

五脂胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察 及对血清TNF- α 、IL-6水平的影响

王思喃¹, 徐复娟², 汪丽君³, 陈土祥⁴

1. 常山县人民医院西药房, 浙江 常山 324200

2. 常山县人民医院中医科, 浙江 常山 324200

3. 衢州市第三医院西药房, 浙江 衢州 324000

4. 常山县人民医院感染科, 浙江 常山 324200

〔摘要〕 目的: 观察五脂胶囊辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效及其对血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6水平的影响。方法: 选择慢性乙型肝炎肝纤维化患者78例, 按随机数字表法分为治疗组与对照组各39例。对照组给予恩替卡韦分散片治疗, 治疗组在对照组的基础上给予五脂胶囊治疗, 疗程均为24周。比较2组临床疗效、肝纤维化指标[血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层黏蛋白(LN)]及炎症因子(TNF- α 、IL-6)水平变化。结果: 治疗组总有效率为92.31%, 明显高于对照组71.79%, 组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 2组血清HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组上述各项指标均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗前, 2组TNF- α 、IL-6水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组血清TNF- α 、IL-6水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组TNF- α 、IL-6水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。结论: 五脂胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者, 能够显著改善肝纤维化血清学指标, 下调炎症因子水平, 临床疗效显著。

〔关键词〕 乙型肝炎; 肝纤维化; 五脂胶囊; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

〔中图分类号〕 R512.6 **〔文献标志码〕** A **〔文章编号〕** 0256-7415 (2023) 04-0055-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.04.012

Observation on Curative Effect of Wuzhi Capsules for Liver Fibrosis Induced by Chronic Hepatitis B and Its Effect on Levels of TNF- α and IL-6 in Serum

WANG Sinan, XU Fujuan, WANG Lijun, CHEN Tuxiang

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Wuzhi Capsules for liver fibrosis induced by chronic hepatitis B and its effect on levels of tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6 in serum. **Methods:** A total of 78 cases of patients with liver fibrosis induced by chronic hepatitis B were selected and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 39 cases in each group. The control group was treated with Entecavir Dispersible Tablets, and the treatment group was additionally treated with Wuzhi Capsules based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 24 weeks. The clinical effects as well as the changes in levels of liver fibrosis indexes including hyaluronic acid (HA), type Ⅲ procollagen (PCⅢ), type Ⅳ collagen (Ⅳ-C) and laminin (LN) in serum and inflammatory factors including TNF- α and IL-6 were compared between the two groups.

〔收稿日期〕 2021-12-27

〔修回日期〕 2022-11-18

〔作者简介〕 王思喃(1983-), 女, 主管药师, E-mail: wsn630232@163.com。

Results: The total effective rate was 92.31% in the treatment group, significantly higher than that of 71.79% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of HA, PCⅢ, IV-C and LN between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of HA, PCⅢ, IV-C and LN in the two groups were significantly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of TNF- α and IL-6 between the two groups ($P > 0.05$); After treatment, the levels of TNF- α and IL-6 in the two groups were significantly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of TNF- α and IL-6 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: The therapy of Wuzhi Capsules combined with Entecavir Dispersible Tablets for patients with liver fibrosis induced by chronic hepatitis B can significantly improve the serological indexes of liver fibrosis and reduce the levels of inflammatory factors, with a significant clinical effect.

Keywords: Hepatitis B; Liver fibrosis; Wuzhi Capsules; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6

慢性乙型肝炎肝纤维化是因乙肝病毒长期慢性刺激, 细胞外基质过度增生和沉积, 使肝脏结构和(或)功能发生异常改变, 是乙型肝炎向肝硬化发展的重要中间环节^[1]。西医临床治疗主要以核苷类似物、干扰素、保护肝细胞类药物为主, 发挥抗病毒和调节免疫功能作用, 在理论上能够有效阻断肝纤维化病情进展, 但临床实践发现其抗肝纤维化的效果有限^[2]。中医药具有多环节、多靶点以及作用持久的抗肝纤维化效应特点, 其疗效得到广泛认可, 且不良反应相对较少^[3]。近年来, 在西医常规治疗的基础上, 笔者采用五脂胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化获得满意疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 慢性乙型肝炎诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[4]中相关标准。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)均为阳性, 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)大于 10^3 拷贝/mL。肝纤维化诊断符合《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[5]中相关标准。血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(IV-C)、层黏蛋白(LN)指标中, 有 2 项及以上存在异常。

1.2 纳入标准 符合上述诊断标准; 年龄 18 ~ 65 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准 处于肝硬化失代偿期; 其他类型肝

病; 伴其他心、脑等系统严重功能障碍; 对受试药物过敏。

1.4 一般资料 收集 2019 年 1 月—2020 年 12 月在常山县人民医院诊治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 78 例, 按随机数字表法分成治疗组与对照组各 39 例。治疗组男 22 例, 女 17 例; 平均年龄(49.75 ± 5.91)岁; 平均病程(33.46 ± 4.40)个月; 平均丙氨酸氨基转移酶(ALT)(193.92 ± 22.04) U/L。对照组男 25 例, 女 14 例; 平均年龄(49.82 ± 5.95)岁; 平均病程(33.61 ± 4.44)个月; 平均 ALT(194.03 ± 22.11) U/L。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 恩替卡韦分散片(中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20052237)口服, 每天 1 次, 每次 0.5 mg。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予五脂胶囊(四川禾正制药有限责任公司, 国药准字 Z10983013)口服, 每次 2 粒, 每天 3 次。

2 组疗程均为 24 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肝纤维化指标。于早晨 8 时左右采集患者空腹肘静脉血, 常规离心后取血清分装并冷藏, 采用化学发光测定仪检测 HA、PCⅢ、IV-C、

LN。②炎症因子。血清采集同上,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6水平。③临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件分析所有数据。计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用两独立样本 t 检验或配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[6]中相关标准评定疗效。显效:肝功能基本正常,肝纤维化血清指标至少2项降低 $\geq 50\%$ 或者基本正常;有效:肝功能好转,肝纤维化血清指标至少2项降低 $\geq 25\%$,且 $< 50\%$;无效:肝功能无明显改善,肝纤维化血清指标改善未达到有效标准。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为

92.31%,明显高于对照组71.79%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	39	21	15	3	92.31
对照组	39	12	16	11	71.79
χ^2 值					5.571
P 值					0.018

4.3 2组治疗前后肝纤维化血清学指标比较 见表2。治疗前,2组血清HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组上述各项指标均明显低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后肝纤维化血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HA(mg/L)	PCⅢ(ng/mL)	Ⅳ-C(ng/mL)	LN(mg/L)
治疗组	治疗前	39	263.39 $\pm$ 28.03	194.81 $\pm$ 21.61	121.41 $\pm$ 14.03	239.41 $\pm$ 25.40
	治疗后	39	151.33 $\pm$ 17.06 ^{①②}	121.91 $\pm$ 14.40 ^{①②}	55.04 $\pm$ 7.03 ^{①②}	133.41 $\pm$ 15.25 ^{①②}
对照组	治疗前	39	263.55 $\pm$ 28.11	194.95 $\pm$ 21.69	121.26 $\pm$ 14.01	239.17 $\pm$ 25.31
	治疗后	39	171.90 $\pm$ 19.03 ^①	144.71 $\pm$ 16.91 ^①	77.09 $\pm$ 8.91 ^①	151.41 $\pm$ 17.03 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后血清TNF- α 、IL-6水平比较 见表3。治疗前,2组血清TNF- α 、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组血清TNF- α 、IL-6水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组TNF- α 、IL-6水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后血清TNF- α 、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$) ng/L

组别	时间	例数	TNF- α	IL-6
治疗组	治疗前	39	56.41 $\pm$ 7.04	163.46 $\pm$ 18.09
	治疗后	39	22.49 $\pm$ 3.34 ^{①②}	90.41 $\pm$ 11.03 ^{①②}
对照组	治疗前	39	56.33 $\pm$ 7.01	163.33 $\pm$ 18.03
	治疗后	39	31.53 $\pm$ 4.01 ^①	115.48 $\pm$ 12.63 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

目前,乙型肝炎肝纤维化的发病机制尚不清楚,一般认为慢性乙型肝炎患者感染乙肝病毒后,病毒大量复制而引起肝细胞损伤,随着肝脏损

伤的反复修复逐渐导致肝纤维化的形成,最终发展为肝硬化、原发性肝癌^[7]。临床治疗乙型肝炎肝纤维化常采取抗病毒+抗纤维化的措施,可在一定程度上缓解患者的临床症状,延缓肝纤维化进展^[8]。恩替卡韦通过与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷的竞争作用,可有效抑制逆转录酶的启动,从而对HBV-DNA正链的合成起阻止作用,发挥抗病毒作用^[9]。恩替卡韦也可减少星状细胞的激活以及胶原纤维的合成,阻止肝纤维化形成^[10]。

肝纤维化为肝损伤后机体整体参与的修复反应,给予单一靶标的治疗药物难以发挥较好的效果,目前仍缺乏疗效明确的化学药物或生物药。慢性乙型肝炎所致肝纤维化属于中医学积聚范畴,其基本病机为正虚邪盛,邪毒久稽,损伤肝络,可归纳为虚损生积;肝纤维化本质上为肝脏形质损伤、阴精亏损,无以化气为用,引起气滞血瘀,肝络瘀阻,发为本病^[11]。故临证治疗以益气养阴为主,佐以

活血通络。五脂胶囊的主要成分为五味子甲素，是从五味子中提取的有效物质。五味子性酸、味甘温，有收敛固涩、益气生津、扶正祛毒之功。王肖辉等^[12]研究显示，五味子甲素能减轻四氯化碳诱导肝纤维化模型小鼠的肝损伤，抑制炎症反应，对肝纤维化起到改善作用。五味子甲素通过阻止细胞增殖，抑制纤维化指标的表达，继而起到抗肝纤维化效果^[13]。

本研究治疗结果显示，治疗后治疗组临床总有效率明显高于对照组，2组血清HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN均较治疗前明显降低，且治疗组各项指标下降较对照组更显著。结果表明加用五脂胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者，可显著提高临床疗效，进一步改善患者肝纤维化指标。乙肝病毒长期存在而损害肝细胞，引起肝组织局部炎症反应，IL-6、TNF- α 等炎症因子大量释放，促进肝星状细胞的增殖、分化，使HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN等细胞外基质合成增多，间接引起纤维化形成^[14]。本研究结果显示，治疗后2组血清TNF- α 、IL-6水平均明显降低，且治疗组2项炎症指标低于对照组。结果说明五脂胶囊可下调慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清TNF- α 、IL-6水平，有效抑制炎症反应，从而发挥抗纤维化作用。

综上所述，在西医常规治疗的基础上联合五脂胶囊辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化，可提高临床疗效，有效改善肝纤维化血清指标水平，其机制可能与下调TNF- α 、IL-6等炎症因子水平有关。

[参考文献]

- [1] 王伟芹, 高占华, 尹常健, 等. 慢性乙型肝炎不同中医证型患者肝纤维化特点分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 135-137.
- [2] 董方亮, 章以法. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦、甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36): 4067-4070.
- [3] 刘成海, 赵志敏, 吕靖. 中医对肝纤维化逆转的认识与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 728-733.
- [4] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(11): 641-662.
- [5] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 1052-1056.
- [6] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
- [7] 朱萍, 王丽, 王红, 等. 慢性乙型肝炎患者肝纤维化血清标志物水平与肝纤维化分期的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(24): 2643-2647.
- [8] 覃武海, 王芬, 刘辉华, 等. 恩替卡韦联合棒柄花叶清肝胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床效果[J]. 广西医学, 2021, 43(2): 193-196.
- [9] 谢靖婧, 何剑, 江波, 等. 恩替卡韦片联合阿德福韦酯胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21): 2494-2496.
- [10] 闫会敏, 吕颖, 吕卓, 等. 恩替卡韦联合软肝化坚颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的近期临床疗效研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(4): 426-428.
- [11] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [12] 王肖辉, 周霖, 杜秋争, 等. 五味子甲素对四氯化碳诱导小鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2725-2730.
- [13] 曹媛, 夏延哲, 陈杰, 等. 五味子甲素在人肝星状细胞中的抗纤维化作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(8): 878-883.
- [14] 李玉贤, 张汾燕, 崔振. 熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗HBeAg阳性高病毒载量乙型肝炎肝硬化患者的疗效及对肝纤维化和炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(18): 2016-2019.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)