

doi:10. 3969/j. issn. 1674-4616. 2022. 02. 004

鳖甲煎丸联合医用三氧自体血回输治疗 肝硬化疗效观察

朱海洋

郑州大学第五附属医院消化内科, 郑州 450000

摘要 **目的** 观察鳖甲煎丸联合医用三氧自体血回输治疗肝硬化的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月—2019 年 3 月本院住院的肝硬化患者 48 例, 随机分为 2 组, 各 24 例。对照组采用鳖甲煎丸治疗, 治疗组采用鳖甲煎丸联合医用三氧自体血回输治疗。12 周后, 比较 2 组患者治疗前后透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III 型前胶原氨基端肽(procollagen III N-terminal peptide, PIIINP)、IV 型胶原(collagen IV, CIV)、层粘蛋白(laminin, LN)及肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)水平。**结果** 治疗后, 治疗组 HA、CIV、LN、LSM 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 鳖甲煎丸联合医用三氧自体血回输治疗具有明显抗纤维化作用, 可明显减缓肝硬化病情进展。

关键词 肝硬化; 鳖甲煎丸; 医用三氧; 自体血回输

中图分类号 R575.2 **文献标志码** A

Effect of Biejiajian Pills Combined with Medical Ozone Autologous Blood Transfusion in the Treatment of Liver Cirrhosis

ZHU Haiyang

*Department of gastroenterology, The Fifth Affiliated Hospital of
Zhengzhou University, zhengzhou 450000, China*

Abstract **Objective** To observe the clinical effects of Biejiajian pills combined with medical ozone autologous blood transfusion in the treatment of liver cirrhosis. **Methods** From January 2019 to March 2019, 48 patients with liver cirrhosis hospitalized in our hospital were selected and randomly divided into two groups, with 24 patients in each group. The control group was treated with Biejiajian pills, while the treatment group was treated with Biejiajian pills combined with medical ozone autologous blood transfusion. After 12 weeks, the levels of hyaluronic acid (HA), procollagen III N-terminal peptide (PIIINP), collagen IV (CIV), laminin (LN) and liver stiffness measurement (LSM) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of HA, CIV, LN and LSM were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Biejiajian pills combined with medical ozone autologous blood transfusion has an obvious anti-fibrotic effect, which could significantly slow down the progress of liver cirrhosis.

Key words liver cirrhosis; Biejiajian pills; medical ozone; autologous blood transfusion

我国是病毒性肝炎高发地区, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是肝硬化重要原因。肝纤维化是一切慢性肝病的共同病理基础, 也是肝炎和肝硬化疾病发展的分水岭, 与肝癌的发生发展息息相关。研究^[1]显示, 有效抑制 HBV、HCV 复制及抗纤维化治疗可改

善肝纤维化, 有效阻缓肝硬化发展进程, 减缓失代偿期患者进一步病情恶化, 减少门静脉高压及相关并发症发生, 从而延长生存期。积极寻找有效抗纤维化治疗手段, 阻断、延缓及逆转肝纤维化进程, 对于肝硬化患者具有重要意义。在肝硬化发生发展过程中, 氧化

应激反应过程中形成的氧自由基可促进肝星状细胞由上皮型转化为间质型,引起机体氧化-抗氧化系统失衡,加快肝纤维化进展为肝硬化的速度^[2]。研究^[3]表明,医用三氧自体血回输疗法可改善肝脏供血,激活肝脏的自由基清除系统,提高肝脏的抗氧化能力,保护机体不受过氧化物和自由基的侵害,从而延缓肝纤维化的发展。源于《金匱要略》的鳖甲煎丸具有活血化瘀、软坚散结、补益虚损、祛痰除湿之效,是传统中医治疗疟母的专方,现代多用于治疗肝纤维化,临床上取得了显著疗效^[4]。基于此,本研究探讨了鳖甲煎丸联合医用三氧自体血回输治疗肝硬化的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2019 年 3 月本院收治的肝硬化患者 48 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 24 例。观察组,其中男 18 例,女 6 例;年龄(55.50 ± 11.77)岁,年龄范围为 34~80 岁;病程(9.21 ± 3.11)年,病程范围为 5~15 年。对照组,其中男 19 例,女 5 例;年龄(55.54 ± 11.98)岁,年龄范围为 35~80 岁;病程(9.29 ± 3.01)年,病程范围为 5~15 年。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]、《慢性丙型肝炎防治指南》^[6]、《肝硬化诊治指南》^[7]中相关西医诊断标准;HBsAg、HBV-DNA 阳性 6 个月以上,目前正服用抗病毒药物(包括恩替卡韦、阿德福韦酯等)进行治疗;HCV-Ab 阳性,HCV RNA 定量 > 1000 IU/mL,1 年内没有接受过干扰素和利巴韦林联合治疗;肝脏瞬时弹性成像检测肝脏硬度值 ≥ 17.5 kPa;临床表现为轻度乏力、食欲减少或腹胀、腹泻、上腹隐痛等症状;Child-Pugh 分级为 A 级;彩超或腹部 CT 提示肝硬化。

符合中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)》^[8]相关中医证候表现:胸胁胀闷,走窜疼痛,急躁易怒,胁下痞块,刺痛拒按,舌质紫暗或见瘀斑,脉涩等。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准;年龄 34~80 岁;

为乙肝或丙肝肝硬化代偿期;近 6 个月内未服用任何抗肝纤维化及免疫调节剂;患者自愿参加,签署知情同意书。

排除标准:其他病因所致的肝硬化;合并有其他脏器功能损害,或有精神疾病、甲型及戊型肝炎病史者;妊娠期、哺乳期或有备孕计划者;对本研究所用药物过敏者。

1.4 治疗方法

对照组患者予以鳖甲煎丸(武汉中联药业集团股份有限公司,国药准字 Z42020772)口服,3 g/次,3 次/d,共治疗 12 周。

治疗组患者在对照组治疗基础上联合医用三氧自体血回输治疗,抽取患者外周静脉血 100 mL,加入医用三氧治疗系统(德国 Kastner-Praxisbedarf,臭氧浓度为 $30 \mu\text{g/mL}$)制出的医用三氧,充分混合后进行回输,3 次/周,共治疗 12 周。

1.5 观察指标

肝纤维化血清学标志物:比较 2 组患者治疗前后透明质酸(hyaluronic acid,HA)、III 型前胶原氨基端肽(procollagen III N-terminal peptide,PIIINP)、IV 型胶原(collagen IV,CIV)、层粘蛋白(laminin,LN)及肝脏硬度测定(liver stiffness measurement,LSM)水平,采用放射免疫法进行检测,检测试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

肝脏瞬时弹性成像:比较 2 组患者治疗前后肝脏硬度测定(liver stiffness measurement,LSM)水平,采用 FibroTouch 仪器进行检测,仪器由江苏省无锡海斯凯尔医学技术有限公司提供。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HA、CIV、LN、PIIINP 水平比较

治疗前,2 组患者 HA、CIV、LN、PIIINP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,治疗组 HA、CIV、LN、PIIINP 水平均较治疗前明显下降,且治疗组 HA、CIV、LN 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者肝纤维化血清学标志物比较($n=24, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	HA(ng/mL)	CIV(ng/mL)	LN(ng/mL)	PIIINP(μ g/mL)
对照组	治疗前	366.5 $\pm$ 192.1	106.3 $\pm$ 45.5	113.8 $\pm$ 34.1	122.3 $\pm$ 44.4
	治疗后	258.6 $\pm$ 193.2	95.0 $\pm$ 32.9	106.0 $\pm$ 26.9	109.4 $\pm$ 44.7
治疗组	治疗前	401.2 $\pm$ 287.9	104.8 $\pm$ 26.1	132.6 $\pm$ 36.7	126.2 $\pm$ 58.5
	治疗后	119.6 $\pm$ 52.1 [*] [△]	76.3 $\pm$ 11.3 [*] [△]	85.2 $\pm$ 14.5 [*] [△]	96.5 $\pm$ 38.9 [*]

与治疗前比较^{*} $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

2.2 LSM 水平比较

治疗前,2 组患者 LSM 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组 LSM 水平较治疗前明显下降,且治疗组 LSM 水平显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者 LSM 水平比较比较($n=24, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	LSM(kPa)
对照组	治疗前	21.8 $\pm$ 11.3
	治疗后	16.9 $\pm$ 10.5
治疗组	治疗前	24.5 $\pm$ 11.9
	治疗后	11.2 $\pm$ 4.6 [*] [△]

与治疗前比较^{*} $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

2.3 不良反应发生情况比较

治疗过程中,除静脉穿刺后疼痛能自行缓解外,无其他恶心、呕吐、头昏、血压下降和溶血等不适反应。

3 讨论

肝硬化是由各种慢性肝损伤导致的终末阶段,以假小叶形成、肝组织弥漫性纤维化和肝内外血管增殖为病理特征。代偿期无明显临床症状,失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征。据估计,全球每年死于肝硬化的人数高达 100 多万,是肝脏相关死亡的主要原因,严重威胁人类健康。肝硬化最常见的原因是慢性乙型肝炎和丙型肝炎、酒精相关性肝病和非酒精性脂肪性肝病^[9]。肝硬化的常见西医治疗包括戒酒、抗病毒、甘草酸类制剂、抗氧化类药物(双环醇、水飞蓟素)、肝细胞膜保护制剂(多烯磷脂酰胆碱)等,但因其发生发展的复杂性,并不会对单一短时的治疗有较明显的疗效反应,所以我们需要多方位尝试和创新更有效的治疗方法。

肝硬化早期可归属于中医学“胁痛”“积聚”等范畴,晚期则归属于“鼓胀”等范畴。早期多属于肝脾气滞、血瘀,其基本病机为正虚毒瘀,包括肝胆郁热型、肝脾不调型、气滞肝郁型、气滞血瘀型等多种证型。中医学认为,本病多属瘀血阻络证,病位以肝脾为主。中医药在抗肝纤维化、促进肝细胞再生、抗氧化、改善

炎症微环境方面具有确切疗效^[10]。鳖甲煎丸为临床上常用的抗肝纤维化药物之一,其源于中医经典《金匱要略》中治疗疟疾的方剂,由鳖甲、射干、黄芩、柴胡、干姜、大黄等 23 味中药组成,方中鳖甲软坚消结为君,赤硝、大黄、鼠妇虫、蜂房、瞿麦等活血化瘀利湿药物为臣,人参、阿胶等益气养血药物为佐以加强君药、臣药的治疗作用,全方合用,具有扶正固本、养血柔肝、健脾益气、化瘀解毒、软坚散结之功^[11]。研究^[12]表明,本方在抑制胶原合成、促进胶原降解、增强机体免疫力、改善肝脏微循环等方面具有较好的作用,可显著延缓肝纤维化进展。

医用三氧治疗在消化系统疾病的应用方面有较长的历史,早在 1996 年 Yamamoto 等采用三氧自血疗法和直肠灌注疗法治疗慢性 HCV 肝炎患者,治疗 2 个月和 6 个月能够有效抑制病毒 RNA 的复制。2004 年我国尝试将其应用于病毒性肝炎的治疗,其主要的作用机制为:提高红细胞氧饱和度,促进血红蛋白的携氧及释氧能力,激活红细胞的戊糖磷酸途径从而最终激活全部红细胞代谢,改善肝脏供氧,激活肝脏的自由基清除系统,提高肝脏的抗氧化能力,保护机体不受过氧化物和自由基的侵害,减轻肝脏炎症损伤,促进肝细胞功能的恢复^[13]。研究^[14]发现,医用三氧治疗可有效增加门静脉右支血流量,明显增加血液与肝细胞间的氧交换,提高肝组织的储氧能力,同时还可激活人体免疫细胞的活性,促进细胞因子释放,从而增强机体的免疫能力,抑制肝炎病毒的复制,减少肝脏纤维化的发生。

肝纤维化的早期诊断,对判断慢性肝病的疾病进展、临床结局、选择抗肝纤维化治疗药物及其疗效考核具有重要的临床意义。因肝活检有创伤、出血和疼痛等并发症,患者依从性差,亦很难重复进行,限制了它的应用,目前最常用的是瞬时弹性成像结合二维影像技术的国产肝纤维化诊断仪 FibroTouch。据报道^[15],通过肝穿刺病理组织学的验证,FibroTouch 诊断 S2、S3、S4 的灵敏度和特异度均较高。所以本研究采用了肝脏瞬时弹性成像联合肝纤维化血清学标志物(HA、LN、CIV、PIIINP)评估患者肝纤维化的严重

程度及抗肝纤维化疗效的动态变化。本研究结果显示,治疗后治疗组 HA、CIV、LN、LSM 水平显著低于对照组;表明鳖甲煎丸联合医用三氧自体血回输治疗肝硬化可有效降低患者肝纤维化程度,且无明显不良反应。

综上所述,鳖甲煎丸联合医用三氧自体血回输治疗具有明显抗纤维化作用,可明显减缓肝硬化病情进展。

参 考 文 献

- [1] 谢晓,陆伦根.乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):140-144.
- [2] 吕艳杭,吴姗姗,王振常,等.柔肝化纤颗粒联合骨髓间充质干细胞移植术治疗肝硬化失代偿期的临床疗效及其对血清炎症因子水平和免疫功能及氧化应激反应的影响[J].中国全科医学,2021,24(3):355-362.
- [3] 杨美蓉,顾锡炳,陈伟明.医用三氧治疗对慢加急性肝衰竭患者肾血流量及腹水的影响[J].实用医学杂志,2013,29(21):3527-3529.
- [4] 丁茂鹏,韦凌霞,王志旺,等.基于网络药理学研究鳖甲煎丸抗肝纤维化的作用机制[J].中成药,2021,43(10):2874-2878.
- [5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.

- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].肝脏,2015,20(12):933-949,1006.
- [7] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [8] 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(2019 年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(7):494-504.
- [9] 贾继东.重视肝硬化患者的综合治疗与长期管理[J].临床肝胆病杂志,2021,37(1):12-13.
- [10] 金艳杰.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的临床疗效研究[J].中西医结合研究,2018,10(5):229-232.
- [11] 罗庆东,姜德友.鳖甲煎丸的临床研究与进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(6):764-766.
- [12] 王朝阳,刘光伟.鳖甲煎丸治疗早期肝硬化及并发症的研究进展[J].光明中医,2017,32(13):1986-1988.
- [13] 王西玉.免疫三氧联合氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 55 例疗效观察及护理[J].齐鲁护理杂志,2010,16(11):63-65.
- [14] 辛衍代.医用三氧治疗疾病的机制及临床应用[J].中国医药指南,2014,12(22):398-399.
- [15] 欧晓娟,王晓明,吴晓宁,等.FibroTouch 与 FibroScan 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化评估中的比较[J].中华肝脏病杂志,2015,23(2):103-106.

(收稿日期:2021-09-06)

(上接第 80 页)

- [13] 张军芳,唐思文,王宏涛,等.芪苈强心胶囊对压力超负荷心力衰竭大鼠内皮损伤及能量代谢的影响[J].中医杂志,2013,54(14):1221-1224,1229.
- [14] 徐涛,郭丽峰,陈立锋,等.芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中药新药与临床药理,2010,21(4):366-369.
- [15] 徐涛,李方江,陈立锋,等.芪苈强心胶囊对心力衰竭大鼠

心室重构的作用及机制研究[J].山东医药,2012,52(32):38-40.

- [16] 李欣桐,肖扬,邢永发,等.芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心力衰竭大鼠心功能的影响[J].天津中医药大学学报,2011,30(1):30-32.

(收稿日期:2021-10-17)