

当飞利肝宁联合苦参素抗肝纤维化 123 例临床观察

覃后继* 何延专* 周耀南* 陆春雷*

摘要 目的:观察当飞利肝宁联合苦参素治疗乙型肝炎病毒感染的不同肝病患者肝纤维化的疗效。方法:采用 RIA 法,分别检测应用当飞利肝宁联合苦参素治疗前和治疗 6 个月后 123 例不同肝病患者血清肝纤维化指标含量,另 31 例慢性乙型肝炎患者采用单一苦参素治疗,用同法检测其血清肝纤维化指标含量。结果:123 例不同肝病患者中乙型肝炎病毒携带者、慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化患者治疗后与治疗前比较肝纤维化指标明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),失代偿期肝硬化患者治疗后各项指标无明显变化($P > 0.05$)。当飞利肝宁联合苦参素治疗后,慢性乙型肝炎患者的肝纤维化指标含量明显下降($P < 0.01$),且较单一苦参素治疗疗效更好($P < 0.05$)。结论:当飞利肝宁联合苦参素治疗可使乙型肝炎病毒携带者、慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化患者血清肝纤维化指标含量显著下降,阻止或延缓失代偿期肝硬化患者病变进程,且抗慢性乙型肝炎纤维化疗效明显优于单用苦参素。

主题词 肝纤维化/中西医结合疗法 苦参碱/治疗应用

Clinical Observation on Dangfei Liganning Combined with Matrine in Treatment of Hepatic Fibrosis in 123 Cases

Qin Houji, He Yanzhuan, Zhou Yaonan, et al.

(Affiliated Hospital of Youjiang College of National Medicine, Guangxi 533000)

Objective: To observe the therapeutic effect of Dangfei Liganning combined with Matrine on hepatic fibrosis in patients of different hepatic diseases infected by hepatitis B virus. **Methods:** Determine serum hepatic fibrosis indexes before and 6 months after treatment with RIA in 123 cases of different hepatic diseases treated with Dangfei Liganning combined with Matrine, and 31 cases of chronic hepatitis B treated with simple Matrine. **Results:** Of the 123 cases of different hepatic diseases, hepatic fibrosis indexes in hepatitis B virus carriers, chronic hepatitis B patients and the patients of liver cirrhosis at compensatory phase decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) after treatment, but the indexes in the patients of liver cirrhosis at decompensatory phase did not significantly change ($P > 0.05$). After treatment with Dangfei Liganning combined with Matrine, the hepatic fibrosis indexes in the patients of chronic hepatitis B significantly decreased ($P < 0.01$) with a better therapeutic effect than that of simple Matrine ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dangfei Liganning combined with Matrine can significantly decrease hepatic fibrosis indexes in hepatitis B virus carriers, patients of chronic hepatitis B and liver cirrhosis at compensatory phase, arresting or delaying development of lesion in the patient of liver cirrhosis at the decompensatory phase, with a significantly better therapeutic effect than simple Matrine.

Key Words Hepatic fibrosis/integrated therapy of Chinese and western medicine; Matrine /therapeutic application

乙型肝炎(简称乙肝)病毒在肝细胞内复制引起肝细胞病理损伤是肝纤维化形成的启动因素,苦参素(氧化苦参碱)有抗肝纤维化作用^[1,2],我们对 123 例乙肝病毒感染的不同肝病患者采用当飞利肝宁联合苦参素治疗,另 31 例慢性乙肝患者采用单一苦参素治疗,6 个月后观察血清肝纤维化指标的含变化,并初步探讨当飞利肝宁抗肝纤维化的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选取右江民族医学院附属医院 2001 年 6 月~2005 年 6 月门诊和住院乙肝病毒感染的肝病患者 154 例,其中乙肝病毒携带者 33 例,慢性乙型肝炎 69 例,代偿期肝硬化 20 例,失代偿期肝硬化 32

例,年龄 22~56 岁,平均 37.4 岁。诊断符合 2000 年 9 月西安会议病毒性肝炎防治方案修订的诊断标准^[3]。同时选取无乙肝病毒感染史者 32 例,作为对照组。

1.2 主要仪器和试剂:XH-6020Y 免疫计数器,购自西安国营二六二厂;层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)试剂盒均购自上海海研医学技术中心。

1.3 治疗与观察方法:154 例中 123 例不同肝病患者采用当飞利肝宁胶囊(四川美大康药业股份有限公司生产,每次 4 粒,每日 3 次)联合苦参素胶囊(江苏正大天晴药业股份有限公司生产,每次 200mg,每日 3 次)治疗,31 例慢性乙肝患者用单一苦参素(每次 200mg,每日 3 次)治疗。应用 RIA 法分别检测治疗前和治疗 6 个月后各组患者血清 LN、HA、PCⅢ、CⅣ的含量。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 12.0 统计分析软件进行数据处理,两样本均数的比较用 t 检验。

* 右江民族医学院附属医院感染疾病科 广西壮族自洽区百色市中山二路 18 号(533000)

收稿日期:2006-06-09;修回日期:2006-08-15

表 1 不同肝病患者应用当飞利肝宁联合苦参素治疗前后肝纤维化指标变化比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LN	HA	PCⅢ	CⅣ
对照	—	32	107.0±14.0	73.3±15.8	85.6±20.3	52.5±7.8
乙肝病毒携带者	治疗前	33	126.7±19.8	119.9±36.1	116.9±24.6	67.1±14.7
	治疗后	33	116.5±17.4*	102.5±19.6*	103.9±21.6*	52.2±9.4**
慢性乙肝	治疗前	38	156.2±38.1	164.8±78.6	158.5±69.2	98.7±27.1
	治疗后	38	128.6±24.3**	114.7±57.1**	114.2±25.6**	74.8±14.2**
代偿期肝硬化	治疗前	20	246.1±61.4	764.2±199.1	289.1±70.4	149.7±38.9
	治疗后	20	197.1±56.9*	508.4±158.2**	207.6±51.4**	119.8±31.2*
失代偿期肝硬化	治疗前	32	229.1±53.4	594.7±229.1	315.7±69.6	143.9±35.8
	治疗后	32	224.9±65.7	620.5±245.7	305.6±71.5	148.8±37.7

与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2 结果

2.1 不同肝病患者应用当飞利肝宁联合苦参素治疗前后肝纤维化指标变化比较:表 1 示, 治疗后乙肝病毒携带者、慢性乙肝和代偿期肝硬化患者血清 LN、HA、PCⅢ、CⅣ含量均明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。失代偿期肝硬化患者治疗后各项指标无明显变化($P>0.05$)。

2.2 当飞利肝宁联合苦参素与单一苦参素抗慢性乙肝纤维化疗效比较:表 2 示, 两组治疗后, LN、HA、PCⅢ、CⅣ均较治疗前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且当飞利肝宁联合苦参素疗效明显优于单一苦参素治疗($P<0.05$)。

表 2 当飞利肝宁联合苦参素与单一苦参素抗慢性乙肝纤维化疗效比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

指标	苦参素(31例)		当飞利肝宁联合苦参素(38例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LN	151.7±36.2	128.2±26.6**	156.2±38.1	108.6±20.3***△
HA	157.8±55.9	123.2±49.0*	164.8±78.6	111.7±37.1***△
PCⅢ	153.1±49.7	126.0±38.5*	158.5±69.2	106.0±25.6***△
CⅣ	92.4±28.4	73.7±24.6**	98.7±27.1	63.0±14.2***△

与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与苦参素组比较, △ $P<0.05$

3 讨论

肝纤维化是慢性肝病发展至肝硬化过程中必然的病理组织学变化, 是影响慢性肝病预后的重要环节。在肝纤维化的早期给予有效治疗可减缓或防止其发展至肝硬化。我国每年慢性乙肝演变为肝硬化者高达 14.2%^[4], 因而抗-HBV DNA 及抗肝纤维化治疗无疑是最重要和有效的。肝活检虽是诊断肝纤维化的金标准, 但因其创伤性和危险性而难以常规普及。血清肝纤维化指标和肝组织纤维化程度有良好相关性, 并与肝组织纤维化发展的阶段性一致^[5,6], 故检测血清肝纤维化指标的含量可客观地推测或判断肝细胞损伤及纤维化程度。

当飞利肝宁是以天然植物当药的提取物和水飞蓟总黄酮配伍精制而成, 其中含有龙胆苦苷、龙胆碱、獐牙菜苦苷、当药苷、齐墩果酸及水飞蓟素等, 为纯天然中药制剂, 该药全面提取中药的抗肝炎有效成分, 再与水飞蓟素配伍, 使之具有明显降酶、利胆作用和促进肝组织恢复之功效。药理试验表明, 当飞利肝宁对由 CCl₄、D-氨基半乳糖及大剂量扑热息痛所致的小鼠肝损伤具有明显的保护作用^[7]。近年来研究发现, 当飞利肝宁有良好的保护肝细胞膜的功能, 并具有减低脂肪在肝细胞中沉积的作用, 含有多抗肝炎的活性成分, 有明确的稳定肝细胞膜作用, 可减少肝细胞的损害, 并可增加肝细胞内的糖原, 改善能量代谢, 减少脂类代谢, 减少脂类沉积, 促进脂质氧化及减少脂质吸收, 从而达到抗肝纤维化的作用^[8]。本研究即利用这一作用联合苦参素进行抗肝纤维化的观察。有资料报道, 苦参素有直接抑制病毒复制作用, 而其逆转肝纤维化程度不一。本研究结果表明, 当二药联合使用后, 患者 LN、HA、PCⅢ、CⅣ含量明显下降, 且疗效明显优于单一苦参素治疗($P<0.05$)。这可能是当飞利肝宁胶囊抑制肝细胞间质炎性反应, 减轻肝细胞的变性和坏死, 保护肝细胞的正常结构与功能, 防止肝纤维化, 与苦参素抑制病毒复制协同作用的结果。

代偿期肝硬化组肝纤维化指标含量为对照组的 2~10 倍, 虽然肝细胞明显肿胀、变性, 但肝实质却无明显减少, 因其纤维间隔中新生血管丰富, 经联合治疗后, 增生的结缔组织部分消退, 肝纤维化指标含量明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 从而改善了肝细胞生物学功能, 使已病变的肝组织处于相对稳定的状态, 延缓其向失代偿期肝硬化发展。众所周知, 失代偿期肝硬化在 1 年内易发生各种致死性并发症, 病死率很高。本研究 32 例失代偿期肝硬化患者治疗后各项肝纤维化指标含量居高不下($P>0.05$), 且 HA 和 CⅣ含量有所上

(下转第 914 页)

核酸等大分子物质氧化产物增多,增多的自由基和氧化产物通过多种机制促进组织器官的重构,加速 DM 并发症的发生发展。有研究发现^[3],随着 DN 的发生,DM 患者 MDA 显著升高,SOD 显著下降,机体自身抗氧化防御系统被破坏后机体氧化与抗氧化体系严重失衡,使得 DM 机体内本来就增多的过氧化脂质物得以大量损伤肾基膜结构而导致滤过屏障缺陷。维生素 C 具有降低自由基生成和增加自由基清除作用,具有较强的抗脂质过氧化、降低糖化血红蛋白、调节血脂作用^[4],因而对防止和延缓 DN 的发生和发展有一定作用。中药葛根提取物葛根素具有改善血流动力性,提高胰岛素受体的敏感性和抑制蛋白质糖基化等作用。葡萄糖耐量因子(GTF)有提高胰岛素敏感指数(ISI)和促使 HbA_{1c} 水平恢复到正常等重要作用^[5]。葛根素注射液是一种从豆科植物野葛的干燥根中提取的天然药物,由葛根素和 GTF 按一定比例制成,其主要成分为葡萄糖异黄酮,主要作用是扩张冠状动脉和脑血管,改善微循环,抑制血小板聚集,降低血黏度及促进内皮功能;并能抑制血栓素 B₂(TXB₂),促进前列腺素合成增加,也可能具有阻止 Na⁺ 内流的作用^[6]。因此,对脑梗死、心绞痛等心、脑器官的缺血再灌注损伤具有保护作用,已被广泛应用于缺血性心、脑血管病、高血压、2 型糖尿病及并发症的治疗。UAE 是 DN 诊断的金标准^[7],临床上 DN 应用葛根素注射液后尿微量白蛋白减少^[8]。本研究同时发现 DN 患者体内糖化血红蛋白升高,而血红蛋白 A₁ 水平在一定程度上反映体内 AGEs 的水平^[9]。应用葛根素和维生素 C 治疗后 MDA 水平下降,SOD 显著升高,提示葛根素和维生素 C 可通过增加 SOD 活性,降低 MDA 水平,清除过多的氧自由基,抑制脂质过氧化反应,从而可能抑制 AGEs 的

形成等作用来保护微血管,两药合用有明显的协同作用,但由于本实验时间短,未追踪观察到葛根素和维生素 C 对 HbA_{1c} 的影响。

本研究结果表明,维生素 C 与葛根素联合应用治疗糖尿病早期肾病患者,在减少尿白蛋白方面有明显的协同作用,两药合用对降低尿白蛋白的作用明显优于单独应用葛根素或维生素 C,临床疗效显著,且未见明显副作用,其机理可能通过抑制 DM 患者体内氧化应激反应,进一步抑制机体氧化糖基化。同时两药联用对血糖和血压无不良影响,价格低廉,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radic Biol Med*, 1991, 10(5): 339~352.
- 2 祝继华,邱大为,肖勤,等.糖尿病大鼠低密度脂蛋白糖化率与动脉壁胶原含量变化的关系. *重庆医学*, 2000, 29(3): 214~215.
- 3 丁红香,邵美娟. 2 型糖尿病患者血清一氧化氮、超氧化物歧化酶及丙二醛水平的变化. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10(2): 116.
- 4 李强翔,李玮,文格波,等.氨基胍和维生素 C 对糖尿病大鼠血脂影响的实验研究. *中国医师杂志*, 2006, 8(1): 13~15.
- 5 赵晓华,李兴,宋征,等.加铬复合纤维对糖尿病大鼠治疗作用观察. *营养学报*, 2000, 22(4): 312~316.
- 6 高鹏,夏成青,王佩燕,等.葛根素对全脑缺血再灌注后脑组织诱导型一氧化氮合酶影响的实验观察. *中华急诊医学杂志*, 2001, 10(2): 85~86.
- 7 Parving HH, Hommel E, Jensen BR, et al. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int*, 2001, 60(1): 228~234.
- 8 林洁欣,孙瑜.葛根素对 2 型糖尿病肾病的疗效观察. *浙江临床医学*, 2004, 6(2): 130.
- 9 洪俊,刘焉芬,梁小文,等.糖尿病视网膜膜病变患者糖化血红蛋白测定的临床意义. *中国实用眼科杂志*, 2001, 19(10): 756~757.

(上接第 911 页)

升,可能是随着病程的延长,有再生能力的肝细胞减少,肝脏纤维间隔及再生结节形成程度愈加严重,肝实质极度减少、硬化,组织学病变无法改善。但在 6 个月治疗期内却无一例死亡,提示联合治疗可延缓肝纤维化形成和肝脏病变进程。本研究结果表明,当飞利肝宁联合苦参素治疗可使乙肝病毒携带者、慢性乙肝、代偿期肝硬化患者血清 LN、HA、PCⅢ、CⅣ 含量显著下降,阻止或延缓失代偿期肝硬化患者病变进程,且抗慢性乙型肝炎纤维化疗效明显优于单用苦参素。

参考文献

- 1 宋健,王丽莉,朱梁,等.氧化苦参碱对肝纤维化胶原代谢及其基因的影响. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11(11): 697.

- 2 甘乐文,王国俊,李玉莉.氧化苦参碱对大鼠肝纤维化的影响. *第二军医大学学报*, 1999, 20(7): 445~448.
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学会联合修订.病毒性肝炎的防治方案. *中华肝脏病杂志*, 2001, 19(1): 56~62.
- 4 王吉耀. 加强对肝硬化及其并发症防治的研究. *中华医学杂志*, 2002, 82(17): 1153.
- 5 谢仕斌,姚集鲁,郑树森,等.血清纤维化指标水平与肝组织纤维图像分析的关系. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 203.
- 6 薛爱玲,胡益民,高宗玲.病毒性肝炎病人血清肝纤维化标志检测及其意义. *中国基层医药*, 2004, 11(4): 453~454.
- 7 林原.龙胆苦甙对 CCL₄、扑热息痛毒性的保护作用. *大连医学院学报*, 1991, 18(3): 66.
- 8 方继伟,范建高.非酒精性脂肪肝的治疗现状. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11(2): 120.