

• 论著 •

国产与进口低分子肝素治疗乙型肝炎肝硬化的前瞻性随机对照研究

黄劲松 骆欣 余吉仙 刘炜 陈小伟 谢蕾 朱雄鹰 陈公英

【摘要】 目的 评价国产低分子肝素(LMWH)治疗肝炎肝硬化的有效性和安全性。方法 采用前瞻性随机对照研究,将 75 例慢性乙型肝炎肝硬化患者分为常规治疗组(15 例)、常规治疗+进口低分子肝素钠治疗组(栓复欣组,30 例)、常规治疗+国产低分子肝素钙治疗组(博璞青组,30 例),对比 3 组的有关临床指标和治疗效果。结果 与常规治疗组比较,两种 LMWH 治疗组治疗后 3 周 Child-Pugh 评分均明显降低($P < 0.05$),肝功能、纤维化指标 IV 型胶原(IVC)、III 型前胶原 N 端肽(PⅢP)及门静脉流速均明显改善($P < 0.05$),前白蛋白显著升高($P < 0.05$);栓复欣组与博璞青组比较差异无显著性;但博璞青较栓复欣能显著降低皮下出血、血肿的发生率(10.0%比 33.3%, $P < 0.05$)及缩小瘀斑的面积[(0.004 2±0.012 7)cm²比(0.016 4±0.027 8)cm², $P < 0.05$],而且减少了患者的疼痛感(8.3%比 81.0%, $P < 0.05$)。结论 在常规治疗基础上加用 LMWH 能有效提高慢性乙型肝炎肝硬化的治疗效果。国产低分子肝素钙在该疾病应用中具有有效、安全、价低、患者痛苦少的特点。

【关键词】 肝炎; 肝硬化; 低分子肝素; 国产品; 进口品

Indigenous and imported low molecular weight heparin in the treatment of chronic hepatitis B and cirrhosis with hepatitis B virus: a prospective randomized controlled clinical study HUANG Jin-song, LUO Xin, YU Ji-xian, LIU Wei, CHEN Xiao-wei, XIE Lei, ZHU Xiong-ying, CHEN Gong-ying. Institute of Liver Disease, Hangzhou Sixth People's Hospital, Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310014, Zhejiang, China

Corresponding author: CHEN Gong-ying (Email: chengongying@hotmail.com)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of indigenous and imported low molecular weight heparin (LMWH) in the treatment of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis aiming at seeking a safe and effective antifibrosis therapy. **Methods** A prospective randomized controlled clinical study of the treatment of patients with chronic hepatitis B using indigenous and imported LMWH was performed. Seventy-five patients were randomly divided into three groups: conventional treatment group ($n = 15$), conventional treatment plus imported LMWH treatment group ($n = 30$) and conventional treatment plus indigenous LMWH treatment group ($n = 30$). The clinical parameters and treatment results in three groups were compared. **Results** Three weeks after treatment, Child-Pugh scores in LMWH treatment groups were significantly lower than that in conventional treatment group (all $P < 0.05$), hepatic function, serum PⅢP and type IV collagen levels and portalevein blood flow velocity were much better (all $P < 0.05$), levels of serum prealbumin were significantly elevated (all $P < 0.05$). There were no significant differences between two groups with LMWH treatment. Subcutaneous hemorrhage, incidence of hematoma was lower (10.0% vs. 33.3%, $P < 0.05$), area of ecchymosis was smaller [(0.004 2±0.012 7) cm² vs. (0.016 4±0.027 8) cm², $P < 0.05$], and pain was released (8.3% vs. 81.0%, $P < 0.05$) in conventional treatment plus indigenous LMWH treatment group than in conventional treatment plus imported LMWH treatment group. **Conclusion** LMWH in combination with conventional treatment for patients with cirrhosis of liver, significantly improves the outcome, indigenous LMWH calcium is a safe and effective antifibrosis drug as imported LMWH, also the price is lower and pain is less intense during injection than the latter.

【Key words】 hepatitis; hepatic cirrhosis; low-molecular-weight Heparin; product made in China; imported product

基金项目:浙江省医药卫生科技项目(2002B047);浙江省杭州市医药卫生重点科技项目(2002A004)

作者单位:310014 杭州,浙江中医药大学附属杭州第六医院

通讯作者:陈公英,医学博士,主任医师(Email:chengongying@hotmail.com)

作者简介:黄劲松(1970-),男(汉族),浙江省人,副主任医师,主要研究方向为慢性乙型肝炎抗肝纤维化、肝硬化的治疗。

近年研究证实,肝素除了有公认的抗凝血、抗血栓作用外^[1,2],还具有抗炎、抗肿瘤转移等多种生物活性和药理作用^[3]。更有研究表明肝素具有抗肝纤维化作用^[4]。低分子肝素(LMWH)由普通肝素经各种方法裂解而来,平均分子质量为4 000~6 500 ku,国外多中心荟萃分析表明,LMWH有出血、不良反应发生率、无需常规监测等优点,安全性明显优于

普通肝素。我们在实验研究安全有效的基础上,采用前瞻性随机对照研究方法,分析国产和进口 LMWH 在肝炎肝硬化治疗中的有效性和安全性,为国产 LMWH 的广泛临床应用提供研究基础。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准:75 例各型慢性乙型肝炎(乙肝)肝硬化患者为 2004 年 1 月—2005 年 12 月住院者,诊断符合 2000 年慢性肝炎诊断标准。入院后常规进行血常规、血生化、病毒学指标以及肝、胆、脾 B 型超声检查。合并其他肝炎病毒感染、细菌感染者,以及凝血酶原时间(PT)>20 s、血小板计数(PLT)<50×10⁹/L 者均被排除。75 例患者中男 60 例,女 15 例;年龄 19~72 岁,平均(40.6±11.6)岁。

1.2 病例分组:经医院伦理委员会批准,按照前瞻性、随机性研究原则,将肝炎肝硬化患者按入院先后逐个交替分配到常规治疗组、国产 LMWH 组和进口 LMWH 组中。3 组患者年龄、症状、肝功能比较差异均无显著性,有可比性。常规治疗组(15 例)给予甘利欣、脉安定、苦黄等治疗;国产 LMWH 组(30 例)在给予常规治疗的同时,应用国产低分子肝素钙(博璞青,天津红日药业股份有限公司生产)6.12 kU 皮下注射,每日 1 次;进口 LMWH 组(30 例)在给予常规治疗的同时,用进口低分子肝素钠(栓复欣,意大利 Alfa Wassermann S. P. A 生产)4.25 kU 皮下注射,每日 1 次。3 组疗程均为 3 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标:乏力、纳差、尿黄、恶心、呕吐、腹胀、腹水、肠鸣音、Child-Pugh 评分。

1.3.2 实验室指标:用药前及用药后每周分别抽取静脉血 5 ml,检测肝功能、血小板及纤维化指标;于注射 LMWH 后 4 h 抽取静脉血 2 ml 检测 PT,并留置血浆,置于-80℃冰箱中保存,备检肝细胞生长因子(HGF)。

1.4 统计学处理:采用 SPSS12.0 统计软件进行统计分析。治疗前后所测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料:3 组基线资料包括患者性别、年龄、血常规、肝功能、肾功能、PT 等比较差异均无显著性(*P*均>0.05)。

2.2 临床观察指标的变化

2.2.1 临床症状和体征改善率:两种 LMWH 治疗组治疗 2 周和 3 周时临床症状和体征改善率平均为 52.7%和 75.8%,明显高于常规治疗组 25.2%和 50.4%(*P*均<0.05);两种 LMWH 治疗组数值间比较差异无显著性。

2.2.2 Child-Pugh 评分(表 1):治疗前两种 LMWH 治疗组 Child-Pugh 评分与常规治疗组比较变化不大,差异无显著性(*P*均>0.05);治疗后 3 周则明显下降,与常规治疗组比较差异均有显著性(*P*均<0.05)。

表 1 3 组治疗前后 Child-Pugh 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Child-Pugh scores before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数(例)	治疗前	治后 3 周
栓复欣组	30	10.3±2.4	8.3±1.7*
博璞青组	30	10.6±2.6	8.5±1.8*
常规治疗组	15	10.2±2.4	9.6±2.4

注:与常规治疗组比较:**P*<0.05

2.3 平均住院日:常规治疗组平均住院日为(43±11)d,两种 LMWH 治疗组平均为(30±8)d,两者比较差异有显著性(*P*<0.01)。

2.4 实验室观察指标的变化

2.4.1 LMWH 治疗对肝功能指标的改善(表 2):在降低血清丙氨酸转氨酶(ALT)和总胆红素(TBil)方面,两种 LMWH 治疗组均优于常规治疗组,各时间点比较差异均有显著性(*P*均<0.05);两种 LMWH 治疗组之间各时间点比较差异均无显著性(*P*均>0.05)。

2.4.2 LMWH 治疗提高前白蛋白水平(表 3):3 组患者前白蛋白水平随治疗时间的延长,水平逐渐升高,从第 2 周开始,两种 LMWH 治疗组与常规治疗组比较差异有显著性(*P*均<0.05);两种 LMWH 治疗组之间比较差异无显著性(*P*均>0.05)。

表 2 3 组患者治疗前后 TBil、ALT 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of levels of TBil and ALT before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	治疗前		治后 1 周		治后 2 周		治后 3 周	
		TBil(μmol/L)	ALT(U/L)	TBil(μmol/L)	ALT(U/L)	TBil(μmol/L)	ALT(U/L)	TBil(μmol/L)	ALT(U/L)
栓复欣组	30	118.5±80.5	280.1±204.1	70.1±68.2*	90.8±80.5*	51.9±46.8*	47.2±22.6*	38.5±23.1*	46.0±24.8*
博璞青组	30	113.5±94.5	217.7±320.2	74.3±62.2*	91.4±109.9*	45.2±30.4*	57.4±28.0*	37.0±22.1*	41.0±24.5*
常规治疗组	15	115.4±87.2	265.3±245.2	90.3±72.1	100.2±98.1	75.2±67.4	90.4±78.9	62.5±50.1	67.2±30.1*

注:与常规治疗组比较:**P*<0.05

表 3 3 组患者治疗前后前白蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of prealbumin before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$) g/L

组别	例数(例)	治疗前	治后 1 周	治后 2 周	治后 3 周
栓复欣组	30	219.1±57.9	228.5±39.9	237.9±60.9*	235.7±64.5*
博璞青组	30	199.8±51.7	206.4±61.8	232.9±57.5*	237.8±47.7*
常规治疗组	15	200.4±56.1	203.2±38.2	210.7±45.3	225.1±38.7

注:与常规治疗组比较;*P<0.05

2.4.3 LMWH 治疗前后肝纤维化指标水平变化(表 4):LMWH 能显著降低 IV 型胶原(IVC)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢP)水平,显著加快门静脉流速,与常规治疗组比较,差异有显著性(P 均<0.05)。

2.4.4 LMWH 治疗前后凝血功能的变化(表 5):治疗前 3 组的 PLT 和 PT 比较差异均无显著性(P 均>0.05);两种 LMWH 治疗组治疗 3 周内对 PLT 和 PT 均无显著影响(P 均>0.05)。

2.4.5 两种 LMWH 皮下注射后局部疼痛和出血情况(表 6):在采取有效压迫时间的基础上,选用 LMWH 皮下注射的方法,不仅显著降低了皮下出血、水肿的发生率及缩小了瘀斑的面积,而且也减少了患者的疼痛感(P 均<0.05)。

3 讨论

乙肝病毒(HBV)通过介导免疫病理致炎症失控。慢性病毒性肝炎肝组织长期存在肝细胞坏死、损

害和炎症反应,在相当一部分患者中可导致肝硬化甚至肝癌,严重危害人类健康和生命。肝脏微循环障碍在慢性肝炎肝硬化早期就已存在,改善肝脏微循环,抑制炎症介质及产生和释放细胞因子是治疗肝炎肝硬化的两条重要途径。动物实验证实,LMWH 能改善重症急性胰腺炎大鼠胰腺、肺、肝、肾等重要器官的微循环,并可抑制核转录因子- κ B 的活性及炎症介质[包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)]的表达,从而减轻胰腺、肺、肝、肾的损伤,提高动物的生存率。Hershkoviz 等^[5]报道,LMWH 可通过降低血清 TNF- α 和 IL-6 水平及提高 IL-8 水平,减轻刀豆蛋白 A 诱导的肝损伤。猪肝缺血/再灌注损伤模型,可降低肝细胞损伤指标^[6]。皮下注射 LMWH(certoparin, 300 μ g/d)可降低阿霉素所致大鼠肝脂质过氧化^[7]。用二甲基亚硝酸(DMN)制备肝硬化模型大鼠,在切除部分肝脏后向腹腔内注射肝素(12 h 注射 1 kU/kg),可促进肝硬化大鼠肝细胞再生。最近 Li 等^[4]研究显示:长期应用 LMWH 可抑制 CCl₄ 所致的肝纤维化,其机制与抑制活化肝星状细胞的细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路及以激活蛋白-1(AP-1)活性有关。本研究结果显示:LMWH 治疗可以显著降低血清 ALT 和 TBil,促进前白蛋白水平提高,加快门静

表 4 3 组患者治疗前后肝纤维化指标及门静脉流速比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of serum IVC, PⅢP and portalevein blood flow velocity before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	治前			治后		
		IVC(μ g/L)	PⅢP(μ g/L)	门静脉流速(mm/s)	IVC(μ g/L)	PⅢP(μ g/L)	门静脉流速(mm/s)
栓复欣组	30	93.32±51.42	282.12±178.22	174.32±38.12	70.34±30.12*	178.32±85.56*	239.97±72.37*
博璞青组	30	95.50±50.53	274.63±181.53	165.16±37.74	67.82±28.48*	180.62±89.12*	244.16±69.52*
常规治疗组	15	94.34±49.38	287.21±162.39	175.16±38.21	90.21±45.35	200.15±101.32	200.38±67.74

注:与常规治疗组比较;*P<0.05

表 5 3 组患者治疗前后 PLT、PT 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of PLT and PT before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	治疗前		治后 1 周		治后 2 周		治后 3 周	
		PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)
栓复欣组	30	153.5±57.4	15.4±1.9	173.0±63.4	14.5±2.1	172.1±81.7	13.8±1.9	176.5±76.6	14.2±2.2
博璞青组	30	153.5±55.8	15.5±2.0	175.7±69.8	14.8±1.8	185.9±83.5	14.4±1.6	190.8±90.8	14.5±1.4
常规治疗组	15	159.3±63.1	15.0±2.1	160.1±60.2	14.9±2.0	158.5±64.2	15.2±1.9	162.5±67.2	14.9±1.8

表 6 两组 LMWH 皮下注射局部疼痛、出血情况

Table 6 Comparison of incidence and size of hemorrhage and incidence of local pain after subcutaneous LMWH injection between two groups

组别	例数(例)	观察数(例次)	未出血[例次(%)]	出血[例次(%)]	出血面积($\bar{x} \pm s, cm^2$)	疼痛[例次(%)]
栓复欣组	30	300	200(66.7)	100(33.3)	0.016 4±0.027 8	243(81.0)
博璞青组	30	300	270(90.0)*	30(10.0)*	0.004 2±0.012 7*	25(8.3)*

注:与栓复欣组比较;*P<0.05

脉流速,显著降低纤维化指标 IV C、P III P 水平,体现了 LMWH 治疗肝炎肝硬化的价值。

目前 LMWH 市场大部分被进口或合资企业所垄断,价格昂贵;当注射低分子肝素钠时,肝素对钙的结合力大大高于钠盐,易引起注射点附近钙离子浓度的下降,导致毛细血管通透性的变化,从而引起注射部位瘀血和出血,并使大部分肝炎患者难以忍受注射部位的剧烈疼痛,使用低分子肝素钙则可较好地克服这些缺点,且更安全,低分子肝素钙的市场地位越来越重要。本研究结果表明,国产、进口两种 LMWH 在降低血清 ALT 和 TBil,促进前白蛋白水平提高,加快门静脉流速,显著降低纤维化指标 IV C、P III P 水平等方面比较差异均无显著性,表明国产 LMWH 在治疗肝炎肝硬化方面的疗效与进口同类药物相当,安全可靠。国产 LMWH 价格低廉,仅为进口同类药物一半左右,且疗效确切,安全性高,患者痛苦少,特别适合在我国广大医院特别是基层医院推广使用。

Nakao 和 Moreno 等^[8,9]研究发现,肝素治疗可以显著促进门静脉分支高位结扎(PBL)大鼠的肝细胞再生;使用肝素治疗正常或肝硬化的大鼠,显示随着血浆 HGF 浓度显著升高,使肝硬化肝脏手术成为可能。本研究也观察到,用 LMWH 治疗慢性肝炎肝硬化,可促进前白蛋白升高,其机制与促进血浆 HGF 升高有关。

参考文献:

- 1 黄海松,陈炳煌,白剑峰,等.低分子肝素加脉络宁治疗急性脑梗死临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(2):100.
- 2 董利民,王喜玲,崔纪芳.灯盏花素与低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11(1):49.
- 3 Sasisekharan R, Shriver Z, Venkataraman G, et al. Roles of heparan - sulphate glycosaminoglycans in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(7): 521 - 528.
- 4 Li W, Zhang J, Huang Q, et al. Long - term administering low anticoagulant activity heparin can lessen rat hepatic fibrosis induced by either CCl₄ or porcine serum injection [J]. Hepatol Res, 2006, 36(2): 115 - 123.
- 5 Hershkovich R, Bruck R, Aeed H, et al. Treatment of concanavalin A - induced hepatitis in mice with low molecular weight heparin [J]. J Hepatol, 1999, 31(5): 834 - 840.
- 6 Liu W, Pitcherr D E, Morris S L, et al. Differential effects of heparin on the early and late phases of hepatic ischemia and reperfusion injury in the pig [J]. Shock, 1999, 12(2): 134 - 138.
- 7 Deepa P R, Varalakshmi P. The cytoprotective role of a low - molecular - weight heparin fragment studied in an experimental model of glomerulotoxicity [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 478(2 - 3): 199 - 205.
- 8 Nakao T, Arii S, Kaido T, et al. Heparin accelerates liver regeneration following portal branch ligation in normal and cirrhotic rats with increased plasma hepatocyte growth factor levels [J]. J Hepatol, 2002, 37(1): 87 - 92.
- 9 Moreno E, Meneu J C, Calvo J, et al. Modulation of hepatocyte growth factor plasma levels in relation to the dose of exogenous heparin administered; an experimental study in rats [J]. Transplant Proc, 2005, 37(9): 3943 - 3947.

(收稿日期:2007-04-03 修回日期:2007-06-11)

(本文编辑:李银平)

• 启事 •

第四届全国灾害医学学术会议暨第二届“华森杯”灾害医学优秀学术论文评选有奖征文通知

为加快建立与国际接轨的现代医学救援体系,提高我国医学救援整体水平,中国中西医结合学会灾害医学专业委员会拟于2007年10月下旬在上海第二军医大学召开第四届全国灾害医学学术会议暨第二届“华森杯”灾害医学优秀学术论文评选有奖征文颁奖。

会议形式:邀请国内外著名院士和医学专家作专题报告,举办第二届“华森杯”灾害医学优秀学术论文评选有奖征文活动,并从征文中挑选优秀论文作大会发言,交流中西医结合灾害医学学术进展。专题报告及论文将汇编成论文集,部分优秀论文将推荐医学核心期刊上刊出。大会期间,还将同时召开灾害医学委员会各专业委员会成立会议,并颁发专家委员聘书。

征文内容:突发事件伤害的医学预防、控制及现场救治,现场流行病学调查,在灾害中与医学相关的组织、指挥、管理、预案等研究与实践,与灾害医学相关的西医、中医和中西医结合,临床学科的诊治经验与策略,在灾害中与医学相关的基础学科的研究。

征文要求:①3 000字以内,限中英文。内容包括:标题,作者(姓名、单位、邮编、固定和移动电话、Email),中英文摘要(目的、方法、结果、结论),关键词。②论文须提交纸质和电子版:纸质论文 A4 纸一式两份,word 格式,宋体小四号字打印,寄至上海市翔殷路 800 号第二军医大学卫勤系(王九生或刘丽娟),邮编:200433。信封上注明“灾害医学学术会议征文投稿”字样。并在论文末尾注明论文的一、二级学科和论文研究方向。电子版论文发送至 wangjiusheng009@163.com 或 hblj@yaho.com.cn, 邮件主题:灾害医学学术会议征文投稿(征文请自留底稿)。③稿件截止日期:2007 年 9 月 10 日。

联系方式:上海联系人:王九生(13386277093),魏群生(13641706608),邱艳(13817522252),刘丽娟(13795392355);联系电话:021-25074480,021-25070416,021-25074481 传真:021-25074480,021-25074481;Email:wangjiusheng009@163.com,hblj@yahoo.com.cn。

北京联系人:刘志国、胥晓琦、岳茂兴;联系电话:010-66354547,010-66354546;传真:010-66354546;Email:yuemx888@yahoo.com.cn。

(中国中西医结合学会灾害医学专业委员会)