

鳖甲煎丸治疗肝纤维化*

王飞, 陈宝根

河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要:目的:观察鳖甲煎丸治疗肝纤维化的临床疗效,并分析脉冲辐射力成像技术(acoustic radiation force impulse, ARFI)评价其防治肝纤维化的客观性。方法:62例S2—S4期肝纤维化患者给予鳖甲煎丸,采用ARFI测定治疗前、治疗3个月、治疗6个月的肝纤维化弹性值,同时与患者3个时期的肝纤维化四项检测结果进行相关性分析。结果:(1)口服鳖甲煎丸治疗前、治疗3个月、治疗6个月的血清学指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(2)口服鳖甲煎丸治疗前、治疗3个月、治疗6个月声触诊组织量化(virtual touch tissues quantification, VTQ)值分别为 2.06 ± 0.03 、 1.88 ± 0.05 、 1.53 ± 0.02 ,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。(3)口服鳖甲煎丸治疗前、治疗3个月、治疗6个月血清学指标与VTQ值进行相关性分析,VTQ值与透明质酸呈显著相关($P < 0.001$),与Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白呈弱相关($P < 0.05$)。结论:鳖甲煎丸治疗肝纤维化疗效显著,ARFI可评价鳖甲煎丸防治肝纤维化客观疗效。

关键词:肝纤维化;鳖甲煎丸;脉冲辐射力成像技术

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.02.073

中图分类号:R259.752 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)02-0437-03

Treatment of Liver Fibrosis with Biejiajian Pill

WANG Fei, CHEN Baogen

The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy of Biejiajian Pill in treating liver fibrosis and analyze the objectivity of pulse radiation force imaging (ARFI) technology in evaluating its prevention and treatment of liver fibrosis. Method: 62 patients with S2-S4 stage liver fibrosis were treated with Biejiajian Pill, and the liver fibrosis elasticity values before treatment, 3 months of treatment, and 6 months of treatment were measured using ARFI. At the same time, correlation analysis was conducted on the four detection results of liver fibrosis in the three periods of patients. Results: (1) There were statistically significant differences ($P < 0.05$) in the serological indicators before treatment, 3 months after treatment, and 6 months after treatment with oral Biejiajian Pill. (2) The virtual touch tissue quantification (VTQ) values before treatment, 3 months after treatment, and 6 months after treatment were 2.06 ± 0.03 , 1.88 ± 0.05 , and 1.53 ± 0.02 , respectively, with statistically significant differences ($P < 0.01$). (3) The correlation analysis between serum indicators and ARFI was conducted before treatment, 3 months after treatment, and 6 months after treatment with oral Biejia decoction Pills. The VTQ value was significantly correlated with hyaluronic acid ($P < 0.01$), and weakly correlated with type IV collagen, type III procollagen, and laminin ($P < 0.05$). Conclusion: Biejiajian Pill has a significant therapeutic effect on liver fibrosis, and ARFI can be used to evaluate the objective efficacy of Biejiajian Pill in preventing and treating liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; Biejiajian Pill; pulse radiation force imaging technology

慢性肝纤维化是由各种复杂病因所致的肝内结缔组织增生的病理生理过程。无创、定量、尽早、准确地诊断肝纤维化以及早期、及时的抗纤维化治疗

可有效阻止甚至逆转向肝硬化发展的进程^[1-2]。中医药运用辨证施治的原则治疗肝纤维化已得到了广泛认可。鳖甲煎丸联合西药抗病毒护肝药物治疗肝纤维化,取得了良好临床疗效^[3-7]。本研究运用脉冲辐射力成像技术(acoustic radiation force impulse, ARFI)评价鳖甲煎丸治疗肝纤维化的疗效,为临床

* 基金项目:河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项基金项目(2018JDZX045)

中医药治疗肝硬化甚至预后提供客观依据^[8-11]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集在河南中医药大学第一附属医院门诊就诊及住院患者共计62例,其中男34例,女28例;年龄17~68(38.9 ± 11.5)岁。

1.2 病例纳入标准 参考文献[5]制定纳入标准。根据ARFI值纳入符合S2—S4期的肝硬化患者。入组患者均无并发症,6个月内未接受过抗肝纤维化和抗病毒药物治疗。

1.3 治疗方法 口服鳖甲煎丸(武汉中联药业有限公司生产,批号:国药准字Z42020772),每次3g,每日2次。

1.4 观察指标

1.4.1 肝纤维化血清四项 采用安图A2000 Plus全自动化学发光测定仪,按照安图生物检测试剂盒进行检测。检测患者治疗前、治疗3个月、治疗6个月的肝纤维化血清四项,包括透明质酸(hyaluronidase, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(collagen type IV, IV-C)、III型前胶原(procollagen III, PC III)^[12-15]水平。

1.4.2 声触诊组织量化(virtual touch tissues quantification, VTQ) 采用西门子ACUSON S2000超声成像系统,安装有脉冲辐射力成像技术(acoustic radiation force impulse, ARFI)软件,选取腹部4C1凸

阵探头,频率为1.5~4.0 MHz,机械指数为1.6。患者双上肢放松置于头上,采取仰卧位,充分暴露右肋下肋间隙,于第5—8肋间隙用4C1凸阵探头进行VTQ检测。测量时,选择肝右叶实质进行扫查,深度为3~6 cm,避开肝内可见的血管及胆管结构;患者屏气配合时,图像静止情况下迅速点下update键,将自动获得一组剪切波速度VTQ值($m \cdot s^{-1}$)及该值所在的深度(cm);检查每周期入组病例时,尽量固定取样切面和位置。检查时尽可能保持压力适中,以常规2D图像清晰显示为准。如果感兴趣区(ROI)直径小于取样框,感兴趣区(ROI)显示位置靠近取样框上缘线,在患者一个屏气周期内(10~15 s)的同一部位测5次取平均值以备统计。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行统计学分析。两组间数据比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析;方差齐性时采用LSD检验,方差不齐时采用Tamhane检验;相关性分析采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、治疗3个月、治疗6个月血清学指标、VTQ值比较 口服鳖甲煎丸治疗前、治疗3个月、治疗6个月的血清学指标经单因素方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 治疗前、治疗3个月、治疗6个月血清学指标、VTQ值比较

($n = 62, \bar{x} \pm s$)

时间	HA	LN	IV-C	PC III	VTQ值($v/m \cdot s^{-1}$)
治疗前	144.3 ± 30.3	115.5 ± 17.2	88.6 ± 19.2	36.2 ± 9.1	2.06 ± 0.03
3个月	112.3 ± 15.1	64.2 ± 8.9	62.3 ± 24.2	34.2 ± 6.2	1.88 ± 0.05
6个月	76.3 ± 10.6	48.5 ± 7.3	38.9 ± 11.2	26.2 ± 4.3	1.53 ± 0.02

2.2 治疗前、治疗3个月、治疗6个月VTQ值与血清学指标的相关性 口服鳖甲煎丸治疗前、治疗3个月、治疗6个月血清学指标与VTQ进行相关性分

析,VTQ值均与HA呈显著相关($P < 0.01$),与IV-C、PC III、LN呈弱相关($P < 0.05$),见表2。

表2 治疗前、治疗3个月、治疗6个月VTQ值与血清学指标的相关性

($n = 62$)

血清学指标	治疗前 VTQ 值		治疗3个月 VTQ 值		治疗6个月 VTQ 值	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
HA	0.823	0.000	0.854	0.000	0.897	0.000
IV-C	0.848	0.031	0.868	0.011	0.856	0.019
PC III	0.183	0.039	0.167	0.032	0.227	0.048
LN	0.047	0.041	0.142	0.048	0.167	0.043

3 讨论

常规超声不能对肝纤维化做出定量分析,以往常用肝穿刺活检技术对肝纤维化进行定量分析,但有创伤性,并且肝穿刺活检实用性及可操作性不高。ARFI是一种近年来兴起的无创超声成像技术,通过向特定的组织区域发射聚焦声脉冲获得组织的纵向位移及横向振动,从而获得对组织弹性特征的定量

评价,因其无创、操作简便易行、便宜等优点,已经成为新的定量判定肝纤维化及评估药物治疗后疗效的方法之一^[16-21]。

肝纤维化不是一种独立的疾病,而是一个可逆的病理生理阶段,主要是由于各种致病因子特别是反复或持续损伤肝脏致使细胞外基质过度增生,胶原物质降解减少而导致肝内大量纤维结缔组织异常堆积的结果。因此,损伤因素如果长期存在,肝纤维

化的长期持续就会发展成不可逆的肝硬化。所以, 尽早并且及时正确的诊断并延缓肝纤维化的形成成为防治肝硬化的重要措施。

中医认为, 由于肝脏的气血瘀滞、管道失通、壅热痰毒阻滞致使肝组织长期受损而形成纤维化, 进而发展为肝硬化。中药鳖甲煎丸为化瘀消癥药, 主要成分为鳖甲胶、阿胶、炒蜂房、炒土鳖虫、虻螂、硝石、制半夏、党参、干姜、桂枝、炒白芍、桃仁等, 具有活血化瘀、软坚散结之效, 还能清除肝内淤积的炎性成分, 有效溶解细小的纤维, 从而起到化纤的效果。

肝穿刺活检是诊断慢性肝病的金标准^[22], 但因其为有创检查, 故多数患者难以接受。目前, ARFI已被中国《慢性乙型肝炎防治指南》推荐为慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎患者肝纤维化程度评估的重要方法^[23-26]。

本研究证明了鳖甲煎丸防治肝纤维化的客观疗效, 且 ARFI 可以作为评估肝纤维化治疗效果的重要方法。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [2] 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.
- [3] 黄晶晶, 王小娇, 钟跃学, 等. 鳖甲煎丸的临床运用研究进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(2): 30-32.
- [4] 黄志恒. 《金匱要略》中鳖甲煎丸在肝脏疾病中的研究[J]. 中医研究, 2022, 35(11): 92-96.
- [5] 金萧, 冯明明. 鳖甲煎丸在慢性乙肝肝硬化患者中的应用效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(4): 21-24.
- [6] 范玲燕, 慎强, 李红山, 等. 声脉冲辐射力成像评价恩替卡韦、复方鳖甲软肝片联合治疗肝纤维化的疗效研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 853-855.
- [7] 范程程. 中药复方益肝化纤汤联合韦立得治疗慢乙型肝炎纤维化的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [8] 张意珍, 马苏亚, 方晔, 等. 实时二维剪切波弹性成像对慢性乙型肝炎患者 \geq S2期肝纤维化的评估[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(9): 656-660.
- [9] 高明茹, 董晓秋. 声脉冲辐射力成像联合瞬时弹性成像对炎性肝纤维化的诊断价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2019, 16(7): 549-554.
- [10] 张大鹏, 陈敏, 刘阳, 等. 声脉冲辐射力成像与瞬时弹性成像诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的对比研究[J]. 临床超声医学杂志, 2016, 18(1): 21-24.
- [11] 陈丽萍, 强荣, 杨静, 等. 声脉冲辐射力成像技术诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(2): 129-131.

- [12] 梅琪, 虞梅, 张菁, 等. ARFI技术与血清铁、铁蛋白和肝纤维化四项检测在肝纤维化及肝硬化诊断中的相关性[J]. 东南国防医药, 2014, 16(3): 241-243.
- [13] 宋凯敏, 刘俊. 瞬时弹性成像技术在慢性乙型肝炎中的应用进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 419-424.
- [14] 陈兰, 谭伟, 郑伟伟, 等. 剪切波弹性成像联合血清肝纤维化标志物检测在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(11): 1297-1300.
- [15] 封莉, 吴敏娟, 徐俊驰, 等. 慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标水平及检测意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(2): 199-201.
- [16] 丰乃奇, 曲俊朴, 王雪瑞, 等. 声脉冲辐射力成像技术联合肝纤维化指标评估肝硬化程度的诊断价值[J]. 放射学实践, 2016, 31(11): 1093-1097.
- [17] 庄园, 丁红, 朱宇莉, 等. 声脉冲辐射力成像评价肝纤维化和肝硬化的临床价值[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(5): 569-573.
- [18] 孙蔚, 杨星. 瞬时弹性成像和声脉冲辐射力成像技术诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的价值[J]. 肝脏, 2020, 25(5): 534-535.
- [19] 陈玉珍, 翟玉霞, 杜俊彬, 等. 声脉冲辐射力成像技术与超声积分法诊断乙肝病毒相关慢性肝病价值的对比研究[J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15(10): 668-670.
- [20] 肖小鹏, 胡萍香, 杨绿敏. 声脉冲辐射力成像技术评估慢性乙肝病毒携带者肝脏硬度的初步探讨[J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(1): 87-88.
- [21] 刘灿, 李丽霞, 唐丽玮, 等. 声脉冲辐射力成像技术对肝纤维化的研究[J]. 滨州医学院学报, 2014, 37(4): 288-289, 292.
- [22] 肖亮. 肝脏穿刺活检湘雅专家共识[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(1): 1-8.
- [23] 普丁雨, 孙健玮. 弹性成像技术在肝纤维化诊断中的研究进展[J]. 中国当代医药, 2022, 29(35): 33-36.
- [24] 陈必武. 超声联合弹性成像定量分析慢性乙型肝炎肝纤维化及肝脏炎症的应用价值[D]. 右江: 右江民族医学院, 2022.
- [25] 彭静, 陈志远, 周懂晶, 等. 肝脏脂肪含量对超声瞬时弹性成像肝纤维化诊断效能的影响[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(8): 797-802, 808.
- [26] 龚秀茹, 彭晓林, 朱婷婷, 等. 多模态影像技术评估肝纤维化的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(8): 1038-1042.

收稿日期: 2023-08-13

作者简介: 王飞(1968-), 男, 河南郑州人, 医学硕士, 主任医师, 主要从事心血管超声, 腹部超声, 浅表及介入超声诊断研究。

通信作者: 陈宝根, E-mail: TCMcbg@163.com

编辑: 秦小川