

肝爽颗粒联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片对乙型病毒性肝炎肝硬化患者APRI、FIB-4的影响

刘芳¹, 季良¹, 姜海燕¹, 陈男男¹, 陈志赫¹, 杜宁²

(1.佳木斯市中心医院感染科, 黑龙江 佳木斯 154002)

(2.佳木斯大学公共卫生学院, 黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 研究肝爽颗粒联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片对乙型病毒性肝炎肝硬化患者APRI、FIB-4的影响。方法 选择2017年8月~2020年8月我院100例乙型肝炎肝硬化患者为研究对象,随机分为观察组和对照组,各50例。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗,观察组在对照组基础上联用肝爽颗粒治疗。比较两组疗效,ALB、ALT、TBIL、PLT、AST水平,APRI、FIB-4水平及PCⅢ、HA、LN、IV-C水平。结果 观察组有效率为92.00%,高于对照组的70.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组ALB、ALT、TBIL、PLT和AST水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组APRI和FIB-4均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清PCⅢ、HA、LN和IV-C水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合肝爽颗粒可以降低乙型肝炎肝硬化患者的APRI和FIB-4,改善肝功能,减轻肝纤维化程度。

关键词:富马酸替诺福韦二吡呋酯片;肝硬化;肝爽颗粒;乙型病毒性肝炎;APRI;FIB-4

中图分类号:R575.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.05.029

文章编号:1006-1959(2021)05-0104-04

The Effect of Ganshuang Granule Combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets on APRI and FIB-4 in Patients with Hepatitis B Liver Cirrhosis

LIU Fang¹, JI Liang¹, JIANG Hai-yan¹, CHEN Nan-nan¹, CHEN Zhi-he¹, DU Ning²

(1.Department of Infectious Diseases,Jiamusi Central Hospital,Jiamusi 154002,Heilongjiang,China;

2.School of Public Health,Jiamusi University,Jiamusi 154002,Heilongjiang,China)

Abstract:Objective To study the effect of Ganshuang granule combined with tenofovir disoproxil fumarate tablets on APRI and FIB-4 in patients with hepatitis B cirrhosis.Methods From August 2017 to August 2020, 100 patients with hepatitis B cirrhosis in our hospital were selected as the research objects, and they were randomly divided into observation group and control group, with 50 cases in each group.The control group was treated with tenofovir disoproxil fumarate tablets orally, and the observation group was treated with Ganshuang granules on the basis of the control group.The curative effects of the two groups were compared, the levels of ALB, ALT, TBIL, PLT, AST, the levels of APRI, FIB-4, and the levels of PCⅢ, HA, LN, and IV-C.Results The effective rate of the observation group was 92.00%, which was higher than 70.00% of the control group,the difference was statistically significant ($P<0.05$);The levels of ALB, ALT, TBIL, PLT and AST in the two groups were reduced, and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$);Both APRI and FIB-4 decreased in the two groups, and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$);The levels of serum PCⅢ, HA, LN and IV-C in the two groups decreased, and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$).Conclusion Tenofovir disoproxil fumarate tablets combined with Ganshuang granules can reduce APRI and FIB-4 in patients with hepatitis B cirrhosis, improve liver function, and reduce liver fibrosis.

Key words:Tenofovir disoproxil fumarate tablets;Liver cirrhosis;Ganshuang granules;Viral hepatitis B;APRI;FIB-4

目前,全球感染乙型肝炎的患者已经超过3.5亿人,我国乙型肝炎患病率高达2%,是引起肝硬化的重要原因,肝硬化在乙型肝炎患者中的年发病率大约为3%^[1]。乙型肝炎是较为常见的一种传染性疾病,又被称为血清性肝炎、乙肝和乙型病毒性肝炎,与乙肝病毒感染紧密相关,近年来患病率呈不断增强的趋势^[2]。乙型肝炎主要通过母婴和血液传播,患者表现为慢性携带状态,随着病情的迁延,可能进展为肝硬化和肝纤维化,降低患者生活质量^[3]。据统计,我国约有60%的肝硬化病人来源于乙型肝炎病毒感染者^[4]。富马酸替诺福韦二吡呋酯片的主要成份为富马酸替诺福韦二吡呋酯,其适应症为慢性乙

型肝炎和HIV-1感染,但单独使用的效果不佳。肝爽颗粒由柴胡(醋制)、党参、白芍、茯苓、当归、白术(炒)、蒲公英、枳壳(炒)、虎杖、丹参、夏枯草、鳖甲(烫)等13味纯中药组成,具有清热散瘀、疏肝健脾、软坚散结和护肝的效果,目前尚未见将肝爽颗粒应用于乙型肝炎肝硬化患者中的报道,为了分析肝爽颗粒的疗效和可能的作用机制,本研究创新性地分析了富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合肝爽颗粒对乙型肝炎肝硬化患者APRI、FIB-4的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年8月~2020年8月佳木斯市中心医院的100例乙型肝炎肝硬化患者为研究对象。纳入标准:符合相关诊断标准^[5],且6个月内没有进行过抗病毒治疗。排除标准:①合并感染丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒,自身免疫性肝病患者;②药

作者简介:刘芳(1981.5-),女,山东掖县人,硕士,副主任医师,主要从事感染性疾病、肝脏疾病、传染性疾病研究

通讯作者:杜宁(1979.6-),男,黑龙江集贤县人,硕士,副教授,主要从事公共卫生与疾病的健康管理工作

物或酒精引起的肝硬化患者;③对富马酸替诺福韦二吡呋酯片或肝爽颗粒过敏的患者;④原发性肝癌患者。用抽签法随机分为两组,观察组 50 例,男 24 例,女 26 例;年龄 25~76 岁,平均年龄(45.72±14.83)岁;病程 1~17 年,平均病程(5.48±1.36)年;失代偿率 52.00%(26/50);Child-Pugh A 级 15 例,B 级 24 例,C 级 11 例。对照组 50 例,男 23 例,女 27 例;年龄 25~76 岁,平均年龄(46.13±13.97)岁;病程 1~17 年,平均病程(5.57±1.29)年;失代偿率 54.00%(27/50);Child-Pugh A 级 14 例,B 级 24 例,C 级 12 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得我院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(葛兰素史克有限公司,国药准字 H20153090,300 mg),300 mg/次,1 次/d;观察组在对照组基础上联用肝爽颗粒(保定天浩制药公司,国药准字 Z20027671,3 g),3 g/次,3 次/d。两组患者均治疗 6 个月。

1.3 观察指标 比较两组临床疗效;APRI、FIB-4 水平;白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、血小板计数(PLT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平。

1.4 评价标准

1.4.1 疗效评定标准 ①显效:乙肝肝硬化患者的影像学检查结果显示没有明显异常,症状基本消失,肝功能检测指标恢复正常;②有效:乙肝肝硬化患者的肝功能检测指标趋于正常,症状明显减轻;③无效:

乙肝肝硬化患者的肝功能检测指标和症状无变化。有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 肝功能检测 采取济南来宝医疗器械有限公司生产的 BK280 全自动生化分析仪检测 ALB、ALT、TBIL、PLT 和 AST。FIB-4=(年龄×AST)/(PLT×ALT);APRI=AST/PLT。采用放射免疫法检测 PCⅢ、HA、LN 和Ⅳ-C 水平。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
对照组	50	22(44.00)	13(26.00)	15(30.00)	35(70.00)
观察组	50	28(56.00)	18(36.00)	4(8.00)	46(92.00)*

注:*与对照组比较, $\chi^2=7.862$, $P=0.005$

2.2 两组 ALB、ALT、TBIL、PLT 和 AST 水平比较 两组 ALB、ALT、TBIL、PLT 和 AST 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组 APRI 和 FIB-4 水平比较 两组 APRI 和 FIB-4 水平均降低,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 两组血清 PCⅢ、HA、LN 和Ⅳ-C 水平比较 两组血清 PCⅢ、HA、LN 和Ⅳ-C 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组 ALB、ALT、TBIL、PLT 和 AST 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALB(g/L)		ALT(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	27.13±1.24	33.19±1.75	203.79±14.53	97.34±11.25	77.23±12.38	58.34±11.27
观察组	50	26.95±1.48	37.46±2.25	201.58±15.32	41.32±5.84	76.34±13.82	41.35±10.49
t		0.659	10.593	0.740	31.251	0.506	7.794
P		0.511	0.001	0.461	0.001	0.614	0.001

组别	n	PLT($\times 10^9/L$)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	223.49±11.57	213.64±10.29	133.26±12.48	84.27±10.53
观察组	50	224.61±12.39	187.45±10.13	132.47±13.57	48.29±10.35
t		0.467	12.825	0.303	17.231
P		0.642	0.001	0.763	0.001

表 3 两组 APRI 和 FIB-4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APRI		FIB-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	1.36±0.59	0.72±0.24	1.35±0.48	1.12±0.18
观察组	50	1.34±0.57	0.36±0.11	1.32±0.47	0.93±0.05
t		0.172	9.642	0.316	7.192
P		0.864	0.001	0.753	0.001

表4 两组血清PCⅢ、HA、LN和Ⅳ-C水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	n	PCⅢ		HA		LN		Ⅳ-C	
		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	50	203.45±32.71	157.48±24.36	284.39±25.13	227.36±14.89	233.76±24.59	174.26±19.32	154.39±26.73	129.45±15.73
观察组	50	202.38±34.59	103.82±17.25	282.17±24.92	169.24±12.38	232.19±25.38	136.24±11.73	157.13±24.38	82.25±11.34
t		0.159	12.712	0.444	21.223	0.314	11.895	0.536	17.211
P		0.874	0.001	0.658	0.001	0.754	0.001	0.593	0.001

3 讨论

慢性乙型肝炎长时间发展,可能转变为肝硬化和肝纤维化,从而引发门静脉高压和肝功能衰竭。在门静脉压力的升高同时,患者的门静脉系统会伴不同程度的有血流动力学异常^[6]。此种紊乱主要表现在患者肝硬化早期、中期脾静脉、门静脉的内径增宽,脾静脉、门静脉的血流量明显增加,门静脉的血流速度明显降低^[7]。临床上肝硬化患者会出现多系统受累,以门静脉高压以及肝功能损害为主要表现,晚期常出现肝性脑病、消化道出血以及继发感染等严重并发症^[8]。因为肝硬化具有病情重,病程长,症状反复,预后差和疗效差的特点^[9]。研究发现^[10],没有接受治疗的乙肝肝硬化患者的5年生存率大约是85%,而一旦发展到失代偿期,患者的5年生存率可降低至14%~35%。目前,临床主要采取抗病毒药物对代偿期乙型肝炎肝硬化进行治疗,抗病毒药物能抑制乙型肝炎病毒的复制,有效抑制病情的发展,且能有效抑制肝硬化进展,逆转肝纤维化,延长患者生存时间,改善生活质量^[11]。富马酸替诺福韦二吡呋酯是一种新型的口服核苷(酸)类似物,具有强大的抗HBV作用,适用于其它抗逆转录病毒药物合用,治疗慢性乙型肝炎和HIV-1感染。

肝爽颗粒以当归、白芍、茯苓、枳壳和白术为臣药,党参和柴胡为君药,虎杖、蒲公英、夏枯草、丹参、鳖甲和桃仁为佐药,有效治疗肝功能损害、急性肝炎、肝硬化和慢性肝炎患者。其中,君药党参和柴胡产生抗肝纤维化效果的活性成分主要为黄酮类以及柴胡皂苷,能明显降低患者肝组织内丙二醛含量,增强超氧化物歧化酶的活性,降低脂质过氧化所引起的损伤,有效抗肝纤维化,保护肝细胞^[12]。肝爽颗粒中的丹参能有效促进肝脏对Ⅱ型前胶原、透明质酸以及层粘连蛋白的分解和摄取,抑制肝纤维化的形成。鳖甲内的肽类成分可以有效抗纤维化,虎杖可以有效调节免疫功能。前期的基础研究发现^[13],采取肝爽颗粒干预后,肝组织受损程度明显减轻,细胞自噬的表达量显著升高,因此肝爽颗粒具有较好的保肝抗炎效果;肝爽颗粒能有效逆转肝星状细胞的活化并抑制mTOR通路,发挥显著的抗肝纤维化效果。本研究发现,富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合肝爽颗粒对乙肝肝硬化患者有显著的疗效。其原因

可能为富马酸替诺福韦二吡呋酯片具有强大的抗HBV作用,且不易出现耐药性,肝爽颗粒可以减轻肝脏炎症,改善肝脏循环,促进肝细胞的修复,促进纤维组织的降解,改善纤维组织中的微循环。

APRI和FIB-4等血清无创肝纤维化诊断模型可以有效评估酒精性肝病和慢性丙型肝炎相关的肝纤维化严重程度^[14]。本研究发现,观察组的APRI和FIB-4低于对照组,且观察组的血清PCⅢ、HA、LN和Ⅳ-C水平低于对照组。表明富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合肝爽颗粒可以明显减轻乙肝肝硬化患者的肝纤维化程度。其机制可能为,肝爽颗粒能明显抑制组织抑制因子的表达,进而抑制Ⅲ型和Ⅰ型胶原的合成,产生抗肝纤维化的效果。肝爽颗粒中的柚皮苷成分能通过对mTOR通路的抑制,发挥抑制肝星状细胞活化的效果,进而有效抑制肝纤维的形成。肝爽颗粒能对小鼠肝硬化模型中的Tregs细胞分化过程产生部分抑制的效果,有助于抑制肝纤维化的形成^[15]。本研究发现,富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合肝爽颗粒能降低慢性乙型肝炎肝硬化患者的TBIL。其原因可能与肝爽颗粒可以抑制肝细胞的变性坏死,提高肝细胞摄取、排泄和转化胆红素的能力有关,且肝脏炎性反应的减轻有助于减轻患者机体内毛细胆管的破坏,促进结合胆红素的排泄,与张耀武^[16]的研究结果一致。

综上所述,富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合肝爽颗粒可以降低乙肝肝硬化患者的APRI和FIB-4,改善肝功能,减轻肝纤维化程度。

参考文献:

- [1]赵海燕,杨东,洪伟,等.慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者中HBV-DNA水平、HBV-M、淋巴细胞亚型特点分析[J].广东医学,2019,40(3):432-435.
- [2]姚仲彩,蔡亚军,石勇明,等.大黄蛰虫胶囊联合恩替卡韦对乙肝肝硬化患者肝纤维化及T细胞亚群的影响[J].广东医学,2019,40(22):3141-3146.
- [3]刘祖明,邹灿.乙型肝炎肝硬化患者FibroScan参数与血清炎症指标、胶原代谢指标及纤维化指标的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(5):597-600.
- [4]陈娟娟,张瑞,陈保站,等.恩替卡韦治疗对乙肝肝硬化患者肝功能及肝硬化指标的影响[J].中国医院药学杂志,2018,38(14):1526-1529.

(下转第110页)

(上接第 106 页)

- [5] 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 2010 年更新版[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,12(1):50-60.
- [6] 黄红刚.大黄蟪虫丸联合抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者血清病毒复制指标及免疫,炎症指标的影响[J].海南医学院学报,2017,23(8):1048-1051.
- [7] 赫伟丽,苑晓晨,赵帆,等.益气解毒通络颗粒对乙型肝炎肝硬化患者肝星状细胞标记物 VEGF 和 PDGF-AB 的影响[J].世界中医药,2018,13(11):73-78.
- [8] 赵彩虹,田志颖,张丽贤,等.乙型肝炎肝硬化患者中微小 RNA-21、Th9 的表达及其对肠道屏障功能调控机制的影响[J].实用医学杂志,2019,35(8):20-23.
- [9] 谢函君,叶志伟.乙型肝炎肝硬化患者病毒血清标志物及外周血小板计数与肝纤维化程度的相关性 [J]. 实用临床医药杂志,2019,23(4):63-65,69.
- [10] 高志荣,李青松,滕晓生.复方甘草酸苷片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者的疗效观察 [J]. 中国药物与临床,2019,19

(9):1490-1492.

- [11] 陈莹,李继昌,刘海霞,等.醋酸奥曲肽联合前列地尔对乙型肝炎肝硬化合并肝肾综合征患者血清炎症因子的影响[J].实用临床医药杂志,2018,22(21):58-60.
- [12] 田长印.肝爽颗粒联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(9):2761-2764.
- [13] 孙海青,王小琪,时红波,等.肝爽颗粒对 CCl₄ 诱导的慢性肝损伤小鼠模型和肝损伤细胞模型的保护作用[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1114-1119.
- [14] 丁德平,刘平,陈琳莉,等.FibroScan,AAR,APRI,FIB-4 及其联合应用对乙型肝炎患者肝纤维化程度诊断效价的意义[J].中西医结合肝病杂志,2016,26(5):267-269,286.
- [15] 张耀武.恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者临床观察 [J]. 实用肝脏病杂志,2013,16(6):550-551.

收稿日期:2020-10-02;修回日期:2020-10-15

编辑/林瑞颖