

基于肝脏剪切波速评价恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的研究

胡萌, 张冬, 卓永祥, 李丹, 王文辉, 田广俊

广东省中医院珠海医院肝病科, 广东 珠海 519015

[摘要] 目的: 探究应用肝脏剪切波速评价恩替卡韦 (ETV) 联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎 (CHB) 肝纤维化的临床疗效。方法: 选取 CHB 肝纤维化伴肝硬化患者 214 例, 其中符合抗病毒治疗指征的 186 例, 根据不同治疗方法分为试验组 116 例和对照组 70 例; 其余未达抗病毒治疗指征 28 例设为未干预组作对照研究。对照组给予马来酸恩替卡韦片治疗, 试验组在对照组基础给予扶正化瘀胶囊治疗。比较治疗前后行肝脏剪切波速、肝功能指标 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (Alb)] 及 HBV-DNA 转阴率。结果: 治疗后, 2 组 ALT、AST 水平较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 TBil、Alb 水平治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 ALT、AST、TBil、Alb 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗期间, 2 组 HBV-DNA 转阴率随着时间延长逐渐增加, 试验组转阴率总体略高于对照组, 但组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前, 试验组及对照组剪切波速均较未干预组显著增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 试验组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 试验组、对照组剪切波速均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且试验组剪切波速较对照组下降更显著 ($P < 0.05$)。结论: 肝脏剪切波速可以用来对 CHB 肝纤维化疗效进行评估, 扶正化瘀胶囊联合 ETV 治疗可有效改善 CHB 肝纤维化, 降低肝脏剪切波速数值。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 恩替卡韦; 扶正化瘀胶囊; 肝脏剪切波速

[中图分类号] R512.6; R575.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 08-0082-04
DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.08.016

Evaluation of Clinical Study of Entecavir Combined with Fuzheng Huayu Capsules for Liver Fibrosis Induced by Chronic Hepatitis B Based on Liver Shear Wave Velocity

HU Meng, ZHANG Dong, ZHUO Yongxiang, LI Dan, WANG Wenhui, TIAN Guangjun

Abstract: **Objective:** To discuss the application of liver shear wave velocity in evaluating the clinical effect of Entecavir (ETV) combined with Fuzheng Huayu Capsules on liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** A total of 214 patients with CHB liver fibrosis and hepatic sclerosis were selected, among which 186 patients who met the indicators of antiviral therapy were divided into the trial group and the control group according to different treatment methods, with 116 and 70 cases in each group respectively; the remaining 28 cases which did not meet the indicators of antiviral therapy were set as non-intervention group for control study. The control group was treated with Entecavir Tablets, and the trial group was additionally treated with Fuzheng Huayu Capsules based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the liver shear wave velocity and indexes of liver function, including alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil) and albumin (Alb), were compared, and the HBV-DNA seroconversion rates were detected. **Results:** There was no significant difference being found in the

[收稿日期] 2022-06-20

[修回日期] 2023-02-01

[基金项目] 广东省中医药局科研项目 (20191299); 广东省名中医传承工作室建设项目 (粤中医办函[2020]1号); 广东省中医药局名中医传承项目 (粤中医函[2015]20号)

[作者简介] 胡萌 (1985-), 男, 主治医师, E-mail: humeng1003@126.com。

[通信作者] 田广俊 (1974-), 男, 主任医师, E-mail: guangjuntian@126.com。

comparisons of levels of TBil and Alb in the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, TBil and Alb were compared between the two groups, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). During treatment, the HBV-DNA negative conversion rates in the two groups were gradually increased with the prolongation of treatment time, and the negative conversion rate in the trial group was slightly higher than that in the control group on the whole, but there was no significant difference being found in the comparison of negative conversion rate between the two groups ($P > 0.05$). Before treatment, the shear wave velocity in the trial group and the control group were significantly increased when compared with those in the non-intervention group, the difference being significant ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of shear wave velocity between the trial group and the control group ($P > 0.05$). After treatment, the shear wave velocity in the trial group and the control group were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease of shear wave velocity in the trial group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The liver shear wave velocity can be applied to evaluate the curative effect on CHB liver fibrosis, and the therapy of Fuzheng Huayu Capsules combined with ETV can effectively improve the CHB liver fibrosis and decrease the value of liver shear wave velocity.

Keywords: Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Entecavir; Fuzheng Huayu Capsules; Liver shear wave velocity

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)感染诱发的肝脏慢性疾病,若未能积极有效治疗,可进展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌,并发消化道出血、肝性脑病、腹水、肝肾综合征等病症,是终末期肝病的重要危险因素^[1]。大量研究表明,通过抑制HBV复制可以实现肝纤维化甚至早期肝硬化的逆转^[2-3],同时中医药在抗肝纤维化方面也显示出良好临床疗效^[4-5]。本研究采用基于肝脏剪切波速指标,评价扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦(ETV)对CHB肝纤维化的改善作用,进一步获取抗病毒药物联合中药抗纤维化的证据。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断参照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(2019年版)》^[6]和《肝硬化诊治指南》^[7]中相关标准。中医诊断参照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],辨证为虚证、瘀证。

1.2 纳入标准 年龄18~65岁(抗病毒治疗开始);已行肝穿活检术;符合上述CHB诊断标准及辨证标准;既往未接受核苷(酸)类药抗病毒治疗;签署知情同意书。

1.3 排除标准 肝活检所取肝脏组织未达到标准(长度至少为1cm,至少包括8个汇管区);已经发生肝

细胞癌或已出现肝硬化相关并发症或具有肝衰竭倾向;合并甲、丙、丁、戊等其他肝炎及其他嗜肝病毒感染;合并非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、血吸虫性肝病、肝豆状核变性等其他慢性肝病;长期服用明确肝毒性药物或每周乙醇摄入量>140g;合并心、肺、肾、血液系统及胃肠道严重原发病或精神病;患者或其家属不愿意接受研究随访。

1.4 剔除标准 入组后发生严重或危及生命的不良事件者;受试患者不能遵守研究方案者;任何时间因任何原因要求终止治疗者。

1.5 一般资料 选取2019年6月—2021年12月在广东省中医院珠海医院肝病科门诊和住院治疗的CHB及伴肝硬化患者共214例,将符合抗病毒治疗指征的186例CHB患者根据不同治疗方法分为试验组116例和对照组70例,其余28例CHB患者设为未干预组。试验组男62例,女54例;平均年龄(36.2±5.2)岁。对照组男38例,女32例;平均年龄(32.2±4.8)岁。未干预组男20例,女8例;平均年龄(26.5±3.8)岁。3组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合医学伦理要求并通过广东省中医院伦理委员会审核批准(BF2019-105-01)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予马来酸恩替卡韦片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20120039)口服治

疗,每次0.5 mg,每天1次,治疗96周。核苷(酸)类似物抗病毒治疗方案、停药指征、耐药管理参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[9]的抗病毒治疗推荐意见及管理方案,在肝病专科医师的指导下进行。

2.2 试验组 在对照组基础上采用扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限责任公司,国药准字Z20020073)口服治疗,每次1.5 g,每天3次,治疗96周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肝功能指标。治疗前后测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)水平。②HBV-DNA定量转阴率。分别于治疗12、24、48、96周时检测。③肝脏剪切波速。于治疗前后应用具备实时剪切波弹性成像功能的多普勒超声检查仪,探头频率设置为1~6 MHz,选择4 cm×3 cm取样框,患者平卧于检查床上,将探头放置于右侧肋骨间隙,在检查时避开肝内粗大的血管,选择距离肝脏包膜1 cm区域作为成像的上缘,同时在成像过程中选择直径为3 cm的圆形定量检测区,对肝硬度进行测量,并对检测的指标进行记录。每例患者重复检测6次,取平均值,单位以cm/s表示。

3.2 统计学方法 采用统计学软件SPSS22.0进行数据分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后肝功能比较 见表1。治疗前,2组血清ALT、AST、TBil、Alb水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组ALT、AST水平较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2组TBil、Alb水平治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2组ALT、AST、TBil、Alb水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.2 2组治疗期间血清HBV-DNA转阴率比较 见表2。治疗期间,2组HBV-DNA转阴率随着时间延长逐渐增加,试验组转阴率总体略高于对照组,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.3 3组治疗前后肝脏剪切波速比较 见表3。治疗前,试验组及对照组肝脏剪切波速均较未干预组显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,

试验组、对照组肝脏剪切波速与治疗前比较下降($P < 0.05$),且试验组肝脏剪切波速低于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组治疗前后肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	试验组(例数=116)		对照组(例数=70)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	120.1±16.2	32.2±5.9 ^①	116.2±18.7	30.1±4.2 ^①
AST(U/L)	104.8±10.7	35.1±3.1 ^①	97.6±11.2	37.2±2.8 ^①
TBil(μmol/L)	27.2±5.1	24.2±3.8	26.2±4.9	25.4±4.3
Alb(g/L)	38.1±5.2	39.6±4.2	37.5±4.5	37.6±5.8

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表2 2组治疗期间血清HBV-DNA转阴率比较 例(%)

组 别	例数	12周	24周	48周	96周
试验组	116	68(58.6)	95(81.8)	108(93.1)	112(96.5)
对照组	70	39(55.7)	60(85.7)	65(92.8)	67(95.7)

表3 3组治疗前后肝脏剪切波速比较($\bar{x} \pm s$) cm/s

组 别	例数	治疗前	治疗后
试验组	116	180.4±16.7 ^①	115.2±13.8 ^{②③}
对照组	70	172.6±21.5 ^①	136.7±19.2 ^②
未干预组	28	103.3±14.1	-

注:①与未干预组比较, $P < 0.05$;②与本组治疗前比较, $P < 0.05$;③与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

HBV慢性感染发病机制比较复杂,至今尚未完全阐明^[10],在长期患病的过程中,持续存在的肝细胞免疫炎症坏死及各种损伤修复因素反复相互作用,导致肝细胞外间质成分过度异常地沉积、出现肝纤维化,进而发展成肝硬化甚至是原发性肝癌。肝纤维化是CHB重要病理过程之一^[11]。

近年来多项研究表明,ETV等核苷(酸)类抗病毒药物在有效抑制病毒的同时可不同程度地阻断CHB患者肝纤维化进展,甚至逆转早期肝硬化,但抗病毒与抗纤维化联合治疗是否可以更有效逆转CHB肝纤维化、肝硬化,尚需更多精准的个体化治疗方案及更全面的肝组织学病理评价^[12-14]。目前,肝脏Fibroscan测定、无创肝纤维化评价指标及模型等应用广泛,但一般只能在肝硬化较明显或门静脉高压症较严重时才能发挥作用,对轻中度肝纤维化或早期肝硬化不甚敏感。肝脏剪切波是近年开发的无创评估肝组织弹性硬度的超声成像技术,其利用调制的聚焦超声波束在生物粘弹性组织内产生声剪切波,结合常规超声影像,获得肝组织区域内的低频剪

切波的传播速度,来进行肝纤维化、肝硬度及肝组织弹性模量评估,有一定的敏感性及特异性^[15-16]。

扶正化瘀胶囊由丹参、绞股蓝、桃仁等组成,具有活血祛瘀、通络散结、益精养肝等作用。方中丹参可祛瘀生新,绞股蓝益气健脾、理气行滞,桃仁活血化瘀、润肠通便,有推陈致新的功用。扶正化瘀胶囊在多种慢性肝病所致肝纤维化治疗方面已表现出良好的疗效,相关基础研究显示其抗纤维化的机制可能与抑制肝星状细胞活化、调节胞外基质代谢与血管新生、保护肝细胞过氧化损伤与凋亡等有关,其循证医学证据已被多部肝纤维化中西医结合诊疗共识或指南采用^[17-18]。

本研究初步探索了应用肝脏剪切波速评价 ETV 联合扶正化瘀胶囊治疗 CHB 肝纤维化的临床疗效,明确了肝脏剪切波速评估肝纤维化、肝硬化的临床价值,揭示中医药抗肝纤维化的作用机制。本研究结果显示,肝脏剪切波速随着肝纤维化、肝硬化严重程度增加而增大,扶正化瘀胶囊联合 ETV 相较于 ETV 单药治疗更能显著降低 CHB 患者肝脏剪切波速数值,而在 HBV-DNA 转阴率和肝功能复常方面则无明显差异,提示肝脏剪切波速可以用来对 HBV 相关肝纤维化程度及临床疗效进行早期评估。同时,也进一步证实扶正化瘀胶囊抗肝纤维化临床疗效显著,体现出中医药多环节、多靶点干预调节的综合优势,这与既往研究相符^[19-20]。

本课题为单中心研究,样本量偏小,可能存在一定数据偏倚,需在后续研究中适度扩大样本量,重点加强剪切波与乙肝相关肝纤维化、肝硬化中医证候及肠道菌群变化相互关系的研究,为中医药辨治肝纤维化、肝硬化及调控慢性肝病肠道菌群失调提供参考。

[参考文献]

- [1] 杨琴,刘怀鄂,游晶,等.慢性乙型肝炎肝纤维化的无创诊断模型[J].临床肝胆病杂志,2021,37(10):2420-2424.
- [2] 尹雪如,樊蓉,侯金林.一项为期10年、涉及全球24国的恩替卡韦或其他口服抗病毒药物长期治疗慢性乙型肝炎的前瞻性、随机、观察性研究结果[J].临床肝胆病杂志,2019,35(9):2005.
- [3] ZHU S, WU LN, MEI Y Y, et al. Prospective, multicentre, randomised controlled trial comparing the seroclearance of HBsAg between combination therapy of peg-interferon alpha and tenofovir with tenofovir monotherapy in nucleos(t)ide analogue-experienced patients with HBV-related liver fibrosis: a study protocol[J]. BMJ Open, 2021, 11(10): e049104.
- [4] 代亚芳,缪虹雨,喻晓,等.扶正解毒散结方治疗气虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效评价[J].时珍国医国药,2021,32(4):905-907.
- [5] 苗亮,杨婉娜,董晓琴,等.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗可显著提高慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的改善率[J].中华肝脏病杂志,2019,27(7):521-526.
- [6] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].肝脏,2019,24(12):1335-1356.
- [7] 徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化诊治指南[J].实用肝脏病杂志,2019,22(6):770-786.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
- [10] 段梦慧,刘学恩,庄辉.慢性乙型肝炎病毒感染免疫耐受期的新认识[J].中华肝脏病杂志,2021,29(3):284-288.
- [11] LIN M H, LI H Q, ZHU L, et al. Liver Fibrosis in the Natural Course of Chronic Hepatitis B Viral Infection: A Systematic Review with Meta-Analysis[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2022, 67(6): 1-19.
- [12] 段桂姣,郝蔷薇,吕艳杭,等.柔肝化纤颗粒联合恩替卡韦治疗180例慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床疗效分析[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(12):1920-1924.
- [13] 李力,郭丽颖,贾建伟,等.益气活血方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(3):217-220.
- [14] 郝雁雁,王威雪,王瑞萍,等.替诺福韦酯联合虫草胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者血清TGFβ1、ET-1和CTGF水平变化[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(1):134-137.
- [15] ZAYADEEN A R, HIJAZEEN S, SMADI M, et al. Comparing shear wave elastography with liver biopsy in the assessment of liver fibrosis at King Hussein Medical Center[J]. Egyptian Liver Journal, 2022, 12(1): 186-195.
- [16] JEON S K, LEE J M, JOO I, et al. Two-dimensional Shear Wave Elastography with Propagation Maps for the Assessment of Liver Fibrosis and Clinically Significant Portal Hypertension in Patients with Chronic Liver Disease: A Prospective Study[J]. Academic Radiology, 2020, 27(6): 798-806.
- [17] 陆伦根,尤红,谢渭芬,等.肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J].肝脏,2019,24(9):975-983,996.
- [18] 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.
- [19] 张瑞凤,毕东敏,游忠岚,等.扶正化瘀胶囊联合替诺福韦治疗乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J].第三军医大学学报,2016,38(21):2363-2367.
- [20] 夏小芳,吴建,施维群,等.扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效及对血液流变学和血清IL-17表达的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,29(5):334-338.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)