

硫普罗宁联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效观察

赵宝生¹, 董金玲², 谢放², 张龙³, 温慧敏⁴

1. 中国石油天然气集团公司中心医院 感染科, 河北 廊坊 065000
2. 首都医科大学附属北京佑安医院 重症肝病科, 北京 100069
3. 中国石油天然气集团公司中心医院 检验科, 河北 廊坊 065000
4. 中国石油天然气集团公司中心医院 儿科, 河北 廊坊 065000

摘要: **目的** 观察硫普罗宁联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 收集2014年1月—2015年5月在中国石油天然气集团公司中心医院感染科门诊及北京佑安医院重症肝病科门诊接受治疗的慢性乙型肝炎患者80例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组患者口服替比夫定片, 600 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服硫普罗宁肠溶片, 0.2 g/次, 3次/d。两组均连续治疗18周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、层黏蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)、III型胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为72.5%、90.0%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者ALT、AST、GGT、TBil、HA、LN、C-IV、PCIII均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 硫普罗宁联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎取得了良好的效果, 可显著改善患者肝功能, 降低患者的肝纤维化指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 硫普罗宁肠溶片; 替比夫定片; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)01-0062-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.015

Clinical observation of tiopronin combined with telbivudine in treatment of chronic hepatitis B

ZHAO Bao-sheng¹, DONG Jin-ling², XIE Fang², ZHANG Long³, WEN Hui-min⁴

1. Department of Infectious Disease, Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang 065000, China
2. Department of Severe Liver Disease, Beijing YouAn Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China
3. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang 065000, China
4. Department of Pediatrics, Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang 065000, China

Abstract: Objective To observe the effect of tiopronin combined with telbivudine in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (80 cases) with chronic hepatitis B in Department of Infectious Disease of Central Hospital of China National Petroleum Corporation and Department of Severe Liver Disease of Beijing YouAn Hospital from January 2014 to May 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were *po* administered with Telbivudine Tablets, 600 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Tiopronin Enteric-coated Tablets on the basis of control group, 0.2 g/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 18 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of AST, GGT, ALT, TBil, LN, HA, PCIII, and IV-C in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 72.5% and 90.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALT, AST, GGT, TBil, HA, LN, C-IV, and PCIII in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tiopronin combined with telbivudine has good effect

收稿日期: 2015-09-24

作者简介: 赵宝生(1978—), 男, 主治医师, 研究方向是病毒性肝炎的诊疗为主。Tel: 13784110034 E-mail: zhaobaosheng91@163.com

in treatment of chronic hepatitis B, and can significantly improve liver function, also can reduce the fibrosis indexes of patients liver, which has a certain clinical application value.

Key words: Tiopronin Enteric-coated Tablets; Telbivudine Tablets; chronic hepatitis B; hepatic fibrosis

乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒引起的传染性肝病^[1-2],我国是一个肝病高发国家,且乙型肝炎的发病率逐年上升。全世界每年有100余万患者死于肝病,其中1/3在中国,慢性携带者易于发生肝硬化和肝癌,已经严重影响我国人民的健康^[3-4]。慢性乙型肝炎传染性强、危害性大、病情复杂,目前尚无特效治疗方法。硫普罗宁在临床上被用于治疗各种原因引起的肝损伤,是一种有效的肝功能改善剂和代谢解毒剂。替比夫定是一种用于治疗慢性乙型肝炎的常用药物,能够有效抑制肝炎病毒的复制。近年来随着研究的不断深入,认为有效的治疗可以逆转慢性乙型肝炎的肝纤维化^[5]。因此抗病毒、抗纤维化是延缓疾病进展、提高患者生存质量的最重要手段。中国石油天然气集团公司中心医院感染科门诊及北京佑安医院重症肝病科门诊应用硫普罗宁联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者获得了较为理想的效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集2014年1月—2015年5月在中国石油天然气集团公司中心医院感染科门诊及北京佑安医院重症肝病科门诊接受治疗的慢性乙型肝炎患者80例作为研究对象,其中男65例,女15例;年龄年龄19~53岁,平均年龄(36.9±3.8)岁;病程0.3~28年,平均病程(18.91±6.47)年。所有患者均签署知情同意书。

纳入标准 所有患者均符合2000年全国传染病与寄生虫病学术会议修订的诊断标准^[6];临床具有慢性乙型肝炎症状;乙肝病毒标志物乙肝表面抗原(HBsAg)、HBV-DNA等呈阳性;肝功能异常及情况有改变者。

排除标准 合并其它类型肝炎病毒感染者;既往接受过核苷、核苷酸类药物;怀孕或哺乳的患者;合并其他肝病者。

1.2 药物

硫普罗宁肠溶片由远大医药(中国)有限公司生产,规格0.1g/片,产品批号130103;替比夫定片由北京诺华制药有限公司生产,规格600mg/片,产品批号121022。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法随机分成对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组男33例,女7例;年龄19~53岁,平均年龄(37.1±4.1)岁;病程0.8~28年,平均病程(19.21±6.57)年。治疗组男32例,女8例;年龄20~51岁,平均年龄为(36.7±3.8)岁;病程0.3~27年,平均病程为(18.28±6.37)年。两组患者的性别组成、年龄范围、平均年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服替比夫定片,600mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服硫普罗宁肠溶片,0.2g/次,3次/d。两组均连续治疗18周。

1.4 临床疗效评定标准^[7]

显效:患者肝功能指标正常,症状消失或基本消失。**有效:**患者肝功能指标下降≥50%,症状有一定缓解。**无效:**未达上述指标或恶化者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

分别在治疗前后记录两组患者症状、体征的变化,以及肝功能和肝纤维化指标的变化。其中肝功能指标包括血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、ALT、总胆红素(TBil)用全自动生化分析仪检测;采用放射免疫分析法检测肝纤维化指标包括层黏蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)、III型胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)等情况。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、过敏等不良反应发生。

1.7 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件对所得研究数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效11例,有效18例,无效11例,总有效率为72.5%;治疗组患者显效17例,有效19例,无效4例,总有效率为90.0%,

两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组患者 ALT、AST、GGT、TBil、

HA、LN、C-IV、PCIII均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	11	18	11	72.5
治疗	40	17	19	4	90.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	肝功能相关指标			
		ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)	TBil/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	132.14 ± 37.61	123.36 ± 33.96	156.86 ± 40.54	126.77 ± 53.69
	治疗后	102.23 ± 37.27*	103.55 ± 38.28*	126.32 ± 43.56*	55.94 ± 12.47*
治疗	治疗前	135.35 ± 47.32	123.27 ± 35.28	159.69 ± 49.36	123.66 ± 56.33
	治疗后	76.36 ± 24.54*▲	85.46 ± 36.58*▲	101.97 ± 29.97*▲	33.45 ± 12.47*▲

组别	观察时间	肝纤维化相关指标			
		HA/(mg·L ⁻¹)	LN/(mg·L ⁻¹)	C-IV/(mg·L ⁻¹)	PCIII/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	200.61 ± 19.51	192.95 ± 39.25	220.26 ± 77.23	179.78 ± 60.37
	治疗后	156.42 ± 34.25*	147.59 ± 40.26*	163.33 ± 35.16*	140.28 ± 29.65*
治疗	治疗前	199.25 ± 45.65	195.28 ± 35.55	218.24 ± 66.34	178.46 ± 54.66
	治疗后	111.24 ± 34.21*▲	103.55 ± 38.28*▲	105.36 ± 40.15*▲	111.22 ± 38.77*▲

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

2.3 不良反应

治疗过程中, 两组均未出现食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、过敏等不良反应。

3 讨论

乙肝病毒持续复制导致患者肝脏炎症坏死, 这是慢性乙型肝炎发生发展的关键因素, 慢性乙型肝炎很容易发生肝纤维化进而发展为肝硬化。部分乙肝病毒携带者及慢性肝炎患者在肝病进展的不同阶段存在不同程度的肝纤维化, 过去认为慢性乙肝导致的肝纤维化和肝硬化是不可逆转的。近年来随着研究的不断深入, 临床认为有效的治疗可以逆转慢性乙型肝炎的肝纤维化^[8]。因此抗病毒、抗纤维化治疗是延缓疾病进展、提高患者生存质量的重要手段^[9]。

硫普罗宁是一种新型的巯基甘氨酸药物, 临床

上已被广泛用于治疗各种原因引起的肝损伤, 是一种有效的肝功能改善剂和代谢解毒剂, 是临床上广泛应用的降低转氨酶、退黄、改善肝功能的药物^[10]。硫普罗宁通过降低线粒体中 ATP 酶活性, 提高 ATP 能量, 从而改善肝细胞功能, 对抗各种原因造成的肝损伤, 同时由于硫普罗宁具有良好的抗氧化作用, 能够抑制成纤维细胞 I、III 前胶原 mRNA 的表达, 从而抑制胶原蛋白的合成而起到抗纤维化的作用。

研究结果显示, 治疗后治疗组的总有效率显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组肝功能和肝纤维化指标均有明显改善, 血清指标较治疗前均显著下降, 治疗组的改善程度更明显。由于硫普罗宁侧链上游游离巯基有丰富的药理作用, 可以清除自由基, 稳定肝细胞膜和线粒体膜; 促进脂质氧化并减少脂质的吸收, 减少

脂类代谢和沉积,从而发挥保肝和抗肝纤维化的作用;维持肝细胞内谷胱甘肽浓度,增强肝脏解毒功能^[11]。而替比夫定是一种用于治疗慢性乙型肝炎的新型左旋核苷类药物,在细胞激酶的作用下被磷酸化为替比夫定 5'-腺苷,通过竞争性抑制 HBV-DNA 多聚酶的活性,终止 HBV-DNA 链延长,从而抑制 HBV 复制,促进 HBV-DNA 转阴^[12-13]。替比夫定治疗乙型肝炎的效果显著、持久,不仅能有效抑制病毒的复制,而且能减缓肝脏纤维化,具有较好的临床疗效和耐受性,有助于达到长期抑制 HBV 的目的^[14-15]。

综上所述,硫普罗宁联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎取得了良好的效果,可显著改善患者肝功能,降低患者的肝纤维化指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 华海清. 慢性乙型肝炎病因病机探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(4): 210-211.
 [2] 王常松. 基于文献研究的乙型肝炎病因病机及证治规律探析 [J]. 河南中医学院学报, 2009(3): 106-108.
 [3] 倪童天, 陆伦根. 慢性乙型肝炎肝纤维化临床诊断和治疗进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(2): 142-145.
 [4] 黄元亮. 乙型肝炎病毒感染与原发肝癌的相关性临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013(22): 40-42.
 [5] Kobayashi H, Li Z X, Yamataka A, et al. Clinical evaluation of serum levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as predictors of progressive fibrosis in postoperative biliary atresia patients

[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(7): 1030-1033.
 [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 传染病信息, 2003, 13(4): 141-150.
 [7] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2011 年更新版 [J]. 中华实验与临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 50-52.
 [8] 王 春, 胡剑飞. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(4): 15-17.
 [9] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华传染病杂志, 2015(6): 73-83.
 [10] 张压西, 于慧杰, 石 松, 等. 茵苓清肝汤联合硫普罗宁治疗湿热兼血瘀型酒精性肝病的临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(2): 81-84.
 [11] 张彦芳, 张 娜, 韩正宇, 等. 硫普罗宁联合咖啡酸治疗慢性乙型病毒性肝炎所致白细胞减少的疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(18): 1971-1972.
 [12] 王恩洁. 拉米夫定和替比夫定阻断孕晚期乙肝病毒母婴传播的疗效及安全性比较研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(31): 3628-3630.
 [13] 董继亮, 孙 洁, 陈 伟, 等. 口服替比夫定治疗慢性乙型肝炎效果观察 [J]. 山东医药, 2012, 52(46): 77-79.
 [14] 刘小琴, 张大志, 郭树华. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者 3 年的临床观察 [J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(7): 637-641.
 [15] 那 妍, 娄宪芝. 替比夫定与阿德福韦酯治疗对慢性乙型肝炎患者肾脏功能影响的比较 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(5): 446-448.