

熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片治疗早中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效

张珊珊, 李 娅, 徐 峰

张珊珊, 李娅, 徐峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

张珊珊, 在读硕士, 主要从事消化内科相关疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本课题由张珊珊与李娅设计; 研究过程及统计分析由张珊珊与李娅完成; 论文写作由张珊珊完成; 徐峰审阅。

通讯作者: 徐峰, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. xufengmd@sina.com
 电话: 0371-66862082

收稿日期: 2015-07-11 修回日期: 2015-08-06

接受日期: 2015-08-17 在线出版日期: 2015-09-18

Clinical effects of ursodeoxycholic acid combined with compound Biejia Ruangan tablets in treatment of the early- or mid-stage primary biliary cirrhosis

Shan-Shan Zhang, Ya Li, Feng Xu

Shan-Shan Zhang, Ya Li, Feng Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Feng Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xufengmd@sina.com

Received: 2015-07-11 Revised: 2015-08-06

Accepted: 2015-08-17 Published online: 2015-09-18

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with compound Biejia Ruangan tablets in the treatment of early- or mid-stage primary biliary cirrhosis (PBC).

METHODS: Sixty-four patients with early- or mid-stage PBC were randomly divided into a

control group and a treatment group, with 32 cases in each group. Both groups were given hepatoprotective and jaundice-relieving treatments. The control group was additionally given UDCA, and the treatment group was additionally given UDCA combined with compound Biejia Ruangan tablets. After one year, the changes in liver function markers [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBIL)], liver fibrosis markers [hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type III (PIIINP), type IV collagen (PIV)] and clinical symptoms and signs were compared before and after the treatment between the two groups.

RESULTS: The levels of ALT, AST, GGT, ALP, and TBil in both groups significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). The levels of GGT, ALP and TBIL were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of liver fibrosis markers (HA, LN, PIIINP, and PIVP) were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The clinical symptoms and signs in the treatment group were improved significantly after treatment compared to the control group.

CONCLUSION: UDCA combined with compound Biejia Ruangan tablets can significantly improve liver function, liver fibrosis and clinical symptoms and signs in patients with early- or mid-stage PBC.

背景资料

原发性胆汁性肝硬化是一种自身免疫介导的慢性肝病, 可进展至肝纤维化、肝硬化, 甚至肝衰竭。随着研究水平和诊断技术的不断提高, 原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 在我国肝病患者中的检出率逐渐提高, 但因其病因及发病机制尚未明确, 治疗上缺乏特异性。

同行评议者

赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室; 陈建杰, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院(东院)肝病科

■ 研发前沿

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)作为目前唯一的美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration FDA)批准用来治疗PBC的药物, 治疗效果存在差异, 部分患者应答欠佳。其他药物的临床应用亟待探索。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Compound Biejia Ruangan tablets; Ursodeoxycholic acid; Clinical effects

Zhang SS, Li Y, Xu F. Clinical effects of ursodeoxycholic acid combined with compound Biejia Ruangan tablets in treatment of the early- or mid-stage primary biliary cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(26): 4251-4255 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4251.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i26.4251>

摘要

目的: 观察熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)联合复方鳖甲软肝片对早中期原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的临床疗效。

方法: 将64例早中期PBC患者随机分为对照组和治疗组, 各32例, 两组均给予保肝退黄基础治疗, 对照组在此基础上给予UDCA, 治疗组在此基础上给予UDCA及复方鳖甲软肝片。1年后观察治疗前后患者肝功能[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)]、肝纤维化指标[透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(precollagen type III, PIIINP)、IV型胶原(type IV collagen, PIVP)]及临床症状和体征变化。

结果: 治疗组及对照组患者血清生化指标ALT、AST、GGT、ALP、TBIL均有显著下降, 与治疗前相比差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 治疗后两组患者比较, 治疗组血清生化指标GGT、ALP、TBIL和肝纤维化指标HA、LN、PIIINP、PIVP较对照组显著下降, 两组相比差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后两组患者在改善临床症状和体征上差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片可明显改善早中期PBC患者肝功能、肝纤维化指标及临床症状和体征。

© 2015 年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 复方鳖甲软肝片;

熊去氧胆酸; 临床疗效

核心提示: 本文使用熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片较单用熊去氧胆酸可以更为显著改善早中期原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者的肝功能[γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)、总胆红素(total bilirubin)]、肝纤维化指标及临床症状和体征, 对PBC的治疗提供一定的帮助。

张珊珊, 李娅, 徐峰. 熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片治疗早中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(26): 4251-4255 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4251.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i26.4251>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种病因未明的慢性进行性胆汁淤积性肝病, 其病理特征为肝内小胆管的慢性非化脓性炎症, 可进展至肝纤维化、肝硬化, 甚至肝衰竭, 主要累及中老年妇女, 主要表现为皮肤瘙痒、乏力、黄疸等^[1]。随着国内外对该病研究和诊断技术的不断提高, PBC在我国肝病患者中的检出率逐渐提高。在治疗上, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用来治疗PBC的药物, 也是最有效的药物^[2], 但大多数文献对熊去氧胆酸的临床疗效存在不同观点^[3,4], 这些研究结果差异可能与PBC分期不同相关^[5]。近年来报道其他药物也有治疗PBC的作用^[6-8]。本次研究针对早中期(II-III期)^[9]PBC应用UDCA联合复方鳖甲软肝片进行临床疗效观察。

1 材料和方法

1.1 材料 所有病例均为2013-02/2014-01在郑州大学第一附属医院消化内科诊治的PBC患者, 符合入选条件的共64例, 其中女60例, 男4例, 年龄42-68岁, 平均52.8岁 \pm 7.6岁; 病程0.5-20.0年, 平均3.9年 \pm 2.9年。诊断标准: 依据2009年欧洲肝病学会(The European Association for the Study of the Liver, EASL)对PBC的诊断指南^[10]: (1)与胆汁淤积相关的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高、抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA) ≥ 1 :

■ 相关报道

杨艳宏等对复方鳖甲软肝片的作用机制进行了探索, 证明其有一定的抗炎、抗纤维化及抗脂肪变性作用, 夏晖等报道其对各种病因引起的肝纤维化均有改善, 提示其在PBC的治疗上有一定的作用。

表 1 两组治疗后有效率比较 ($n = 32$)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效 n (%)
对照组	3	16	5	8	24(75.0)
治疗组	9	15	6	2	30(93.8)

40和/或M2型AMA阳性的成年患者可确诊为PBC; (2)如果血清AMA 阴性, 诊断PBC需要肝活检. 纳入标准: 确诊PBC, 且(1)未使用过本方案的药物治疗者; (2)第Ⅱ、Ⅲ期PBC患者. 排除标准: (1)合并有心、脑、肾和造血系统疾病及精神疾病患者; (2)有感染、大量顽固性腹水等终末期并发症者及明确诊断肝细胞癌、肝移植患者; (3)PBC-自身免疫性肝炎重叠综合征, 第Ⅰ及Ⅳ期PBC患者; (4)合并病毒性肝病、酒精性肝病、药物性肝损害等患者; (5)妊娠及哺乳期妇女. 临床分期: 第Ⅰ期: 无临床症状, 肝脏生化检查正常, 但AMA阳性, 大多数在病理学上已有PBC的表现; 第Ⅱ期: 无明显临床症状, 但血清肝脏生化异常[如 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、ALP等升高], 临床属早期; 第Ⅲ期: 除生化异常外, 已出现临床症状如乏力、皮肤瘙痒等, 属中期; 第Ⅳ期: 已出现肝功能失代偿的表现如血清胆红素升高、白蛋白降低或者伴门静脉高压等, 属晚期.

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗: 64例随机为对照组与治疗组, 患者所接受的治疗方案由产生的随机分配序列产生, 治疗方案被放入按顺序、密封、不透光的信封中, 产生和保存随机分配序列的人员不参与本次研究. 两组均给予保肝退黄基础治疗, 对照组32例在此基础上给予UDCA, 15 mg/kg, 治疗组32例在此基础上给予UDCA, 15 mg/kg及复方鳖甲软肝片1次4片, 3次/d. 两组均治疗1年.

1.2.2 观察指标: (1)临床症状和体征: 主要为乏力、口干、眼干、皮肤瘙痒、肝区疼痛、纳差、腹胀、脾大、关节疼痛, 将其改善情况按无、轻、中、重程度分别以0、2、4、6积分. 痊愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 症候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 临床症状、体征明显改善, 症候积分减少 $\geq 70\%$; 有效: 临床症状、体征均有好转, 症候积分减少 $\geq 30\%$; 无效: 临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 症候积分减少 $< 30\%$. 总有效 = 痊愈+显效+有效^[11]. (2)肝功能: 谷丙转氨酶(alanine transaminase,

ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、GGT、总胆红素(total bilirubin, TBIL); (3)肝纤维化指标[透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(pre-collagen type III, PIIINP)、Ⅳ型胶原(type IV collagen, PIVP)]及临床症状和体征变化.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析. 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 两组间比较采用独立样本的 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料及临床疗效的比较 64例患者中女60例(治疗组30例, 对照组30例), 男4例(治疗组2例, 对照组2例), 男女比例为1:15. 治疗组患者年龄44-65岁, 平均年龄 51.9 ± 6.9 岁, 病程0.5-25.0年, 平均病程 3.8 ± 3.1 年; 对照组患者年龄42-68岁, 平均年龄 53.4 ± 8.3 岁, 病程0.5-21.0年, 平均病程 4.0 ± 2.8 年. 两组患者在治疗前年龄、性别构成比和病程之间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$). 两组患者在治疗前血清生化学指标、肝纤维化指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$). 两组患者治疗1年后, 治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)(表1).

2.2 两组患者治疗后肝功能及肝纤维化指标的变化 治疗1年后, 治疗组及对照组患者血清生化指标(ALT、AST、GGT、ALP、TBIL)及肝纤维化指标均有显著下降, 与治疗前相比差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 治疗后治疗组GGT、ALP、TBIL较对照组显著下降(均 $P < 0.05$)(表2). 治疗组患者肝纤维化指标较对照组显著下降(均 $P < 0.05$)(表3).

3 讨论

PBC属于慢性肝内胆胆汁淤积性疾病, 病理进程为胆管炎症、肝纤维化和肝硬化. 主要发生于

■ 创新盘点

既往对于复方鳖甲软肝片治疗PBC的研究, 多数研究对象未做临床分期或是观察指标单一, 本文针对早中期PBC, 从临床症状及体征、生化检查各方面进行了比较.

应用要点

本研究发现复方鳖甲软肝片可以提高UDCA的治疗效果, 提示复方鳖甲软肝片在治疗早期PBC上有一定的临床应用价值。

表 2 两组治疗前后肝功能比较 (n = 32, mean ± SD)

分组	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	ALP(IU/L)	GGT(IU/L)	TBIL(μmol /L)
对照组					
治疗前	94.65 ± 45.50	96.65 ± 40.73	425.03 ± 156.73	435.21 ± 260.9	124.19 ± 11.4
治疗后	26.34 ± 12.03 ^a	32.18 ± 10.61 ^a	141.34 ± 28.63 ^a	74.31 ± 24.86 ^a	19.76 ± 8.2 ^a
治疗组					
治疗前	97.90 ± 34.69	98.56 ± 42.26	449.84 ± 192.66	465.96 ± 196.88	29.16 ± 16.45
治疗后	24.93 ± 9.20 ^a	30.50 ± 10.17 ^a	119.59 ± 30.24 ^{ac}	59.53 ± 26.30 ^{ac}	15.26 ± 6.05 ^{ac}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^aP<0.05 vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转氨酶; TBIL: 总胆红素。

表 3 两组治疗前后肝纤维化指标比较 (n = 32, mean ± SD, ng/mL)

分组	HA	LN	PIIINP	PIVP
对照组				
治疗前	263.19 ± 40.69	213.57 ± 43.12	34.19 ± 3.95	163.76 ± 22.53
治疗后	146.61 ± 24.59 ^a	151.52 ± 30.70 ^a	18.41 ± 1.43 ^a	118.14 ± 33.11 ^a
治疗组				
治疗前	279.66 ± 51.43	217.19 ± 40.05	36.57 ± 5.47	173.23 ± 34.03
治疗后	119.09 ± 22.19 ^{ac}	132.04 ± 31.45 ^{ac}	17.45 ± 1.55 ^{ac}	100.14 ± 26.08 ^{ac}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^aP<0.05 vs 对照组. HA: 透明质酸; LN: 层黏连蛋白; PIIINP: III型前胶原; PIVP: IV型胶原。

中老年女性, 女性约占92%^[12]。目前病因尚未明确, 一些相关研究认为其与机体免疫机制异常、感染等因素具有相关性。随着国内外对本病的加深认识以及生物学检测指标, 如血清抗线粒体抗体(AMA)等的临床应用, 使PBC的早期检出率有了很大的提高^[13]。

PBC发病机制至今仍未完全明确, 治疗上缺乏特异性, UDCA作为目前唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration FDA)批准用来治疗PBC的药物, 大多数文献对其治疗效果存在不同观点, 这些研究结果差异可能与PBC分期不同相关。本次研究针对早中期PBC患者, 在一定程度上减少了由病例分期造成的差异。本次研究的对象为早中期PBC患者, 发病人群以50岁以上中老年妇女为主, 男女比例1:15, 临床表现及体征主要为乏力、口干、眼干、皮肤瘙痒、肝区疼痛、脾大等, 无肝硬化失代偿相关表现, 生化学指标示胆管酶较高, 黄疸却很轻, 符合胆汁淤积性肝病的特征。

UDCA的主要作用机制为促进胆汁酸的排泄、保护肝细胞膜及免疫调节等, 从而改

善患者肝功能及延缓疾病进程^[14,15]。本次研究结果显示熊去氧胆酸可以改善早中期PBC患者的肝功能、肝纤维化指标及临床症状和体征。

复方鳖甲软肝片是中国国家食品药品监督管理局(the State Food and Drug Administration, SFDA)批准的首个抗肝纤维化药物, 有研究显示其有一定的抗炎作用, 但主要以抗纤维化及抗脂肪变性为主^[16]。复方鳖甲软肝片对各种病因引起的肝纤维化, 从动物实验研究到临床研究均证实有明确的抗纤维化作用, 能够部分逆转肝硬化^[17]。本次研究结果显示熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片可以较单用熊去氧胆酸更为显著改善早中期PBC患者的肝功能(GGT、ALP、TBIL)、肝纤维化指标及临床症状和体征。

4 参考文献

1 姚定康. 原发性胆汁性肝硬化的诊治现状. 中华消化病与影像杂志: 电子版 2014; 4: 199-202
2 周新源, 田耀洲. 难治性原发性胆汁性肝硬化治疗进展. 吉林中医药 2014; 31: 1185-1188
3 Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol 2010; 52: 745-758 [PMID: 20347176 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.027]

- 4 Tsochatzis EA, Feudjo M, Rigamonti C, Vlachogiannakos J, Carpenter JR, Burroughs AK. Ursodeoxycholic acid improves bilirubin but not albumin in primary biliary cirrhosis: further evidence for nonefficacy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 139763 [PMID: 23984317 DOI: 10.1155/2013/139763]
- 5 朱玉侠, 郭玲, 高正军, 贾桂, 朱疆依. 熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效观察. *陕西医学杂志* 2014; 43: 1398-1400
- 6 Hazzan R, Tur-Kaspa R. Bezafibrate treatment of primary biliary cirrhosis following incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 371-373 [PMID: 19881358 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c115b3]
- 7 Levy C, Peter JA, Nelson DR, Keach J, Petz J, Cabrera R, Clark V, Firpi RJ, Morelli G, Soldevila-Pico C, Lindor K. Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 235-242 [PMID: 21083674 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04512.x]
- 8 Kowdley KV, Jones D, Luketic V, Chapman R, Burroughs A, Hirschfield G, Poupon R, Schramm C, Vincent C, Rust C, Pares A, Mason A, Sciacca C, Beecher-Jones T, Bohm O, Castelleo E, Pruzanski M, Shapiro D, The OCA PBC Study Group. An international study evaluating the farnesoid x receptor agonist obeticholic acid in PBC". *J Hepatol* 2011; 54 Suppl 1: S13 [DOI: 10.1016/S0168-8278(11)60030-5]
- 9 Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377: 1600-1609 [PMID: 21529926 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61965-4]
- 10 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]
- 11 邹科文. 熊去氧胆酸联合复方甘草酸苷治疗原发性胆汁性肝硬化临床疗效观察. *中国医药导报* 2011; 8: 82-83
- 12 Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181-1188 [PMID: 22245904 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.025]
- 13 黄凌鹰, 周振华, 孙学华, 李曼, 朱晓骏, 金树根, 张鑫, 高月求. 复方鳖甲软肝片治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效评价. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 181-184
- 14 Kim KA, Jeong SH. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 173-179 [PMID: 22102382 DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.3.173]
- 15 Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, Komori A, Yokokawa J, Yoshizawa K, Abe M, Miyake Y, Kikuchi K, Ohira H, Zeniya M, Yamamoto K, Ishibashi H, Onji M, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Primary biliary cirrhosis - Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 877-886 [PMID: 21883738 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00844.x]
- 16 杨艳宏, 陈祥明, 朱善济. 复方鳖甲软肝片对大鼠CC14肝纤维化模型疗效研究. *中国感染控制杂志* 2003; 2: 249-251
- 17 夏晖, 张宁, 周双男, 王伊文, 周燕萍. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化研究进展. *医药导报* 2013; 32: 500-503

同行评价

本文有一定的临床意义, 内容不够丰富, 修改后可用。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

