【临床研究】

双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒对失代偿期肝硬化患者临床疗效及肝功能影响

张晓梅[1]，阿　英[2*]，屈海燕[2]
（1. 榆林市中医医院肝胆病科，陕西榆林 719000；2. 榆林市中医医院脾胃科，陕西榆林 719000）

摘要：目的 探讨双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒对失代偿期肝硬化（decompensated cirrhosis，DCC）患者临床疗效及肝功能的影响。**方法** 选取本院 2021 年 10 月至 2022 年 12 月确诊的 DCC 患者 80 例，采用简单随机化法将患者分为对照组和研究组，每组 40 例。对照组予双环醇，研究组予双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒，两组均连续治疗 3 周。比较两组临床效果、肝功能、肝纤维化、血清炎性因子、T 淋巴细胞以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，研究组总有效率高于对照组（92.50% vs. 75.00%，$P < 0.05$）。两组总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、白介素（interleukin，IL）-2、IL-6、肿瘤坏死因子 -α、C 反应蛋白、层黏连蛋白以及透明质酸较前均降低，且研究组低于对照组（$P < 0.05$）。两组 $CD3^+$、$CD4^+/CD8^+$以及 $CD4^+$水平较前均显著提高，且研究组高于对照组（$P < 0.05$）。研究组不良反应发生率与对照组比较，差异无统计学意义（5.00% vs. 12.50%，$P > 0.05$）。**结论** 双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗 DCC，可有效改善患者的临床症状，提高临床疗效，改善肝功能和免疫能力，减轻炎性反应，降低肝硬化程度。

关键词：失代偿期肝硬化；双环醇；门冬氨酸鸟氨酸颗粒；肝功能
中图分类号：R575.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)03-0230-006
引用：张晓梅, 阿英, 屈海燕. 双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒对失代偿期肝硬化患者临床疗效及肝功能影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(3): 230-235. DOI：10.13683/j.wph.2025.03.004

Clinical efficacy and impacts on liver function of bicyclol combined with ornithine aspartate granules in decompensated cirrhosis patients

ZHANG Xiaomei[1], A Ying[2*], QU Haiyan[2]
(*1. Department of Hepatobiliary Diseases, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719000, Shaanxi Province, China; 2. Department of Spleen and Stomach, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719000, Shaanxi Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the clinical efficacy and impact on liver function of bicyclol combined with ornithine aspartate granules in patients with decompensated cirrhosis (DCC). ***Methods*** A total of 80 DCC patients diagnosed in our hospital from October 2021 to December 2022 were selected and divided into control group and study group by simple randomization method, with 40 patients in each group. The control group was treated with dicyclol, and the study group was treated with dicyclol combined with ornithine aspartate granules. Both groups were treated continuously for 3 weeks. The clinical effect, liver function index, liver fibrosis index, serum levels of inflammatory cytokines, T lymphocytes and the occurrence of adverse reactions were compared between two groups after treatment. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the study group was higher than of the control group (92.50% vs. 75.00%,

收稿日期：2024-09-29
作者简介：张晓梅，副主任医师，研究方向：消化内科临床诊断与治疗。
通信作者：阿英，副主任医师，研究方向：消化内科疾病诊治。

$P<0.05$). Total bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, interleukin(IL)-2, IL-6, tumor necrosis factor-α, C-reactive protein, laminin, and hyaluronic acid decreased in both groups compared with those before treatment, and the study group was lower than the control group($P<0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+/CD8^+$ and $CD4^+$ in both groups were significantly higher than before treatment, and the study group was higher than the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the study group and the control group(5.00% vs. 12.50%, $P>0.05$). ***Conclusion*** In the treatment of DCC patients, dicyclol combined with ornithine aspartate granules can effectively improve clinical symptoms, improve clinical efficacy, improve liver function and immune capacity, reduce inflammatory response, and reduce the degree of cirrhosis.

Key words: decompensated cirrhosis; bicyclol; ornithine aspartate granules; liver function

肝硬化是一种由多种感染性、毒性、代谢性或自身免疫性疾病引起的肝病[1]。肝硬化主要分为代偿期和失代偿期两个阶段，失代偿期临床表现主要有肝纤维化、腹胀、腹水、黄疸、消化道出血、肝功能减退以及静脉高压等，严重威胁患者生命安全[2]。临床主要采取常规的抗病毒、护肝及延缓肝硬化等措施治疗肝硬化[3]，但效果不显著。药物治疗是控制肝硬化病情进展的主要手段，其中双环醇与门冬氨酸鸟氨酸是治疗肝硬化的两种常用药物。研究[4]表明，双环醇具有良好的降酶护肝作用，能有效改善失代偿期肝硬化（decompensated cirrhosis，DCC）患者的肝肾功能，降低炎症反应。研究[5]报道，门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗乙型肝炎肝硬化可显著降低血氨水平，改善肝功能。而关于双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸治疗 DCC 的相关报道较少，故本研究探讨双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒对 DCC 患者临床疗效及肝功能影响，以期为 DCC 的临床研究提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照临床疗效计算样本量，参考既往研究，预计对照组总有效率为 65%，研究组总有效率为 92%，设双侧 α = 0.05，把握度为 80%，经计算 $n = 36$，若样本失访率为 10%，则 $n = 40$，每组至少需选择样本 37 例，实际每组纳入 40 例，两组共 80 例。选取 2021 年 10 月至 2022 年 12 月本院收治的 DCC 患者共 80 例，以随机数字表法将两组患者分为对照组和研究组。本研究经榆林市中医医院伦理委员会审核批准（YLZYYLL-2021-008）。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①符合肝硬化防治指南诊断标准[6]。②符合失代偿期诊断标准[7]。③符合肝功能 Child-Pugh 分级分级标准[8]，肝部组织已经出现弥漫性纤维化。④患者均为初治抗病毒治疗。⑤患者和家属同意参与，并签署同意书。

排除标准：①肾、心、肝、肺等器官受损。②对药物过敏。③有恶性肿瘤疾病。④有免疫系统疾病。⑤肝硬化并发症者。⑥其他类型的肝病。⑦临床资料缺乏者。

1.3 方法

两组患者均给予常规基础治疗：恩替卡韦片（0.5 mg，20210804，福建广生堂药业），一日 1 次，每次 0.5 mg。对照组予常规治疗基础上口服双环醇片（25 mg，20210825，北京协和药厂生产），餐后温水服用，一日 1 次，每次 25 mg。研究组予对照组基础上增加门冬氨酸鸟氨酸颗粒（3 g，20210902，山西普德药业），一日 3 次，每次 3 g，温水冲服，两组均连续治疗 21 d。

1.4 主要观察指标

临床总有效率。疗效标准按照《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》[6]中相关标准制定。显效：治疗后患者临床症状明显改善或减轻，肝功能指标

恢复正常；有效：治疗后患者症状好转，肝功能指标下降＞50%；无效：患者症状无明显改善或减轻，肝功能指标下降≤50%或出现恶化情况。$R=(n_x+n_y)/n_{tot}\times100\%$，式中：$R$为总有效率，$n_x$为显效例数，$n_y$为有效例数，$n_{tot}$为总例数。

1.5 次要观察指标

肝功能指标和肝纤维化指标：治疗前后取患者空腹静脉血6 ml，离心10 min，取上层血清。用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、层黏连蛋白（laminin，LN）以及透明质酸（hyaluronic acid，HA），试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司（20210811、20210903、20210823、20210819以及20210910）。

血清炎症因子：采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前后血清炎性细胞因子白介素（interleukin，IL）-2、IL-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α及C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平，试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司（20210728、20210808、20210910、20210827）。

免疫功能指标：使用流式细胞仪检测$CD4^+$/$CD8^+$、$CD4^+$及$CD3^+$水平。

1.6 不良反应情况

观察患者临床症状，检测患者体温，记录该药物在使用过程中的主要不良反应，如发热、腹泻、恶心等情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS21.0软件对数据进行处理，计量资料均符合正态分布，以$(\bar{x}\pm s)$表示，组内采用配对样本t检验，组间采用独立样本t检验，计数资料n(%)表示，采用χ^2检验，等级资料采用秩和检验，差异有统计学意义表示为$P<0.05$。

2 结果

2.1 一般资料

两组一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

2.2 临床疗效比较

治疗后，研究组总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	有效	显效	无效	总有效率
对照组（n=40）	14（35.00）	16（40.00）	10（25.00）	30（75.00）
研究组（n=40）	17（42.50）	20（50.00）	3（7.50）	37（92.50）
χ^2/u值		1.422		4.501
P值		0.155		0.034

2.3 肝功能指标比较

治疗前，两组肝功能指标差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组肝功能较治疗前显著降低，且研究组显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	肝功能分级		肝硬化病因		
			B级	C级	酒精性	病毒性	其他
对照组（n=40）	22（55.00）/18（45.00）	60.50±6.15	25（62.50）	15（37.50）	12（30.00）	18（45.00）	10（25.00）
研究组（n=40）	23（57.50）/17（42.50）	59.90±6.10	21（52.50）	19（47.50）	10（25.00）	15（37.50）	15（37.50）
χ^2/t值	0.051	0.438	0.818			1.455	
P值	0.822	0.663	0.366			0.483	

表 3 两组肝功能指标比较

Table 3 Comparison of liver function indexes between the two groups

指标		对照组（n=40）	研究组（n=40）	t值	P值
TBIL/mmol·L^{-1}	治疗前	90.21±10.05	92.16±10.12	0.865	0.390
	治疗后	60.34±6.60*	47.35±5.48*	9.577	<0.001
ALT/U·L^{-1}	治疗前	165.82±17.15	167.01±17.20	0.310	0.757
	治疗后	89.25±9.89*	70.62±9.35*	8.657	<0.001
AST/U·L^{-1}	治疗前	130.12±14.98	132.25±15.10	0.633	0.528
	治疗后	60.45±6.90*	45.75±5.66*	10.418	<0.001

注：与治疗前比较，*P<0.001。

Note: vs. before treatment, *P<0.001.

2.4 血清炎性因子

治疗前，两组血清炎性因子比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，两组血清炎性因子较治疗前均显著降低（P < 0.05），且研究组低于对照组（P < 0.05），见表 4。

表 4 两组血清炎性因子水平比较

Table 4 Comparison of serum inflammatory factors between the two groups

指标		对照组（n=40）	研究组（n=40）	t值	P值
TNF-α/ng·L^{-1}	治疗前	65.78±7.10	67.60±6.85	1.167	0.247
	治疗后	53.78±5.60*	43.35±4.52*	9.166	<0.001
IL-2/μg·L^{-1}	治疗前	65.12±6.85	67.15±7.05	1.306	0.195
	治疗后	48.35±5.10*	39.34±4.56*	8.329	<0.001
IL-6/ng·L^{-1}	治疗前	10.12±1.54	9.87±1.00	0.861	0.392
	治疗后	6.75±1.02*	4.80±0.65*	10.197	<0.001
CRP/mg·L^{-1}	治疗前	63.14±6.65	64.20±5.21	0.794	0.430
	治疗后	20.34±3.10*	15.25±2.35*	8.275	<0.001

注：与治疗前比较，*P<0.001。

Note: vs. before treatment, *P<0.001.

2.5 肝纤维化指标

治疗前，两组肝纤维化指标比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，两组肝纤维化指标较治疗前均降低（P < 0.05），且研究组低于对照组（P < 0.05），见表 5。

2.6 免疫功能指标比较

治疗前，两组免疫功能指标比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，两组免疫功能指标较治疗前显著提高（P < 0.05），且研究组高于对照组（P < 0.05），见表 6。

表 5 两组肝纤维化指标比较

Table 5 Comparison of liver fibrosis indexes between the two groups

指标		对照组（n=40）	研究组（n=40）	t值	P值
LN/μg·L^{-1}	治疗前	170.78±18.10	172.65±19.25	0.448	0.656
	治疗后	110.20±12.20*	85.12±10.50*	9.854	<0.001
HA/ug·L^{-1}	治疗前	350.12±36.75	348.56±35.54	0.193	0.847
	治疗后	230.25±25.56*	180.12±20.25*	9.723	<0.001

注：与治疗前比较，*P<0.001。

Note: vs. before treatment, *P<0.001.

表 6 两组免疫功能指标比较

Table 6 Comparison of immune function indexes between the two groups

指标		对照组（n=40）	研究组（n=40）	t值	P值
$CD3^+$/%	治疗前	56.12±6.10	54.78±5.89	0.999	0.321
	治疗后	62.20±6.56*	68.35±7.03*	4.045	<0.001
$CD4^+/CD8^+$	治疗前	0.80±0.08	0.82±0.09	1.050	0.297
	治疗后	1.20±0.23*	1.56±0.30*	6.023	<0.001
$CD4^+$/%	治疗前	30.67±3.58	31.50±3.46	1.054	0.295
	治疗后	34.10±3.50*	40.56±4.26*	7.410	<0.001

注：与治疗前比较，*P<0.01。

Note: vs. before treatment, *P<0.01.

2.7 不良反应发生情况

对照组不良反应有发热 1 例（2.50%）、腹泻 2 例（5.00%）、恶心 2 例（5.00%），总发生率为 12.50%，研究组不良反应有腹泻 1 例（2.50%）、恶心 1 例（2.50%），总发生率为 5.00%，两组比较，差异无统计学意义（χ^2 = 1.409，P = 0.235）。

3 讨论

DCC 具有病情严重、病死率高等特点[9]。双环醇、门冬氨酸鸟氨酸等是临床治疗 DCC 的常用药物，尽管两者可抑制 DCC 进展，延长患者生命，但因 DCC 病理机制复杂，单用药物常难以获得最佳疗效[10]。研究[11]证明，双环醇联合异甘草酸镁治疗 DCC，能改善肝功能，降低肝硬化程度；利福

昔明片联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗肝硬化失代偿期肝性脑病临床效果较佳，可减轻患者的临床症状，改善肝功能[12]。资料[13]显示，DCC的发生、发展与炎性反应及免疫功能降低关系密切。因此，本研究观察双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒对DCC患者临床疗效、肝功能、肝纤维化指标、炎症因子以及免疫功能的影响，为DCC的临床研究提供理论基础。

本研究中，研究组总有效率显著高于对照组；治疗后，研究组的TBIL、ALT、AST及LN、HA水平低于对照组。说明双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗DCC可提高疗效，改善患者肝功能，抑制肝纤维化。双环醇功能包括：①调控淋巴细胞引发的细胞毒作用，促进表达热休克蛋白，调控内质网功能，保护肝细胞，避免肝功能损伤。②抑制表达细胞核因子κB蛋白及其活性，调控TNF-α诱导的肝星状细胞增殖、激活，阻滞肝纤维化进程。③促进胶原吸收、降解，抑制肝纤维化进展[14—15]。门冬氨酸鸟氨酸功能包括：①通过参与三羧酸循环，核酸的合成，提供能量代谢中间产物，促进肝细胞的恢复和再生，起到改善肝功能的作用。②抑制转氨酶生成，避免肝细胞变性、坏死。③可直接为肝细胞代谢提供氨基酸，激活氨基甲酰磷酸合成酶，促进尿素合成，降低血氨水平，避免肝细胞损伤[16—17]。进而，双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸联合使用可协同发挥作用，达到保护肝细胞、抑制肝纤维化、提高疗效的目的。

治疗后，研究组炎性因子水平低于对照组，T淋巴细胞水平高于对照组，说明双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸联合治疗DCC可抑制机体炎症反应，增强免疫功能。肝细胞损伤及凋亡可激活补体系统，导致全身炎症反应，产生内毒素及多种炎症因子，诱发炎症“瀑布反应”，加重肝细胞损伤，形成恶性循环，推动DCC进程[18]。免疫功能损伤是导致DCC发生的重要因素[19]。双环醇可调节炎性及抗炎因子水平，抑制炎症因子生成，减轻机体炎症反应；保护线粒体，清除自由基，缓解氧化应激，促进机体免疫功能恢复[20]。门冬氨酸鸟氨酸可促进肝细胞代谢，加快其修复进程，从而提高肝细胞功能，缓解局部炎症反应，避免炎症反应导致的组织器官损伤，为免疫功能恢复奠定基础[21]。本研究中，两组不良反应发生率无显著差异，表明双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒未增加安全风险。本研究存在样本量少、单中心研究及随访时间短等局限性，未来需联合更多医院、纳入更多样本、延长随访时间，展开进一步研究。

4 结论

综上，双环醇联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗DCC，能改善患者临床症状，提高临床疗效，改善肝功能和免疫能力，减轻炎性反应，降低肝硬化程度，值得临床推广。

参考文献：

[1] BENZ F, MOHR R, TACKE F, *et al*. Pulmonary complications in patients with liver cirrhosis[J]. J Transl Int Med, 2020, 8(3): 150-158.

[2] ABRALDES JG, CARACENI P, GHABRIL M, *et al*. Update in the treatment of the complications of cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 2100-2109.

[3] 杨雅明. 还原型谷胱甘肽联合复方鳖甲软肝片治疗代偿期乙型肝炎后肝硬化的临床疗效及其对肝纤维化及炎性反应的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(18): 100-103.

[4] 李钊, 黄赞松, 李繁. 非诺贝特联合双环醇治疗非酒精性脂肪性肝病患者肝组织PPARγ2 mRNA水平变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(1): 59-62.

[5] 熊玮. 门冬氨酸鸟氨酸治疗乙型肝炎肝硬化合并肝性脑病的疗效及对肝功能的影响[J]. 吉林医学, 2022, 43(6): 1555-1557.

[6] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.

[7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 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.
[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
[9] GINES P, KRAG A, ABRALDES JG, *et al*. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1359-1376.
[10] 骆长玲, 曹颖, 谢雯. 抗病毒治疗促进失代偿期乙型肝炎肝硬化再代偿研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(6): 457-460.
[11] 梅冬雪, 张国顺, 杨学慧, 等. 双环醇联合异甘草酸镁对BHV感染失代偿期肝硬化患者临床疗效及对肝功能、血清炎性因子、Toll样受体4和谷草转氨酶-血小板比值指数的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023, 26(2): 209-214.
[12] 张阳洋. 利福昔明联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝硬化肝性脑病患者的效果[J]. 中国医药指南, 2021, 19(32): 81-82.
[13] 程婉茜, 朱慧东, 竺文静. 复方甘草酸苷联合替诺福韦酯对活动性乙肝肝硬化的炎症因子及外周血T细胞的影响[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(2): 157-161.
[14] TANG J, GU J, CHU N, *et al*. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: a multicenter, randomized, phase Ⅱ trial[J]. Liver Int, 2022, 42(8): 1803-1813.
[15] DU Y, GU J, YANG Y, *et al*. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2024, 28(1): 6-12.
[16] 邱少霞, 马超, 谢鸿恩. 利福昔明片联合门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗肝硬化失代偿期肝性脑病的效果[J]. 临床合理用药, 2023, 16(32): 72-74.
[17] 梅冬雪, 张国顺, 王素颖. 微生态制剂联合门冬氨酸鸟氨酸对肝硬化并发肝性脑病患者的治疗效果[J]. 中国综合临床, 2023, 39(5): 326-331.
[18] 夏楠楠, 陈忠锋, 任智娟, 等. 双环醇联合熊去氧胆酸治疗Ⅰ型自身免疫性肝炎合并原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(10): 892-894.
[19] 叶婷, 罗雪清, 黄美金. 失代偿期肝硬化患者营养状况及免疫功能的临床观察[J]. 重庆医学, 2024, 53(9): 1333-1338.
[20] 王刚. 双环醇片联合恩替卡韦胶囊治疗慢性乙型肝炎患者的效果分析[J]. 中国伤残医学, 2024, 32(17): 26-30.
[21] HORVATH A, TRAUB J, ALIWA B, *et al*. Oral intake of L-ornithine-L-aspartate is associated with distinct microbiome and metabolome changes in cirrhosis[J]. Nutrients, 2022, 14(4): 748.

(编辑：沈佳婕)

广 告 索 引

封二	三生制药	前彩插1	山东齐鲁制药集团有限公司
封三	CSL Behring	前彩插2	《世界临床药物》杂志征订信息
封底	中国医药工业信息中心	217、308页：	公益广告