

# 卡托普利联合复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化患者疗效观察及对肝功能的影响

罗新华 李英 秦臻

肝纤维化主要是多种原因所致的一种慢性肝损害引起的病理改变,其表现主要为肝内细胞外间质成分过度异常地沉积,是慢性肝病发展到肝硬化必经之阶段<sup>[1,2]</sup>。肝纤维化病因大致可分为自身免疫性肝病、化学毒物性、先天性代谢缺陷及感染性等<sup>[3]</sup>。肝纤维化发病机制较为复杂,且尚无特效的治疗药物<sup>[4]</sup>。卡托普利是一种血管紧张素转化酶抑制剂,复方鳖甲软肝片是一种中成药,近年来这两种药物应用于肝纤维化取得良好疗效,但两者结合治疗报道甚少。本次研究旨在探讨卡托普利联合复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化患者疗效观察及对肝功能的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选自杭州市第一人民医院于2013年5月至2015年5月期间收治的肝纤维化患者84例,其中男性55例、女性29例;年龄25~74岁,平均年龄(50.10±5.89)岁;病程3~25年,平均病程(13.89±2.89)年;所有患者均符合《肝纤维化中西医结合诊疗指南》<sup>[5]</sup>中关于肝纤维化诊断标准,且乙肝表面抗原(+)、乙肝核心抗体(+)、HBsAg(+)、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(+);签订知情同意书者。并剔除:①合并肺、肾、肝等功能严重异常者;②自身免疫性疾病;③哺乳期或者妊娠期妇女;④过敏体质者。本次研究经医院伦理委员会批准。依据随机数字表法将84例肝纤维化患者随机分为观察组42例与对照组42例。观察组中男性27例、女性15例;平均年龄(49.82±5.46)岁;平均病程(13.76±2.68)年。对照组中男性28例、女性14例;平均年龄(50.28±6.13)岁;平均病程(14.03±3.17)年。两组一般资料比较,差

异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

1.2 方法 对照组患者采用复方鳖甲软肝片(由内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司生产)2 g口服,每日三次;观察组患者在对照组基础上结合卡托普利片(由湖南汉森制药股份有限公司生产)0.5 mg口服,每日一次。两组疗程均为12个月。

1.3 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》标准<sup>[6]</sup>。显效:患者症状、体征消失,并且患者肝功能恢复正常,以及患者4项肝纤维化血清学标志物至少2项恢复正常;有效:患者症状、体征明显改善,并且患者肝功能显著改善,以及患者4项肝纤维化血清学标志物至少2项下降 $\geq 25\%$ ;无效:患者症状、体征、肝功能以及肝纤维化均较治疗前无改善。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$

1.4 观察指标 ①观察两组患者肝纤维化指标水平变化,包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen-Ⅲ, PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-collagen, Ⅳ-C)、层粘连蛋白(laminin, LN),均于治疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血6 ml,装于不含抗凝剂的试管内,室温下自然凝集20~30 min,以3 000 r/min离心10 min分离血清,置于-20℃保存待测;②观察两组患者肝功能指标水平变化,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST);③观察两组不良反应发生情况,分别于治疗前后检测心电图、血常规、尿常规、肝肾功能及药物相关不良反应。

1.5 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计量资料比较采用 $t$ 检验;计数资料的比较采用 $U$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组肝纤维化指标水平和肝功能指标比较见表1

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.04.026

作者单位:310006 浙江杭州,杭州市第一人民医院药学部(罗新华、秦臻),肝病科(李英)

表1 两组肝纤维化指标水平和肝功能指标比较

组别		HA/ng/ml	PC-Ⅲ/ng/ml	IV-C/ng/ml	LN/ng/ml	ALT/U/L	AST/U/L
观察组	治疗前	265.21 ± 34.15	173.42 ± 27.81	194.32 ± 26.71	258.71 ± 29.31	165.46 ± 25.13	143.21 ± 19.89
	治疗后	128.93 ± 15.38**	109.38 ± 10.27**	113.52 ± 15.42**	145.64 ± 16.37**	65.13 ± 10.98**	43.25 ± 5.42**
对照组	治疗前	269.83 ± 36.24	171.52 ± 28.19	193.21 ± 27.58	261.43 ± 30.19	164.72 ± 24.56	142.56 ± 21.09
	治疗后	179.81 ± 20.90*	143.21 ± 15.64*	143.79 ± 19.80*	197.83 ± 21.35*	98.97 ± 14.31*	78.39 ± 7.89*

注:\*,与同组治疗前比较,P<0.05;#:与对照组治疗后比较,P<0.05。

由表1可见,两组患者治疗前HA、PC-Ⅲ、IV-C、LN水平比较,差异均无统计学意义(t分别=0.60、0.31、0.42、0.14,P均>0.05);两组治疗后HA、PC-Ⅲ、IV-C、LN水平均低于同组治疗前,差异均有统计学意义(t分别=23.58、14.00、16.98、21.83;13.95、5.71、0.11、11.15,P均<0.05);观察组治疗后HA、PC-Ⅲ、IV-C、LN低于对照组治疗后(t分别=12.71、11.72、7.82、12.57,P均<0.05)。

两组治疗前ALT和AST水平比较,差异无统计学意义(t分别=0.14、0.15,P>0.05);两组治疗后ALT和AST水平下降(t分别=23.71、31.42、14.99、18.47,P均<0.05);观察组治疗后AST和ALT水平低于对照组治疗后(t分别=12.16、23.79,P均<0.05)。

2.2 两组治疗疗效比较见表2

表2 两组治疗疗效比较

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
观察组	42	28	11	3	39(92.86)*
对照组	42	18	12	12	30(71.43)

注:\*,与对照组比较,P<0.05。

由表2可见,84例患者均未出现失访。观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(u=4.14,P<0.05)。

2.3 不良反应 两组心电图、血常规、尿常规、肝肾功能均无异常,且无严重药物不良反应。

3 讨论

几乎所有慢性肝病均与纤维化相关,肝纤维化形成主要是因胶原纤维合成增加和降解不足引起。纤维化相关一系列生物化学和病理改变只是肝脏代谢异常和结构异常,进一步发展成为肝硬化<sup>[7]</sup>。目前,肝纤维化治疗主要为去除病因、抑制星状细胞活化、促进星状细胞降解、抑制宿主免疫反应、抑制炎症反应及降低细胞外基质产生和/或增加细胞外基质降解等<sup>[8]</sup>。

复方鳖甲软肝片主要成分包括鳖甲、赤芍、三七、连翘、莪术、黄芪、党参、当归等,其中鳖甲具有

软坚散结、养阴清热、平肝熄风功效;赤芍具有活血祛瘀、散瘀止血功效;连翘具有清热消毒、消痈散结功效;黄芪、党参、当归具有益气、活血化瘀功效。现代药理研究表明活血化瘀要能够改善肝细胞代谢、肝脏血液循环,防止肝细胞损伤,稳定细胞膜以及促进肝细胞恢复,且能够防治肝纤维化作用<sup>[9]</sup>。血管紧张素转化酶抑制剂最早被应用于高血压治疗的药物,近年来研究表明对肾、脑、心有保护作用,且具有抗肝纤维化作用。卡托普利是一种血管紧张素转化酶抑制剂,能够阻断血管紧张素Ang II的生成,抑制肝内嗜酸性粒细胞等炎症细胞的浸润,从而减轻肝组织炎症程度<sup>[10]</sup>。本次研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组(P<0.05),表明卡托普利联合复方鳖甲软肝片可提高治疗肝纤维化患者疗效;两组治疗后HA、PC-Ⅲ、IV-C、LN水平降低(P均<0.05),观察组治疗后HA、PC-Ⅲ、IV-C、LN低于对照组(P均<0.05),说明卡托普利联合复方鳖甲软肝片由明显抗肝纤维化作用;两组治疗后ALT和AST水平下降,观察组治疗后AST和ALT水平低于对照组(P均<0.05),说明卡托普利联合复方鳖甲软肝片可明显改善患者肝功能。

综上所述,卡托普利联合复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化患者疗效明显,且可改善患者肝纤维化和肝功能,无严重不良反应,用药安全性良好。但本次研究还存在一些不足之处,观察例数较少,观察疗程较短,因此,需在后续工作中增加样本和延长疗程进一步深入研究,提供可靠的临床参考价值。

参考文献

- 1 Pellicoro A,Ramachandran P,Iredale JP,et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ[J]. Nat Rev Immunol,2014,14(3):181-194.
- 2 曾璐,周杰. 肝纤维化发病机制和治疗方法的研究进展[J]. 广东医学,2014,35(24):3918-3921.
- 3 Tomita K,Teratani T,Suzuki T,et al. Free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells: Mechanism of liver

- fibrosis aggravation in nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. Hepatology, 2014, 59(1):154-169.
- 4 陈宵瑜, 杨长青. 肝纤维化发生机制研究新进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 24(1):121-124.
  - 5 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[S]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2010, 2(4): 54-60.
  - 6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 173-178.
  - 7 周光耀, 胡志秋, 郑建建, 等. 微小RNA-10a作为肝星状细胞活化及肝纤维化的分子标志物的研究[J]. 现代免疫学, 2016, 19(3):34-36.
  - 8 李汨, 聂青和. CXC趋化因子配体10在丙型肝炎发病机制和抗病毒治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11):1820-1824.
  - 9 张瑞凤, 姚云洁, 游忠岚, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的观察[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(18):1961-1963.
  - 10 杨丽敏, 李群, 窦雯雯, 等. 卡托普利联合复方鳖甲软肝片用于肝纤维化的临床效果[J]. 山东医药, 2016, 56(24):29-31.

(收稿日期 2016-09-29)

(本文编辑 蔡华波)

## ·经验交流·

## 孟鲁司特钠对哮喘-慢阻肺重叠综合征患者呼吸困难指数的影响

洪敏 洪芳

哮喘和慢性阻塞性肺疾病都是临床上较为常见的呼吸系统疾病。理论上, 两者是不同的疾病, 部分呼吸系统疾病患者可同时具有哮喘和慢性阻塞性肺疾病两种疾病的特征, 称之为哮喘-慢阻肺重叠综合征<sup>[1]</sup>。据报道, 在全部慢性阻塞性肺疾病患者中有超过一半的患者存在哮喘-慢阻肺重叠综合征, 且哮喘-慢阻肺重叠综合征较单一疾病的病情变化快, 从而加重了患者的病情<sup>[2]</sup>。本次研究中主要运用孟鲁司特钠对哮喘-慢阻肺重叠综合征患者进行干预, 并分析对呼吸困难指数的影响。现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年6月至2016年6月于常山县人民医院门诊或病房接受诊治的哮喘-慢阻肺重叠综合征患者72例, 其中男性42例、女性30例; 年

龄50~75岁, 平均(64.21±4.88)岁, 病程2~10年, 平均病程(5.92±1.18)年; 纳入标准: ①符合哮喘-慢阻肺重叠综合征诊断标准<sup>[3]</sup>; ②入组前1个月内接受过激素、抗胆碱能类药物、β<sub>2</sub>受体激动剂治疗; ③初次诊断为哮喘-慢阻肺重叠综合征。排除标准: ①支气管扩张、肺结核等其他肺部疾病引起的咳嗽、咳痰、喘息症状; ②肝肾功能障碍者; ③对本次研究用药过敏者; ④妊娠或哺乳期妇女。按照不同治疗方法分为两组, 每组36例。观察组中男性22例、女性14例; 平均年龄(63.78±4.63)岁, 平均病程(6.12±1.67)年; 对照组中男性20例、女性16例; 平均年龄(65.05±5.29)岁, 平均病程(5.87±1.14)年。两组患者年龄、性别、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法 所有患者均给予吸氧、抗感染、止咳化痰等基础治疗。对照组患者给予沐舒坦片30 mg口服, 每日三次; 多索茶碱注射液0.2 g静脉注射, 每日

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.04.027

作者单位: 324200 浙江常山, 常山县人民医院药品耗材中心