

和络舒肝胶囊联合双环醇治疗慢性乙型肝炎的临床研究

唐亦非¹, 朱晓骏¹, 黄凌鹰¹, 张鑫², 郑超¹, 高月求^{1*}

1. 上海中医药大学附属曙光医院 肝病科, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属曙光医院 细胞免疫实验室, 上海 201203

摘要: **目的** 探讨和络舒肝胶囊联合双环醇治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2015年5月—2016年5月于上海中医药大学附属曙光医院治疗的88例慢性乙型肝炎患者, 根据用药的差别分为对照组(44例)和治疗组(44例)。对照组口服双环醇片, 1片/次, 3次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服和络舒肝胶囊, 5粒/次, 3次/d。两组均连续治疗48周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后肝纤维化指标、肝功能指标、血清细胞因子水平的变化情况。比较治疗24、48周两组HBV-DNA和HBeAg转阴率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为79.55%、93.18%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗24、48周, 两组患者血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PC-III)、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)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)均较治疗前显著降低, γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-21(IL-21)显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组治疗24、48周HA、LN、PC-III、IV-C、ALT、AST、TBIL、TNF- α 、IL-18水平显著低于对照组, IFN- γ 、IL-21高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组在治疗24、48周时HBeAg阴转率分别为61.36%、77.27%, HBV-DNA阴转率分别为63.64%、79.55%; 治疗组在治疗24、48周时HBeAg阴转率分别为81.82%、93.18%, HBV-DNA阴转率分别为86.36%、90.91%; 治疗组HBV-DNA和HBeAg转阴率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 和络舒肝胶囊联合双环醇片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可显著改善患者肝功能, 抑制肝纤维化, 增强机体免疫能力, 促进机体病毒清除率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 和络舒肝胶囊; 双环醇片; 慢性乙型肝炎; HBV-DNA转阴率; HBeAg转阴率; 透明质酸; 丙氨酸氨基转移酶

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)03-0573-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.027

Clinical study on Heluo Shugan Capsules combined with bicyclol in treatment of chronic hepatitis B

TANG Yi-fei¹, ZHU Xiao-jun¹, HUANG Ling-ying¹, ZHANG Xin², ZHENG Chao¹, GAO Yue-qiu¹

1. Department of Liver Disease, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Cell Immune Laboratory, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical curative effect of Heluo Shugan Capsules combined with bicyclol in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (88 cases) with chronic hepatitis b in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from May 2015 to May 2016 were divided into control (44 cases) and treatment (44 cases) groups according to the medication regimen. Patients in the control group were *po* administered with Bicyclol Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Heluo Shugan Capsules, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacy were evaluated, and the changes of liver fibrosis indexes, liver function indexes, serum cytokine level in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 79.55% and 93.18%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). Treatment for 24, 48 weeks, the levels of HA, LN, PC-III, IV-C, ALT, AST, TBIL, TNF- α , and IL-18

收稿日期: 2017-12-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774256)

作者简介: 唐亦非, 住院医师, 研究方向是中西医结合肝病。Tel: 13701637262 E-mail: 461616499@qq.com

*通信作者 高月求, 主任医师, 研究方向是中西医结合肝病。Tel: (021)20256506 E-mail: gaoyueqiu@hotmail.com

in two groups significantly reduced, but IFN- γ and IL-21 were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, HA, LN, PC-III, IV-C, ALT, AST, TBIL, TNF- α , and IL-18 were lower than those in the control group, but IFN- γ and IL-21 were higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). In the treatment of 24 and 48 weeks, HBeAg overcast rate in the control group was 61.36% and 77.27%, respectively, HBV-DNA overcast rate was 63.64% and 79.55%, respectively. HBeAg overcast rate in the treatment group was 81.82% and 93.18%, respectively, and HBV-DNA overcast rate was 86.36% and 90.91%, respectively. The overcast rates of HBeAg and HBV-DNA in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Heluo Shugan Capsules combined with bicyclol has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis b, and can significantly improve the liver function, inhibit liver fibrosis, and can enhance the immune capacity, promote the clearance rate of the body virus, which has a certain clinical application value.

Key words: Heluo Shugan Capsules; Bicyclol Tablets; chronic hepatitis b; HBV-DNA overcast rate; HBeAg overcast rate; HA; ALT

乙型肝炎是全世界流行最为广泛的一种传染性疾病,HBV 所致的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症发生、肝纤维化、肝硬化的重要原因,严重者可导致肝衰竭而死亡,在世界范围内有 30% 的患者因 HBV 感染而发生肝硬化、45% 发生肝癌,在我国有 60% 因 HBV 感染而发生肝硬化、80% 发生肝癌,对人们的健康有着严重危害^[1]。临床对其治疗主要抑制 HBV 复制,降低肝纤维化及炎性坏死的发生,来改善患者生存质量。双环醇片有清除自由基、保护肝细胞膜、减少细胞凋亡等作用^[2]。和络舒肝胶囊具有疏肝理气、清化湿热、活血化瘀、滋养肝肾等功效^[3]。因此,本研究对慢性乙型肝炎患者采用和络舒肝胶囊联合双环醇片治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月—2016 年 5 月于上海中医药大学附属曙光医院治疗的 88 例慢性乙型肝炎患者,其中男 45 例,女 43 例;年龄 30~76 岁,平均年龄为 (55.48 ± 2.47) 岁;病程 5~15 年,平均病程为 (8.63 ± 1.36) 年。

纳入标准:(1)符合慢性乙型肝炎诊断标准^[4];(2)近期未经系统治疗者;(3)取得知情同意者。

排除标准:(1)妊娠及哺乳期妇女;(2)其他病毒肝炎重叠感染者;(3)伴有严重肝肾功能不全者;(4)近 3 月经过系统治疗者;(5)伴有肝脏肿瘤者;(6)酒精性、胆汁淤积性、药物源性、自身免疫性肝炎者;(7)伴有全身严重感染及其他恶性肿瘤者;(8)伴有精神障碍性疾病者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

和络舒肝胶囊由威海诺达药业集团有限公司生产,规格 0.93 g/粒,产品批号 150403;双环醇片由北

京协和药厂生产,规格 25 mg/片,产品批号 150408。

1.3 分组和治疗方法

根据用药差别将患者分为对照组(44 例)和治疗组(44 例)。其中,对照组男 23 例,女 21 例;年龄 30~75 岁,平均年龄 (55.32 ± 2.36) 岁;病程 5~14 年,平均病程 (8.57 ± 1.32) 年。治疗组男 22 例,女 22 例;年龄 30~76 岁,平均年龄 (55.54 ± 2.56) 岁;病程 5~15 年,平均病程 (8.68 ± 1.41) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给以抗病毒、护肝等常规治疗。对照组患者口服双环醇片,1 片/次,3 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服和络舒肝胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组均连续治疗 48 周。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者临床症状、体征均显著改善,HBsAg、HBV-DNA 均转阴,肝功能恢复正常,肝纤维化标志物至少有 2 项较治疗前降低超过 50%,肝脏较治疗前缩小或未变;有效:治疗后患者临床症状、体征均有改善,HBsAg、HBV-DNA 中一项转阴,肝功能恢复正常,肝纤维化标志物至少有 2 项较治疗前降低超过 50%,肝脏大小较治疗前没有改变;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用放射免疫法检测两组血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PC-III)。采用全自动生化分析仪检测两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平。采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA,试剂盒购于广州中山大学达安基因有限公司,HBV-DNA $< 1 \times 10^3$ copies/mL 为阴性。采用化学发光法测定 HBeAg 水平,检测值 ≥ 1.0 s/co

为阳性。采用ELISA法检测两组血清白细胞介素-18 (IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-21 (IL-21)。

1.6 不良反应

比较两组在治疗过程中皮疹、胃肠道不适、头晕等药物不良反应的发生情况。

1.7 统计学分析

采用SPSS 17.0软件对研究数据进行统计学分析, 两组治疗前后ALT、AST、TBIL、HA、LN、PC-III、IV-C、IL-18、TNF- α 、IFN- γ 、IL-21水平的比较采用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 总有效率、HBeAg阴转率和HBV-DNA阴转率的比较行 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24例, 有效11例, 总有效率为79.55%; 治疗组显效32例, 有效

9例, 总有效率为93.18%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组肝纤维化指标比较

治疗24、48周, 两组患者血清HA、LN、PC-III、IV-C均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗24、48周HA、LN、PC-III、IV-C水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组HBV-DNA和HBeAg转阴率比较

治疗后, 对照组在治疗24、48周时HBeAg阴转率分别为61.36%、77.27%, HBV-DNA阴转率分别为63.64%、79.55%; 治疗组在治疗24、48周时HBeAg阴转率分别为81.82%、93.18%, HBV-DNA阴转率分别为86.36%、90.91%; 治疗组HBV-DNA和HBeAg转阴率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

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	44	24	11	9	79.55
治疗	44	32	9	3	93.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on hepatic fibrosis indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	LN/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PC-III/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IV-C/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	44	治疗前	348.56 $\pm$ 32.49	152.68 $\pm$ 26.44	231.76 $\pm$ 43.51	172.68 $\pm$ 24.43
		治疗24周	275.82 $\pm$ 21.52*	139.74 $\pm$ 14.59*	185.47 $\pm$ 25.46*	126.74 $\pm$ 12.53*
		治疗48周	147.94 $\pm$ 13.32*	131.37 $\pm$ 12.61*	145.63 $\pm$ 17.92*	98.75 $\pm$ 9.86*
治疗	44	治疗前	348.53 $\pm$ 32.47	152.65 $\pm$ 26.48	231.72 $\pm$ 43.59	172.65 $\pm$ 24.38
		治疗24周	213.34 $\pm$ 21.43* Δ	124.38 $\pm$ 14.53* Δ	144.64 $\pm$ 25.37* Δ	97.58 $\pm$ 12.47* Δ
		治疗48周	108.62 $\pm$ 13.28* Δ	101.41 $\pm$ 12.57* Δ	121.28 $\pm$ 17.85* Δ	81.62 $\pm$ 9.74* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表3 两组HBV-DNA和HBeAg转阴率比较

Table 3 Comparison on overcast rate of HBV-DNA and HBeAg between two groups

组别	n/例	HBeAg 转阴率/%		HBV-DNA 转阴率/%	
		治疗24周	治疗48周	治疗24周	治疗48周
对照	44	61.36	77.27	63.64	79.55
治疗	44	81.82*	93.18*	86.36*	90.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组肝功能比较

治疗后, 两组治疗 24、48 周血清 ALT、AST、TBIL 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗 24、48 周 ALT、AST、TBIL 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清细胞因子水平对比

治疗后, 两组治疗 24、48 周血清 TNF- α 、IL-18

均较治疗前显著降低, IFN- γ 、IL-21 显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗 24、48 周 TNF- α 、IL-18 水平显著低于对照组, IFN- γ 、IL-21 显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 不良反应比较

两组患者在治疗期间均未发生皮疹、胃肠道不适、头晕等药物不良反应。

表 4 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	44	治疗前	435.81 $\pm$ 73.52	352.42 $\pm$ 76.29	142.63 $\pm$ 22.56
		治疗 24 周	246.82 $\pm$ 45.43*	253.74 $\pm$ 63.62*	93.43 $\pm$ 9.95*
		治疗 48 周	83.74 $\pm$ 6.35*	67.74 $\pm$ 8.43*	44.96 $\pm$ 4.82*
治疗	44	治疗前	435.72 $\pm$ 73.48	352.38 $\pm$ 76.25	142.67 $\pm$ 22.53
		治疗 24 周	184.75 $\pm$ 45.38* [▲]	196.37 $\pm$ 63.58* [▲]	65.37 $\pm$ 9.86* [▲]
		治疗 48 周	51.46 $\pm$ 6.28* [▲]	50.47 $\pm$ 8.32* [▲]	22.45 $\pm$ 4.73* [▲]

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 5 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(ng·mL ⁻¹)	IL-18/(pg·mL ⁻¹)	IL-21/(ng·L ⁻¹)
对照	44	治疗前	27.52 $\pm$ 6.58	43.46 $\pm$ 7.35	61.46 $\pm$ 12.42	54.75 $\pm$ 15.68
		治疗 24 周	23.47 $\pm$ 7.62*	45.94 $\pm$ 5.42*	52.45 $\pm$ 11.34*	74.58 $\pm$ 15.72*
		治疗 48 周	7.43 $\pm$ 1.57*	54.73 $\pm$ 8.16*	43.65 $\pm$ 7.76*	93.84 $\pm$ 17.62*
治疗	44	治疗前	27.48 $\pm$ 6.54	43.42 $\pm$ 7.38	61.43 $\pm$ 12.38	54.72 $\pm$ 15.66
		治疗 24 周	16.52 $\pm$ 7.47* [▲]	49.58 $\pm$ 5.49* [▲]	46.38 $\pm$ 11.26* [▲]	86.37 $\pm$ 15.84* [▲]
		治疗 48 周	3.49 $\pm$ 1.51* [▲]	67.56 $\pm$ 8.28* [▲]	35.61 $\pm$ 7.72* [▲]	122.37 $\pm$ 17.74* [▲]

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

3 讨论

HBV 对肝细胞不能进行直接损伤, 其所引导的免疫应答才是导致肝细胞损伤及炎症发生的主要机制, 通过多途径导致机体免疫功能紊乱, 引起机体发生感染, 而机体免疫功能降低会使 CTL 免疫应答减弱或无效, 并且 HBV 也有基因变异存在的情况, 使其逃避了免疫识别; 因机体免疫紊乱和免疫细胞的耗竭可使免疫盲区的病毒再次释放, 引起病变慢性改变^[6]。临床主要给予抗病毒治疗为主, 辅以保肝、调节免疫、抗纤维化等对症治疗^[7]。

双环醇片为联苯结构衍生物, 不仅具有清除自由基的作用, 还对肝细胞膜及线粒体有着保护作用,

从而降低肝细胞核 DNA 发生损伤风险和减少细胞凋亡发生, 从而起到保肝作用。体外试验研究表明该药对肝癌细胞转染人乙肝病毒的 2.2.15 细胞株具有抑制 HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 分泌的作用^[2]。慢性乙型肝炎在中医上属于“黄疸、胁痛、疫毒”等范畴, 在治疗上多以养肝健脾益肾之法, 扶正以祛邪^[8]。和络舒肝胶囊是由三棱、制何首乌、香附(制)、蜣螂、土鳖虫、白芍、虎杖、莪术、半边莲、柴胡、当归等 27 味中药制成的复方制剂, 具有疏肝理气、清化湿热、活血化瘀、滋养肝肾等功效^[3]。

IL-18 为机体炎症介质之一, 可通过内毒素诱导肝细胞损害^[9]。TNF- α 是有免疫调节功能的促炎

细胞因子,在炎症反应中起着启动因子的作用^[10]。IFN- γ 不仅具有抗病毒作用,还有调节免疫功能的作用,对肝细胞自身抗病毒作用有着增强作用,可有效抑制HBV-DNA复制,促进HBV清除^[11]。IL-21对机体免疫细胞有着调节作用,具有增强病毒特异性CTL的抗病毒能力,为机体血清HBeAg发生转换的重要因素^[12]。本研究结果显示,经过治疗两组血清TNF- α 、IL-18水平均下降,IFN- γ 、IL-21显著增高,且改善以治疗组为著($P<0.05$)。说明,和络舒肝胶囊联合双环醇片可有效调节慢性乙型肝炎患者机体免疫功能。此外,治疗后,对照组治疗的总有效率为79.55%,显著低于治疗组90.91%($P<0.05$)。两组治疗后血清HA、LN、PC-III、IV-C均降低,且降低程度以治疗组为著($P<0.05$)。治疗后,治疗组在治疗24、48周时HBeAg阴转率分别为81.82%、93.18%,HBV-DNA阴转率为86.36%、90.91%,均明显高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后血清ALT、AST、TBIL均显著降低,且治疗组降低得更明显($P<0.05$)。说明和络舒肝胶囊联合双环醇片治疗慢性乙型肝炎疗效确切。

综上所述,和络舒肝胶囊联合双环醇片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效,可显著改善患者肝功能,抑制肝纤维化,增强机体免疫能力,促进机体病毒清除率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 321-340.

- [2] 刘耕陶. 双环醇的抗病毒与肝细胞保护作用及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(5): 325-327.
- [3] 王元, 钟森, 陈婧. 和络舒肝胶囊治疗乙型肝炎肝纤维化疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(8): 962-971.
- [4] 王贵强, 魏来, 翁心华, 等. 中华医学会第十二次全国病毒性肝炎及肝病学术会议纪要[J]. 中华内科杂志, 2005, 10(2): 702-703.
- [5] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 传染病信息, 2014, 34(2): 138-148.
- [6] 黄道, 朱韧, 张欣欣. 慢性乙型肝炎免疫发病机制及免疫治疗[J]. 中国病毒病杂志, 2013, 3(3): 233-237.
- [7] 程琦, 施光峰. 慢性乙型肝炎治疗进展及新策略[J]. 传染病信息, 2016, 29(2): 109-112.
- [8] 张国梁, 李艳. 慢性乙型肝炎中医病因病机研究概述[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(7): 687-689.
- [9] 杜维波, 许洁, 甘建和, 等. 病毒性肝炎患者血清IL-12及IL-18水平变化的研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2002, 7(4): 215-216.
- [10] Wang Z L, Gao S, Li L, et al. Demethylation of tumor necrosis factor- α converting enzyme predicts poor prognosis in acute- on- chronic hepatitis B liver failure[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(4): 457-464.
- [11] 赖娅芳, 杨岩, 盛慧萍, 等. 慢性乙型肝炎患者血清中IFN- γ 、IL-10、TGF- β 1水平与HBV-DNA载量的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(2): 211-213.
- [12] 成利伟, 孔歌, 李莉, 等. 慢性乙型肝炎患者PBMC中HBV特异性IL-21表达及其对CD⁸⁺T淋巴细胞功能的影响[J]. 肝脏, 2014, 19(4): 246-249.