

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.015

亮菌口服液改善慢性肝炎患者肝功能和肝纤维化的临床研究*

李建冰¹ 李杰² 郭宏华¹ 姜雪峰^{1Δ} 黄丽珍³

(1 吉林大学中日联谊医院消化内科 吉林 长春 130033; 2 吉林省林业调查规划院卫生所 吉林 长春 130022;
3 吉林大学第三医院消化科 吉林 长春 130021)

摘要 目的:探讨亮菌口服液治疗慢性肝炎患者的临床疗效及对肝功能和肝纤维化的影响。**方法:**选取2018年6月~2021年1月吉林大学中日联谊医院收治的96例慢性肝炎患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组各48例,对照组采用常规药物治疗,观察组在对照组的基础上加用亮菌口服液治疗。比较两组患者的临床疗效、肝功能、肝纤维化指标和不良反应情况。**结果:**观察组临床总有效率高于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)明显低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组患者透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)明显低于对照组($P<0.05$);两组患者不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。**结论:**亮菌口服液治疗慢性肝炎患者效果显著,可明显改善患者的肝功能,减轻肝纤维化程度,且无显著不良反应。

关键词:亮菌口服液;慢性肝炎;临床疗效;肝功能;肝纤维化;不良反应

中图分类号:R575 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)24-4678-04

Clinical Study on Ameliorating Liver Function and Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis with Armillariella Oral Solution*

LI Jian-bing¹, LI Jie², GUO Hong-hua¹, JIANG Xue-feng^{1Δ}, HUANG Li-zhen³

(1 Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Jilin University, Changchun, Jilin, 130033, China;

2 Institute of Health, Jilin Forestry Investigation and Planning Institute, Changchun, Jilin, 130022, China;

3 Department of Gastroenterology, Third Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, 130021, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical efficacy of armillariella oral solution in treating patients with chronic hepatitis and its impact on liver function and liver fibrosis. **Methods:** A total of 96 patients with chronic hepatitis admitted to the Sino Japanese Friendship Hospital of Jilin University from June 2018 to January 2021 were selected as the study subjects. They were randomly divided into an observation group and a control group with 48 patients each. The control group was treated with conventional drugs, while the observation group was treated with armillariella oral solution on the basis of the control group. The clinical efficacy, liver function, liver fibrosis indicators, and adverse reactions of the two groups of patients were compared. **Results:** The total clinical effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$); After treatment, the glutamic-pyruvic transaminase (ALT), glutamic-oxalacetic transaminase(AST), γ -glutamyl-transferase (γ -GT) in the observation group were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$); After treatment, the hyaluronidase (HA), laminin (LN), type III procollagen (PC III) and type IV collagen (IV-C) in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The efficacy of armillariella oral solution in treating patients with chronic hepatitis is significant, it can significantly improve the liver function of patients, alleviate the degree of liver fibrosis, and has no significant adverse reactions.

Key words: Armillaria oral solution; Chronic hepatitis; Clinical efficacy; Liver function; Liver fibrosis; Adverse reaction

Chinese Library Classification(CLC): R575 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)24-4678-04

前言

慢性肝炎属于消化系统慢性消耗性疾病,主要是由于微生物感染、药物作用、免疫反应等诱导发病^[1,2],患者病程一般持续半年以上,通常会引起疲乏、腹部不适、恶心厌油、食欲减退等

症状,影响患者的生活质量^[3,4]。慢性肝炎治疗原则以充足休息、适当加强营养为主,通常根据患者不同病因采取药物治疗来抗病毒、抗纤维化,延缓病情进展,改善预后,提高患者的生活质量^[5,6]。亮菌口服液是一种经真菌-亮菌发酵提取的一种抗感染药物,常用于辅助治疗慢性肝炎,主要成分是亮菌多糖及多肽,

* 基金项目:吉林省教育厅资助项目(JJKH20190067KJ)

作者简介:李建冰(1997-),女,本科,住院医师,研究方向:消化系统疾病诊治,E-mail:jxf8886662022@163.com

Δ 通讯作者:姜雪峰(1979-),女,硕士,主治医师,研究方向:消化系统疾病诊治,E-mail:jxf8886662022@163.com

(收稿日期:2023-05-24 接受日期:2023-06-21)

具有镇痛、抗炎、降胆红素、退黄疸等作用^[7,8],因此本研究旨在探讨亮菌口服液治疗慢性肝炎患者的临床疗效及对肝功能和肝纤维化的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月~2021 年 1 月吉林大学中日联谊医院收治的 96 例慢性肝炎患者作为研究对象,患者符合《慢性肝炎防治康复指导》^[9]的诊断标准,即不同原因所致的肝炎患者表现肝功能异常,肝损伤病情迁延不愈,超过半年以上。纳入标准:临床诊断为慢性肝炎的患者;患者知情同意;年龄≤70 岁。排除标准:妊娠期女性;预计生存期<1 年;对本研究涉及药物不耐受或过敏的患者;合并肝硬化、肝癌或其他恶性肿瘤;患有重大炎症性疾病的患者;近期参与过其他临床药物试验的患者。采用随机数字表法分为观察组和对照组各 48 例。其中对照组男性 26 例,女性 22 例;年龄 32~68 岁,平均(48.23±5.57)岁;病毒性肝炎 37 例,药物性肝炎 8 例,酒精性肝炎 3 例。观察组男性 28 例,女性 20 例;年龄 35~70 岁;平均(46.46±4.82)岁;病毒性肝炎 36 例,药物性肝炎 9 例,酒精性肝炎 3 例。两组患者一般资料比较无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者均给予饮食指导(低盐低脂饮食),禁烟酒,注意休息;另本研究涉及的病毒性肝炎的患者均采用抗病毒治疗。对照组:严密观察病情变化,监测生命体征和神志变化;观察药物疗效及不良反应;加强营养,给予高维生素、适当热量的饮食;病毒性肝炎患者注意预防疾病传播。遵医嘱给予注射用谷胱甘肽(上海复旦复华药业有限公司生产,国药准字 H20070010)0.3 g 溶于 100 mL 生理盐水中静脉滴注,每日一次;甘草酸二铵注射液(湖北兴华制药有限公司生产,国药准字

H20058955)150 mg 溶于 10%250 mL 葡萄糖溶液中静脉滴注,每日一次;口服安络化纤丸(森隆药业有限公司生产,国药准字 Z20010098)抗肝纤维化治疗,每日两次,每日 6 g。促进细胞再生,持续治疗 15 天。观察组在对照组的基础上加用亮菌口服液治疗(四川先通药业有限责任公司生产,国药准字 H51023188),口服,10-20 mL/次,每日 3 次,持续治疗 15 天。

1.3 观察指标

(1)疗效评价:参考《现代肝病诊疗学》^[10]评价标准:显效:患者症状及体征(如恶心厌油、腹痛、皮肤巩膜黄染等)改善明显,肝功能指标基本正常;有效:临床症状好转,肝功能各项指标较治疗前好转 50%及以上;无效:患者临床症状无改善甚至加重。总有效率=显效率+有效率。(2)肝功能检测:治疗前后抽取患者外周静脉空腹血 5 mL,高速离心后低温保存。运用日本日立 7600 全自动生化分析仪测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)的水平。(3)肝纤维化检测:治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,采用化学发光法检测患者透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)的水平,试剂盒购自北京盛世中方生物科技有限公司。(4)不良反应:比较两组患者头晕头痛、恶心呕吐、腹痛腹泻等不良反应的发生情况。

1.4 数据统计分析

运用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计数资料(%)采用 χ^2 检验,计量资料($\bar{x}\pm s$)采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组临床总有效率高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients[n(%)]

Groups	n	Significant effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Observation group	48	18(37.50)	27(56.25)	3(6.25)	45(93.75)
Control group	48	13(27.08)	25(52.08)	10(20.83)	38(79.17)
Z/χ^2			4.653		4.360
P			0.098		0.037

2.2 两组患者肝功能比较

治疗前两组患者 ALT、AST、 γ -GT 比较无明显差异 ($P>$

0.05); 治疗后观察组患者 ALT、AST、 γ -GT 明显低于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of liver function between two groups of patients($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		γ -GT(U/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	48	123.09±20.88	49.04±12.45*	110.44±14.04	54.37±9.36*	109.70±13.68	40.89±6.92*
Control group	48	125.82±19.60	64.81±12.82*	110.70±16.15	74.47±13.25*	108.23±14.17	60.01±11.92*
t		0.661	6.112	0.083	8.585	0.516	9.610
P		0.510	0.000	0.934	0.000	0.607	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组患者肝纤维化比较 ($P>0.05$); 治疗后, 观察组患者 HA、LN、PCIII、IV-C 明显低于治疗前两组患者 HA、LN、PCIII、IV-C 比较无明显差异 对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者肝纤维化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver fibrosis between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HA(μg/L)		LN(μg/L)		PCIII(μg/L)		IV-C(μg/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	48	292.02±	167.51±	254.35±	125.82±	174.95±	110.26±	191.75±	143.27±
		32.48	25.45*	23.69	20.49*	23.87	13.49*	24.79	21.49
Control group	48	300.55±	195.05±	246.70±	178.71±	170.85±	141.21±	194.18±	161.10±
		28.86	24.40*	25.91	19.14*	19.10	15.57*	23.65	22.64
t		1.360	5.413	1.509	13.095	0.929	10.409	0.491	3.957
P		0.177	0.000	0.135	0.000	0.355	0.000	0.624	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组患者不良反应比较 表 4。
两组患者不良反应发生率比较无明显差异 ($P>0.05$), 见

表 4 两组患者不良反应比较[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups of patients[n(%)]

Groups	n	Dizziness and headache	Nausea and vomiting	Abdominal pain and diarrhea	Total occurrence rate
Observation group	48	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	4(8.33)
Control group	48	1(2.08)	3(6.25)	1(2.08)	5(10.42)
χ^2					0.123
P					0.726

3 讨论

慢性肝炎主要病因是感染病毒所致, 主要包括甲、乙、丙、丁、戊五型肝炎, 患者通常有恶心厌食、皮肤黄染、面色晦暗等症状, 若不积极、早期、及时治疗, 有可能发展为肝纤维化、肝硬化, 影响肝细胞再生, 导致肝功能异常变化^[11,12]。由于重度肝纤维化和肝硬化是不可逆转的过程, 所以积极治疗疾病, 延缓疾病进展尤为重要^[13,14]。临床中常用的药物治疗如干扰素、恩替卡韦等, 其抗病毒作用肯定, 但对患者可能存在一定的副作用^[15,16], 并且费用昂贵, 加重患者的负担。亮菌口服液作为治疗慢性肝炎的药物, 有较好的疗效, 并且无显著副作用, 具有良好的安全性, 可作为良好的治疗肝炎的药物使用^[17]。

本研究结果发现, 加用亮菌口服液治疗后的患者临床效果好于对照组, ALT、AST、 γ -GT 水平明显低于对照组 ($P<0.05$), 这说明亮菌口服液治疗可明显改善患者的肝功能。ALT 大量存在于肝细胞内, 当肝内发生病变导致肝内细胞大量坏死时, ALT 释放增加, 进入血液, 因而慢性肝炎患者体内 ALT 水平显著上升^[18]; AST 在肝脏、肾脏组织中均有分布, 人体健康状态时, 血清中的 AST 含量较低, 但当感染造成相应肝细胞受损时, 由于细胞膜通透性增加, 胞浆内的 AST 可大量释放入血, 导致其水平升高^[19]; γ -GT 主要来自于肝脏, 具有参与体内蛋白代谢的功能, 它是膜结合酶的一种, 在胆汁中浓度很高, 因此当

慢性肝炎患者因肝细胞受损导致胆汁淤积、发生炎症时, 会刺激 γ -GT 在肝脏中合成, 因此治疗前, 患者血清 γ -GT 会明显升高^[20]。上述三指标水平上升主要是由于慢性炎症导致肝细胞受损, 肝内各种酶受炎症刺激, 释放大量的 ALT、AST、 γ -GT 入血, 因而其水平升高^[21]。亮菌口服液主要成分为亮菌甲素、乙素、亮菌多糖多肽等, 并且富含多种氨基酸和蛋白质、矿物质等, 它是亮菌经发酵萃取浓缩制成, 具有解痉止痛、消炎、降低转氨酶的作用。其中的亮菌甲素是利胆药的一种, 可促进胆汁的分泌, 缓解胆道胆汁淤积的压力, 促进胆汁排出, 从而改善肝细胞水肿及受损情况, 促进肝细胞再生和蛋白质代谢^[22,23], 因而升高的 ALT、AST、 γ -GT 水平明显降低; 除此之外, 它还可增强吞噬细胞的作用, 从而使机体免疫力增强, 产生明显的抑菌效果^[24], 所以患者疗效显著, 肝功能恢复情况好。

本研究结果还发现, 加用亮菌口服液治疗后的患者 HA、LN、PCIII、IV-C 明显低于对照组, 不良反应发生率与对照组比较无明显差异, 这提示采用亮菌口服液治疗可明显改善慢性肝炎患者的肺纤维化指标, 并且不良反应发生少。慢性肝炎肝纤维化的发生、发展等与炎症因子密切相关^[25,26], 肝脏长期处于被炎症因子干扰的状态, 会加速肝纤维化的进程, 因此控制炎症, 改善受损的肝细胞是关键^[27,28]。亮菌口服液通过促进胆汁排出, 可改善受胆汁淤积的胆道功能从而改善肝细胞受损, 促进肝功能的恢复, 逆转肝纤维化进程^[13], 因而肝纤维化指标水平明显

降低;另外亮菌口服液是一种多糖多肽的真菌口服液,因为它的提取物是真菌,对人体的伤害小,无明显副作用,所以患者不良反应发生率^[29]。

综上所述,亮菌口服液在治疗慢性肝炎患者中疗效明显,可改善患者肝功能,延缓肝纤维化进程,无明显不良反应发生,可在临床治疗慢性肝炎中酌情使用。

参考文献(References)

- [1] Choi YR, Chen MC, Carrai M, et al. Hepadnavirus DNA Is Detected in Canine Blood Samples in Hong Kong but Not in Liver Biopsies of Chronic Hepatitis or Hepatocellular Carcinoma [J]. *Viruses*, 2022, 14(7): 1543
- [2] Yang H, Wu J, Yuan Y, et al. Retrospectively seroprevalence study on anti-HEV-IgG antibody in patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis in a Chinese teaching hospital [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(3): 437-443
- [3] Kurata Y, Muraki S, Kashiwara Y, et al. Differences in Theophylline Clearance Between Patients With Chronic Hepatitis and Those With Liver Cirrhosis[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(6): 829-834
- [4] Bayton W, Watson PJ, Bexfield NH. Prednisolone therapy for chronic hepatitis in English springer spaniels: a prospective study of 12 cases [J]. *Vet Rec*, 2020, 186(18): e21
- [5] 翟硕,李娜,陈蓓宁,等. 水飞蓟在治疗慢性肝炎中的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(5): 573-579
- [6] 程似锦,张程亮. 黄芩苷治疗脂肪性肝病药理作用的研究进展[J]. *医药导报*, 2021, 40(8): 1076-1080
- [7] Wenqin D, Yaodong Z, Wanji S, et al. Armillariella Oral Solution Ameliorates Small Intestinal Damage in a Mouse Model of Chemotherapy-Induced Mucositis [J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(7): 1142-1152
- [8] 胡磊,朱耀东,李平,等. 亮菌口服液对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜及PDCD4表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(11): 1685-1689
- [9] 张静.慢性肝炎防治康复指导[M].北京:人民军医出版社,2013
- [10] 白艳红.现代肝病诊疗学[M].天津:天津科学技术出版社,2011: 562-568
- [11] Abdallah RA, Shaban MI, Taie DM, et al. Relation Between Immunohistochemical Expression of Hippo Pathway Effectors and Chronic Hepatitis Induced Fibrosis in Egyptian Patients [J]. *Turk Patoloji Derg*, 2020, 36(1): 48-63
- [12] Sakai M, Spee B, Grinwis GCM, et al. Association of circulating microRNA-122 and microRNA-29a with stage of fibrosis and progression of chronic hepatitis in Labrador Retrievers[J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(1): 151-157
- [13] 郭佳佳. 山豆根提取物联合甘草酸单铵注射液对慢性肝炎患者血清MDA、CD4⁺及纤维化指标的影响研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(1): 73-76
- [14] 张巍,邵明亮,张海丛,等. 扶正化痰片调节肝纤维化 miR-122 基因相关因子表达研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(1): 76-82
- [15] 张连峰,杨丽敏. 胸腺肽肠溶片联合聚乙二醇干扰素对慢性肝炎患者的治疗效果及其相关指标的影响[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(4): 50-52
- [16] 王春艳,纪冬,陈艳,等. 慢性乙型肝炎患者经恩替卡韦治疗后获得显著组织学应答的影响因素及列线图模型构建[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(2): 143-150
- [17] 黄彩转,吴丽群,黄远江,等. 恩替卡韦联合亮菌口服液治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察及对肝功能和血清细胞因子的影响[J]. *徐州医科大学学报*, 2019, 39(2): 122-126
- [18] Hsu YC, Huang YT, Lin JT. Fibrosis in patients with chronic hepatitis B and minimally raised ALT during tenofovir therapy - Authors' reply[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(7): 911
- [19] Chi Z, Zhao W, Li JW, et al. Combination of quantitative hepatitis B core antibody (qHBcAb) and aspartate aminotransferase (AST) can accurately diagnose immune tolerance of chronic hepatitis B virus infection based on liver biopsy [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(6): 101563
- [20] 黎妮,黄裕林,马世河. 血 Tim-3 联合 γ -GT/胆碱酯酶比值在转氨酶正常或轻度升高慢性乙型肝炎患者中的临床价值 [J]. *肝脏*, 2022, 27(1): 42-46
- [21] 李文忠,罗一钧,潘章颖,等. 联合检测血清 ANA、SMA、PANCA、LKM、SLA 在自身免疫性肝炎中的应用 [J]. *中国现代医生*, 2019, 57(16): 120-122
- [22] 尹菁,薛敏华,康丽洁,等. 亮菌甲素注射剂杂质谱研究[J]. *药学与临床研究*, 2022, 30(1): 19-24
- [23] 钱诗虎,金凡,李家明,等. 亮菌甲素衍生物的设计、合成及抗炎活性研究[J]. *化学世界*, 2022, 63(6): 150-157
- [24] 崔凯,周子鹏,苏泽满. 亮菌甲素对急性结石性胆囊炎患者 LC 术后的影响研究[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(12): 1163-1165
- [25] Yoo W, Lee J, Noh KH, et al. Progranulin attenuates liver fibrosis by downregulating the inflammatory response [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 758
- [26] 刘甜,张伟,梁俊荣,等. 慢性乙型肝炎患者病毒载量、PD-L1 与肝纤维化及肝组织炎症活动度的相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(4): 40-44
- [27] 耿丽洁,孙玉,张少华. 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎患者血清炎症细胞因子水平及肝纤维化指标的影响 [J]. *山东医药*, 2021, 61(17): 65-67
- [28] Feng XW, Cheng QL, Fang L, et al. Corn oligopeptides inhibit Akt/NF- κ B signaling pathway and inflammatory factors to ameliorate CCl₄-induced hepatic fibrosis in mice [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(8): e14162
- [29] 汪玉馨,唐婉,刘洋,等. 亮菌甲素原辅料及其注射剂细胞毒性研究[J]. *医药导报*, 2020, 39(2): 135-139