

叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎的临床研究

郭熙清, 钟 庆

重庆三峡中心医院 肝病中心, 重庆 404000

摘要: **目的** 探讨采用叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎的临床效果。**方法** 选取重庆三峡中心医院 2015 年 4 月—2017 年 4 月收治的慢性乙型肝炎患者 129 例, 随机分成对照组 (64 例) 和治疗组 (65 例)。对照组静脉滴注多烯磷脂酰胆碱注射液, 15 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服叶下珠胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肝功能指标、肝纤维化指标和乙肝病毒标志物转阴率。**结果** 治疗后, 对照组临床总有效率为 76.56%, 显著低于治疗组的 92.31%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和总胆红素 (TBIL) 均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者肝功能指标水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的透明质酸 (HA)、IV 胶原蛋白 (IV-C) 和 III 型前胶原肽 (PCIII) 均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者肝纤维化指标低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者 HBV-DNA 和乙肝 e 抗原 (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** 叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎疗效显著, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 叶下珠胶囊; 多烯磷脂酰胆碱注射液; 慢性乙型肝炎; 谷丙转氨酶; 总胆红素; 透明质酸; 乙肝 e 抗原

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)03-0578-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.028

Clinical study on Yexiazhu Capsules combined with polyenoic phosphatidylcholine in treatment of chronic hepatitis B

GUO Xi-qing, ZHONG Qing

Center of Hepatology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Yexiazhu Capsules combined with polyenoic phosphatidylcholine in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (129 cases) with chronic hepatitis B in Chongqing Three Gorges Central Hospital from April 2015 to April 2017 were randomly divided into control (64 cases) and treatment (65 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Polyene Phosphatidylcholine Injection, 15 mL added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yexiazhu Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes, liver fibrosis indexes, HBV marker negative rate in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 76.56%, which was significantly lower than 92.31% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ALT, AST and TBIL levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the liver function indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HA, IV-C and PCIII levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the liver fibrosis indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the negative rate of HBV-DNA and HBeAg in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yexiazhu Capsules combined with polyenoic phosphatidylcholine has significant effect in treatment of chronic hepatitis B with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Yexiazhu Capsules; Polyene Phosphatidylcholine Injection; chronic Hepatitis B; ALT; TBIL; HA; HBeAg

收稿日期: 2017-09-25

作者简介: 郭熙清 (1982—), 本科, 主治医师, 研究方向为肝病方面。Tel: 13983531783 E-mail: 42725966@qq.com

慢性乙型肝炎是肝脏炎症导致肝脏细胞坏死和肝纤维化的一种传染性疾病,其治疗的总体目标就是最大限度的抑制乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)的复制,降低肝脏细胞的坏死和纤维化进展,从而延缓其后期并发症肝癌^[1]。乙型肝炎已成为全球严重的公共卫生问题,据相关研究机构统计,全球60亿人口中,约有20亿人曾感染过HBV病毒,其中3.5亿人演变成了慢性乙型肝炎,严重影响着患者的身心健康^[2]。多烯磷脂酰胆碱是从大豆中提取精制的磷脂,其主要成分为1,2-二亚油酰磷脂酰胆碱,能够抑制肝细胞坏死、降低肝细胞炎症程度、促进肝细胞再生以及改善肝脏内脂质代谢水平^[3]。叶下珠胶囊是一种中成药,其主要组分为大戟科植物叶下珠的干燥全草,药理学研究表明叶下珠具有抗病毒、抗纤维化、抗肿瘤的作用,对于慢性乙型肝炎病毒具有极强的抑制作用,常用于辅助治疗慢性乙型肝炎^[4]。本研究采用叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎,为临床提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取重庆三峡中心医院肝病科2015年4月—2017年4月收治的129例慢性乙型肝炎患者为研究对象,所有入选患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中对慢性乙型肝炎的诊断标准^[5],且患者及其家属均自愿签订知情同意书。其中男88例,女41例,年龄16~64岁,平均年龄(40.67±13.82)岁,病程2~9年,平均病程(6.04±2.39)年。

排除标准:(1)患者属于甲、丙、丁、戊型肝炎;(2)患者合并有严重的肝肾功能不全;(3)患者合并有代谢性或自身免疫性肝病;(4)患者及其家属不配合临床研究。

1.2 药物

多烯磷脂酰胆碱注射液由SANOFI AVENTIS, S.A.生产,规格5 mL:232.5 mg,产品批号BJD173;叶下珠胶囊由云南蓝绿康药业有限公司生产,规格0.25 g/粒,产品批号20150314。

1.3 分组及治疗方法

随机将129例患者分成对照组(64例)和治疗组(65例),其中对照组男43例,女21例;年龄18~64岁,平均年龄(40.42±13.71)岁;病程2~9年,平均病程(6.10±2.28)年。治疗组男45例,女20例;年龄18~64岁,平均年龄(40.92±13.95)岁;病程2~9年,平均病程(5.98±2.35)年。两

组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注多烯磷脂酰胆碱注射液,15 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d;治疗组患者在对照组基础上口服叶下珠胶囊,2粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.4 疗效评价标准

根据中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会《病毒性肝炎防治方案》中对慢性乙型肝炎疗效评价标准自拟疗效标准^[6]。显效:患者治疗后临床症状完全消失,肝功能指标均恢复正常,HBV-DNA载量 $<1 \times 10^5$;有效:患者治疗后临床症状基本消失,肝功能指标也基本恢复正常,HBV-DNA载量下降 >2 个对数级,但总载量 $\geq 1 \times 10^5$;无效:患者治疗后临床症状、肝功能指标以及HBV-DNA载量均无改善或恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能指标 采用PUZS-300型全自动生化分析仪(南京普朗生物技术有限公司)进行检测肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素(TBIL)。

1.5.2 肝纤维化指标的检测 透明质酸(HA)、IV胶原蛋白(IV-C)和III型前胶原肽(PCIII)采用化学发光免疫法进行检测,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.5.3 乙肝病毒标志物 HBV-DNA和乙肝e抗原(HBeAg)分别采用乙型肝炎病毒荧光定量PCR检测试剂盒(广州达健生物科技有限公司)与HBeAg试剂盒(上海双赢生物科技有限公司)进行检测。

HBV-DNA转阴率=治疗后HBV-DNA转阴人数/治疗前HBV-DNA阳性人数

HBeAg转阴率=治疗后HBeAg转阴人数/治疗前HBeAg阳性人数

1.6 不良反应

对治疗期间发生的不良反应进行统计并分析。

1.7 统计学方法

所有数据均采用SPSS 19.0软件进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较

治疗后,对照组显效15例,有效34例,无效15例,总有效率为76.56%;治疗组显效23例,有

效 37 例, 无效 5 例, 其总有效率为 92.31%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较

治疗后, 两组患者的肝功能指标 ALT、AST 和 TBIL 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者肝功能指标比对照组降低的更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肝纤维化指标比较

治疗后, 两组患者的 HA、IV-C 和 PCIII 均显著

降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者肝纤维化指标低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者乙肝病毒标志物转阴率比较

治疗后, 治疗组患者 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均显著高于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组出现腹泻 3 例, 治疗组 2 例腹泻, 两组比较差异无统计学意义, 药物安全性较高。

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	64	15	34	15	76.56
治疗	65	23	37	5	92.31*

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	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)		TBIL/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	269.81 ± 65.93	158.64 ± 41.33*	183.74 ± 44.82	112.64 ± 33.57*	72.19 ± 24.51	38.42 ± 12.83*
治疗	65	267.84 ± 67.14	76.54 ± 25.31*▲	181.46 ± 45.71	46.25 ± 18.43*▲	71.68 ± 24.73	17.64 ± 6.57*▲

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 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HA/(ng·mL ⁻¹)		IV-C/(ng·mL ⁻¹)		PCIII/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	186.57 ± 59.46	148.39 ± 37.92*	126.71 ± 65.16	109.61 ± 51.37*	216.06 ± 76.18	134.92 ± 49.16*
治疗	65	187.59 ± 58.92	110.57 ± 29.67*▲	125.46 ± 64.73	90.46 ± 45.73*▲	214.68 ± 73.53	98.35 ± 35.88*▲

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 两组乙肝病毒标志物转阴率比较

Table 4 Comparison on HBV marker negative rate between two groups

组别	n/例	HBV-DNA			HBeAg		
		治疗前阳性	治疗后转阴	转阴率/%	治疗前阳性	治疗后转阴	转阴率/%
对照	64	64	4	6.25	47	14	29.79
治疗	65	65	23	35.38*	51	30	58.82*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

我国是慢性乙型肝炎感染的高发区,大约有 1/3 以上的乙肝病毒感染患者在中国,居世界乙肝病毒感染数量的首位。乙型肝炎病毒感染后不但可以在肝脏内复制、繁殖,而且还可以通过生活接触、性交等方式传染给他人,严重影响了患者身心健康和生命安全^[7]。多烯磷脂酰胆碱是常用辅助治疗慢性乙型肝炎的药物,其主要成分为 1,2-二亚油酰磷脂酰胆碱,具有多种药理活性。相关研究表明,多烯磷脂酰胆碱能够抑制脂质过氧化,延缓肝细胞坏死,抑制肝星状细胞的活化以及炎症反应,从多方位保护肝细胞^[8]。叶下珠具有促使 HBV-DNA、HBeAg 转阴,延缓肝脏纤维化进展,降低抗病毒治疗的复发率等功效,其作用机制复杂,可能与抗病毒、调节免疫、保肝、抑制 HBx 表达等多重因素有关^[9]。

本研究中,对照组临床总有效率为 76.56%,而使用叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗的治疗组患者临床总有效率高达 92.31%,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);同时治疗后两组患者的肝功能指标 ALT、AST 以及 TBIL 均显著性降低,且叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗的治疗组患者各指标降低的更为明显,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),表明叶下珠胶囊可以显著增强多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎的疗效。

肝纤维化血清学指标包括细胞因子、胶原酶类和细胞外基质成分 3 大类,其中以细胞外基质在临床上应用的最为广泛^[10]。PCIII 是 III 型胶原的前体,血清水平增高则提示肝纤维化活动期,持续升高则表明慢性肝炎的恶化及纤维化进展。IV-C 是由内皮细胞合成的基底膜主要结构成分,肝脏纤维化早期即可见其血清水平升高,继而与黏连蛋白交联生成基底膜,形成肝窦毛细血管化的特征性表现。HA 是一种糖胺多糖,是结缔组织基质的主要成分之一,当患者存在肝纤维化进展时其合成的量大大增加,当肝功能受损后又可导致其降解变少,故双重增加其血清水平,是反映肝纤维化最具有价值的血清学指标^[11]。本研究中,治疗后两组患者的 HA、IV-C 以及 PCIII 均显著降低,且治疗组患者各指标降低的更明显, ($P<0.05$),说明叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎可显著改善患者的肝纤维化程度,延缓肝硬化病情的进展。

乙肝病毒标志物是反映患者体内 HBV 状态的指标,HBV-DNA 在临床上越来越普及,此指标既可以定性又可以定量检测,是反映乙肝病毒体内复制水平最为敏感、最为可靠的指标之一。HBeAg 与 HBV-DNA 一起常用来监测药物治疗乙型肝炎效果的指标,HBeAg 阳性则提示患者处于乙肝病毒活动性感染期,体内病毒复制活跃,需要积极抗病毒治疗^[12]。本研究中,治疗后治疗组患者转阴率均要显著高于对照组患者 ($P<0.05$),说明叶下珠胶囊在多烯磷脂酰胆碱治疗的基础上可抑制乙肝病毒的复制,降低乙肝病的活跃性,为治疗慢性乙型肝炎奠定了基础。

综上所述,叶下珠胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎疗效显著,安全性较高,可作为慢性乙型肝炎的推广治疗方式。

参考文献

- [1] 徐 静,唐 红.慢性乙型肝炎抗病毒治疗现状与进展[J].四川医学,2009,30(2):267-269.
- [2] 计焱焱,姚光弼.慢性乙型肝炎的流行病学、诊断和实验室检测[J].肝脏,2006,11(S1):S17-S21.
- [3] 刘 梅,陆伦根,曾民德.多烯磷脂酰胆碱对肝细胞保护机制的研究进展[J].肝脏,2006,11(1):43-45.
- [4] 刘 雯,李 峰,张美玲,等.叶下珠抗病毒抗癌等药用活性和质量标准研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(9):120-122.
- [5] 王贵强,王福生,成 军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中国肝脏病杂志:电子版,2016,19(3):1-20.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
- [7] 林美芳,何银珠.乙肝的危害性、传播途径及相应的干预措施[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(5):57.
- [8] 殷更新.多烯磷脂酰胆碱注射液临床应用[J].中国临床研究,2011,24(11):1047-1048.
- [9] 戴卫波,肖文娟.叶下珠药理作用研究进展[J].药物评价研究,2016,39(3):498-500.
- [10] 杨 顺,肖 燕,林 军,等.肝纤维化血清学指标检测在病毒性肝炎肝纤维化诊断中的价值[J].苏州大学学报:医学版,2008,28(3):430-432.
- [11] 沈赞玲,陆伦根,曾民德.肝纤维化血清学诊断研究进展[J].国际消化病杂志,2013,12(7):425-427.
- [12] 付 沙,黄 燕,范学工.乙型肝炎病毒标志物研究的若干进展[J].中国感染控制杂志,2014,13(10):635-638.