

联苯双酯滴丸对肝纤维化指标与病理组织的影响

刘远煌, 易俊卿, 雷燕, 吴盟 (广州市第八人民医院肝病科, 广州 510060)

摘要: 目的 评价联苯双酯滴丸对肝纤维化指标, 透明质酸(HA), 层粘连蛋白(LN), IV型胶原(IV-C), III型前胶原(PCIII)水平与病理组织变化的影响。方法 178例病毒性肝炎(乙型), 慢性(中度)患者随机分成治疗组和对照组, 用放射免疫法测定治疗组与对照组患者治疗前、后的血清HA、LN、IV-C、PCIII水平; 肝活检取肝组织检查, 观察两组患者治疗前、后炎症和纤维化程度变化。结果 治疗组在治疗前、后血清HA、LN、IV-C、PCIII水平变化有显著性差异($P<0.05$), 病理组织结果显示炎症程度有显著改善, 而纤维化程度无显著变化。对照组在治疗前、后肝纤维化指标和病理组织无显著变化。结论 联苯双酯滴丸治疗病毒性肝炎(乙型), 慢性(中度)患者可显著改善肝纤维化四项指标, 而对病理组织中纤维化程度无显著改善。

关键词: 联苯双酯; 病毒性肝炎; 肝纤维化; 病理组织

中图分类号: R969.4

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693 (2009) 05-0420-03

Effect of Bifendate Dripping Pills on Liver Fibrosis Markers in Blood Serum and Liver Histopathology

LIU Yuanhuang, YI Junqing, LEI Yan, WU Meng (*The Eighth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510060, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To evaluate the effect of bifendate dripping pills on liver fibrosis markers in blood serum, such as Hyaluronic Acid(HA), laminin(LN), type-IV collagen protein(IV-CP), type-III procollagen(PCIII), and liver histopathological changes. **METHODS** 178 patients with chronic moderate viral hepatitis B divides into the treatment group and the control group randomly. The levels of these liver fibrosis markers in blood serum were detected by radioimmunoassay before and after therapy. Liver biopsy was taken to detect the inflammation and fibrosis degree change. **RESULTS** Bifendate dripping pills can significantly decrease the level of liver fibrosis markers in blood serum. Bifendate dripping pills can significantly degrade the liver pathological inflammation grades, while no significant influence on the pathological fibrosis stages. **CONCLUSION** Bifendate dripping pills can improve the liver fibrosis markers in blood serum. But it cannot significantly improve the liver histopathological fibrosis.

KEY WORDS: bifendate dripping pills; viral hepatitis B; liver fibrosis; histopathology

血清透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PCIII)(简称肝纤四项)是判断肝纤维化的重要参考指标。肝组织活检是诊断慢性肝炎病理改变(包括炎症、纤维化程度)的最可靠方法,也是临床评价肝炎疗效的重要依据。本文采用联苯双酯滴丸治疗178例病毒性肝炎(乙型),慢性(中度)患者,分析其对血清肝纤四项指标及病理组织的影响,探讨联苯双酯在本病中的治疗作用,结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

178例病毒性肝炎(乙型),慢性(中度)患者均是2006年1月至2008年4月我院的门诊和住

院病人,临床分型及病理诊断均符合2000年9月西安中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[1]。其中男103例,女75例,年龄18~55岁。其它临床分型和有黄疸及并发症者不在研究之中,所有患者均知情并签署同意书。

1.2 分组

将病例随机分为两组:治疗组89例,对照组89例。两组在年龄、性别、病因构成、临床分型、肝功能损害程度和肝纤四项指标水平无显著差异。

1.3 治疗方法

治疗组所有病例在应用齐墩果酸片、葡醛内酯片的基础上,予联苯双酯滴丸(广州星群制药厂,

基金项目:广州市中医药管理局立项(2005B034)

作者简介:刘远煌,男,副主任医师 Tel: 13808898252 E-mail: LLyh138@163.com

批号FF40026,规格1.5 mg·粒⁻¹)10粒·次⁻¹,3次·d⁻¹,治疗12周。对照组应用齐墩果酸、葡醛内酯片,用法、用量和疗程同治疗组,两组同时记录不良反应。

1.4 检查项目

治疗组和对照组均在治疗前、后检测肝纤四项,肝功能,HBV-DNA等指标,部分病例在治疗前、后行肝活检提取病理组织检查,其中治疗组19例、对照组16例。

1.5 检查方法

采用一次性肝穿针穿刺方法,取肝组织标本后用1%甲醛溶液固定,常规石蜡切片,HE染色和网状纤维染色后用光镜观察;采用放射免疫法测定血清HA、LN、IV-C、PCIII(试剂由上海海军医

学研究所生产);采用OLYMPUS-2700生化分析仪检测肝功能;采用实时荧光定量PCR法(试剂由中山大学达安基因公司生产)检测HBV-DNA。

1.6 统计学方法

两组应用t检验进行治疗前、后差异性分析,以P<0.05者为有显著性意义,方差不齐时用t检验。

2 结果

2.1 治疗组和对照组在治疗前、后血清肝纤四项指标水平的变化

治疗组在治疗前、后血清肝纤四项指标水平比较较有显著差异(P<0.05),结果见表1。而对照组在治疗前、后血清肝纤四项指标水平比较无显著差异(P>0.05),结果见表2。

表1 治疗组治疗前、后血清HA、LN、IV-C、PCIII水平变化的关系(x±s, μg·L⁻¹)

Tab 1	Level changes of HA, LN,IV- C, PCIII before and after the treatment in treatment group ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)				
	例数	HA	LN	IV-C	PCIII
治疗前	89	167.52±83.22	193.93±29.34	78.69±29.11	158.41±28.79
治疗后	89	45.77±30.25 ¹⁾	90.13±11.72 ¹⁾	56.84±10.12 ¹⁾	98.29± 5.93 ¹⁾

注: ¹⁾t检验, P<0.05

Note: ¹⁾t test, P<0.05

2.2 治疗组和对照组在治疗前、后病理组织的变化

治疗组19例病理组织检查结果:炎症程度(G)16例改善,3例无变化,无加重病例,其中1例由G3变G2,2例由G3变G1,13例由G2变G1。

纤维化程度(S)3例改善(由S2变S1),其余16例无变化,无加重病例。对照组16例病理组织检查结果:炎症程度(G)2例改善(1例由G3变G2、1例由G2变G1),14例无变化。纤维化程度(S)1例改善(S2变S1),15例无变化。

表2 对照组治疗前、后血清HA、LN、IV-C、PCIII水平变化的关系(x±s, μg·L⁻¹)

Tab 2	Level changes of HA, LN,IV- C, PCIII before and after the treatment in control group ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)				
	例数	HA	LN	IV-C	PCIII
治疗前	89	158.23±78.45	178.83±25.14	83.74±31.61	147.97±23.64
治疗后	89	145.32±69.10	175.43±26.37	76.56±19.11	151.21± 8.45

2.3 治疗组和对照组在治疗前、后肝功能及病毒学的变化

治疗组ALT、AST值在治疗前、后比较有显著差异P<0.05,对照组ALT、AST治疗前、后比较无显著差异P>0.05。两组HBV-DNA在治疗前、后无变化。结果见表3、4。

表4 对照组治疗前、后肝功能及病毒指标的变化

Tab 4 Biochemical and viral load changes before and after the treatment in control group

	例数	ALT/u·L ⁻¹	AST/u·L ⁻¹	HBV-DNA/ log IU·mL ⁻¹
治疗前	89	140±49	112±53	6.13±1.02
治疗后	89	132±42	92±41	6.51±1.24

表3 治疗组治疗前、后肝功能及病毒指标的变化

Tab 3 Biochemical and viral load changes before and after the treatment in treatment group

	例数	ALT/u·L ⁻¹	AST/u·L ⁻¹	HBV-DNA/ log IU·mL ⁻¹
治疗前	89	152±58	132±63	5.73±1.43
治疗后	89	42±20 ¹⁾	62±31 ¹⁾	5.51±1.64

注: ¹⁾t检验, P<0.05

Note: ¹⁾t test, P<0.05

2.4 不良反应

治疗组3例出现剑突下不适。予雷尼替丁150 mg口服,2次·d⁻¹,一周后消失,未影响治疗,无其他不良反应。对照组无不良反应报告。

3 讨论

肝细胞经过炎症反复发作后细胞外胶原纤维逐渐积累形成肝纤维化,进一步发展可成为肝硬

化。在临床上,肝纤维化经过针对病因、抗肝纤维化及护肝治疗后是可以逆转的,而肝硬化则不可逆转^[2]。据资料显示,肝纤四项指标的水平与肝脏的炎症和纤维化程度密切相关,随着炎症程度的加重而升高,同时肝脏纤维化的程度也随之升高而愈来愈严重^[3]。

联苯双酯是谢晶曦等在人工合成五味子丙素的研究中发现的一种中间产物,于1974年合成。一般认为它降酶的作用是由于保护肝细胞,增加肝脏的解毒功能而产生。迄今为止,通过实验研究已证实的药理作用有:①保护肝细胞免受毒物损伤:实验证明联苯双酯可抑制四氯化碳引起的肝细胞微粒体脂质过氧化及共价键结合,部分地保护了肝细胞内质网结构和功能的完整性^[4-5]。②增强肝脏的解毒功能:在体内可使P-450等肝微粒体的活性显著增加^[6],加快毒物在肝脏中的代谢。从而增强肝脏的解毒能力,提高机体的非特异性抵抗力。③促肝细胞再生作用:实验证明联苯双酯对小鼠切除肝脏有促进肝细胞再生^[7]。④抗细胞突变作用:可减轻致癌剂对机体潜在危险的损害^[8]。自问世以来,因其有显著的降酶效果且副作用小而被临床广泛应用。但经过30多年的临床应用,近年有报告认为:联苯双酯对轻度慢性肝炎降酶效果较好而对中度慢性肝炎与肝硬化患者无效,甚至发现少数患者在治疗过程中出现黄疸,加重肝损害^[9]。故有人认为,联苯双酯可能为ALT的可逆性抑制药物^[10]。对此,有学者对联苯双酯降低ALT作用的机制进行研究,报告认为它既非直接对血液及肝脏中ALT的抑制作用,也不是加速ALT在血液中的失活,而是使肝脏中ALT的活性降低^[11-12]。

本组资料显示,治疗组经过12周联苯双酯滴丸的治疗,患者肝纤四项指标的水平显著下降,转氨酶亦有显著下降,与治疗前比较有显著性差异($P<0.05$),未发现肝功能加重的病例,而对照组肝纤四项指标的水平在治疗前、后无统计学差异。病理组织检查结果:治疗组在治疗前、后炎症程度(G)有显著改善,而纤维化程度(S)虽无显著改善,但有一些改善病例。对照组在治疗前、后炎症程度(G)和纤维化程度(S)均无显著改善。表明联苯双酯滴丸对病毒性肝炎(乙型),慢性(中度)患者肝纤四项指标的水平有明显的改善作用,具有一定的抗肝纤维化作用,其机制可能是通过抑制肝脏的

炎症达到抗纤维化作用。本试验中,患者肝纤四项指标水平与病理组织检查中的纤维化程度(S)的变化不完全相符,可能是肝纤四项指标的变化与肝病理组织的变化存在一定的时滞性,或由于治疗时间短、病理组织检查的病例数少有关,有待今后进一步研究。此外,本治疗组HBV-DNA水平在治疗前后无明显变化,提示在慢性病毒性肝炎的抗纤维化治疗中,要想取得理想的疗效,单一护肝降酶的治疗是不够的,还需要进行针对病因的抗病毒治疗。

REFERENCES

- [1] Chinese society of infectious disease and parasitology and Chinese society of Chinese medicinal association. The programme of prevention and cure for viral hepatitis [J]. Chin J Hep (中华肝病杂志), 2008, 8(6): 324-329.
- [2] LUO K X. Hepatitis B-basic biology and clinical science (乙型肝炎——基础与临床) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997: 370.
- [3] LIU Y H, LIAN Y X, YI J Q, et al. The relationship between the serum levels of HA LN IV-C PCIII and clinical ltype orpathological phasen hepaticpatients [J]. Chin J Clin Gastroenterol (临床消化病杂志), 2001, 13(1): 25-26.
- [4] LIU G T, WEI H L, SONG Z Y. Bifendate's further study about liver injury in mice [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1982, 17: 101.
- [5] FU T B, LIU G T. The experimental study about efficacy of bifendate for anti-liver cell injury [J]. Natl Med J Chin (中华医学杂志), 1990, 70 (4): 201.
- [6] LI Y, LI Y. Effect of dimethyl diphenyl bicarboxylate (ddb) on 9- amino 1,2,3,4 tetrahydroacridine induced hepatotoxicity in mice [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2001, 36(7): 493-497.
- [7] JIANG K P, ZHANG Y P, HE Y W. Relationship between different TCM types of syndrome in patients with chronic hepatitis B and reaction of biphenyldicarboxylate lowering transaminase, chronic hepatitis B TCM type of syndrome Biphenyldicarboxylate [J]. Chin J Int Trad West Med Liv Dis (中西医结合肝病杂志), 2001, 11(6): 333-336.
- [8] CHEN S P, LOU C H. Bifendate and its clinical application [J]. Henan Med Inf (河南药学信息), 1996, 4 (7): 30-31.
- [9] CAI H D, LU S W, LU Y. Five cases of aggravated liver damage caused by bifendate [J]. Adv Drug Re J (药物不良反应杂志), 2000, 3: 187.
- [10] LU S W, CAI H D. On the indications of bifendate [J]. Adv Drug Re J (药物不良反应杂志), 2000, 4: 225-228.
- [11] GUO Y L, MA Y P, LIANG G Z. Discussion on heterogeneity of bifendate lower serum aminotransaminase in patients with chronic viral hepatitis [J]. Shanxi Med J (陕西医学杂志), 1997, 26(1): 47-48.
- [12] CHEN S H. Analysis of inhibitory effect of bifendate on the reversible transfer of ammonia [J]. Flight Surg (航空军医), 1996, 24 (1): 12-13.

收稿日期: 2008-12-23