

虎驹乙肝胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

张海燕¹, 范 晖²

1. 如皋市人民医院 感染科, 江苏 如皋 226500

2. 如皋市人民医院 肿瘤科, 江苏 如皋 226500

摘要: **目的** 探讨虎驹乙肝胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选择 2011 年 8 月—2014 年 8 月如皋市人民医院收治的慢性乙型肝炎患者 100 例, 随机分为治疗组和对照组, 每组各 50 例, 对照组口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组的基础上服用虎驹乙肝胶囊, 5 粒/次, 3 次/d; 两组患者均治疗 3 个月。治疗后 6 个月, 随访 1 次。比较两组的临床疗效, 血清乙肝标志物相关指标乙肝表面抗原 (HBsAg)、乙肝病毒基因 (HBV-DNA), 血清肝功能相关指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST), 以及血清肝纤维化相关指标透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN)、III 型胶原蛋白 (PCIII)、IV 型胶原蛋白 (IVC)。 **结果** 治疗组总有效率 (90%) 明显高于对照组总有效率 (84%); 随访发现, 治疗组复发率 (25.0%) 明显低于对照组的复发率 (34.3%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 HBsAg 转阴率、HBV-DNA 转阴率均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的 ALT 和 AST 均显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$), 但治疗组的下降幅度均显著高于同期对照组 ($P < 0.05$); 随访期, 两组的 ALT 和 AST 仍显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$), 但与同组治疗刚结束时相比均无统计学意义, 治疗组的 ALT 和 AST 仍显著低于同期对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的 HA、LN、PCIII、IVC 均显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组各指标均显著低于同期对照组 ($P < 0.05$); 随访期, 两组的 HA、LN、PCIII、IVC 仍显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$), 但与同组治疗刚结束时相比均无统计学意义, 治疗组的 HA、LN、PCIII、IVC 仍显著低于同期对照组 ($P < 0.05$)。 **结论** 虎驹乙肝胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 虎驹乙肝胶囊; 恩替卡韦分散片; 慢性乙型肝炎

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)10-1246-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.015

Clinical study on Huju Yigan Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

ZHAMG Hai-yan¹, FAN Hui²

1. Department of Infection, the People's Hospital of Rugao, Rugao 226500, China

2. Department of Oncology, the People's Hospital of Rugao, Rugao 226500, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Huju Yigan Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (100 cases) with chronic hepatitis B in the People's Hospital of Rugao from August 2011 to August 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 50 cases. Patients in control group were *po* administered with Entecavir Dispersible Tablets, 0.5 mg/time, once daily; Patients in treatment group were *po* administered with Huju Yigan Capsules, 5 pills/time, three times daily on the basis of control group. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment for 6 months, patients were followed up. The efficacy, related indicators of HBV markers in serum hepatitis B surface antigen (HbsAg) and hepatitis B gene (HBV-DNA), related indicators of liver function in serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and related indicators of hepatic fibrosis in serum hyaluronic acid (HA), layer fibronectin (LN), collagen III (PCIII), and collagen IV (IVC) were compared. **Results** The clinical efficacy in treatment group (90%) was higher than that in control group (84%) with significant difference ($P < 0.05$). The follow-up data found that the recurrence rate in treatment group (25.0%) was lower than that in control group (34.3%) with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the HBsAg negating rate and HBV-DNA negating rate were higher than those in control group with significant difference

收稿日期: 2015-06-08

作者简介: 张海燕 (1971—), 女, 主治医师, 主要从事肝炎、肝硬化等感染性疾病临床医疗及相关研究。E-mail: zhanghaiyan101@126.com

($P < 0.05$). After treatment, ALT and AST were lower than those in same group before treatment, and the difference was significant ($P < 0.05$). But the descend range in treatment group was higher than that in control group at same period with significant difference ($P < 0.05$). The follow-up data found that ALT and AST of two groups were lower than those in same group before treatment, but there was no significant difference. ALT and AST in treatment group were still lower than those in control group at same period with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, HA, LN, PCIII, and IVC were lower than those in same group before treatment, and the difference was significant ($P < 0.05$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group at same period with significant difference ($P < 0.05$). The follow-up data found that HA, LN, PCIII, and IVC of two groups were lower than those in same group before treatment, but there was no significant difference. HA, LN, PCIII, and IVC in treatment group were still lower than those in control group at same period with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Huju Yigan Capsules combined with entecavir has good clinical efficacy in treatment of chronic hepatitis B, which has a certain clinical application value.

Key words: Huju Yigan Capsules; Entecavir Dispersible Tablets; chronic hepatitis B

我国是慢性乙型肝炎（乙肝）的高发区，乙肝可以导致肝硬化，进而发生肝癌，是对人体健康危害较大的病种，对该病的治疗主要是抗病毒治疗，而且近年来取得了很大进展，临床治疗药物的选择也更多，核苷类似物如阿德福韦酯、拉米夫定、恩替卡韦等目前在临床上都是较常用的药物^[1]，其中恩替卡韦在降低患者血清 HBV-DNA 水平、转氨酶恢复以及肝脏组织学变化等方面都达到较好的效果，而且药效优于阿德福韦酯、拉米夫定，是在乙肝抗病毒治疗中很有应用前景的药物，但由于乙肝病毒对肝细胞的直接持续攻击产生免疫损伤，并且乙肝病毒的基因可以融合入人基因组，因此乙肝病毒难以被彻底根除，容易复发；同时在乙肝治疗过程中，病毒基因会发生变异和缺失，产生对抗病毒药免疫耐受而不能发挥作用。通过多年的临床应用，虎驹乙肝胶囊在乙肝的治疗中显示良好的治疗效果。如皋市人民医院感染科采用虎驹乙肝胶囊联合恩替卡韦治疗乙肝，取得了较好的临床疗效，为乙肝的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 8 月—2014 年 8 月如皋市人民医院感染科就诊的慢性乙型肝炎患者 100 例，其中男 55 例，女 45 例，年龄 21~59 岁，平均年龄（40.3±19.2）岁；慢性乙肝轻度患者 55 例，中度 29 例，重度 16 例；病程 6 个月~6 年。参与研究的患者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准

参照《传染病学》（第 7 版）^[2]中有关慢性乙型肝炎的诊断标准：（1）血液生化检测指标中，乙肝标志物乙肝表面抗原（HBsAg）为阳性持续 6 个月以上，乙肝病毒基因（HBV-DNA）>1 000 copies/mL；

血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（>40 U/L）；（2）B 超检查肝实质回声异常，门静脉内径出现增宽，有脾脏肿大。

1.3 排除标准

（1）合并有丙型肝炎、丁型肝炎、酒精性肝病者；（2）有严重心血管疾病如心衰、代谢性疾病如糖尿病、肾功能严重损害者；（3）依从性差，不能按规定服药，或参加体检者；（4）服药期间由于不良反应而退出研究者。

1.4 药物

恩替卡韦分散片由正大天晴药业集团股份有限公司生产，规格 0.5 mg/片，生产批号 20110719、20130606；虎驹乙肝胶囊由江苏仁寿药业有限公司生产，规格 0.2 g/粒，生产批号 20110722、20130617。

1.5 分组及给药方法

将所有患者随机分为治疗组和对照组，每组各 50 例，其中对照组男 28 例，女 22 例，年龄 21~58 岁，平均年龄（39.1±17.7）岁；慢性乙肝轻度患者 28 例，中度 15 例，重度 7 例；病程 6 个月~6 年。治疗组男 27 例，女 23 例，年龄 22~59 岁，平均年龄（40.3±18.5）岁；慢性乙肝轻度患者 27 例，中度 14 例，重度 9 例；病程 6 个月~5 年。两组患者在性别、年龄、病程、病情等一般情况差异无统计学意义，具有可比性。

对照组口服恩替卡韦分散片，0.5 mg/次，1 次/d；治疗组患者在对照组的基础上服用虎驹乙肝胶囊，5 粒/次，3 次/d；两组患者均治疗 3 个月。治疗后 6 个月，随访 1 次。

1.6 临床疗效判定标准^[3]

（1）显效：肝功能各项指标检测均在正常值范围内，临床症状明显改善及/或临床体征消失，超声波检查出现肿大的肝脾回缩或门静脉直径无明显变

化,并且上述指标随访 6 个月均无明显变化者。(2) 好转:肝功能指标检测正常或与正常接近,临床症状改善及/或临床体征减轻,肝脾体积或质地无明显变化,并且上述指标随访 6 个月均无明显变化者。(3) 无效:治疗后未达到上述标准,或病情出现恶化而改用其他治疗方法者。(4) 复发:HBsAg>0.5 PEIU/mL, HBV-DNA>1 000 copies/mL,并且肝功能指标检测结果超过正常值范围,临床症状或体征复发。

总有效率=(显效+好转)/总例数

复发率=复发例数/显效例数

1.7 观察指标

两组患者在治疗前、治疗后和治疗后 6 个月分别检查记录病毒相关指标血清乙肝标志物 HBsAg,采用罗氏化学发光法和配套试剂盒测定,HBV-DNA 用荧光 PCR 定量,珠海赛乐奇生物技术有限公司提供的 HBV 基因分型芯片试剂盒测定,并计算 HBsAg 转阴率和 HBV-DNA 转阴率;肝功能相关指标 ALT 和天冬氨酸氨基转移酶(AST)采用日立 7600 全自动生化分析仪,使用速率法测定;肝纤维化指标透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、III型胶原蛋白(PCIII)、IV型胶原蛋白(IVC),采用放射免疫法(RIA)检测。

HBsAg 转阴率=HBsAg 转阴例数/总例数

HBV-DNA 转阴率=HBV-DNA 转阴例数/总例数

1.8 不良反应

观察两组患者在治疗期间是否出现头痛、眩晕、疲劳、恶心等不良反应。

1.9 统计学方法

统计学处理使用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组的临床疗效及复发率比较

对照组的总有效率为 84%,治疗组的总有效率为 90%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$);随访发现,对照组 32 例显效病例中,有 11 例复发,复发率为 34.3%;治疗组 40 例显效病例中,有 10 例复发,复发率为 25.0%,复发率显著低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血清乙肝标志物相关指标的比较

治疗后,对照组患者的 HBsAg 转阴率为 28%,治疗组的为 40%,显著高于对照组($P<0.05$);对照组患者的 HBV-DNA 转阴率为 80%,治疗组的为 92%,显著高于对照组($P<0.05$);见表 2。

2.3 两组血清肝功能相关指标的比较

治疗后,两组患者的肝功能相关指标 ALT、AST 均显著低于同组治疗前($P<0.05$),但治疗组的下降幅度均显著高于同期对照组($P<0.05$);随访期,两组的 ALT 和 AST 仍显著低于同组治疗前($P<0.05$),但与同组治疗刚结束时相比均无统计学意义;随访期,治疗组的 ALT 和 AST 仍显著低于同期对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组血清肝纤维化相关指标的比较

治疗后,两组患者的血清肝纤维化指标 HA、LN、PCIII、IVC 均显著低于同组治疗前($P<0.05$),

表 1 两组的临床疗效及复发率比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies and recurrence rates between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%	复发率/%
对照	50	32	10	8	84	34.4
治疗	50	40	8	2	90*	25.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组血清乙肝标志物相关指标的比较

Table 2 Comparison on related indicators of HBV markers in serum between two groups

组别	n/例	HBeAg 转阴例数/例	HBeAg 转阴率/%	HBV-DNA 转阴例数/例	HBV-DNA 转阴率/%
对照	50	14	28	40	80
治疗	50	20	40*	46	92*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组血清肝功能相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)
Table 3 Comparison on related indicators of liver function in serum between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	120.21 ± 18.33	184.54 ± 69.05
	治疗后	89.76 ± 24.34*	60.71 ± 26.16*
	随访期	106.18 ± 24.56*	73.76 ± 18.29*
治疗	治疗前	121.71 ± 28.34	189.26 ± 61.71
	治疗后	68.99 ± 17.23* [△]	46.19 ± 16.21* [△]
	随访期	80.74 ± 16.81* [△]	51.27 ± 17.97* [△]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: [△] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [△] $P < 0.05$ vs control group at same period

表 4 两组血清肝纤维化相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 4 Comparison on related indicators of hepatic fibrosis in serum between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	HA/(μg·L ⁻¹)	LN/(mg·L ⁻¹)	PCIII/(mg·L ⁻¹)	IVC/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	413.22 ± 138.87	190.26 ± 108.83	147.33 ± 86.18	220.29 ± 101.34
	治疗后	215.44 ± 89.16*	150.27 ± 98.68*	101.32 ± 74.67*	155.07 ± 45.28*
	随访期	233.16 ± 89.58*	165.27 ± 109.54*	107.78 ± 79.56*	164.29 ± 50.42*
治疗	治疗前	421.38 ± 145.61	180.77 ± 101.15	151.44 ± 90.15	220.18 ± 9.17
	治疗后	152.31 ± 68.73* [△]	92.18 ± 63.45* [△]	78.96 ± 37.76* [△]	117.81 ± 48.91* [△]
	随访期	180.03 ± 85.16* [△]	101.26 ± 56.42* [△]	90.41 ± 39.97* [△]	119.72 ± 47.16* [△]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: [△] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [△] $P < 0.05$ vs control group at same period

无特别有效的方法, 乙肝的治疗目前西医学主要采用核苷类药物抗病毒治疗, 抑制乙肝病毒的复制, 降低肝细胞损伤程度, 防止肝硬化和肝癌的发生。虽然核苷类似物抗病毒药拉米夫定、阿德福韦酯等在抑制乙肝病毒复制、肝功能恢复、阻止肝脏组织因炎症而坏死等方面取得不错的疗效。但是由于乙肝治疗的复杂性, 这些药物长期应用会出现 HBV 耐药、病毒变异或停药后复发, 药物的副反应以及疗程的选择等, 都是亟待解决的难题。

乙肝在中医范畴的病因病机较为复杂, 多认为乙肝是“湿热毒邪侵袭肝脏”, 肝失疏泄, 湿热蕴结, 病久则因“病邪”不得控制疫毒, 痰瘀湿热胶结, 气血不畅, 伤及脏腑, 出现脾失运化、肝肾俱亏, 终致本虚标实、气虚血瘀。对于乙肝的治疗, 中医辨证论治理论认为, 应采取清热解毒、疏肝理气, 健脾化湿、滋养肝肾的药物进行治疗^[4]。

中医治疗乙肝, 从整体出发, 辨证论治, 在一个治疗中的优势非常突出的。尤其是中药与抗病毒

且治疗组各指标均显著低于同期对照组 ($P < 0.05$); 随访期, 两组血清肝纤维化各相关指标 HA、LN、PCIII、IVC 仍显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$), 但与同组治疗刚结束时相比均无统计学意义; 随访期, 治疗组的血清肝纤维化各相关指标 HA、LN、PCIII、IVC 仍显著低于同期对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应

两组患者在治疗过程中均未发现有不良反应的发生。

3 讨论

感染 HBV 后病情往往向着慢性乙型肝炎 (CHB)、肝纤维化、肝硬化 (LC) 和原发性肝细胞癌 (HCC) 的方向发展。目前治疗慢性乙型肝炎尚

西药联合应用, 取得了很好的效果^[5-7]。通过多年的临床应用, 其中虎驹乙肝胶囊在乙肝的治疗中显示了良好的疗效, 方中柴胡、茵陈、板蓝根疏肝健脾, 清热利湿, 虎杖、蚂蚁、三七、丹参活血化瘀, 枸杞子、黄芪、五味子补气益肾, 全方攻补兼备, 气血同调, 气血畅则湿邪清, 是配伍非常科学合理, 符合乙肝治疗的施治原则。本研究选用的恩替卡韦为环戊基鸟嘌呤核苷酸类似物, 通过与乙肝病毒多聚酶的底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷酸竞争, 可抑制乙肝病毒多聚酶活性, 阻断乙肝病毒复制。恩替卡韦对肝炎病毒的抑制是从病毒的复制的起始、逆转录和 DNA 主链合成 3 个阶段与 dGTP 竞争性整合嵌入 DNA 链, 并且有剂量相关性, 这样就抑制 HBV 的复制, 因此其抗病毒作用比阿德福韦酯、拉米夫定等其他核苷类似物强。实验研究发现, 在体外恩替卡韦抑制 HBV 的 DNA, EC_{50} 是 3.75 nmol/L, 但是细毒性作用在 8 000 倍高浓度下才会产生, 因此, 恩替卡韦是抗 HBV 活性高, 而细胞毒性很低

的药物。另外,恩替卡韦比拉米夫定和阿德福韦酯等药物体外抗 HBV 复制强 300 倍,在治疗乙肝病毒处于复制活跃期,血清转氨酶升高的活动性乙肝中取得较好的疗效^[8]。

本研究中,与单纯应用恩替卡韦比较,虎驹乙肝胶囊联合恩替卡韦治疗乙肝使 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率显著提高,血清肝功能相关指标 ALT、AST 明显降低,血清肝纤维化相关指标 HA、LN、PCIII、IVC 也显著降低 ($P<0.05$),同时在随访期,联合用药患者的复发率也显著降低,说明虎驹乙肝胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎对乙型肝炎病毒的清除、保护肝功能、阻止肝纤维化方面效果明显,值得临床进一步推广。但是,在中西药联合用药治疗乙肝领域,由于样本数量或个体的差异,治疗方案和实验设计不同,或观察指标或检测测定的误差,临床报道的疗效还存在一定差异,因此,要从制定规范的临床实验及治疗方案,扩大样本量,使中西医结合治疗方案更加合理有效,有利于推广造福更多的乙肝患者。

参考文献

- [1] 杜夏玮, 谭 俊, 周 波. 国内常用慢性乙肝核苷类抗病毒药物疗效差异性比较 [J]. 国际医药卫生导报, 2010, 16(11): 1287-1291.
- [2] 杨绍基. 传染病学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 307-308.
- [3] 中华医学会传染病学与寄生虫病学分会, 肝病学会联合修订. 病毒性肝炎防治指南 [J]. 中华传染病杂志, 2011, 32(4): 405-409.
- [4] 蓝明雄, 谢仕伟. 中医药治疗慢性乙肝的研究进展 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(20): 52-53.
- [5] 谢 群. 虎驹乙肝胶囊联合阿德福韦酯调节 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者免疫功能的临床研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 11(3): 186-189.
- [6] 王成东. 小柴胡汤联合抗病毒药物在乙肝治疗中的应用探讨 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(7): 11-13.
- [7] 王虎德. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1023-1027.
- [8] 王春娟. 恩替卡韦抗病毒研究进展 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(12): 239-240.