

扶正化瘀胶囊对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及丙二醛、基质金属蛋白酶-1 表达的影响

魏 强 王 丽

(四川省成都市公共卫生临床医疗中心,成都,610066)

摘要 目的:探讨扶正化瘀胶囊对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及丙二醛(MDA)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)表达的影响。方法:选取2014年6月至2016年2月成都市公共卫生临床医疗中心收治的乙型肝炎肝硬化患者148例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组74例,对照组给予阿德福韦酯片治疗,观察组在对照组的基础上加用扶正化瘀胶囊治疗,2组均持续治疗12个月。治疗前后检测并比较2组肝功能、肝纤维化指标以及MDA、MMP-1水平,记录2组临床疗效和HBV DNA阴转率。结果:治疗后观察组和对照组的治疗有效率分别为86.96%、68.57%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清肝功能指标谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)和肝纤维化指标透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢNC)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)及层粘连蛋白(LN)水平较治疗前显著降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后2组患者血清MDA降低、MMP-1升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组和对照组血清HBV DNA阴转率分别为94.20%和90.00%,2组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:扶正化瘀胶囊联合西药可显著改善乙型肝炎肝硬化患者肝功能,在降低其血清MDA表达的同时促进MMP-1的表达,进而减轻肝纤维化程度。

关键词 乙型肝炎肝硬化;扶正化瘀胶囊;肝功能;丙二醛;基质金属蛋白酶-1

Effects of Fuzheng Huayu Capsule on Liver Function and MDA and MMP-1 Expression in Patients with Hepatitis B Cirrhosis

Wei Qiang, Wang Li

(Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610066, China)

Abstract Objective: To discuss the effects of Fuzheng Huayu Capsule on liver function and malonaldehyde (MDA) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression in patients with hepatitis B cirrhosis. **Methods:** From June 2014 to February 2016, 148 patients with hepatitis B cirrhosis admitted in Chengdu Public Health Clinical Medical Center were divided into an observation group and a control group according to random number table, with 74 cases in each group. The control group was given adefovir dipivoxil tablet treatment, and the observation group was added Fuzheng Huayu capsule on the basis of the control group. And 2 groups were treated for 12 months continuously. The levels of liver function, liver fibrosis and MDA and MMP-1 were detected and compared before and after treatment, the clinical efficacy and HBV DNA negative conversion rate were recorded. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group and the control group were 86.96%, 68.57%, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The serum liver function indexes-levels of ALT, AST, TBIL and hepatitis fibrosis indexes-HA, PⅢNC, ColⅣ, LN in the 2 groups patients after treatment were significantly lower than before treatment and the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with before treatment, the serum MDA decreased and MMP-1 increased in the 2 groups patients ($P < 0.01$), and there was apparent difference between the 2 groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the serum HBV DNA negative conversion rate of the observation group and the control group were 94.20% and 90.00%, there was no significant difference between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Huayu Capsule combined with western medicine can significantly improve the liver function of patients with hepatitis B cirrhosis, reduce the expression of serum MDA, promote the expression of MMP-1, and reduce the degree of hepatic fibrosis.

Key Words Hepatitis B cirrhosis; Fuzheng Huayu Capsule; Liver function; Malondialdehyde; Matrix metalloproteinase-1

中图分类号:R289.5;R575 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.045

肝硬化是一种慢性进展性肝损害类疾病,主要由肝细胞变性坏死、结缔组织增生等引发,乙型肝炎病毒感染患者肝硬化的发生率高达8%~20%^[1-2]。

肝纤维化是乙型肝炎肝硬化疾病进展的必经阶段,也是疾病的病理生理基础,因此除改善乙型肝炎肝硬化代偿期患者临床症状、抑制其病毒复制外,更需

防止肝纤维化进展,以达到延缓疾病加重目的。中医药治疗乙型肝炎肝硬化历史久远,根据乙型肝炎肝硬化患者的临床症候表现将之归属为“黄疸”“胁痛”“癥瘕”“积聚”等范畴,认为患者发病原因多为“正虚血瘀”,治疗重点在于防治肝纤维化^[3]。扶正化瘀胶囊兼具“扶正”和“化瘀”2种治法思想,其肝纤维化逆转率可达52%~58%,且具有协同减轻肝细胞凋亡的效应^[4-5]。本研究探讨扶正化瘀胶囊对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及丙二醛(MDA)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年6月至2016年2月成都市公共卫生临床医疗中心收治的乙型肝炎肝硬化患者148例作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为观察组与对照组,每组74例。观察组中男32例,女42例;年龄30~79岁,平均年龄 (45.73 ± 8.31) 岁;平均乙型肝炎病程 (8.51 ± 3.26) 年;平均肝硬化病程 (4.12 ± 1.28) 年。对照组中男30例,女44例;年龄32~77岁,平均年龄 (46.37 ± 7.56) 岁;平均乙型肝炎病程 (8.23 ± 3.53) 年;平均肝硬化病程 (4.35 ± 1.17) 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。本研究通过成都市公共卫生临床医疗中心伦理委员会研究批准。

1.2 诊断标准 该项研究符合中华医学会肝病学会分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》(2010版)^[6]中的相关诊断标准;中医诊断参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《肝硬化中西医结合诊疗共识》(2011版)^[7]。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;年龄30~80岁;Child-Pugh分级A级,为代偿期肝硬化者;血清谷丙转氨酶(ALT) > 2倍正常值上限;所有纳入对象及其家属对本研究内容均知情同意。

1.4 排除标准 对本研究中所用药物过敏;治疗依从性差者;合并上消化道出血、肝性脑病及重症肝炎;妊娠或哺乳期妇女;重要脏器器质性病变或功能障碍者等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间擅自增减药物者;治疗期间因死亡或发生严重不良事件终止治疗者;治疗期间出现突发性疾病者;主动提出退出本研究者等。

1.6 治疗方法 对照组给予恩替卡韦胶囊(福建广生堂药业股份有限公司,国药准字H20110172)治疗,0.5 mg/次,1次/d。观察组则在对照组治疗的基础上给予患者扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限

责任公司,国药准字Z20020073),0.5 g/次,2次/d。2组均持续治疗12个月。

1.7 观察指标 采集乙型肝炎肝硬化患者治疗前后的空腹静脉血,检测治疗前后2组患者ALT、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平;测定透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢNC)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)及层粘连蛋白(LN)等肝纤维化指标水平;检测血清中MDA及MMP-1水平。治疗后统计2组HBV DNA阴转率。

1.8 疗效判定标准 参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[8]及《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[9]制定疗效判定标准。治愈:临床症状及体征完全消失,实验室检查完全恢复正常;显效:肝纤维化血清学指标恢复正常或有2项以上测定值较治疗前下降超过50%,脾脏厚度、门静脉宽度较治疗前下降30%及以上;有效:肝纤维化血清学指标有2项测定值较治疗前下降超过25%;脾脏厚度、门静脉宽度较治疗前下降超过10%;无效:患者临床症状及体征没有改善。治疗有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布者采用 t 检验,非正态分布者采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗期间观察组和对照组分别有2例服用影响研究结果统计的药物,观察组失访3例,对照组失访2例,最终可以纳入观察组与对照组的有效病例分别为69例,70例。

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后2组的治疗有效率分别为86.96%、68.57%,观察组治疗有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组患者肝功能指标变化比较 治疗后2组患者血清肝功能指标ALT、AST、TBIL均明显低于治疗前的血清肝功能指标水平,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 2组患者临床疗效比较

组别	治愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	治疗有效率 (%)
对照组($n=70$)	12	28	8	22	68.57
观察组($n=69$)	14	38	17	9	86.96*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 2 组患者治疗前后肝功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)
对照组($n=70$)			
治疗前	186.2 $\pm$ 106.6	177.5 $\pm$ 45.6	72.5 $\pm$ 13.7
治疗后	85.4 $\pm$ 25.1 *	72.5 $\pm$ 32.3 *	39.4 $\pm$ 6.6 *
观察组($n=69$)			
治疗前	177.1 $\pm$ 116.5	188.2 $\pm$ 55.3	71.7 $\pm$ 13.5
治疗后	43.2 $\pm$ 13.5 * Δ	45.6 $\pm$ 21.5 * Δ	23.7 $\pm$ 4.8 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表 3 2 组患者肝纤维化指标水平比较($\bar{x} \pm s, \mu$ g/L)

组别	HA	PⅢNC	ColⅣ	LN
对照组($n=70$)				
治疗前	397.6 $\pm$ 129.2	212.3 $\pm$ 15.2	139.3 $\pm$ 12.3	186.3 $\pm$ 12.2
治疗后	129.3 $\pm$ 15.3 *	119.3 $\pm$ 13.2 *	98.2 $\pm$ 9.6 *	109.6 $\pm$ 10.3 *
观察组($n=69$)				
治疗前	379.6 $\pm$ 126.4	206.9 $\pm$ 13.2	135.5 $\pm$ 11.3	184.5 $\pm$ 10.6
治疗后	171.2 $\pm$ 18.2 * Δ	132.2 $\pm$ 11.2 * Δ	101.8 $\pm$ 10.2 * Δ	121.3 $\pm$ 11.0 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

2.3 2 组患者治疗前后肝纤维化指标水平比较

治疗后 2 组患者血清肝纤维化指标 HA、PⅢNC、ColⅣ、LN 均显著低于治疗前水平,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗前后血清 MDA、MMP-1 变化比较 与治疗前比较,治疗后 2 组患者血清 MDA 降低、MMP-1 升高($P<0.01$),且 2 组间,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者血清 MDA、MMP-1 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA(mmol/L)	MMP-1(μ g/L)
对照组($n=70$)		
治疗前	3.2 $\pm$ 1.9	9.5 $\pm$ 3.6
治疗后	2.1 $\pm$ 0.9 *	12.6 $\pm$ 3.5 *
观察组($n=69$)		
治疗前	3.4 $\pm$ 1.8	9.2 $\pm$ 3.3
治疗后	2.5 $\pm$ 1.2 * Δ	15.5 $\pm$ 3.6 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

2.5 2 组患者治疗后 HBV DNA 阴转率比较 治疗 12 个月后,观察组和对照组血清 HBV DNA 阴转率分别为 94.20% (65/69) 和 90.00% (63/70),2 组血清 HBV DNA 阴转率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

研究显示,肝纤维化程度及 HBV DNA 载量与肝硬化程度密切相关,均为其独立危险因素^[10]。最大限度地减轻肝纤维化程度是治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的关键,也是改善其生命质量的关键。恩替卡韦起效迅速、作用明显,且不易产生病毒耐药性,疗效确切、安全性高,受到临床广泛关注。研究表

明,恩替卡韦极低浓度即可抑制 HBV 的复制,且细胞毒性低^[11]。美洲的一项动物研究显示,剂量为 0.1 mg/kg 和 1.0 mg/kg 的恩替卡韦均可明显抑制慢性肝炎病毒模型动物病毒复制,并降低病毒载量^[12]。夏淑林和何小峰^[13]研究表明,恩替卡韦抗 HBV 疗效显著,0.5 mg/d 比 0.1 mg/d 的抗病毒活性更强且持久。然而对于乙型肝炎肝硬化患者单独恩替卡韦治疗效果仍有限,因此积极防治肝纤维化对乙型肝炎肝硬化患者意义重大。

中医认为肝硬化的发生同虫毒感染、饮酒内伤、情志郁结等因素相关,发病后患者常伴有正气亏虚、气滞血瘀表证,李东垣在《医学发明·中风从高坠下》中指出:“血者皆肝之所主,恶血必归于肝……盖肝藏血之故”。《素问·五脏生成篇》云:“人卧血归肝”。因此肝主藏血,瘀血与肝有着密切的关系,邪伏血分、邪留滞于肝、瘀血渐生、血不养肝、肝气虚衰、肝肾亏损、脾失健运、肝失条达,终至肝体失养,枯萎变硬。需以扶正固本、活血化瘀之方为治疗准则,以发挥其调节机体状态及改善临床症状之功效。张则甫和王永山^[14]用中药免煎颗粒柔木养肝方治疗乙型肝炎肝硬化代偿期,结果显示,相对恩替卡韦单独治疗,其减轻肝脏纤维化程度更为显著。李应杰^[15]给予自拟养阴化癥汤治疗乙型肝炎肝硬化代偿期,结果显示中西医结合疗组改善肝硬化肝纤维化指标效果明显。曾浩^[16]认为肝硬化代偿期主要病机是气滞血瘀,关键是肝血瘀滞、肝络受阻,治疗时宜以疏肝行气为主,采用“柴胡舒肝散”辨证加减治疗,可有效延缓病情进展。扶正化瘀胶囊主

要由丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、绞股蓝、五味子等中药组成,丹参、桃仁等具有活血祛瘀,通络止痛之效,绞股蓝能健脾益气、清热解毒,五味子具有敛肺滋肾的作用,松花粉可祛风益气、益气润燥,扶正化瘀胶囊具有培本固原、活血通络之功。现代药理研究发现,丹参能促进肝细胞再生及抗肝纤维化,改善局部微循环;虫草菌粉益肺肾、补精气,具有化瘀、养血、抗疲劳的作用^[17-18]。本研究结果中,观察组治疗有效率明显高于对照组的治疗有效率,患者临床各项症状均有明显好转,同时肝功能检测显示,观察组患者肝功能改善情况明显优于对照组。表明扶正化瘀胶囊联合西药治疗乙型肝炎肝硬化临床疗效显著,对患者肝功能恢复优势突出。

肝纤维化是由细胞外基质过度增生、沉积引发的病理过程,其始动因素为肝细胞受到炎性刺激或损伤,其中肝细胞的氧化损伤在肝纤维化进程中起着重要作用。HA、PⅢNC、ColⅣ、LN 是常用的肝纤维化指标,MDA 为脂质过氧化的主要毒性代谢产物,并与肝纤维化病情密切相关^[19]。MMP-1 是肝细胞外基质分解代谢的重要酶^[20]。治疗后观察组患者血清肝纤维化水平及 MDA 水平均显著低于对照组,但 MMP-1 水平高于对照组。表明扶正化瘀胶囊减轻肝纤维化程度的功效更佳,这可能与舒张血管,改善肝脏局部微循环,抑制纤维组织增生,进而延缓肝纤维化进展等作用有关。

综上所述,扶正化瘀胶囊联合西药可显著改善乙型肝炎肝硬化患者肝功能,降低血清 MDA 表达量,促进 MMP-1 的表达,进而减轻肝纤维化程度。

参考文献

- [1] 王栋,顾锡炳,朱银芳,等. 乙型肝炎肝硬化患者 HBVDNA 水平与细胞毒性 T 淋巴细胞表面程序性死亡受体-1 表达及肝功能的关系[J]. 实用医学杂志,2015,31(7):1072-1075.
- [2] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study[J]. Cancer, 1998, 82(5):827-835.
- [3] 陈丽明,叶晓燕. 疏肝健脾活血方联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化效果观察[J]. 中国乡村医药,2017,24(24):54-55.
- [4] 王彬,龙远雄,李瀚旻,等. 扶正化瘀胶囊联合核苷(酸)类抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化的系统评价[J]. 公共卫生与预防医学,2015,26(5):9-13.

- [5] 周滔,闫秀川,陈倩,等. 扶正化瘀方及其治法拆方对肝损伤小鼠肝细胞凋亡的干预作用[J]. 中西医结合学报,2011,9(1):57-63.
- [6] 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]. 中国预防医学杂志,2011,12(1):1-15.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 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):277-279.
- [8] 孙传兴. 临床疾病诊断治愈好转标准[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,2002.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(12):895-900.
- [10] 邱冰峰,徐骐,徐汤舟,等. 拉米夫定对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化状态与血小板参数的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(8):1700-1702.
- [11] 赖江琼,刘国安,潘兴南,等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗 64 例乙型肝炎肝硬化超声表现及临床疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(6):458-459.
- [12] Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, et al. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and l-bucavir[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(12):3200-3208.
- [13] 夏淑林,何小峰. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(4):523-525.
- [14] 张则甫,王永山. 柔木养肝方联合恩替卡韦分散片治疗乙型肝炎肝硬化 85 例[J]. 河南中医,2014,34(10):1932-1933.
- [15] 李应杰. 中西医结合治疗乙型肝炎早期肝硬化研究[J]. 中国医药科学,2011,1(8):131-132.
- [16] 曾浩,郑翔. 郑翔治疗肝硬化经验[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(1):148-149.
- [17] 陈俞材,方莲花,杜冠华. 丹参水溶性化合物抗心肌缺血作用的研究进展[J]. 中国药理学通报,2015,31(2):162-165.
- [18] 曾志涛,傅纓,熊耀斌,等. 发酵虫草菌粉对人肝癌细胞增殖、凋亡及 VEGF, MMP-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(9):141-144.
- [19] 施京红,赵秋菊,丁辉,等. 莲子心对肝纤维化大鼠的抗脂质过氧化作用研究[J]. 中药材,2016,39(8):1869-1872.
- [20] Prystupa A, Szpetnar M, Boguszewska-Czubara A, et al. Activity of MMP1 and MMP13 and amino acid metabolism in patients with alcoholic liver cirrhosis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21:1008-1014.

(2019-05-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)