

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 08. 014

慢性乙型肝炎肝纤维化患者联合治疗的效果及对 相关标志物和免疫状态的影响

黄辉红

(陕西省安康市中心医院感染性疾病科 725000)

摘 要:目的 探讨复方鳖甲软肝片联合抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化患者的效果及对肝功能、血清纤维化标志物和免疫状态的影响。**方法** 纳入 76 例 CHB 肝硬化患者为受试对象,按照入院顺序分为对照组(单用抗病毒药物治疗)、试验组(抗病毒药物联合复方鳖甲软肝片治疗),每组 38 例。治疗 12 个月后,比较两组患者临床疗效,记录其治疗前及治疗 12 个月后肝功能相关指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肝纤维化相关指标[层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(CⅢ)、Ⅳ型前胶原(CⅣ)]、免疫功能相关指标[Th1 细胞、Th2 细胞、调节性细胞 T(Treg)细胞]水平。**结果** 治疗 12 个月后,试验组患者治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$);两组患者 ALT、AST 水平均明显低于治疗前,且试验组较对照组更低(均 $P<0.05$);两组患者 HA、LN、CⅢ、CⅣ水平均明显低于治疗前,且试验组患者降幅更大(均 $P<0.05$);两组患者外周血 Th1 细胞水平较治疗前升高,Th2、Treg 水平较治疗前降低,且试验组上述指标变化幅度更大(均 $P<0.05$)。**结论** 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦抗病毒治疗 CHB 肝纤维化患者疗效确切,可改善患者肝功能与免疫应答状态,缓解肝纤维化进程。

关键词:复方鳖甲软肝片; 抗病毒治疗; 肝功能; 血清纤维化标志物; 免疫状态

中图法分类号:R575.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)08-1057-04

Effects of combined with antiviral therapy on patients with CHB and liver fibrosis and its influence on related markers and immune status

HUANG Huihong

(Department of Infectious Disease, Ankang Center Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of Compound Biejia Ruangan Troche combined with antiviral therapy on patients with chronic hepatitis B (CHB) and liver fibrosis and its influence on liver function, serum fibrosis markers and immune status. **Methods** A total of 76 cases of patients with CHB and liver cirrhosis were enrolled in the study and were divided into control group (antiviral drug treatment group alone) and experimental group (antiviral drug combined with Compound Biejia Ruangan Troche treatment group) according to the admission sequence, with 38 cases in each group. After 12 months of treatment, the clinical efficacy of the two groups was compared, and the levels of liver function-related indicators [alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)], and liver fibrosis-related indexes [laminin (LN), hyaluronic acid (HA), type Ⅲ procollagen (CⅢ), type Ⅳ procollagen (CⅣ)] and immune function-related indicators [Th1 cell, Th2 cell, regulatory cell T (Treg)] were recorded before treatment and after 12 months of treatment. **Results** After 12 months of treatment, the total effective rate of treatment in experimental group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). The ALT and AST in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the indexes in experimental group were lower than those in control group (all $P<0.05$). The HA, LN, CⅢ and CⅣ in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the decreases were greater in experimental group (all $P<0.05$). The Th1 content in peripheral blood in the two groups was increased compared with that before treatment while the contents of Th2 and Treg were decreased compared with those before treatment, and the changes of above indicators were greater than those in experimental group (all $P<0.05$). **Conclusion** Compound Biejia Ruangan Troche combined with entecavir antiviral therapy for patients with CHB and liver fibrosis has exact efficacy, and it can improve liver function and immune response, and alleviate liver fibrosis process.

作者简介:黄辉红,女,副主任医师,主要从事临床感染疾病的研究。

Key words: compound Biejiaruangan Troche; antiviral therapy; liver function; serum fibrosis markers; immune status

慢性乙型肝炎(CHB)是一种消化内科常见疾病,在其病情进展过程中,由于乙型肝炎病毒导致的一系列炎症反应对肝脏组织造成损伤,使组织内部发生瘢痕修复反应,纤维结缔组织过度增生、沉积而形成肝纤维化^[1]。肝纤维化是肝损伤修复、愈合过程中的必经过程,若不能对损伤因素进行及时、有效的干预,肝纤维化过程可长期持续,发展为肝硬化^[2]。因此,临床治疗 CHB 应以最大限度消除并长期抑制乙型肝炎病毒,缓解炎症反应及其引起的肝脏组织坏死,抑制肝纤维化进展为重点。恩替卡韦作为一种强效抗病毒药物,可对活跃的病毒复制过程形成强效抑制,因而可起到抑制 CHB 病情进展,控制炎症反应与肝纤维化的作用。复方鳖甲软肝片是一种中药复方制剂,已有研究证实其逆转肝纤维化的作用^[3]。本研究使用复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化患者,观察其临床疗效及对肝功能、肝纤维化程度、免疫应答的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 1 月至 2017 年 6 月于本院接受治疗的 76 例 CHB 肝纤维化患者按照入院顺序分为对照组、试验组各 38 例。纳入标准:(1)符合 CHB 肝纤维化诊断标准者^[4];(2)对本研究知情同意者。排除标准:(1)对本试验所用药物禁忌、不耐受者;(2)入组前半年内使用过抗病毒或免疫调节类药物者;存在气胸、感染者;(3)中途退出治疗、依从性差者。两组患者入院时一般临床资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n=38$)				
组别	性别[$n(\%)$]		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,年)
	男	女		
试验组	20(52.63)	18(47.37)	43.23 $\pm$ 2.64	3.79 $\pm$ 0.62
对照组	22(57.89)	16(42.11)	43.36 $\pm$ 2.82	3.63 $\pm$ 0.69
t/χ^2	0.213		0.207	1.063
P	0.644		0.836	0.291

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予保肝、抗炎等基础治疗,并予以恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司;规格:0.5 mg;国药准字:H20052237),每次 0.5 mg,每天 1 次;试验组在此基础上予以复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司;规格:0.5 g;国药准字:Z19991011),每次 2 g,每天 3 次。两组患者上述用药均持续 12 个月。

1.2.2 指标检测方法 分别于治疗前、治疗 12 个月

后采用全自动生化分析仪检测患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测患者血清层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(CⅢ)、Ⅳ型前胶原(CⅣ)水平;采用流式细胞仪测定外周静脉血 Th1 细胞、Th2 细胞、调节性 T 细胞(Treg 细胞)水平。

1.2.3 疗效评估^[5] 显效:治疗后患者临床症状和体征基本消失,ATL 恢复正常水平,乙型肝炎病毒基因(HBV-DNA)转阴,肝纤维化指标显著改善;改善:临床症状和体征有所改善,ATL 指标恢复正常,肝纤维化指标改善,但 HBV-DNA 未转阴;无效:未达到以上标准者。总有效率=(显效例数+改善例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 观察指标 比较两组患者临床疗效,记录其治疗前及治疗 12 个月后肝功能相关指标(ALT、AST)、肝纤维化相关指标(HA、LN、CⅢ、CⅣ)、免疫功能相关指标(Th1 细胞、Th2 细胞、Treg 细胞)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗 12 个月后,试验组患者治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[$n(\%)$]					
组别	n	显效	改善	无效	总有效率
试验组	38	23(60.53)	13(34.21)	2(5.26)	36(94.74)
对照组	38	16(42.11)	13(34.21)	9(23.68)	29(76.32)
χ^2		2.040			5.208
P		0.041			0.022

2.2 两组患者肝功能指标比较 治疗 12 个月后,两组患者 ALT、AST 水平均明显低于治疗前(均 $P<0.05$),且试验组较对照组更低(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后两组患者肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$,IU/L)				
组别	n	时间	ALT	AST
试验组	38	治疗前	191.27 $\pm$ 79.63	207.96 $\pm$ 78.37
		治疗 12 个月后	51.62 $\pm$ 21.35	50.36 $\pm$ 19.72
		t	17.050	19.806
		P	0.000	0.000
对照组	38	治疗前	189.96 $\pm$ 81.07	211.32 $\pm$ 69.43
		治疗 12 个月后	78.92 $\pm$ 19.76	82.12 $\pm$ 18.79

续表 3 治疗前后两组患者肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$, IU/L)				
组别	<i>n</i>	时间	ALT	AST
<i>t</i> 组间		<i>t</i>	13. 577	18. 056
		<i>P</i>	0. 000	0. 000
			5. 785	7. 188
			0. 000	0. 000

2.3 两组患者肝纤维化指标比较 治疗 12 个月后,

表 4 治疗前后两组患者肝纤维化指标比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)						
组别	<i>n</i>	时间	HA	LN	CⅢ	CⅣ
试验组	38	治疗前	186. 79±38. 37	161. 32±31. 07	182. 35±30. 96	177. 19±28. 07
		治疗 12 个月后	109. 62±21. 61	87. 39±21. 93	127. 78±18. 10	97. 44±19. 89
		<i>t</i>	15. 955	17. 198	13. 713	20. 501
		<i>P</i>	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000
对照组	38	治疗前	189. 39±36. 74	152. 12±23. 99	186. 11±28. 76	167. 78±29. 12
		治疗 12 个月后	151. 93±29. 64	114. 42±19. 21	142. 03±16. 15	127. 29±17. 31
		<i>t</i>	6. 957	10. 759	12. 101	10. 752
		<i>P</i>	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000
<i>t</i> 组间			7. 110	5. 715	3. 621	6. 979
<i>P</i> 组间			0. 000	0. 000	0. 001	0. 000

表 5 治疗前后两组患者外周血免疫细胞比较 ($\bar{x}\pm s$, <i>n</i> =48)				
组别	时间	Th1 细胞	Th2 细胞	Treg 细胞
试验组	治疗前	12. 73±2. 06	8. 73±1. 28	2. 57±0. 51
	治疗 12 个月	25. 03±3. 69	3. 76±0. 85	1. 09±0. 18
	<i>t</i>	26. 373	28. 767	26. 444
	<i>P</i>	0. 000	0. 000	0. 000
对照组	治疗前	13. 31±1. 69	8. 96±1. 24	2. 64±0. 48
	治疗 12 个月	19. 13±2. 23	5. 57±0. 74	1. 72±0. 33
	<i>t</i>	18. 305	21. 108	14. 003
	<i>P</i>	0. 000	0. 000	0. 000
<i>t</i> 组间		8. 436	9. 900	10. 331
<i>P</i> 组间		0. 000	0. 000	0. 000

3 讨 论

CHB 病情进展过程中,炎症的反复发作使肝脏组织形成炎症性坏死,而长期的炎症坏死可使组织内部发生瘢痕修复反应,导致肝脏纤维组织增生,在此期间由于细胞外间质降解活性不足,使增生沉积而形成肝纤维化。若肝纤维化进展过程中未给予及时有效的干预,则会发生肝小叶结构破坏,形成肝硬化。因此,CHB 的治疗重点在于消除、抑制乙型肝炎病毒,缓解肝脏组织的炎症损伤及肝纤维化,抑制病情进展。目前临床常用的恩替卡韦是一种一线抗乙型

两组患者 HA、LN、CⅢ、CⅣ水平明显低于治疗前(均 $P<0. 05$),且试验组患者降幅更大(均 $P<0. 05$),见表 4。
2.4 两组患者外周血免疫细胞比较 治疗 12 个月后,两组患者外周血 Th1 细胞较治疗前升高($P<0. 05$),Th2、Treg 细胞水平较治疗前降低(均 $P<0. 05$),且试验组上述指标变化幅度更大(均 $P<0. 05$),见表 5。

肝炎病毒药物,对乙型肝炎病毒复制过程具有强效的抑制作用,因此可缓解炎症反应及肝组织炎症坏死,延缓肝纤维化进展。在此基础上,由于肝纤维化是一个可逆的过程,因此对于 CHB 肝硬化患者还需针对肝纤维化本身进行治疗,最大限度逆转已形成的肝纤维化。
根据中医学理论,CHB 肝纤维化湿邪累及肝、脾,体虚伤肾,造成血瘀气结,肝络阻滞^[6]。复方鳖甲软肝片是一种中药复方制剂,由 11 味药配伍而成,其中鳖甲、莪术、当归、三七、赤芍有活血、通络、止痛之功效;辅以紫河车与冬虫夏草补肺肾,黄芪与党参健脾补气;佐以连翘与板蓝根可解毒清热,主要配伍可奏散结软坚之效,可治早期肝硬化、CHB 肝纤维化等血瘀络阻、气亏血虚兼热毒未尽之症。本研究结果显示,经过 12 个月的治疗,试验组治疗总有效率明显高于对照组,且肝功能指标及肝纤维化指标改善更显著。根据现代医学药理学与实践经验,分析其可能的作用机制如下:复方鳖甲软肝片可抑制胶原蛋白的合成,防止其纤维结缔组织增生沉积;可促进已形成纤维化的溶解;对肝纤维化 α2(I)mRNA 的表达具有显著的抑制作用^[7]。
另有研究表明,免疫应答失调与 CHB 肝纤维化进程中乙型肝炎病毒的感染有密切关系,其中 Th 细胞的不同亚群 Th1、Th2、Treg 细胞(下转第 1063 页)

断与治疗。

参考文献

[1] 谢鹏,张高福. 过敏性紫癜性肾炎发病机制与预后研究进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(17): 2615-2618.

[2] RADHAKRISHNAN J, CATTRAN D C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines: application to the individual patient[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 840-856.

[3] NARCHI H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(9): 916-920.

[4] 唐雪梅. 过敏性紫癜病因及免疫发病机制[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(21): 1634-1636.

[5] HILHORST M, VAN PAASSEN P, VAN BREDA VRIESMAN P, et al. Immune complexes in acute adult-onset Henoch-Schönlein nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(12): 3960-3967.

[6] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.

[7] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 647-651.

[8] LI F, GUO H, ZOU J, et al. Urinary excretion of uric acid is negatively associated with albuminuria in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study[J]. *Bmc Nephrol*, 2018, 19(1): 95.

[9] LI Y Y, LI C R, WANG G B, et al. Investigation of the change in CD4⁺ T cell subset in children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12): 3785-3792.

[10] LI Y L, ZHOU Y P, ZHU D Q, et al. The role of T cells in the development of Henoch-Schönlein purpura [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23(3): 837-851.

[11] SHAO X, JIANG C, LI Y, et al. Function of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis in children[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2014 (52): 516-520.

[12] CHEN O, ZHU X B, REN H, et al. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(1): 67-71.

[13] LAU K K, WYATT R J, MOLDOVEANU Z, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(12): 2067-2072.

[14] 李振, 徐元宏. 糖基化异常的 IgA1 分子与 IgA 肾病[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(23): 3236-3238.

[15] KOHSAKA T, JIN D K, ABE J. The significance of C4 locus II deletion in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis and it's correlation with other HLA genes[J]. *Nihon Rinsho Japanese J Clin Med*, 1992, 50 (12): 3064.

(收稿日期: 2018-07-29 修回日期: 2018-10-18)

(上接第 1059 页)

均在此过程中发挥重要作用^[8]。Th1 细胞可分泌杀死或抑制病毒复制相关的细胞因子, 因而于机体清除病毒有利; Th2 细胞分泌的细胞因子可抑制 Th1 细胞的免疫应答, Treg 对机体免疫具有负性调节作用, 可抑制免疫应答, 两者均不利于机体清除病毒。基于以上机制, 本研究通过检测患者外周静脉血中上述细胞亚群水平评估机体免疫状态, 结果显示, 试验组患者外周血 Th1 细胞水平高于对照组, Th2、Th17、Treg 细胞水平低于对照组, 与杨年欢等^[9]的研究结论基本一致, 提示联合用药可增强 CHB 肝纤维化过程中的免疫应答, 这也是其逆转肝纤维化、疗效更佳的另一可能机制。

综上所述, CHB 肝纤维化患者予以复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦抗病毒治疗疗效确切, 可改善患者肝功能与免疫应答状态, 有利于缓解肝纤维化进程。

参考文献

[1] 刘婷, 徐铭益. 肝纤维化的血清学诊断研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(1): 125-128.

[2] 陈永鹏, 汪艳, 侯金林, 等. 肝纤维化/肝硬化的动态变化

及其诊断进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(4): 244-246.

[3] 夏晖, 张宁, 周双男, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化研究进展[J]. 医药导报, 2013, 32(4): 500-503.

[4] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 384-384.

[5] 吴龙龙. 恩替卡韦联合扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22 (35): 3952-3953.

[6] 姜一鸣, 姜学连, 刘新军, 等. 中医综合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化优化方案的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(1): 75-77.

[7] 张瑞凤, 姚洁, 游忠岚, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的观察[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(18): 1961-1963.

[8] 高海丽, 杨道坤, 梁海军, 等. 苦参素对乙型肝炎患者免疫及纤维化状态的治疗研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(5): 985-987.

[9] 杨年欢, 袁国盛, 周宇辰, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 96 周的临床疗效[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 775-779.

(收稿日期: 2018-08-12 修回日期: 2018-12-18)