



五味治肝片对乙型病毒性肝炎感染后肝纤维化的影响

马振华, 侯志玲, 孙立超, 郝大林, 郭伟娜

(吉林省北华大学附属医院, 吉林 吉林 132013)

摘要: **目的** 探讨五味治肝片联合恩替卡韦片对改善乙型肝炎病毒感染所致肝纤维化程度效果。**方法** 52例乙型肝炎病毒感染所致慢性肝炎及肝硬化患者按照随机分组法分为观察组(26例)和对照组(26例)。两组患者经给予保肝、降酶对症治疗,对照组给予恩替卡韦片治疗,观察组在对照组基础上加用五味治肝片治疗。两组疗程均为6个月。对比分析两组治疗前后HBVDNA定量、PCⅢ(Ⅲ型前胶原)、IV-C(Ⅳ型胶原)、HA(透明质酸酶)、LN(层粘连蛋白)水平变化、脾脏厚度、脾脏长度、肝功能检查(包括ALT、AST、GGT、TbIL、ALB)、同时记录FibroTouch检测的肝脏硬度测定值及不良反应发生情况。**结果** 两组PCⅢ、IV-C、LN、HA、脾脏厚度、肝脏硬度治疗前比较无统计学差异($P<0.05$);两组PCⅢ、IV-C、LN、HA、脾脏厚度、肝脏硬度治疗后较治疗前显著减少($P<0.05$);观察组PCⅢ、IV-C、LN、HA、脾脏厚度、肝脏硬度治疗后显著低于对照组($P<0.05$);两组均未见明显不良反应。**结论** 五味治肝片联合恩替卡韦片可降低PCⅢ、IV-C、LN、HA水平,可快速降低肝脏硬度值,故可改善乙型肝炎病毒感染导致的慢性肝炎及肝硬化的肝纤维化指标及肝脏硬度指标,安全可靠,值得进一步推广应用。

关键词: 五味治肝片;恩替卡韦片;乙型肝炎病毒感染;肝纤维化

中图分类号:R512.62

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2022.48.005

Effect of Wuwei Zhigan Tablet on Liver Fibrosis after Viral Hepatitis B Infection

MA Zhen-hua, HOU Zhi-ling, Sun Li-chao, HAO Da-lin, GUO Wei-na

(Jilin Beihua University Affiliated Hospital, Jilin, Jilin, China)

ABSTRACT: Objective To explore the effect of Wuwei Zhigan Tablet combined with entecavir tablets on improving the degree of liver fibrosis caused by hepatitis B virus infection. **Methods** Fifty-two patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis caused by hepatitis B virus infection were randomly divided into observation group (26 cases) and control group (26 cases). The patients in the two groups were treated with liver protection and enzyme reduction, the control group was treated with entecavir tablets, and the observation group was treated with Wuwei Zhigan Tablet on the basis of the control group. The course of treatment of both groups was 6 months. The quantitative changes of HBVDNA, PC (Procollagen Type), -C (Collagen Type), HA (Hyaluronidase), LN (Laminin) levels, spleen thickness, spleen length, liver function tests (including ALT, AST, GGT, TBIL, ALB), liver hardness measured by fibro touch and the occurrence of adverse reactions were compared and analyzed between the two groups before and after treatment. **Results** There was no significant difference in PC , -C, LN, HA, spleen thickness and liver hardness between the two groups before treatment ($P<0.05$); PC , -C, LN, HA, spleen thickness and liver hardness in the two groups decreased significantly after treatment ($P<0.05$); PC , -C, LN, HA, spleen thickness and liver hardness in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P<0.05$); No obvious adverse reactions were found in both groups. **Conclusion** Wuwei Zhigan Tablet combined with entecavir tablets can reduce the levels of PC , -C, LN and HA, and can quickly reduce the liver hardness value. Therefore, it can improve the liver fibrosis index and liver hardness index of chronic hepatitis and cirrhosis caused by hepatitis B virus infection. It is safe and reliable, and is worthy of further promotion and application.

KEY WORDS: Wuwei Zhigan Tablet; Entecavir tablets; Hepatitis B virus infection; Hepatic fibrosis

基金项目: 吉林市医疗卫生指导性计划项目(20200404053)。

0 引言 中华中医药杂志,2022,37(6):3595-3599.

乙型肝炎病毒感染后,可导致肝脏肝纤维化的发生,进而可进展至肝硬化。早期的肝纤维化是可逆的,后期即假小叶形成后,肝纤维化是不可逆的^[1]。因此,为了阻断或逆转肝纤维化的进展,应该重视早期应用抗肝纤维化药物。近年来,中医中药在抗肝纤维化治疗方面是比较有优势的,主要是根据中药成分的药理学作用,如软肝散结作用。目前有大量临床试验数据支持,抗肝纤维化作用优势比较突出的是单味中药和中药复方制剂^[2-3]。五味治肝片是纯中药复方制剂,尚无其在肝纤维化治疗方面的研究,为了明确该药在逆转肝纤维化及恢复肝功能方面的情况,我们实施了以下的临床观察研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选择2018年3月至2021年3月在北华大学附属医院就诊并确诊乙肝病毒感染的肝炎及肝硬化患者52例,随机将其分成观察组26例和对照组26例。对照组:口服核苷类药物(恩替卡韦);观察组:在对照组基础上应用五味治肝片(国药准字Z20000043),口服,一次5片,一日3次。两组均连续治疗6个月。观察组26例:男16例,女10例;年龄平均(47.8±13.5)岁,HBV-DNA病毒定量(6.2±1.2)×10⁶IU/mL。对照组26例:男9例,女17例;平均年龄(51.5±9.2)岁,HBV-DNA病毒定量(5.9±1.3)×10⁶IU/mL。两组在性别、年龄等一般资料比较无差异,具有可比性(P>0.05)。

1.2 病例选择

纳入标准:①年龄16~65岁(包括16岁和65岁),性别不限。②入选前血清乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)标志物

阳性并至少持续6个月。③血清谷丙转氨酶(Alanineaminotransferase, ALT)水平在正常上限的1.5~10倍;或血清纤维化4项中有2项同时高于正常上限的1.2倍;或肝组织病理学提示炎性反应G≥2或纤维化S≥2。④血清总胆红素(Totalbilirubin, TBIL)<51 μmol/L。⑤未接受过抗纤维化和免疫调节药物治疗(入组前6个月内)。⑥患者或其法定代理人能和研究人员交流,签署知情同意书,并理解和配合实施计划的执行。

排除标准:①明确的肝硬化失代偿期患者;肝恶性肿瘤;原发性胆汁性胆管炎、自身免疫性肝炎等免疫性肝病;药物性肝损伤;酒精性肝病;不明原因肝损伤。②血小板<50×10⁹/L和(或)白细胞<3.0×10⁹/L。③凝血酶原活动度(Prothrombin Activity, PTA)<50%。④甲胎蛋白(Alphafetoprotein, AFP)>200 ng/mL。⑤有其他器官基础疾病患者,如消化道溃疡、肺病、心脏疾病、肾脏疾病及内分泌系统疾病者;长期饮酒及吸毒者。⑥试验期间使用其他药物治疗或影响肝功能评判的相关治疗。⑦3个月内接受试验药物治疗。⑧妊娠期、哺乳期或有生育计划的妇女。⑨精神疾病患者。

1.3 评价指标

(1)观察项目治疗前、治疗3个月及治疗结束(治疗6个月)分别观察并记录:肝功指标、血清病毒学指标、血清纤维化指标、Fibrotouch检查肝脏硬度值、彩超检查脾脏厚度及脾脏大小指标。采用AU5821全自动生化仪检测ALT、AST、ALP、GGT、TbIL、ALB等指标;应用放射免疫法检测治疗前后肝纤维化四项指标(HA、LN、PC-Ⅲ、IV-C);采用FT-C(Fibrotouch)检查治疗前后肝脏硬度;应用PHILIPS EPIQ5彩色多普勒超声诊断仪测量治疗前后脾脏厚度及长度。

(2)肝脏硬度检测利用瞬时成像(Transient Elastography, TE)技术测量肝脏

硬度 (Liver Stiffness Measurement, LSM) 测量时, 患者空腹状态, 仰卧, 右手放在头后, 暴露胸部肝右叶区的肋间隙。换能探头将紧贴肋间隙皮肤做检查。常规探头放置在右侧腋前线至腋后线第7~8或8~9肋间, 需测10个点, 要求检测成功率在80%以上。固定1名具有操作资质的医师实施此项检查。

1.4 统计学方法

使用SPSS 25.0统计学软件对本次研究所得数据进行分析, 测量数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后采用配对t检验; 对于计量数据, 采用独立样本t检验对两个样本之间进行比较, 采用 χ^2 检验正态分布的计数数据, 以 (%) 表示, 采用非参数独立样本秩和检验不符合正态分布的计数数据, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV-DNA载量比较

观察组患者HBV-DNA较前有下降, 然而与对照组相比较无差异 ($P > 0.05$)。HBVDNA水平在观察组与对照组治疗前分别为 $(6.2 \pm 1.2) \times 10^6$ IU/mL、 $(5.9 \pm 1.3) \times 10^6$ IU/mL, 治疗后的HBVDNA水平分别为 $(2.1 \pm 0.6) \times 10^2$ IU/mL、 $(2.4 \pm 0.6) \times 10^2$ IU/mL, 与治疗前比较, 治

疗后两组的HBV-DNA水平均明显好转, 两组间数据比较无差异 ($P > 0.05$)。

2.2 肝功能检测结果显示

治疗后两组患者肝功能均较治疗前明显好转 ($P < 0.05$), 组间比较无差异 ($P > 0.05$), 比较结果如表1所示。治疗前两组肝功能结果比较无差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.3 治疗前后两组患者肝纤维化四项指标比较

如表2所示, 两组结果在治疗前相比无差异, 具有可比性。治疗后观察组血清透明质酸 (HA)、血清层粘连蛋白 (LN)、Ⅲ型原胶原 (PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C) 较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 同时, 治疗后观察组的肝纤维化指标下降程度要优于对照组, 两组间上述指标比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后肝脏硬度值、脾脏厚度及脾脏长度比较

肝脏硬度值、脾脏长径、脾厚在观察组治疗前后差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后观察组肝脏硬度值、脾厚较对照组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果如表3所示, 两组治疗前数据比较无显著差异, 具有可比性。

2.5 不良反应

在整个临床研究期间, 26例患者均未发生

表 1 观察组和对照组患者治疗前后肝功能检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)		AST (U/L)		GGT (U/L)		TBiL (μ mol/L)		ALB (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	治疗前	治疗后
对照组	26	347.1 ± 52.3	33.3 ± 16.4 [†]	233.1 ± 44.4	30.3 ± 15.5 [†]	229.6 ± 54.5	50.0 ± 34.5 [†]	34.8 ± 17.9	21.4 ± 7.7 [†]	37.5 ± 4.3	43.2 ± 4.1 [†]
观察组	26	241.3 ± 57.8	29.9 ± 15.0 [†]	172.6 ± 40.4	27.3 ± 12.2 [†]	190.6 ± 50.9	38.8 ± 18.3 [†]	30.0 ± 11.6	23.8 ± 13.3 [†]	39.7 ± 5.1	42.8 ± 5.1 [†]

注: 与治疗前比较, [†] $P < 0.05$ 。

表 2 观察组和对照组患者肝纤维化四项指标治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s, \mu$ g/mL)

组别	例数	HA		LN		Ⅳ-C		PC Ⅲ	
		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	26	155.5 ± 95.2	87.3 ± 54.0 [#]	219.4 ± 164.8	131.7 ± 80.3 [#]	131.8 ± 89.0	65.6 ± 65.0 [#]	183.0 ± 259.6	92.2 ± 79.9 [#]
观察组	26	185.8 ± 58.5	20.6 ± 9.1 [#]	228.2 ± 164.4	74.6 ± 42.6 [#]	217.7 ± 91.8	28.4 ± 27.0 [#]	175.2 ± 248.2	51.5 ± 48.3 [#]

注: 与治疗前比较, [†] $P < 0.05$; 与对照组比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者检测前后肝脏硬度、脾脏厚度及脾脏长度变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肝脏硬度值		脾厚 (cm)		脾脏长度 (cm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26	24.0 ± 11.5	17.8 ± 12.7	4.2 ± 0.9	4.1 ± 0.8	12.4 ± 1.9	12.7 ± 2.0
观察组	26	26.1 ± 15.4	9.5 ± 3.2 [#]	4.5 ± 0.7	3.7 ± 0.5 [#]	12.9 ± 1.8	11.9 ± 1.5 [*]

注：与治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；与对照组比较，[#] $P < 0.05$ 。

不良事件，表明本产品安全性比较好。

3 讨论

乙型肝炎病毒感染是世界常见传染病。往往能够造成慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化等多种病变状态的结局，慢性肝炎进展至肝硬化的中间阶段是肝纤维化的形成，也是影响乙型肝炎病毒感染预后的关键阶段。

肝纤维化是乙肝病毒感染后的重要病理学改变，从目前现有的抗肝纤维化治疗方面来看，主要分为两种治疗方案：一是抗病毒治疗，其目的是预防或减少肝纤维化的发生、发展，从作用机制来看，属于抗肝纤维化的间接作用；二是直接抗肝纤维化治疗，是直接逆转和阻断肝纤维化进展的治疗手段，属于抗肝纤维化的直接作用。因此，对于肝功能异常改变或者已有肝纤维化发生的乙肝病毒感染患者，如果在抗病毒治疗即病因治疗的同时，进行逆转肝纤维化治疗，可能有助于改善疾病的结局。

肝活检是诊断肝纤维化的金标准，能够准确及时地判断肝纤维化的程度，但是其有创性及出血风险，在临床上往往不能被患者接受。无创肝纤维化的评估方法在临床上主要包括肝纤维化四项检查、肝脏瞬时弹性测定、APRI评分和FIB-4评分等。而具有较高的敏感性和特异性的肝纤维化程度的评估方法是Fibrotouch检查及Fibroscan检查，其评估有效性得到临床实践证实，可比对肝活检病理结果，评判患者的肝纤维化病变程度，其动态变化还可用来预测疾病进展和临床预后。

从总体上分析，目前比较认可的是中药治疗慢性肝炎的有效性抗肝纤维化占第一位，其次是保护肝细胞、免疫调控，最后是抗病毒作用，而这恰恰与西药治疗相反，西药在抗病毒治疗方面有明显优势。

五味治肝片是由虫草头孢菌粉、刺五加、板蓝根、金银花、神曲等中药研制而成，具有清热解毒、益气养阴的功效，主要用于证属毒热未清、气血两虚的慢性肝炎。现代药理研究^[4]表明虫草头孢菌粉中含有16种氨基酸成份，具有抗炎、抗氧化、抗肝纤维化、保护神经细胞、抗肿瘤新生血管生成、提高免疫力等多方面的作用。刺五加的药理研究表明其具有抗炎抗菌、抗缺氧、抗应激、抑制药物代谢酶等作用。板蓝根、金银花的药理研究表明二者均具有抗菌、抗病毒的作用。通过现代药理研究发现了虫草头孢菌粉的调控免疫和抗肝纤维化的作用，冬虫夏草多糖等通过提高巨噬细胞吞噬功能，促进T淋巴细胞E玫瑰花结形成和转化，刺激多种生物活性因子的生成，参与免疫和抗炎反应，诱导干扰素产生^[5]。在抗肝纤维化作用机制方面的研究表明，通过研究四氯化碳大鼠模型，傅缨等^[6]发现君药虫草头孢菌粉的保肝降酶和抗肝纤维化的作用，吴建良等^[7]发现冬虫夏草组肝脏炎症与胶原沉积较模型组减轻，且Smad3蛋白表达量明显降低；通过高效液相色谱仪检测冬虫夏草、发酵虫草菌粉及蛹虫草菌粉等的高效液相色谱指纹图谱，吴素体等^[8]发现这些成分的在抗肝纤维化方面有共同特征，能够抑制肝星状细胞，其中效果最好的是发酵虫草菌粉。五味治肝片药理作用研究显示其可以保肝降酶，减轻肝脏病变，防止



肝纤维化，同时可以抗乙型肝炎病毒及提高机体免疫力。

金银花既能宣散风热，还善清解血毒，是中医药学药用植物中常见的一种。丘志春等^[9]通过肝损伤的动物模型实验发现小鼠血清转氨酶及肝纤维化四项含量均下降，总蛋白和白蛋白含量升高，而这些结果都是通过金银花总黄酮作用产生的。验证了金银花总黄酮有保护肝细胞的作用，能够降低肝细胞坏死，减少肝纤维化形成。

我们的研究是恩替卡韦联合五味治肝片治疗乙型肝炎病毒感染的慢性乙型肝炎及肝硬化患者，结果显示观察组肝脏硬度、脾厚治疗后较对照组治疗后有显著差异，提示联合用药对减低肝脏硬度作用明显；HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C观察组治疗前后有显著差异，同时两组治疗后这四个指标同样有差异，观察组比对照组下降明显。对乙肝病毒感染患者在抗肝纤维化方面，联合五味治肝片用药方案比单独抗病毒用药疗效明显增强。由于慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化的发病机制是HBV持续复制和宿主抗HBV免疫功能低下共同作用的结果，因此联合用药方案比单独用药更加有效。由此可见，五味治肝片联合恩替卡韦可显著增强抗肝纤维化治疗的疗效，五味治肝片在慢乙肝抗肝纤维化治疗方面临床应用前景广阔。

同时我们的研究发现，肝脏炎症可以伴随着肝纤维化的形成，导致肝脏硬度值升高，我们研究发现入组前肝脏炎症发作的患者肝硬度值升高，通过五味治肝片干预治疗，炎症恢复后，加用五味治肝片组肝脏硬度值下降快，提示五味治肝片通过减轻肝脏炎症反应，有抑制肝纤维化的作用，具体病变过程及恢复情况仍需病理检查，进一步证实。

由于招募的患者少及观察时间稍短，本研究存在一定得局限性。而且，肝活检是评价肝纤维化及肝硬化逆转的“金指标”，由于肝穿有创性及出血风险，能够接收肝穿刺活检的患者极少。

肝纤维化与早期肝硬化是可逆的，因此准确在早期阶段做出诊断同时予以治疗干预是非常重要的，如果能抑制及逆转肝纤维化，就会改变肝病患者的预后，阻断其进展至肝硬化，这也是目前肝病学界关注的焦点。

参考文献

- [1] 刘成海.肝纤维化的基础研究进展[J].中国中西医结合杂志,2006,26(1):11-12.
- [2] 贾继东.肝纤维化发病机制及诊断和治疗研究的几个问题[J].中华肝脏病杂志,2004,12(5):257
- [3] 张恒,汤真.五味治肝片的研制及临床研究[J].中国药房,1995,6(4):14-15.
- [4] 中华中医药学会内科肝胆病学组.慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识[J].临床肝胆病杂志,2012,28(3):164-168.
- [5] 宋益陞.五味治肝片治疗慢性肝炎的研究现状及展望[J].世界最新医学信息文摘,2020,20(44):28-29.
- [6] 傅纓,熊耀斌,资晓飞,等.发酵虫草菌粉抗大鼠肝纤维化作用及机理研究[J].江西医药,2014,49(5):383-385
- [7] 吴建良,王志勇.冬虫夏草对肝纤维化小鼠Smad3蛋白表达的影响[J].中国中医急诊,2011,20(11):1786-1788.
- [8] 吴素体,白金霞.冬虫夏草及人工虫草抗肝纤维化作用谱效关系研究[J].环球中医药,2013,6(11):801-805.
- [9] 丘志春,陈玉兴,周瑞玲.金银花总黄酮抗大鼠免疫性肝纤维化的实验研究[J].中药材,2010,33(6):974-976.