

· 临床论著 ·

扶正化瘀胶囊对慢性丙型肝炎血清细胞因子和纤维化指标的影响

张金颖 赵凤丛 张艳君 仲英娜 梁军

【摘要】目的 观察扶正化瘀胶囊对慢性丙型肝炎患者血清细胞因子和纤维化指标的影响。**方法** 选择慢性丙型肝炎既往使用干扰素失败治疗目前已停药肝纤维化患者 60 例, 随机分为两组, 每组各 30 例, 分别给予扶正化瘀胶囊(实验组)和复方鳖甲软肝片(对照组), 疗程 24 周, 停药后随访 12 周。从不同时段分析肝纤维化指标、血清血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)及肝功能变化, 并对治疗前后各项指标进行比较。**结果** 两组患者治疗前、治疗后 12 周、治疗后 24 周、停药 6 周血清 TNF- α 、TGF- β 1、PDGF、HA、LN、PC-III、IV-C、ALT、AST 和 TBil 较治疗前均明显改善, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。实验组患者 TNF- α 和 PDGF 水平在治疗后 12 周、24 周和停药 6 周较对照组显著下降, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05); 实验组患者治疗 12 周后 TGF- β 1、HA、LN、PC-III 和 IV-C 水平显著下降, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。两组患者治疗 24 周和停药 6 周后以上指标差异无统计学意义。而两组患者 ALT、AST 和 TBil 在治疗的各时段相比差异均无统计学意义。入组病例易出现恶心、胃胀、乏力等不良反应。**结论** 两组患者用药后均可显著改善血清 TNF- α 、TGF- β 1、PDGF、HA、LN、PC-III、IV-C 及肝功能等其他指标的水平, 扶正化瘀胶囊在降低肝纤维化血清细胞因子, 改善肝纤维化指标疗效较好。

【关键词】 肝炎, 丙型; 肝纤维化; 扶正化瘀胶囊

Effect of Fuzhenghuayu capsule on inflammation-fibrosis index in serum of patients with chronic hepatitis C ZHANG Jinying, ZHAO Fengcong, ZHANG Yanjun, ZHONG Yingna, LIANG Jun. The Xinjiang Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China

Corresponding author: ZHANG Jinying, Email: zhangganranke@163.com

【Abstract】Objective To observe the effects of Fuzhenghuayu capsule on inflammation-fibrosis indexes in serum of patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Total of 60 CHC cases with failure treatment of interferon were divided into the two groups randomly, there were 30 cases of liver fibrosis due to chronic hepatitis C treated by Fuzhenghuayu capsule as treatment group while 30 cases of the diseased treated by cytokines as control. All patients were treated for 24 weeks, then the serum levels of liver function indicators such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and the serum level of fibrosis indicators, such as hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type (PC-III), collagen type IV(IV-C) and tumor necrosis factor (TNF- α), transforming growth factor (TGF- β 1), platelet-derived growth factor (PDGF) in 12 weeks, 24 weeks and 24 weeks after treatment were compared, respectively. **Results** After treatment, the levels of TNF- α , TGF- β 1, PDGF, HA, LN, PC-III, IV-C, ALT, AST and TBil were significantly improved comparing with the control group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and PDGF were lower in treatment group than that in the control group at the same point, which at 6 weeks, 12 weeks, 24 weeks and after treatment for 6 weeks. The levels of TGF- β 1, HA, LN, PC-III and IV-C were significantly decreased than control group after 12 weeks for treatment, but with no significant difference at 24

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.010

基金项目: 百洋纤维化项目 (No. 012)

作者单位: 830000 乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院感染科

通讯作者: 张金颖, Email: zhangganranke@163.com

weeks and after treatment for 6 weeks. The levels of ALT, AST and TBil were with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The two groups could improve the levels of TNF- α , TGF- β 1, PDGF, HA, LN, PC-III, IV-C, ALT, AST and TBil. Fuzhenghuayu capsule obtained a higher curative effect in treating liver fibrosis due to chronic hepatitis C, but adverse reaction of nausea abdominal distension, weakness in a particular patient.

【Key words】 Chronic hepatitis C; Fuzhenghuayu capsule; Liver fibrosis

丙型肝炎慢性化程度高,目前唯一有效的治疗方案为干扰素联合利巴韦林,但尚有约30%的患者疗效不明显,有相当一般分患者历经多年、反复治疗,无论是单一治疗还是联合治疗均出现停药复发或无效的尴尬境地,无法摆脱HCV的困扰。而此类患者经历5~10年很快进入肝纤维化及肝硬化期。故如在抗肝纤维化治疗上找到突破将对难治性丙型肝炎下一步治疗提供新的希望。肝纤维化几乎是所有慢性肝脏疾病的共同病理特征,是肝脏慢性损伤修复愈合反应,随病情进展25%~40%患者可发展成肝硬化甚至肝细胞癌,而在进入肝硬化期前尚有逆转可能。抗肝纤维化治疗的近期目标在于抑制肝纤维化进一步进展,远期目标在于逆转肝纤维化,改善患者肝脏功能与结构、延缓肝硬化及其失代偿期的发生,改善生活质量、延长患者生存期。但对肝纤维化临床上仍缺乏特异有效的药物。传统医学并无肝纤维化概念,参照“癥积”和“胁痛”等中医病证、辨证论治。目前用于治疗肝纤维化、肝硬化临床上常用的是扶正化瘀胶囊和复方鳖甲软肝片,此两种药在临床应用中均可明显延缓纤维化、肝硬化进程,甚至出现逆转,在改善肝功能、降低门静脉压力也有一定疗效。其在丙型肝炎肝纤维化治疗过程中的药理机制、临床疗效及不良反应的异同点至今尚少见相关报道。

资料与方法

一、研究对象

病例来自本院2009年1月至2011年6月本院住院及门诊患者,均符合2000年《病毒性肝炎防治方案》(中华医学会传染病和寄生虫病学分会与肝病学分会于2000年修订的)^[1]诊断标准,将60例慢性丙型肝炎肝纤维化患者随机分为两组:实验组(30例),服用扶正化瘀组(上海现代中药药技术有限公司产品),口服,3次/d,1.5g/次;对照组(30例),服用复方鳖甲软肝片组(内蒙古福瑞中蒙药科技股份有限公司产品)口服3次/d,2.0g/次。疗程均为24周。两组患者均未使用抗病毒、

免疫调节剂和其他抗纤维化药物。其中实验组男性17例,年龄(33.4±6.5)岁,病程1~15年;对照组男性16例,年龄(32.3±7.1)岁,病程1~15年。两组患者在性别、年龄、病程以及病情比较差异无统计学意义,具有可比性。

二、入选标准

符合2006年中国中西医结合学会肝病委员会通过的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》的诊断标准:①临床症状无特异性可无症状,可有疲倦、乏力、食欲不振、舌质暗红或暗淡、脉弦细。②肝纤维化血清学指标:透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)、AST/ALT、GGT和ALP升高。③TNF- α 、TGF- β 1和PDGF水平显著升高。④影像学检查:超声提示肝膜包膜欠光滑,回声增粗、分布不均、血管走行不清或见门脉内径增宽、脾脏增厚。⑤患者知情同意接受本研究。

三、排除标准

HBV、HDV和HIV等慢性感染者,排除合并自身免疫性肝病、药物性肝损害等其他慢性肝病,排除有严重的心脏、肾脏、造血系统、内分泌系统和精神系统病史的患者。

四、观察指标

肝功能检测采用Bayer公司ADVIA1650全自动检测仪由本院统一检测。肝纤维化血清学指标:透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)、血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、血小板衍生生长因子(PDGF),血清ALT、AST、TBil检测采用固相化学发光酶免疫分析法和IMMULITE 2000试剂盒(美国DPC公司产品)测定。

五、统计学处理

采用统计学软件SPSS 13.0建立数据库,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验分析,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗前后血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 PDGF 的变化

两组患者治疗后 12 周、24 周和停药 6 周，血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 PDGF 水平较治疗前显著改善，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；实验组患者 TNF- α 和 PDGF 在治疗 12 周、24 周和停药 6 周时较对照组显著下降，差异具有统计学意义；而 TGF- β 1 水平在治疗后 12 周时较对照组显著下降，差异具有统计学意义，在治疗 24 周及停药后 6 周时较对照组无明显下降，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

二、两组患者治疗前后 HA、LN、P-III-P 和 IV-C 的变化

两组患者治疗后治疗 12 周、24 周、停药 6 周，

血清 HA、LN、PC-III、IV-C 水平较前显著改善，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；实验组在治疗 12 周时血清 HA、LN、PC-III、IV-C 水平较对照组有明显改善，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；在治疗 24 周及停药后 6 周时较对照组无明显下降，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

三、两组患者治疗前后肝功能变化

两组患者治疗 12 周、24 周、停药 6 周，血清 ALT、AST 和 TBil 水平较治疗前明显改善，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组患者在治疗后 12 周、24 周及停药后 6 周，血清学 ALT、AST 和 TBil 水平较前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。在服药观察期间，实验组 30 例患者中有 3 例服药 12 周后出现恶心、胃胀、乏力，其中 2 例患者改饭后服用后症状好转，1 例患者未见明显好转，改服复方鳖甲软肝片 2 周症状好转。对照组未见明显服药后不适症状。

表 1 两组患者治疗前后血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 PDGF 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/ml)	TGF- β 1 (pg/ml)	PDGF (pg/ml)
实验组			
治疗前	142.2 \pm 29.2	168.3 \pm 47.2	165.2 \pm 60.3
治疗后 12 周	67.7 \pm 25.2 ^{ab}	77.4 \pm 51.5 ^{ab}	80.4 \pm 35.7 ^{ab}
治疗后 24 周	50.2 \pm 20.5 ^{ab}	46.3 \pm 10.2 ^a	48.8 \pm 13.4 ^{ab}
停药后 6 周	51.1 \pm 19.1 ^{ab}	47.8 \pm 9.3 ^a	48.3 \pm 14.3 ^{ab}
对照组			
治疗前	145.3 \pm 30.5	177.5 \pm 52.6	168.7 \pm 60.4
治疗后 12 周	80.3 \pm 30.2 ^a	100.3 \pm 50.3 ^a	99.71 \pm 37.3 ^a
治疗后 24 周	66.5 \pm 24.1 ^a	48.2 \pm 15.1	57.6 \pm 10.3 ^a
停药后 6 周	65.3 \pm 20.1 ^a	47.3 \pm 12.2 ^a	58.55 \pm 10.5 ^a

注：自身对照前后比较使用配对资料的 t 检验；两组间比较使用独立样本 t 检验，与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组同期比较，^b $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后 HA、LN、P-III-P 和 IV-C 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HA (ng/ml)	LN (ng/ml)	PC-III (μ g/ml)	IV-C (μ g/ml)
实验组				
治疗前	37.7 \pm 42.2 ^{ab}	147.4 \pm 51.5 ^{ab}	145.4 \pm 45.7 ^{ab}	80.3 \pm 30.6 ^{ab}
治疗后 12 周	93.2 \pm 26.5 ^a	132.3 \pm 47.2 ^a	98.8 \pm 43.4 ^a	58.3 \pm 21.5 ^a
治疗后 24 周	93.1 \pm 25.1 ^a	130.1 \pm 48.3 ^a	99.3 \pm 44.3 ^a	57.6 \pm 18.6 ^a
停药后 6 周				
对照组				
治疗前	235.3 \pm 53.5	240.5 \pm 55.6	198.7 \pm 60.4	148.1 \pm 32.3
治疗后 12 周	151.3 \pm 40.2 ^a	180.3 \pm 50.3 ^a	154.71 \pm 47.3 ^a	103.2 \pm 33.2 ^a
治疗后 24 周	100.5 \pm 27.1 ^a	131.2 \pm 45.1 ^a	99.6 \pm 40.3 ^a	57.1 \pm 18.3 ^a
停药后 6 周	99.3 \pm 26.1 ^a	130.3 \pm 18.2 ^a	98.55 \pm 40.5 ^a	58.1 \pm 18.0 ^a

注：自身对照前后比较使用配对资料的 t 检验；两组间比较使用独立样本 t 检验。与本组治疗前较，^a $P < 0.05$ ；与对照组同期比较，^b $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后肝功能变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μ mmol/L)
实验组			
治疗前	197.2 \pm 51.2	103.3 \pm 47.2	27.8 \pm 13.4
治疗后 12 周	93.7 \pm 33.2 ^a	60.4 \pm 21.5 ^a	22.3 \pm 12.6 ^a
治疗后 24 周	44.3 \pm 13.5 ^a	40.3 \pm 20.2 ^a	20.3 \pm 12.5 ^a
停药后 6 周	40.1 \pm 10.1 ^a	40.1 \pm 14.3 ^a	19.6 \pm 11.6 ^a
对照组			
治疗前	198.3 \pm 51.5	104.5 \pm 45.6	28.1 \pm 12.3
治疗后 12 周	94.3 \pm 31.2 ^a	62.3 \pm 20.3 ^a	23.2 \pm 13.2 ^a
治疗后 24 周	43.5 \pm 12.1 ^a	40.2 \pm 19.1 ^a	20.1 \pm 13.3 ^a
停药后 6 周	41.3 \pm 11.1 ^a	40.3 \pm 18.2 ^a	19.1 \pm 14.0 ^a

注：自身对照前后比较使用配对资料的 t 检验；两组间比较使用独立样本 t 检验。与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组同期比较，^b $P < 0.05$

讨 论

慢性丙型肝炎治疗最为重要的抗病毒治疗阻断病情进一步进展,目前推荐 PegIFN 和 RBV 联合治疗使得 HCV RNA 低于检测下限的比率显著提高,但仍有相当一大部分 HCV 患者对抗病毒治疗无反应,尽管经上述治疗,仍有部分患者治疗效果欠佳,此类患者最重要的是阻止肝病的进展,甚至可以起到纤维化逆转作用^[2]。一般患者感染 HCV 20 年后,纤维化进展速度明显加快。因此,在慢性丙型肝炎患者的治疗过程中尤其对抗病毒治疗失败病例应重视控制纤维化进展。肝纤维化发病机理较为复杂,其中众多细胞因子参与其中,其中 TNF- α 、TGF- β 1 和 PDGF 较为重要,是近年来国内外研究热点。TNF- α 是由单核-巨噬细胞合成的内源性细胞因子,可促进炎症反应和间质细胞增殖分化,同时导致大量 ECM 合成参与肝脏的损伤修复,当参与修复的 ECM 与合成的比例失调时,便可引起 ECM 的沉积,从而形成肝纤维化和肝硬化^[3]; TGF- β 1 是肝纤维化发生发展重要的细胞因子^[4],由肝 HSC、Kupffer 细胞、肝细胞和内皮细胞合成,当肝脏损伤时释放的纤溶酶和其他蛋白酶可增强其活性。TGF- β 1 还可通过抑制 Smad 蛋白的表达达到抑制 TGF- β 1 病理信号转导,从而起到抗纤维化的作用^[5]; PDGF 对 HSC 和 ECM 的活化和增殖也起到明显的促进作用。目前临床上仍缺乏特异有效的药物。中药特别是一些复方制剂,在抗肝纤维化方面显示出独特的效果,近年逐渐受到医学界更多的重视^[6],目前受国内外较认可的有复方鳖甲软肝片和扶正化瘀胶囊。其中方鳖甲软肝片已被证实可有效缓解肝纤维化及早期肝硬化的进展^[7],扶正化瘀胶囊活血祛瘀、益精养肝用于干预丙型肝炎肝纤维化疗效显著^[8-9]。

该药已获得美国 FDA 审查批准直接进入二期临床研究^[10]。扶正化瘀胶囊组方以丹参为“君”,起到活血化瘀通络作用;以虫草菌丝、桃仁为“臣”,有补虚益精、祛瘀之效;松花粉、绞股蓝为“佐”,有养肝清热解毒之功;配五味子为“使”,有酸温煦补肝之功效^[11]。药理研究表明丹参对保肝、护肝和抗肝纤维化具有明确的疗效^[12],且有活血化瘀有改善微循环,抗炎,改善免疫功能,抗氧自由基的多种作用,可保肝降酶促进胶原纤维化消散、吸收^[13]。绞股蓝总皂苷对肝纤维化的大鼠模型具有抗肝损伤,抗肝脏胶原沉积及氧化损伤的药理作用^[14],另外有研究表明,绞股蓝总皂苷可明显降低大鼠血清中 ALT、AST、TBil 和 HA、

PIIIP 和 LN 水平^[8]。五味子能促进胆汁分泌、加速肝内有毒物质排泄有利于保护肝脏^[15]。据报道,血瘀证的程度与肝纤维化之间呈正相关^[16]。活血化瘀药可增加肝血流量、改善血管通透性、促进炎症消退及增生性病变的软化吸收^[17]。相关文献报道,活血化瘀药可增加肝血流量,改善血液理化物质及血管通透性,促进炎症消退及增生性病变的软化吸收^[18]。减少胶原蛋白的合成及分泌,提高抗氧化能力,防治肝纤维化。扶正化瘀胶囊正是从上述几个方面起到治疗作用,从而改善肝病患者肝内微循环,对防治肝硬化,门脉高压有重要意义。

本实验通过对扶正化瘀胶囊治疗丙型肝炎肝纤维化病例的研究,研究表明,扶正化瘀胶囊对血清 TNF- α 、TGF- β 1、PDGF、HA、LN、PC-III、IV-C、ALT、ALT、AST 和 TBil 水平较治疗前均有显著改善,差异具有统计学意义,提示扶正化瘀胶囊可有效逆转早期肝硬化的病例改变,改善肝功能,与国内学者研究相一致。在通过与对照组复方鳖甲软肝片对照研究中,实验表明扶正化瘀胶囊在整个治疗过程及治疗后 6 周对 TNF- α 、PDGF 均较对照组明显下降,差异有统计学意义,且扶正化瘀胶囊对 TGF- β 1、HA、LN、PC-III 和 IV-C 等指标在治疗 12 周时疗效明显优于方鳖甲软肝片组,但进一步观察 24 周及停药 6 周后两组差异无统计学意义,可能与两组患者经治疗后,病情处于平稳状态,上述指标逐渐恢复正常,差异无统计学意义。也有可能与样本量较小有关,需要扩大样本量进一步验证。对于 ALT、AST 和 TBil 指标两组间无明显差异。结果表明扶正化瘀胶囊有保护肝细胞、减轻肝脏炎症、抗肝纤维化作用。但服用扶正化瘀胶囊的病例中有个别病例出现消化道症状,考虑与该方有偏温补易注“湿”、注“热”作用,故建议辨证施,且饭后服用较好。

参 考 文 献

- 1 姚光弼. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志,2004,43(12):955-956.
- 2 Gross JB. Non-responders previous treatment for hepatitis[J]. *Miniva Gastroenterol Dietoi*,2005,51(8):47-54.
- 3 Wobser H, Dorn C, Weiss TS, et al. Lipid accumulation in hepatocytes induces fibrogenic activation of hepatic stellate cells[J]. *Cell Res*,2009,19(8):996-1005.
- 4 Dooley S, Delvoux B, Lahme B, et al. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts[J]. *Hepatology*,2000,31(5):1094-1106.
- 5 Bissell DM. Assessing fibrosis without a liver biopsy: are we there yet[J]. *Gastroenterology*,2004,127(6):1847-1849.

- 6 古赛, 王丕龙. 中药有效成分抗肝纤维化研究进展[J]. 中华肝病杂志, 2005, 13(6): 476-480.
- 7 贾继东, 王宝恩. 肝纤维化的中药治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, (9): 120-121.
- 8 Liu P, Hu YY, Liu C, et al. Multicenter clinical study on Fuzheng Huayu Capsule against liver fibrosis due to chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(19): 2892-2899.
- 9 李丽, 何清, 杨大国, 等. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有效性和安全性系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(10): 892-897.
- 10 刘平, 胡义杨, 刘成, 等. 扶正化瘀胶囊干预慢性乙型肝炎肝纤维化作用的多中心临床研究[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(2): 89-98.
- 11 吴颖, 姚定康, 朱樑, 等. 熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1477-1478.
- 12 王迎霞, 郝丽娟, 刘志远, 等. 川芎嗪联合丹参对慢性乙型肝炎肝纤维化的血清肝纤维化指标的影响[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(11): 1090.
- 13 谭友文. 丹参、黄芪对肝硬化微循环及肝纤维化指标的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 1999, 9(2): 41-42.
- 14 李雪梅, 彭占华, 冯琴, 等. 绞股蓝总皂苷对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的防治作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(3): 153-154.
- 15 孙世君. 五味子的药理学分析以及临床应用. 中国医药指南, 2010, 18(32): 190-191.
- 16 彭惠平, 徐进康, 徐宏伟, 等. 益气活血化瘀方对代偿期肝硬化患者肝纤维化血清标志物的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(25): 3174-3175.
- 17 陈岳祥, 李石, 张兴荣, 等. IH764-3对大鼠肝星状细胞增殖及CAMP的影响[J]. 中华肝病杂志, 2002, 10(3): 223.
- 18 姚希贤, 李校天, 李迎武, 等. 丹参等活血化瘀中药对门脉高压血流动力学影响的临床与实验研究[J]. 中华消化杂志, 1998, 18(1): 24-27.

(收稿日期: 2013-07-30)

(本文编辑: 孙荣华)

张金颖, 赵凤丛, 张艳君. 扶正化瘀胶囊对慢性丙型肝炎血清细胞因子和纤维化指标的影响 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 45-49.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中藥醫學會