

金酸萍颗粒联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

苏健¹, 孙龙¹, 王香²

1. 海南医学院第一附属医院 感染科, 海南 海口 570102

2. 海南医学院第一附属医院 核医学科, 海南 海口 570102

摘要: **目的** 探讨金酸萍颗粒联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 11 月—2023 年 2 月海南医学院第一附属医院收治的慢性乙型肝炎患者 120 例, 随机法分为对照组 (60 例) 和治疗组 (60 例)。对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 1 片/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服金酸萍颗粒, 15 g/次, 1 次/d。两组连续服用药 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 生活质量评分, 肝功能丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 和谷氨酰转肽酶 (GGT) 指标, 及血清炎症因子白细胞介素-17 (IL-17)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床总有效率为 98.33%, 明显高于对照组 (85.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的生活质量改善 QOL-C30 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 QOL-C30 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ALT、AST、TBIL、GGT、TGF- β 1、IL-17、TNF- α 、IL-6 水平指标均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者指标水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 金酸萍颗粒联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎效果确切, 可明显改善临床症状, 有效调节肝功能状态, 并减弱机体炎性反应, 患者生活质量提高。

关键词: 金酸萍颗粒; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 慢性乙型肝炎; 生活质量评分; 丙氨酸氨基转移酶; 谷氨酰转肽酶; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)08-2036-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.036

Clinical study on Jinsuanping Granules combined with tenofovir in treatment of chronic hepatitis

SU Jian¹, SUN Long¹, WANG Xiang²

1. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical university, Haikou 570102, China

2. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical university, Haikou 570102, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of Jinsuanping Granules combined with tenofovir in the treatment of chronic hepatitis. **Methods** Patients (120 cases) with chronic hepatitis in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical university from November 2021 to February 2023 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (60 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jinsuanping Granules on the basis of the control group, 15 g/time, once daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, quality of life score, the liver function indicators ALT, AST, TBIL and GGT, the serological levels of TGF- β 1, IL-17, TNF- α and IL-6 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.33%, which was significantly higher than that of the control group (85.00%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QOL-C30 score of quality of life improved significantly in two groups ($P < 0.05$), and the QOL-C30 score in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, TBIL GGT, TGF- β 1, IL-17, TNF- α and IL-6 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of these indexes in the treatment group were significantly

收稿日期: 2023-04-27

基金项目: 海南省自然科学基金面上项目 (819MS122)

作者简介: 苏健, 研究方向为传染病学。E-mail: sujian3988@163.com

lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinsuanping Granules combined with tenofovir in treatment of chronic hepatitis is effective, which can obviously improve the clinical symptoms, effectively regulate the liver function, weaken the inflammatory reaction, and improve the quality of life of the patients.

Key words: Jinyuping Granules; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; chronic hepatitis B; quality of life score; ALT; GGT; TGF- β 1

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒感染引起的肝脏疾病,主要表现为肝细胞坏死、肝脏炎性病变^[1]。慢性乙型肝炎是临床常见传染病,具有发病率高、传染性强的特点,主要传播途径有血液、母婴、精液和其他体液传播,其症状表现为恶心、呕吐、食欲减退和肝区肿胀^[2]。随着病情的加剧,如果不能有效控制病情,可能发展成失代偿性肝硬化、肝衰竭,甚至发展成为肝癌,危及患者生命^[3]。祖国传统中医学认为该病属“肝瘟”“肝毒”范畴,病位在肝、脾两脏^[4]。其主要病机由疫毒乘虚侵入人体,循经入络,以致络脉郁滞,甚则损伤肝络,经久不愈,正气逐渐亏虚而成毒邪留恋,络脉瘀阻而引发病毒肝炎^[5]。金酸萍颗粒具有清热解毒、利湿退黄的功效,可减少脂过氧化物在肝脏堆积,从而保护肝脏^[6]。替诺福韦属核苷酸类似物,是核苷酸类逆转录酶抑制剂,可改善患者的肝组织学,抑制病毒逆转录酶活性,阻断病毒复制,从而起到抗病毒的作用^[7]。因此,本研究采用金酸萍颗粒联合替诺福韦联合治疗慢性乙型肝炎。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2021年11月—2023年2月海南医学院第一附属医院收治的120例慢性乙型肝炎患者为研究对象,其中男59例,女61例;年龄23~69岁,平均年龄(46.05 ± 1.26)岁;病程1~6.5年,平均病程(3.75 ± 0.58)年。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[8]诊断标准;(2)患者同意签订知情书。排除标准:(1)合并较重心、肝、肾疾病者;(2)药物过敏史;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)患有免疫性疾病者;(5)精神性疾病、沟通障碍等不能合作者。

1.3 药物

富马酸替诺福韦二吡呋酯片由葛兰素史克(天津)有限公司生产,规格300 mg/片,产品批号202107019、202212027。金酸萍颗粒由湖北福人金身药业有限公司生产,规格15 g/袋,产品批号202110006、202208028。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法分为对照组(60例)和治疗组(60例),其中对照组患者男28例,女32例;年龄23~66岁,平均年龄(46.13 ± 1.28)岁;病程1~4.8年,平均病程(3.68 ± 0.61)年。治疗组患者男31例,女29例;年龄25~69岁,平均年龄(46.40 ± 1.30)岁;病程3.2~6.5年,平均病程(3.71 ± 0.59)年。两组性别、年龄、病程相比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片,1片/次,1次/d。在对照组的基础上,治疗组口服金酸萍颗粒,15 g/次,1次/d。两组连续服用药12周观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:患者病毒肝炎相关症状基本消失,肝功能恢复正常。有效:病毒肝炎体征及症状有所缓解,肝功能较用药前有所好转。无效:症状未见轻微缓解,且有患者病情逐渐加重状态。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状改善时间 在使用药物治疗期间,嘱患者及家属观察出现的右上腹疼痛、恶心、食欲减退、乏力等症状情况,并对12周内的症状改善时间进行相应的记录并统计分析。

1.6.2 生活质量 治疗前后,测定受试者生活质量改善情况,采用生活质量核心量表评分(QOL-C30)评价,评分分值数为0~100分,评分数越高表示生活质量改善越好。

1.6.3 肝功能指标 所有患者均在治疗前后抽取空腹静脉血3 mL,采用德国西门子公司C7200型全自动生化分析仪,测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、谷氨酰转氨酶(GGT),遵守试剂标准进行操作。

1.6.4 血清学因子 清晨采集所有患者空腹静脉血5 mL,使用离心机分离,保存血清,采用酶联免疫吸附法测定,并对白细胞介素-17(IL-17)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平进行检测,按试剂盒标准执

行操作。

1.7 药物不良反应

受试者服用药物治疗期间，比较因药物引起患者身体机能出现的不良反应及发生率。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理研究所得数据，计数资料用 χ^2 检验，以百分比表示；计量资料用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者临床总有效率（98.33%）明显高于对照组（85.00%， $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后，治疗组出现的右上腹疼痛、恶心、食欲减退、乏力等症状改善时间均明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	32	19	9	85.00
治疗	60	47	12	1	98.33*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状好转时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on symptom improvement time between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	右上腹疼痛好转时间/d	恶心好转时间/d	食欲减退好转时间/d	乏力好转时间/d
对照	60	10.61 $\pm$ 1.03	9.74 $\pm$ 1.15	9.67 $\pm$ 1.43	8.29 $\pm$ 1.46
治疗	60	8.37 $\pm$ 1.21*	7.71 $\pm$ 1.18*	8.05 $\pm$ 1.51*	6.73 $\pm$ 1.30*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组生活质量比较

治疗后，两组患者的生活质量改善 QOL-C30 评分明显升高（ $P < 0.05$ ），治疗后，治疗组 QOL-C30 评分明显高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组肝功能比较

治疗后，两组患者肝功能 ALT、AST、TBIL、GGT 指标均明显下降（ $P < 0.05$ ），治疗后，治疗组患者 ALT、AST、TBIL、GGT 指标均明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组血清学水平比较

治疗后，两组患者血清炎症因子 TGF- β 1、IL-17、TNF- α 、IL-6 水平明显低于治疗前（ $P < 0.05$ ），且治疗组的 TGF- β 1、IL-17、TNF- α 、IL-6 水平均低于对

照组（ $P < 0.05$ ），见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗后，两组患者药物不良发生率比较差异无统计学意义，见表 6。

表 3 两组 QOL-C30 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on QOL-C30 scores between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	QOL-C30 评分	
		治疗前	治疗后
对照	60	68.59 $\pm$ 5.17	76.74 $\pm$ 6.59*
治疗	60	68.75 $\pm$ 5.24	84.92 $\pm$ 8.31* [▲]

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 4 两组肝功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 4 Comparison on liver function indicators between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	TBIL/（ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）	ALT/（ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ）	AST/（ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ）	GGT/（ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）
对照	60	治疗前	68.29 $\pm$ 12.36	169.84 $\pm$ 35.40	131.50 $\pm$ 26.43	49.75 $\pm$ 11.06
		治疗后	54.72 $\pm$ 10.58*	94.35 $\pm$ 18.46*	86.36 $\pm$ 19.57*	37.24 $\pm$ 9.81*
治疗	60	治疗前	68.37 $\pm$ 12.42	169.71 $\pm$ 35.31	131.46 $\pm$ 26.51	49.83 $\pm$ 11.21
		治疗后	23.65 $\pm$ 9.74* [▲]	64.20 $\pm$ 11.95* [▲]	59.77 $\pm$ 12.38* [▲]	23.57 $\pm$ 6.22* [▲]

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 5 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TGF- β 1/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	442.47 $\pm$ 17.83	376.46 $\pm$ 34.28	40.64 $\pm$ 5.23	53.16 $\pm$ 6.25
		治疗后	358.21 $\pm$ 15.45*	292.59 $\pm$ 27.43*	35.19 $\pm$ 3.70*	41.27 $\pm$ 5.41*
治疗	60	治疗前	442.56 $\pm$ 17.76	376.54 $\pm$ 34.36	40.72 $\pm$ 5.14	53.25 $\pm$ 6.34
		治疗后	274.67 $\pm$ 11.29* [▲]	208.43 $\pm$ 19.62* [▲]	23.77 $\pm$ 2.61* [▲]	22.78 $\pm$ 4.13* [▲]

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 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	腹胀/例	胃肠不适/例	瘙痒/例	皮疹/例	发生率/%
对照	60	1	2	1	2	10.00
治疗	60	1	1	1	1	6.67

3 讨论

乙型肝炎病毒是呈世界性分布、危害较严重的传染病,在发展中国家发病率更高,具有起病缓慢等特点^[10]。大多数慢性感染者对病毒严重情况的认识不足,导致用药不规律以及药物滥用,这都会导致病情的进一步发展^[11]。治疗的不足以及治疗的中断,也会使肝炎向肝纤维化、肝硬化,以及更加严重的肝癌方向发展,对患者身体影响严重^[12]。研究证实,机体内的病毒大量复制,附着于肝细胞膜表面的受体上,并且在血液中与抗原递呈因子相结合,从而对肝细胞造成损伤,导致转氨酶溶解大量释放,致使病情加重^[13]。中医学认为该病归“肝瘟”“肝着”等范畴,古书《金匱要略心典》中记载:“肝脏气血郁滞,着而不行,故名肝着病症”^[14]。因患者正气不足或邪气过盛,疫毒携湿热之邪入侵,蕴结于肝胆,导致肝失疏泄,络脉不通^[15]。又因患者嗜食肥甘等食物,易造成湿热及脾胃纳运失常,产生湿浊内生,郁结化热,湿热蕴滞肝胆所致发病^[16]。金酸萍颗粒由阴行草、酸模、萍共计 3 味中药材组成,诸药合用能达到肝气疏泄、脾胃健运的功效,改善肝脏微循环,使受损肝组织得以修复和再生^[17]。替诺福韦其主要活性成份替诺福韦二磷酸盐,具有抗病毒、抗感染药物的强效作用,能够有效阻断肝组织炎性坏死状态,增强肝恢复能力^[18-19]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗组出现的右上腹疼痛、恶心、食欲减退、乏力等症状改善时间均较低;治疗组的 ALT、AST、TBIL、GGT 指标均较低。说明金酸萍颗粒与替诺福韦一同

治疗,对患者临床症状有效改善,修复肝受损细胞,使肝功能得以有效调节,患者整体机能恢复增强。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后的 TGF- β 1、IL-17、TNF- α 、IL-6 水平均较低;治疗组治疗后的 QOL-C30 评分较高。说明中西医药物金酸萍颗粒与替诺福韦联合治疗,能有效抑制乙型肝炎病毒 DNA 复制,杀灭病毒,同时降低机体炎性因子反应,从而恢复肝细胞功能的作用。IL-17 是宿主免疫调节重要因子及促炎因子,其水平升高参与肝组织细胞炎性损伤过程中发挥重要作用^[20]。TGF- β 1 在肝脏受损的病理过程中,受损的肝窦内皮细胞可分泌大量的 TGF- β 1 含量,加重病情^[21]。TNF- α 能促进肝细胞损伤进程,其水平升高可加重肝细胞炎性细胞浸润。IL-6 是促炎细胞因子,其表达水平随着肝脏炎症程度的加重逐渐升高^[22]。

综上所述,金酸萍颗粒联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎效果确切,可对临床症状改善明显,能有效调节肝功能状态,并减弱机体炎性反应,患者生活质量提高,且安全有效,值得借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 庄辉. 慢性乙型肝炎病毒感染及其防治 [J]. 中华肝病杂志, 2005, 13(5): 324-325.
- [2] 斯崇文. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2003, 13(1): 45-47.
- [3] 董南, 何波, 庄辉. 慢性乙型肝炎患者对疾病和抗病毒治疗的认知程度调查 [J]. 肝脏, 2009, 14(1): 8-10.
- [4] 薛芳. 中医治疗慢性乙型肝炎的分析研究 [J]. 中国实

- 用医药, 2012, 7(33): 347-349.
- [5] 张建荣. 中医治疗慢性乙肝52例疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(1): 72-73.
- [6] 王丹. 金酸萍颗粒治疗慢性乙型病毒性肝炎(肝胆湿热证)的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [7] 于洁, 黄玉仙. 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1): 503-505.
- [8] 王贵强, 王福生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2019, 11(4): 5-27.
- [9] James S. Sherlock 肝胆病学 [M]. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 613-621.
- [10] 张福奎, 贾继东, 王宝恩. 慢性乙型肝炎的治疗 [J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 18(4): 253-255.
- [11] Lai M, Hyatt B J, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(6): 760-767.
- [12] 董菁, 成军, 王勤环, 等. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒准种特点的初步研究 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(4): 838-839.
- [13] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.
- [14] 周萍, 周滢. 中医对慢性乙型肝炎治疗的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2160-2162.
- [15] 张永华. 中医在慢性乙肝治疗中的优势及策略 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(11): 516-519.
- [16] 杨广栋, 吕文良, 陈兰羽, 等. 中医对慢性乙型肝炎的认识与治疗 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(3): 602-604.
- [17] 李灵, 郑永霞, 陈边防. 宝乐安联合金酸萍颗粒对新生儿黄疸的治疗 [J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(6): 712-714.
- [18] 王陆军, 张纪元, 冯国华, 等. 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的最新进展 [J]. 传染病信息, 2011, 24(4): 255-256.
- [19] 郭香娟, 王敏, 张洪涛. 乙肝舒康胶囊联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对免疫功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(4): 789-793.
- [20] 赵霞, 盛慧萍, 杨岩, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 IL-17 细胞因子水平及其临床意义 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38(1): 83-87.
- [21] 操伟庆, 季榕. 慢性乙型肝炎患者血清中 IL-17A 和 TGF- β 1 水平的变化及意义 [J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(12): 1431-1435.
- [22] 张伟英, 杨利华, 卓凌, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平及其临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(6): 595-596.

[责任编辑 金玉洁]