

乙肝舒康胶囊联合恩替卡韦和复方甘草酸苷治疗慢性重症乙型肝炎的疗效观察

刘娜, 东冰, 李春霞, 刘志刚

延安大学附属医院, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨乙肝舒康胶囊联合恩替卡韦和复方甘草酸苷治疗慢性重症乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月在延安大学附属医院接受治疗的慢性重症乙型肝炎患者 96 例, 按照治疗方法的差别分成对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组口服恩替卡韦片, 1 片/次, 1 次/d; 并口服复方甘草酸苷片, 3 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上口服乙肝舒康胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 16 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的肝功能和乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 83.33%、95.83%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组丙氨酸转氨酶 (ALT)、天氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 及直接胆红素 (DBIL) 均明显降低, 而凝血酶原活动度 (PTA) 显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 HBV-DNA 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HBV-DNA 水平的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 乙肝舒康胶囊联合恩替卡韦和复方甘草酸苷治疗慢性重症乙型肝炎具有较好的疗效, 可明显降低患者血清 HBV-DNA 水平, 改善患者肝功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乙肝舒康胶囊; 恩替卡韦片; 复方甘草酸苷片; 慢性重症乙型肝炎; 肝功能

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)10-1648-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.033

Clinical observation of Yigan Shukang Capsules combined with entecavir and compound glycyrrhizin in treatment of chronic severe hepatitis B

LIU Na, DONG Bing, LI Chun-xia, LIU Zhi-gang

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yigan Shukang Capsules combined with entecavir and compound glycyrrhizin in treatment of chronic severe hepatitis B. **Methods** Patients (86 cases) with chronic severe hepatitis B in Yan'an University Affiliated Hospital from January 2015 to January 2016 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Tablets, 1 tablet/time, once daily. And patients in the control group were also *po* administered with Compound Glycyrrhizin Tablets, 3 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yigan Shukang Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 16 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function and HBV-DNA levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.33% and 95.83%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALT, AST, TBIL, and DBIL in two groups were significantly decreased, but PTA in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the HBV-DNA levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the HBV-DNA level in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yigan Shukang Capsules combined with entecavir and compound glycyrrhizin has clinical curative effect in treatment of chronic severe hepatitis B, and can significantly

收稿日期: 2016-04-29

作者简介: 刘娜 (1984—), 女, 硕士研究生, 研究方向为肝病防治。Tel: 15891180052 E-mail: liunaa1984@163.com

decrease serum HBV-DNA level, improve liver function, which has a certain clinical application value.

Key words: Yigan Shukang Capsules; Entecavir Tablets; Compound Glycyrrhizin Tablets; chronic severe hepatitis B; liver function

重症乙型肝炎是以大量肝细胞坏死为主要病理特点的一种严重肝脏疾病,引起重型肝炎发病的原因很多,在我国主要是感染乙型肝炎病毒(HBV)发展而来,由其引起的重症乙型肝炎病情进展快,治疗难度大,极易造成肝衰竭,且死亡率较高,严重影响患者的生命安全^[1]。临床上对于慢性重症乙型肝炎的治疗主要是给予抗病毒药物来进行控制病情的进展,通过抗病毒药物来治疗 HBV 的再生及改善患者肝功能,进而减轻病情恶化^[2]。恩替卡韦可以选择性地对抗 HBV,可快速降低 HBV 水平,进而起到抑制 HBV 复制作用^[3]。复方甘草酸苷具有多种肝细胞保护机制,可以对肝细胞进行解毒、抗毒,还可以起到抗炎、抗纤维化、抗生物氧化及调节免疫的作用^[4]。乙肝舒康胶囊具有清热解毒、活血化瘀的功效^[5]。基于上述药物作用,本研究对慢性重症乙型肝炎患者采用乙肝舒康胶囊联合恩替卡韦和复方甘草酸苷治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月在延安大学附属医院接受治疗的慢性重症乙型肝炎患者 96 例为研究对象,所有患者均符合慢性重症乙型肝炎诊断标准^[6]。其中有男性 49 例,女性 47 例;年龄 25~70 岁,平均(45.42±2.88)岁;病程 2~20 年,平均(12.38±2.69)年。

入选标准:(1)符合慢性重症乙型肝炎诊断标准;(2)有 HBV 感染,并且 HBsAg 阳性大于 6 个月发病者;(3)患者自愿参加并签署知情同意书者;(4)依从性良好者。

排除标准:(1)急性重型肝炎、亚急性重型肝炎的患者;(2)其他原因导致的慢性重型肝炎,如合并丙型肝炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、酒精性、药物性、自身免疫性疾病等;(3)合并其他严重的其他系统性(心、肺、肾)疾病和精神疾病患者;(4)妊娠期和哺乳期妇女患者;(5)患者依从性差,期间离开本地者。

1.2 药物

乙肝舒康胶囊由陕西东科制药有限责任公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 150105;恩替卡韦片由中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格 0.5 mg/

片,产品批号 150108;复方甘草酸苷片由西安利君制药有限责任公司生产,规格为每片含有甘草酸苷 25 mg、甘氨酸 25 mg、DL-蛋氨酸 25 mg,产品批号 20150115。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照治疗方法的差别分成对照组和治疗组,每组各 48 例。对照组男 24 例,女 24 例;年龄 26~70 岁,平均(45.38±2.86)岁;病程 2~18 年,平均(12.33±2.64)年。治疗组男 25 例,女 23 例;年龄 25~70 岁,平均(45.36±2.85)岁;病程 2~20 年,平均(12.35±2.67)年。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别,具有可比性。

两组患者均给予基础性治疗、护肝治疗以及维持内环境平衡等常规治疗。对照组口服恩替卡韦片,1 片/次,1 次/d;并口服复方甘草酸苷片,3 片/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服乙肝舒康胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者均治疗 16 周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

治疗后,患者临床症状明显改善,凝血酶原活动度(PTA)≥50%为显效;治疗后,患者临床症状有所改善,40%≤PTA<50%为有效;治疗后,患者临床症状没有改善,PTA<40%为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

于治疗前后晨起抽取静脉血 5 mL,使用全自动生化分析仪对两组患者治疗前后肝功能情况进行分析;采用斑点杂交法检测两组患者治疗前后乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗过程中可能出现的恶心、便秘、腹泻、头痛、皮疹等不良反应情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件,连续变量分析使用 *t* 检验,率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 22 例,有效 18 例,总有效率为 83.33%;治疗组显效 31 例,有效 15 例,总有效率为 95.83%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组肝功能比较

治疗后, 两组患者丙氨酸转氨酶 (ALT)、天氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 及直接胆红素 (DBIL) 均较治疗前明显降低, 而 PTA 显著升

高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 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	48	22	18	8	83.33
治疗	48	31	15	2	95.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 2 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	DBIL/(μ mol·L ⁻¹)	PTA/%
对照	治疗前	488.16 ± 134.53	383.86 ± 128.42	176.46 ± 68.65	136.48 ± 58.76	46.41 ± 11.32
	治疗后	87.82 ± 11.73*	75.86 ± 15.41*	59.57 ± 3.46*	51.54 ± 7.43*	67.83 ± 12.32*
治疗	治疗前	487.54 ± 134.43	383.27 ± 128.38	176.48 ± 68.68	136.45 ± 58.65	46.36 ± 11.27
	治疗后	56.37 ± 11.28* [▲]	53.15 ± 15.38* [▲]	32.73 ± 3.44* [▲]	16.76 ± 4.25* [▲]	86.54 ± 12.76* [▲]

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 两组 HBV-DNA 水平比较

治疗后, 两组 HBV-DNA 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 HBV-DNA 水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 HBV-DNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 3 Comparison on HBV-DNA levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	HBV-DNA/(10 ³ copy·mL ⁻¹)
对照	治疗前	5.77 ± 2.15
	治疗后	4.58 ± 1.14*
治疗	治疗前	5.76 ± 2.14
	治疗后	2.78 ± 1.03* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未出现严重不良反应, 未见恶心、便秘、腹泻、头痛、皮疹等不良情况发生。

3 讨论

据世界卫生组织报道, 全球约 1/3 人口感染过

HBV, 其中 3.5~4 亿人为慢性 HBV 感染者, 2006 年我国乙肝血清流行病学调查结果显示 15~59 岁人群的 HBsAg 携带率为 8.57%^[8]。随着我国人口流动恶不断增加, 使得各种传染病的流行范围更加广泛, 被感染的患者也越来越多, 慢性 HBV 复制比较顽固, 而变异速度较快, 所以临床上对慢性乙型肝炎的治疗效果常常不是很理想, 尤其是慢性重症乙型肝炎若得不到及时有效的治疗将会发展为肝硬化^[9]。因此, 寻找积极有效治疗措施对于慢性重症乙型肝炎患者来说是极为重要的。

恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物, 可以选择性地对抗 HBV 病毒, 可快速降低 HBV 水平, 抑制 HBV 复制, 其机制为通过磷酸化转变为具有活性的三磷酸盐, 通过与 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争, 起到抑制病毒多聚酶启动以及抑制前基因组 mRNA 逆转录负链的形成和抑制 HBV-DNA 正链的合成的作用, 进而发挥抗 HBV 作用^[3]。复方甘草酸苷具有对肝脏内的酶系进行直接抑制, 减少毒物生成, 从而改善细胞的炎性病变, 调节细胞的代谢能力, 利于排泄毒物, 从而逐渐恢复细胞功能; 还可以对肝脏糖皮质激素的代谢进行控制, 直接与激素受体结合, 从而抑制炎症物质的

产生；还可通过控制炎症继续进展，抑制肝星状细胞活化以及促进胶原蛋白降解，从而减少纤维组织生成^[4]。乙肝舒康胶囊是由叶下珠、丹参、何首乌、白花蛇舌草、黄芪、虎杖和白术等中药经现代工艺制成的中药制剂，方中黄芪、白术具有补脾益气的功效，叶下珠、白花蛇舌草、虎杖具有利湿解毒的功效，丹参、何首乌具有活血化瘀的功效；上述诸药合用具有清热解毒、活血化瘀的功效^[5]。有研究表明，乙肝舒康胶囊具有抑制 HBV-mRNA 的转录过程以及 DNA 多聚酶的活性作用，起到抑制 HBV、抗慢性肝损伤及调节机体免疫功能的作用^[10]。基于上述药物作用，本研究对慢性重症乙型肝炎患者采用乙肝舒康胶囊联合恩替卡韦和复方甘草酸苷治疗，取得了满意疗效。

血清 ALT 与肝细胞受损程度有直接关系，是体现肝细胞受损和坏死的指标。在肝细胞中，大约 80% 的 AST 存在于线粒体内，而 ALT 主要存在于非线粒体中，在急性病毒性肝炎时，ALT、AST 均显著升高，可达正常上限的 20~50 倍，甚至更高，因此，ALT、AST 的升高，在一定程度上反映了肝细胞的损伤程度和数量，而 TBIL 及 DBIL 的增高常反映肝细胞对游离胆红素的摄取或结合发生障碍^[11]。肝细胞是合成凝血因子的主要场所，当肝细胞受损或者遭到破坏时，凝血因子合成减少，PTA 就会延长^[12]。对 HBV-DNA 的测定是判断感染乙肝病毒的最直接证据，又是其是否出现病毒复制活动的最直接和最可靠的标志，也是对其进行抗病毒治疗是否有效的判断依据^[13]。

本研究中，治疗组与对照组治疗的总有效率分别为 95.83% 和 83.33%，差别比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 ALT、AST、TBIL 和 DBIL 均较同组治疗前明显降低，而 PTA 却较治疗前增高，但治疗组上述指标改善的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清 HBV-DNA 均较同组治疗前明显降低，但治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$)。治疗过程中两组患者均无严重不良反应情况发生。

说明乙肝舒康胶囊联合恩替卡韦和复方甘草酸苷治疗慢性重症乙型肝炎疗效确切。

综上所述，乙肝舒康胶囊联合恩替卡韦和复方甘草酸苷治疗慢性重症乙型肝炎具有较好的疗效，可明显降低患者血清 HBV-DNA 水平，改善患者肝功能，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-57.
- [2] 申 婷, 游 晶, 范晶华, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(3): 339-341.
- [3] 谭海宏. 浅谈恩替卡韦新药的药理作用及其抗乙肝病毒的效果 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(1): 151-152.
- [4] 张金霞. 复方甘草酸苷的药理作用及临床应用和不良反应 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(27): 198-199.
- [5] 侯敏全, 魏红梅. 珍珠草乙肝舒康胶囊药效学研究 [J]. 世界中医药, 2009, 4(1): 50-52.
- [6] 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 113-128.
- [7] 王 鑫, 张 华, 元唯安, 等. 慢性乙型肝炎中医疗效评价标准文献研究的现状与思考 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(3): 58-60.
- [8] 庄 辉. 乙型肝炎流行病学研究进展 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2004, 1(3): 133-135.
- [9] 郑亚江, 高月球, 王灵台. 慢性乙型肝炎重症化机制的探讨 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15(5): 316-318.
- [10] Lee C D, Ott M, Thyagarajan S P, et al. Phyllanthus amarus down-regulates hepatitis B virus mRNA transcription and replication [J]. Eur J Clin. Invest, 1996, 26(12): 1069-1076.
- [11] 吴礼锋, 邹跃玲, 潘光强. 慢性乙型病毒性肝炎中医辨证分型与肝功能指标相关性研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(4): 706-707.
- [12] 李 璐, 李 曼, 朱晓骏, 等. HBeAg 阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织学与血清学关系的比较 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(12): 919-922.
- [13] 梅小平, 李 健, 曾 跃, 等. 乙肝病毒 DNA 水平与临床的相关性分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(5): 313.