者简介: 禹硕 (1985 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: 15081262680@163.com

通讯作者: 安洪明。E-mail: 405562264@qq.com

乙型肝炎病毒简称乙肝,而慢性乙肝是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)长期感染所致,通常可发展为慢性乙肝肝硬化^[1-3]。慢性 HBV 感染是一个动态过程,反映了病毒和宿主免疫反应之间的相互作用,这也是导致机体从无肝病进展到急慢性肝炎、肝硬化及肝细胞癌的原因^[4-5]。目前,临床治疗慢性乙肝肝硬化患者主要以减少或清除 HBV DNA 为治疗目标,以缓解肝损伤及并发症。临床常用恩替卡韦进行抗病毒治疗,但无法完全清除 HBV,且其在逆转肝硬化方面的疗效有限,并无法完全消除肝硬化进展至肝细胞癌的风险^[6]。多烯磷脂酰胆碱是一种肝病辅助治疗药物,具有改善肝功能、调节肝脏能力平衡、促进肝组织修复的作用^[7]。扶正化瘀片是一种常用于治疗肝硬化的中药复方制剂,组成成分为丹参、桃仁、虫草菌丝、绞股蓝、松花粉、五味子等,可发挥疏肝益气、活血化瘀之功效^[8]。肝脏是多数纤溶及抗凝血因子的合成场所。D 二聚体(D-dimer, D-D)作为凝血过程中纤维蛋白的降解产物,其水平可反映机体凝血及纤溶活性^[9]。总胆汁酸(TBA)做为肝脏内胆固醇分解代谢的产物,可用于评估肝细胞损伤程度;胆碱酯酶(CHE)是肝细胞合成的一种水解酶,其含量能够反

映肝脏合成能力^[10]。目前,国内外尚无与本研究相关的研究报道。因此,本研究通过探讨扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗对慢性乙肝肝硬化患者的疗效及对其肝功能、肝纤维化和血清指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 10 月至 2022 年 2 月保定市第一中心医院收治的 106 例慢性乙肝肝硬化患者为研究对象,按照治疗方式不同分成对照组和研究组,每组各 53 例。纳入标准:(1)满足慢性乙肝及肝硬化诊断标准^[11];(2)HBV DNA 定量阳性;(3)经 B 超确诊是肝硬化;(4)入组两个月内未使用过抗病毒药物、免疫系统调节剂等药物;(5)入组两个月内未使用影响 D-D 水平的药物。(6)患者均已签署同意书。排除标准:(1)患有丙、丁型肝炎病毒肝炎等其他肝病;(2)既往有肝移植术、切除术等手术史;(3)恶性肿瘤患者;(4)有凝血及免疫系统疾病;(5)对研究用药物过敏;(6)伴严重性的重要脏器疾病;(7)处于妊娠期或哺乳期的女性患者。两组患者一般资料无统计学差异($P > 0.05$)。此研究已获得本院伦理委员会批准。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	病程(月)	肝功能 Child-Pugh 分级			临床分期		
	男	女			A 级	B 级	C 级	II 期	III 期	IV 期
对照组($n = 53$)	29(54.72)	24(45.28)	53.72 ± 8.62	7.42 ± 1.71	25(47.17)	18(33.96)	10(18.87)	24(45.28)	19(35.85)	10(18.87)
研究组($n = 53$)	25(47.17)	28(52.83)	54.83 ± 8.75	7.14 ± 1.63	22(41.51)	20(37.74)	11(20.75)	20(37.74)	21(39.62)	12(22.64)
χ^2/t 值	0.604		0.658	0.863	0.344			0.645		
P 值	0.437		0.512	0.390	0.875			0.794		

1.2 方法

患者均进行常规治疗:主要为利尿、保肝等,并口服恩替卡韦分散片(苏州东瑞制药)0.5 mg/次,1 次/d。对照组:口服的多烯磷脂酰胆碱胶囊(北京赛诺菲),2 粒/次,3 次/d。观察组:饭后加服扶正化瘀片(上海黄海),4 片/次,3 次/d。两组患者均持续用药 24 周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效^[12]:与治疗前相比,患者治疗后肝组织学检查结果显示肝纤维化分期降低 2 期及以上评为显效;肝纤维化分期降低 1 期评为有效;未达到以上标准评为无效。临床总有效率 = (显效 + 有效)例数/总例数 × 100%。(2)血清指标:抽取治疗前后 5 mL 空腹肘静脉血,3 000 r/min,10 cm 离心半径下离心 10 min,取上层血清。应用日本日立 7600 型全自动生化分析仪对总胆红素(TBIL)、白蛋

白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、TBA 水平测定;应用放射免疫法对透明质酸酶(hyaluronidase, HA)、III 型前胶原(type III procollagen, PC III)、IV 型胶原(type IV collagen, IV-C)、层粘连蛋白(laminin, LN)水平测定,使用深圳新产业公司 MAGLUMI X8 型化学免疫分析仪及试剂盒。D-D 选用日本 SYSMEX 公司 SYSMEM CS5100 型凝血分析仪,采用免疫比浊法,试剂盒购自德国西门子公司。CHE 测定方法为丁酰硫代胆碱-DTNB 法,试剂盒来自浙江夸克生物科技有限公司。(3)不良反应:包含头晕、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、嗜睡。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内用配对样本 t 检

验,组间用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

研究组的临床总有效率高于对照组 ($\chi^2 = 6.417, P = 0.039$)。见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组 (n=53)	23 (43.40)	21 (39.62)	9 (16.98)	44 (83.02)
研究组 (n=53)	33 (62.27)	18 (33.96)	2 (3.77)	51 (96.23)

2.2 两组患者的肝功能比较

治疗前,两组患者 TBIL、ALB、ALT 及 AST 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的 TBIL、ALT 及 AST 水平均降低 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P < 0.05$);ALB 水平均升高 ($P < 0.05$),且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者的肝纤维化指标比较

治疗前,两组患者的 HA、PC III、IV-C 及 LN 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的 HA、PC III、IV-C 及 LN 水平均降低 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者的肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)		ALB (mg/L)		ALT (U/L)		AST (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=53)	46.87 \pm 7.69	32.63 \pm 5.86 *	21.69 \pm 5.73	36.85 \pm 5.69 *	101.95 \pm 28.67	77.83 \pm 18.42 *	115.88 \pm 31.69	73.27 \pm 18.64 *
研究组 (n=53)	47.34 \pm 7.45	28.71 \pm 4.54 *	21.74 \pm 5.82	40.15 \pm 5.23 *	102.52 \pm 27.49	66.68 \pm 14.54 *	110.67 \pm 30.82	63.41 \pm 12.19 *
t 值	0.320	3.850	0.045	3.109	0.104	3.459	0.858	3.223
P 值	0.750	<0.001	0.965	0.002	0.917	0.001	0.393	0.002

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者的肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HA ($\mu\text{g/L}$)		PC III (ng/mL)		IV-C ($\mu\text{g/L}$)		LN ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=53)	212.64 \pm 46.39	151.47 \pm 24.38 *	160.48 \pm 32.73	88.67 \pm 20.74 *	151.27 \pm 19.53	105.74 \pm 15.91 *	246.38 \pm 22.57	175.83 \pm 23.59 *
研究组 (n=53)	213.73 \pm 45.68	119.28 \pm 20.15 *	159.86 \pm 33.95	67.72 \pm 21.46 *	152.49 \pm 18.74	90.35 \pm 12.52 *	242.72 \pm 22.34	139.52 \pm 22.84 *
t 值	0.122	7.409	0.096	5.110	0.328	5.534	0.839	8.051
P 值	0.903	<0.001	0.924	<0.001	0.743	<0.001	0.403	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者的 D-D、TBA 及 CHE 水平比较

治疗前,两组患者的 D-D、TBA 及 CHE 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组

患者的 D-D、TBA 水平均降低 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P < 0.05$);CHE 水平均升高 ($P < 0.05$),且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者的 D-D、TBA 及 CHE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	D-D (mg/L)		TBA ($\mu\text{mol/L}$)		CHE (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=53)	2.53 \pm 1.21	2.04 \pm 0.73 *	44.19 \pm 5.87	17.23 \pm 3.42 *	2 874.64 \pm 462.73	3 368.42 \pm 525.43 *
研究组 (n=53)	2.60 \pm 0.96	1.59 \pm 0.18 *	42.87 \pm 5.54	12.69 \pm 4.14 *	2 795.86 \pm 455.39	3 669.75 \pm 468.61 *
t 值	0.330	4.357	1.191	6.155	0.883	3.116
P 值	0.742	<0.001	0.237	<0.001	0.379	0.002

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者的不良反应比较

两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.217, P = 0.270$)。见表 6。

表 6 两组患者的不良反应比较 [n(%)]

组别	头晕	恶心呕吐	腹痛腹泻	嗜睡	合计
对照组 (n=53)	2 (3.77)	1 (1.89)	2 (3.77)	1 (1.89)	6 (11.32)
研究组 (n=53)	1 (1.89)	1 (1.89)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.77)

3 讨论

TBIL、ALB、ALT、AST 均是临床评价肝功能的重要指标,慢性乙肝肝硬化患者以肝功能异常为重要临床表现,可表现为上述指标水平异常^[13]。同时由于慢性乙肝肝硬化患者的肝脏长期处于炎症状态,会增加肝脏硬度,进而引起 HA、PCⅢ、IV-C 及 LN 等肝纤维化指标水平升高^[14]。本研究显示,研究组的临床总有效率高于对照组;治疗后,两组患者的 TBIL、ALT、AST、HA、PCⅢ、IV-C 及 LN 水平均降低,ALB 水平升高,且研究组指标变化幅度均高于对照组。可见扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙肝肝硬化患者具有显著疗效,能改善肝功能,减缓其纤维化。多烯磷脂酰胆碱可利用减少氧自由基的生成,干扰细胞色素的合成过程,有效控制肝纤维化的发展,防止肝组织损伤进一步加重,从而改善肝功能及肝纤维化指标水平^[15]。中医将乙肝肝硬化归为“黄疸”“胁痛”“瘀血”等范畴,认为其发病机制主要为感受疫毒,日久伤肝,气滞血瘀,湿浊壅滞,肝气郁结而致毒、痰、瘀互结,日积月累,由实至虚,可致气血失调,最终引发肝硬化^[16]。扶正化瘀片组成成分为丹参、虫草菌丝、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子等,其中丹参具有理气养血、活血祛瘀之效;桃仁、松花粉具有活血化痰、养血柔肝之效;虫草菌粉具有化痰止血、益气养虚之效;绞股蓝具有清热解毒、益精养肝之效;五味子具有滋阴养肝、收敛生津之效。诸药合用共奏补虚扶正、活血化瘀、养肝益精之效。扶正化瘀片可使肝星状细胞活化降低,延缓纤维化进展,从而有利于肝功能的恢复^[17]。

本研究发现,治疗后,两组患者的 D-D、TBA 水平均降低,CHE 水平升高,且研究组的 D-D、TBA 水平均低于对照组,CHE 水平高于对照组;同时,两组不良反应总发生率无统计学差异。说明扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙肝肝硬化患者,可调节 D-D、TBA 及 CHE 的表达水平,并具有较好的安全性。

综上,扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙肝肝硬化患者具有显著疗效,可有效改善患者肝功能,减轻肝纤维化,调节 D-D、TBA 及 CHE 的表达水平,并具有较好的安全性。

参考文献

[1] Akbar SMF, Yoshida O, Hiasa Y. Immune therapies against chronic

hepatitis B [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2022, 57 (8): 517 - 528.

[2] 宣王益,陈乔,伍竹君,等.恩替卡韦联合富马酸替诺福韦治疗活动性乙型肝炎肝硬化的效果分析[J].*现代实用医学*,2022,34(5):609 - 611.

[3] 方木林,周利民.淳安县慢性乙型肝炎患者对疾病防治知识的认知情况及影响因素分析[J].*健康研究*,2022,42(4):395 - 398.

[4] Cargill T, Barnes E. Therapeutic vaccination for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2021, 205(2):106 - 118.

[5] Franzè MS, Pollicino T, Raimondo G, et al. Occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus negative chronic liver diseases [J]. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2022, 42(5):963 - 972.

[6] Ji D, Chen Y, Bi J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 77(6): 1515 - 1524.

[7] 吴必建,章一凡.猪苓汤加味联合多烯磷脂酰胆碱治疗早期肝硬化疗效研究[J].*陕西中医*,2021,42(12):1706 - 1708.

[8] 陈凯,居峰.多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗非酒精性脂肪性肝病患者肝脏超声脂肪变性评分变化[J].*实用肝脏病杂志*,2022,25(2):219 - 222.

[9] 曹蕾,桂建雄.乙肝肝硬化患者 D-D、MPV、PDW、AFP-L3、GP-73 的变化与 HBV-DNA 的关系 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(3):167 - 170.

[10] 杨建波,石睿,马欢,等.肝硬化患者血清前白蛋白、血清胆碱酯酶和总胆汁酸水平检测的临床意义 [J]. *西部医学*, 2022, 34(7):1006 - 1010.

[11] 王贵强,段钟平,王福生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(1):9 - 32.

[12] Zhou E, Yang C, Gao Y. Effect of alcohol on the progress of hepatitis B cirrhosis [J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2021, 10(1): 415 - 424.

[13] 陆剑萍,覃家茂,韦昭华.复方甘草酸苷联合恩替卡韦治疗 HBV 相关 ACLF 疗效分析 [J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(1):61 - 64.

[14] 牛宏焱,黄涛,郝月茗,等.扶正化瘀胶囊对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及免疫功能的影响 [J]. *吉林中医药*, 2023, 43(2): 190 - 193.

[15] 李传元,石益海.多烯磷脂酰胆碱对酒精性脂肪肝纤维化及肝功能的影响 [J]. *海南医学*, 2020, 31(13):1649 - 1651.

[16] 李媛,龙富立,张衍,等.健肝颗粒联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床疗效观察 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(6): 77 - 80.

[17] 叶晓婷,孙庆丰,付荣泉,等.瞬时弹性成像技术评估替诺福韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化患者疗效初步研究 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(1):143 - 144.

(收稿日期:2023 - 10 - 06

修回日期:2023 - 11 - 24)