

黄芩苷胶囊联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎的临床研究

刘仁伟¹, 刘冰^{1,2*}

1. 西南医科大学附属医院 感染科, 四川 泸州 646000

2. 四川绵阳四〇四医院 感染科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 探讨黄芩苷胶囊联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎的临床效果。**方法** 选取2015年1月—2017年6月四川绵阳四〇四医院收治的慢性乙型肝炎患者134例, 随机分成对照组(67例)和治疗组(67例)。对照组皮下注射注射用胸腺法新治疗, 1.6 mg/次, 2次/周。治疗组在对照组基础上口服黄芩苷胶囊, 2粒/次, 3次/d, 连续治疗6个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肝功能指标、病毒标志物转阴率及还原型谷胱甘肽(GSH)、GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)、白介素-6(IL-6)、IL-17和CD4⁺/CD8⁺水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为80.6%, 显著低于治疗组的92.5%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肝功能指标总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)血清浓度较治疗前均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者肝功能指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)、乙肝病毒e抗原(HBeAg)和乙肝表面抗原(HBsAg)转阴率分别为91.0%、94.0%、88.1%, 显著高于对照组的77.6%、82.1%、74.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清GSH浓度、GSH/GSSG比值和外周血CD4⁺/CD8⁺比值均显著上升($P < 0.05$), 血清IL-6、IL-17水平均显著下降($P < 0.05$), 且治疗组上述指标比对照组改善更明显($P < 0.05$)。**结论** 黄芩苷胶囊联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎可明显改善患者症状, 减轻肝损伤, 维持免疫平衡, 抗HBV效果显著。

关键词: 黄芩苷胶囊; 注射用胸腺法新; 慢性乙型肝炎; 还原型谷胱甘肽; 总胆红素; 乙肝病毒e抗原; 乙肝表面抗原

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3312-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.051

Clinical study on Baicalin Capsules combined with thymalfasin in treatment of chronic hepatitis B

LIU Ren-wei¹, LIU Bing^{1,2}

1. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Department of Infectious Diseases, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Baicalin Capsules combined with thymalfasin in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (134 cases) with chronic hepatitis B in Sichuan Mianyang 404 Hospital from January 2015 to June 2017 were randomly divided into control (67 cases) and treatment (67 cases) groups. Patients in the control group were sc administered with Thymalfasin for injection, 1.6 mg/time, twice every week. Patients in the treatment group were po administered with Baicalin Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily, and they were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes, the negative conversion rates of viral markers, and GSH, GSH/GSSG, IL-6, IL-17, and CD4⁺/CD8⁺ levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.6%, which was significantly lower than 92.5% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum TBIL, AST and ALT concentration in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the negative conversion rates of HBV DNA, HBeAg and HBsAg in the treatment group were 91.0%, 94.0%, and 88.1%, which were significantly higher than 77.6%, 82.1%, and 74.6% in the control group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the GSH concentration, GSH/GSSG, and CD4⁺/CD8⁺ of peripheral blood

收稿日期: 2018-07-19

作者简介: 刘仁伟, 工作于西南医科大学附属医院感染科。Tel: (0830)3160051

*通信作者 刘冰(1970—), 主任医师, 研究方向为病毒性肝炎基础与临床。E-mail: liubinght@163.com

levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but IL-6 and IL-17 levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Baicalin Capsules combined with thymalfasin in treatment of chronic hepatitis B can obviously improve the symptoms, relieve liver injury, maintain immune balance, and has obvious anti-HBV effect.

Key words: Baicalin Capsules; Thymalfasin for injection; chronic hepatitis B; GSH; TBIL; HBeAg; HBsAg

慢性乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒 (HBV) 持续感染所致的肝脏炎症性疾病, 患者典型症状为食欲减退、肝功能损害、恶心呕吐、肝肿大 (质地可中等硬)、肝区轻微隐痛 (或轻微压痛)、乏力等。该病属于慢性进展性疾病, 若未及时规范干预, 可逐渐发展为肝纤维化、代偿期或失代偿期肝硬化、肝细胞癌等其他疾患, 严重降低患者生活质量及威胁其生命安全^[1]。药物干预是临床防治慢性乙型肝炎的主要手段, 主要包括抗病毒药物、免疫调节剂及保肝药物等^[2]。胸腺法新 (即胸腺肽 $\alpha 1$) 作为免疫增强剂, 具有改善免疫抑制状态、纠正免疫失衡、辅助抗病毒等生物学活性, 是慢性乙型肝炎免疫治疗的首选药物^[3]。黄芩苷胶囊具有抗炎、抗病毒、清除自由基、保肝等多种药理作用, 用于慢性肝炎的辅助治疗^[4]。因此, 本研究对慢性乙型肝炎采取黄芩苷胶囊联合胸腺法新进行治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 6 月绵阳四〇四医院收治的 134 例慢性乙型肝炎患者为研究对象, 均满足慢性乙型肝炎诊断标准^[5]。其中男 75 例, 女 59 例; 年龄 18~65 岁, 平均年龄 (46.8±7.2) 岁; 病程 1~13 年, 平均病程 (7.6±1.8) 年; 轻度 68 例, 中度 41 例, 重度 25 例。

纳入标准: 乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg) 阳性; 年龄 18~65 岁; 2 倍参考值上限 (ULN) ≤ 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ≤ 10 倍 ULN; 自愿受试, 且签订知情同意书; 血清 HBV 脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 水平 $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/mL; 依从性高, 能接受长期随访; 入组前未用药, 或停用护肝药物、抗病毒药物、免疫调节药和相关中医药 (如肝苏颗粒、熊去氧胆酸等) 时间 > 6 个月。

排除标准: 合并其他肝炎病毒 (如甲、丙、丁等) 感染或自身免疫性肝炎者; 孕妇或哺乳期女性; 正接受免疫抑制治疗者; 对多种药物成分过敏或过敏体质者; ALT 升高由药物、脂肪肝、酒精、其他病原体感染、免疫等因素所致者; 临床资料不齐全

者; 患有精神疾病、肝性脑病或肝癌者; 慢性重型乙型肝炎者; 伴有严重原发性疾病 (如造血、内分泌或心脑血管系统) 者; 瘀胆型肝炎者。

1.2 药物

注射用胸腺法新由海南双成药业股份有限公司生产, 规格 1.6 mg/瓶, 产品批号 140905、160611; 黄芩苷胶囊由东莞市金美济药业有限公司生产, 规格 0.25 g/粒, 产品批号 20141003、20160501。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分成对照组 (67 例) 和治疗组 (67 例), 其中对照组男 35 例, 女 32 例; 年龄 20~65 岁, 平均年龄 (47.2±7.0) 岁; 病程 1~13 年, 平均病程 (7.8±1.6) 年; 轻度 35 例, 中度 18 例, 重度 14 例。治疗组男 40 例, 女 27 例; 年龄 18~64 岁, 平均年龄 (46.5±7.6) 岁; 病程 1~12 年, 平均病程 (7.3±1.9) 年; 轻度 33 例, 中度 23 例, 重度 11 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均采取相同的抗病毒治疗、饮食指导、保肝及适量的运动锻炼等基础治疗, 且嘱患者用药期间生活规律、保持积极心态等。对照组皮下注射注射用胸腺法新治疗, 1.6 mg/次, 2 次/周。治疗组在对照组基础上口服黄芩苷胶囊, 2 粒/次, 3 次/d, 两组均连续治疗 6 个月。

1.4 疗效判定标准^[6]

显效: 乏力、肝肿大、食欲不振等症状消失, 无叩痛和压痛, 肝脾回缩或恢复正常, 肝功能亦正常, HBV DNA、HBeAg、乙肝表面抗原 (HBsAg) 等病毒标志物均阴转, 以上状态至少维持 > 6 个月; 有效: 肝脾肿大稳定不变, 乏力、肝肿大等症状消失或明显减轻, 总胆红素 (TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、ALT 等肝功能检查较治疗前异常值减少 > 50% 或恢复正常, 病毒标志物 HBV DNA、HBeAg、HBsAg 有 1 项阴转, 上述状态至少维持 > 3 个月; 无效: 以上标准均未满足者。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能检查 采取全自动生化分析仪 (深圳

库贝尔, 型号 IChem735) 测定 TBIL、AST、ALT 等生化指标, 其中 TBIL 采用比色法, AST、ALT 均运用速率法。

1.5.2 病毒标志物检测 实时定量聚合酶链反应 (PCR) 法测定 HBV DNA, $\geq 1 \times 10^3$ 拷贝/mL 为阳性 (美国伯乐 Bio-Rad, 型号 icycler); 采用美国 Thermo Fisher (型号 MK3) 检测 HBeAg, ≥ 1.0 S/CO 为阳性; 检测 HBsAg, > 0.05 IU/mL 为阳性, 并统计以上各病毒标志物的阴转情况。

1.5.3 血清学指标和外周血 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞 (CD4⁺/CD8⁺) 比值测定 所有患者均于治疗前后各采集空腹静脉血 5 mL, 离心后收集上清液, -80 °C 低温保存待检, 使用全自动酶标仪检测还原型谷胱甘肽 (GSH) 和氧化型谷胱甘肽 (GSSG)、白介素-6 (IL-6)、IL-17, 均使用酶联免疫法 (厦门英科新创), 检测过程参照说明书执行, 并计算 GSH/GSSG 比值。CD4⁺/CD8⁺ 比值直接从流式细胞仪读取。

1.6 不良反应观察

用药后, 对每位患者发生的如注射部位不适、ALT 异常升高等不良反应进行详细监测。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 21.0 处理数据, 计数资料以 % 表示, 使用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 有效 34 例, 无效

13 例, 总有效率为 80.6%; 治疗组显效 25 例, 有效 37 例, 无效 5 例, 总有效率为 92.5%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组患者肝功能指标 TBIL、AST、ALT 血清浓度较治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者肝功能指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组病毒标志物转阴率比较

治疗后, 治疗组乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV DNA)、乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg) 和乙肝表面抗原 (HBsAg) 转阴率分别为 91.0%、94.0%、88.1%, 显著高于对照组的 77.6%、82.1%、74.6%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 GSH、GSH/GSSG、IL-6、IL-17、CD4⁺/CD8⁺ 比较

治疗后, 两组患者血清 GSH 浓度、GSH/GSSG 比值和外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著上升, 血清 IL-6、IL-17 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述指标比对照组改善更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组不良反应率为 6.0%, 对照组不良反应率为 4.5%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	67	20	34	13	80.6
治疗	67	25	37	5	92.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	TBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	67	治疗前	61.50 \pm 9.43	136.73 \pm 28.27	173.28 \pm 35.76
		治疗后	34.81 \pm 8.67*	38.57 \pm 9.30*	42.83 \pm 9.14*
治疗	67	治疗前	63.17 \pm 8.96	139.05 \pm 30.32	168.74 \pm 38.13
		治疗后	25.32 \pm 6.05* [▲]	27.68 \pm 6.33* [▲]	31.06 \pm 7.25* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组病毒标志物转阴率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on negative conversion rates of viral markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HBV DNA 转阴率/%	HBeAg 转阴率/%	HBsAg 转阴率/%
对照	67	77.6	82.1	74.6
治疗	67	91.0*	94.0*	88.1*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$
 * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 GSH、GSH/GSSG、IL-6、IL-17、CD4⁺/CD8⁺比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on GSH, GSH/GSSG, IL-6, IL-17, CD4⁺/CD8⁺ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GSH/(ng·mL ⁻¹)	GSH/GSSG	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	67	治疗前	158.53 ± 36.12	7.64 ± 1.98	8.37 ± 2.23	131.64 ± 32.18	1.10 ± 0.28
		治疗后	175.40 ± 41.47*	9.87 ± 2.30*	5.42 ± 1.28*	112.52 ± 27.31*	1.26 ± 0.23*
治疗	67	治疗前	164.67 ± 42.05	7.75 ± 2.13	8.26 ± 2.09	128.42 ± 34.77	1.03 ± 0.31
		治疗后	193.31 ± 45.16* Δ	12.45 ± 2.69* Δ	3.37 ± 0.78* Δ	103.16 ± 22.35* Δ	1.47 ± 0.20* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$
 * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	注射部位不适/例	恶心/例	ALT 异常升高/例	发生率/%
对照	67	1	0	2	4.5
治疗	67	2	1	1	6.0

3 讨论

慢性乙型肝炎具有传染性,其传播途径主要有血和血液制品、性接触、破损的皮肤或黏膜、母婴等^[7]。本病的发生病因复杂,可能是受多种因素共同作用,如缺乏预防意识、婴幼儿期感染 HBV、既往有其他肝病史(如脂肪肝、酒精性肝炎或肝纤维化等)或感染性疾病史(如结核病、疟疾、血吸虫病等)、家族性传播、免疫功能低下、漏诊等。目前临床对于慢性乙型肝炎除常规抗病毒治疗外,免疫辅助治疗的优势亦日益凸显,常见的药物有胸腺肽、乙肝免疫球蛋白及免疫核糖核酸等^[8]。胸腺法新为免疫调节药,具有刺激淋巴因子(如 γ -干扰素、IL-2、IL-3)分泌、增强自然杀伤细胞活性、调节 T 淋巴细胞亚群比例、促进 T 淋巴细胞增殖与分化、提高 IL-2 受体表达、调节免疫耐受、增加抗体产生等药理作用,现已广泛用于辅助治疗慢性乙型肝炎^[9]。

近年来中医药在慢性乙型肝炎的治疗上已逐步规范化、标准化,相关中药制剂的品种越来越多,包括黄芩苷制剂、猪苓多糖、甘草酸制剂、熊去氧胆酸、香菇多糖等^[10]。慢性乙型肝炎属中医“胁痛”

“黄疸”等范畴,中医学认为肝胆湿热是诱发本病的基本病机。黄芩苷胶囊的主要成分为黄芩苷,该活性成分是从黄芩中提取而来,本品作为中药制品兼有清热燥湿、泻火解毒之效,正好契合慢性乙型肝炎(肝胆湿热证)的中医病机要点。药理研究证实黄芩苷胶囊有抑制乙肝表面相关抗原、降低 ALT、阻断 HBV DNA 复制、保肝护肝等作用^[11],此外还具有免疫调节、抗脂质过氧化、消炎、抗肝细胞凋亡等作用,已普遍用于治疗各种肝损伤。本研究中,治疗后治疗组总有效率达 92.5%,较对照组的 80.6% 明显升高,且治疗后各肝功能指标血清浓度较对照组显著降低,各病毒标志物转阴率均显著升高。说明慢性乙型肝炎采用黄芩苷胶囊联合胸腺法新治疗对缓解患者症状、改善肝功能、抑制 HBV 复制等更有帮助。

氧化应激在慢性乙型肝炎的病程进展中起着关键作用,GSH、GSSG 是一组氧化还原对,能客观反映机体氧化应激状态。HBV 持续感染引起肝细胞氧化还原失衡,随着氧化应激的加剧,可造成肝脏氧化损伤,患者表现为血中 GSH 浓度、GSH/GSSG

比值下降^[12]。研究显示 HBV 并不直接杀伤肝细胞，而主要是通过刺激免疫应答引起炎症反应，该病理生理过程是造成肝损伤的重要原因^[13]，其中 IL-6 为促炎因子，当其异常合成、释放时，能加剧肝内炎症反应；IL-17 亦是促炎因子，主要由活化的辅助性 T 细胞 17 分泌，可通过局部形成大量趋化因子的方式，增强肝组织炎症，从而诱导并加重肝炎性损伤。T 淋巴细胞功能减弱或耗竭，致使 HBV 不易清除，因此 T 淋巴细胞亚群失衡是引发 HBV 慢性感染的主要原因，患者呈现出 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降^[14]。本研究中，治疗后治疗组血清 GSH 浓度、GSH/GSSG 比值和外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值较对照组同期均显著升高，血清 IL-6、IL-17 水平均显著降低，提示黄芩苷胶囊联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎的疗效切实。另外本研究中两组副作用均为恶心、注射部位不适等轻微症状，且发生率都较低，可见本用药方案的患者耐受性较好。

综上所述，黄芩苷胶囊联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎，可明显改善患者症状，减轻肝损伤，纠正氧化/抗氧化失衡，维持免疫平衡，抗 HBV 效果显著，安全可靠，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 任红. 慢性乙型肝炎的临床转归及其影响因素 [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(6): 401-402.
- [2] 王晶晶, 陈国凤, 廖家杰. 慢性乙型病毒性肝炎治疗现状和展望 [J]. 传染病信息, 2017, 30(2): 65-69.
- [3] 司继刚, 曹原, 赵群. 胸腺法新的临床应用进展

[J]. 中国药房, 2015, 26(23): 3304-3306.

- [4] 李俊杰, 文学平, 徐凌云. 黄芩苷新剂型及其药理学研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2046-2051.
- [5] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 中华内科杂志, 2011, 3(2): 1-12.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 150.
- [7] 邵长庚, 李奇. 肝炎的性传播途径和皮肤表现 [J]. 中华皮肤科杂志, 2008, 41(12): 846-848.
- [8] 徐向升, 王福生. 免疫评价与免疫治疗:慢性乙型病毒性肝炎临床治疗的新策略 [J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(7): 730-734.
- [9] 马宏, 黄祎诺, 魏书堂, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 在慢性乙型肝炎治疗中的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(10): 1895-1899.
- [10] 范巧云, 刘群红, 王健. 中药治疗慢性乙型肝炎研究进展 [J]. 现代预防医学, 2006, 33(4): 509-511.
- [11] 黄新造, 柯文炳, 占桂香, 等. 肝苏胶囊联合黄芩苷胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 271-274.
- [12] 孟连柱, 高爱武, 边剑飞, 等. 氧化抗氧化与慢性乙型病毒性肝炎相关性研究 [J]. 职业与健康, 2010, 26(23): 2889-2890.
- [13] 齐育英, 林振忠, 明德松. IL-6、IL-10、IL-17在慢性乙型病毒性肝炎患者血中水平分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(11): 1177-1180.
- [14] 胡学玲, 陈天宝, 范公忍, 等. 慢性乙型肝炎外周血 T 淋巴细胞亚群变化及其临床意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(9): 912-913.