

· 经验交流 ·

甘利欣联合丹参抗肝纤维化的临床观察

章以法 王林伦 尹蔚华

1999 年 8 月~2001 年 8 月我们采用甘利欣联合丹参抗肝纤维化治疗 90 例慢性乙型肝炎患者,并与单用甘利欣和单用丹参治疗的 70 例和 40 例作对照观察,现报告如下。

临 床 资 料

200 例患者均为在我院住院的慢性病毒性乙型肝炎患者,诊断符合 1995 年第 5 次全国传染病和寄生虫学术会议修订标准^[1],肝纤维化的诊断符合文献^[2]诊断标准,治疗前未使用过类似药物及干扰素、苦参碱等;排除因各种原因不能完成疗程及并发其他影响肝脏疾病者。按住院号随机分为 3 组,治疗组 90 例,男 77 例,女 13 例,年龄 17~59 岁,平均 40.6 岁,病程 1~10 年,平均 3.8 年,慢性肝炎程度:轻度 25 例,中度 41 例,重度 24 例。甘利欣组 70 例,男 61 例,女 9 例,年龄 15~60 岁,平均 38.9 岁,病程 9 个月~8 年,平均 3.9 年,慢性肝炎程度:轻度 19 例,中度 33 例,重度 18 例。丹参组 40 例,男 34 例,女 6 例,年龄 18~61 岁,平均 39.6 岁,病程 1.5~9 年,平均 4.1 年,慢性肝炎程度:轻度 11 例,中度 19 例,重度 10 例。3 组资料经统计学处理,差异无显著性 ($P>0.05$) 具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组患者用甘利欣注射液(每毫升注射液含生药 5mg,主要成分为甘草酸二铵,连云港正大天晴制药有限公司生产)150mg,丹参注射液(每毫升注射液相当于丹参、降香各 1g,福建省三爱药业股份有限公司生产)20ml 加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 中静脉滴注。甘利欣组单用甘利欣 150mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 中静脉滴注。丹参组单用丹参注射液 20ml 加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 中静脉滴注,3 组均每天 1 次,疗程为 2 个月。3 组患者均同时口服益肝灵 77mg/次,肌苷 0.2g/次,维生素 C 0.2g/次,每天 3 次。

2 观测指标 观察患者治疗前后的症状及体征,肝功能:即 ALT、AST、总胆红素(TBIL);肝纤维化 4

项指标:即透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)检测,采用放射免疫法,试剂盒均由上海海军医学研究所生物技术中心提供。

3 统计学方法 所有数据用 SAS 统计学软件在微机上处理,采用 χ^2 和 t 检验。

结 果

1 疗效评定 显效:临床症状明显缓解,肝功能恢复正常,各项肝纤维化指标均降至正常范围内;有效:临床症状部分缓解,肝功能基本正常,各项肝纤维化指标较治疗前明显改善;无效:未达到有效标准。

2 3 组患者疗效比较 见表 1。治疗组显效率和总有效率均优于甘利欣组和丹参组 ($P<0.01$)。

表 1 3 组患者疗效情况比较 (例%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	90	52(57.8)* [△]	22(28.9)	16(13.3)	74(86.7)* [△]
甘利欣	70	27(38.6)	15(21.4)	28(40.0)	42(60.0)
丹参	40	8(20.0)	14(35.0)	18(45.0)	22(55.0)

注:与甘利欣组比较,* $P<0.01$;与丹参组比较,[△] $P<0.01$

3 3 组患者肝功能变化情况 治疗前 3 组患者肝功能(ALT、AST、TBIL)至少有 2 项异常,治疗后异常指标全部恢复正常情况:治疗组为 95.6%(86/90 例),甘利欣组为 82.9%(58/70 例),丹参组为 67.5%(27/40 例),治疗组与两单用组比较差异均有显著性 ($P<0.05$ 和 $P<0.01$);两单用组(甘利欣组和丹参组)比较差异均有显著性 ($P<0.05$)。

4 3 组患者治疗前后肝纤维化指标检测结果 见表 2。治疗组诸指标治疗前后比较差异有显著性 ($P<0.01$),与甘利欣组及丹参组治疗后比较差异均有显著性 ($P<0.05$)。说明联合用药比单独用药效果好。

讨 论

肝纤维化如不及时治疗可以进一步发展成肝硬化。在目前还无法根治原发病的情况下,减轻肝纤维化便成为十分重要的治疗目标。随着近年来有关肝纤维化发生机制的深入研究,发现参与肝纤维化启动的重要因子随着肝纤维化的加重而活性逐渐升高,其在肝组织的表达与血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 含量呈正相关。HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平与肝组织纤维化程度一

表 2 3 组患者治疗前后肝纤维化指标的比较 ($\mu\text{g/L}$ $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		HA	LN	PC-Ⅲ	Ⅳ-C
治疗	90	治疗前	368.05±117.23	196.23±48.19	208.76±65.26	196.14±40.35
		治疗后	89.23±42.38**△▲	103.86±35.78**△▲	88.78±29.72**△▲	70.18±25.76**△▲
甘利欣	70	治疗前	361.54±112.73	199.17±53.26	203.36±89.14	206.34±47.57
		治疗后	182.36±88.65*	167.34±38.94*	167.56±51.08*	150.18±34.76*
丹参	40	治疗前	343.75±78.26	185.34±36.79	198.96±54.38	194.32±45.67
		治疗后	140.86±40.85*	135.95±29.88*	125.38±36.92*	110.36±30.52*

注 :与本组治疗前比较 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与甘利欣组治疗后比较 ,△ $P<0.05$;与丹参组治疗后比较 ,▲ $P<0.05$

致 ,可以作为反映肝纤维化程度的指标^(3,4)。

甘利欣主要成分为甘草酸二铵 ,药理研究证实 ,甘利欣不仅具有抗炎、抗过敏、稳定肝细胞膜、护肝利胆作用 ,动物试验还表明它能显著防治大白鼠实验性肝纤维化的作用⁽⁵⁾。而且体外试验也表明甘利欣可明显抑制小鼠成纤维细胞 1、3 型前胶原 mRNA 的表达 ,使 1、3 型胶原的合成减少而起到其抗纤维化的作用⁽⁶⁾。丹参是活血化瘀的良药 ,近年发现丹参有明显的抗纤维化作用 ,通过激活胶原酶促进已形成的胶原蛋白降解⁽⁷⁾。有动物试验表明丹参能减少肝脏胶原蛋白含量 ,使尿羟脯氨酸排出量增多 ,显示丹参有促进已形成纤维再吸收及促进纤维蛋白降解的作用⁽⁸⁾。

本研究结果显示虽然两种药物单独使用都有改善肝功能及抗纤维化作用 ,但疗效明显不如联合用药。在改善肝功能方面治疗组优于单用甘利欣组及单用丹参组 ,疗程结束后治疗组肝功能复常率优于甘利欣组及丹参组。在抗纤维化方面治疗组治疗后肝纤维化诸指标较治疗前有明显下降 ,与甘利欣组及丹参组治疗后比较差异具有显著性。甘利欣组及丹参组治疗后较治疗前肝纤维化指标也有所下降 ,但下降幅度不如治疗组。说明联合用药可明显减轻和抑制肝纤维化形成 ,而且停止用药后肝功能反跳减少 ,故两者联合使用在改善肝功能及抗纤维化方面有互补作用 ,并且互相

配伍无不良反应 ,价格低廉 ,方法简便 ,值得进一步研究和推广使用。

参 考 文 献

1. 病毒性肝炎防治方案(试行). 中华传染病杂志 1995 ;13(4): 241—247.

2. 程明亮,刘三都主编. 肝纤维化的基础研究及临床. 北京: 人民卫生出版社,1996:221—224.

3. 谢仁斌,姚集鲁,郑荣琴,等. 血清透明质酸、3 型前胶原、4 型前胶原水平与肝纤维化的关系. 中华传染病杂志 1999 ;17(4):238—240.

4. 刘仁才,刘龙秀,张德远,等. 血清 HA、LN、Ⅳ-C、PCⅢ 含量与慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度的关系. 中华传染病杂志 1999 ;17(2):122—123.

5. 赵敏崎,韩德五,马学惠,等. 甘草甜素、甘草次酸与柴胡皂甙对防治大白鼠实验性肝硬化的作用. 药学报 1983 ;18(5): 325—327.

6. 王吉耀,刘维田,胡美云,等. 甘草酸对成纤维细胞胶原表达的抑制作用. 肝脏 1996 ;1(2):81—83.

7. 刘尔瑜,王宝恩,米家璇. 丹参对实验性肝纤维化的治疗作用. 中华肝脏病杂志 1993 ;1(1):93—94.

8. 马学惠,赵元昌,尹 镭,等. 丹参对肝纤维化重吸收的作用. 中西医结合杂志 1988 ;3(3):161—162.

(收稿 2001-12-24 修回 2002-04-01)

中西经
典巨著

四十余年研究成果大总结 数十位学科带头人大手笔
《中国中西医结合临床全书》

6 折特
别优惠

顾 问 崔月犁 董建华 陈可冀 名誉主编 陈敏章 唐由之 尚天裕 高辉远 主 编 李 恩

全书包括临床十一个学科(内、外、妇、儿、骨、皮肤、眼、耳鼻喉、口腔、针灸推拿及诊断)近千种病症,每病按概述、病因病理、临床表现、实验室及其他检查、并发症、诊断与鉴别诊断、中医辨证、西医治疗、中医治疗、中西医结合治疗、预防护理等项详述,有的还专列中西医结合研究一项,内容丰富、资料翔实、兼收并蓄、实事求是,是目前比较系统、全面、权威的中西医结合临床专著。该书问世后,好评如潮。出版社再次重印,现货供应,款到发货。汇款地址(免邮资)北京 39 支局解放军医学图书馆内三想医药书店,邮编:100039;联系人:张 岩;电话:(010) 68234503、68234504、66931860(门市近万种医药图书常年展销,备有详细书目,函索即寄)。定价 480.00 元 优惠价 288.00 元。