

## 硫普罗宁联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

梁建英, 杜元平, 张昌艳, 何蓉会

南充市中心医院, 感染科, 四川 南充 637000

**摘要:** **目的** 探究硫普罗宁片联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 3 月—2016 年 11 月于南充市中心医院收治的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 94 例, 按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组患者口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/次, 1 次/d, 治疗组在对照组治疗的基础上口服硫普罗宁片, 0.1 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组肝功能指标、炎症因子水平和血清病毒学指标。**结果** 治疗后, 对照组总有效率 78.72%, 明显低于治疗组的 93.62%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 3、6 个月后, 两组血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 水平均明显下降, 血清白蛋白水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组与对照组同期比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 3、6 个月后, 两组血清白介素 (IL)-2、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  水平均明显下降, 血清白介素 (IL)-10 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组与对照组同期比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组 HBV-DNA 阴转率为 55.32%, HBeAg 阴转率为 40.43%, HBeAg 转换率为 34.04%; 治疗组 HBV-DNA 阴转率 59.57%, HBeAg 阴转率为 38.30%, HBeAg 转换率为 31.91%, 两组血清病毒学指标比较差异无统计学意义。**结论** 硫普罗宁片联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 能有效改善肝功能, 缓解炎症因子紊乱, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 硫普罗宁片; 恩替卡韦分散片; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 炎症因子; 血清病毒学指标

**中图分类号:** R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1711-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.034

## Clinical study on tiopronin combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

LIANG Jian-ying, DU Yuan-ping, ZHANG Chang-yan, HE Rong-hui

Department of Infectious Disease, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Tiopronin Tablets combined with Entecavir Dispersible Tablets in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (94 cases) with HBeAg-positive chronic hepatitis B in Nanchong Central Hospital from March 2014 to November 2016 were divided into control and treatment groups by random number table method, and each group had 47 cases. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Dispersible Tablets, 0.5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tiopronin Tablets on the basis of the control group, 0.1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes, inflammatory cytokines, and serum virology indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 78.72%, which was significantly lower than 93.62% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 3 or 6 months, the levels of ALT, AST, and TBIL in two groups were significantly decreased, but the serum albumin levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the liver function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 3 or 6 months, the levels of serum IL-2 and TNF- $\alpha$  in two groups were significantly decreased, but the levels of serum IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the inflammatory cytokines in the treatment group were significantly better than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The negative conversion rate of HBV-DNA, the negative conversion rate of HBeAg, and the conversion rate of HBeAg in the control

收稿日期: 2017-09-28

作者简介: 梁建英 (1982—), 女, 四川遂宁人, 硕士, 主要研究方向为细菌感染、肝病、肺结核、艾滋病。E-mail: 26315989@qq.com

group were 55.32%, 40.43%, and 34.04%, respectively, and those in the treatment group were 59.57%, 38.30%, and 31.91%, but there was no statistically significant difference between two groups. **Conclusion** Tiopronin Tablets combined with Entecavir Dispersible Tablets has good clinical effect in treatment of chronic hepatitis B, can significantly improve liver function and inflammatory factor disorder, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Tiopronin Tablets; Entecavir; chronic hepatitis B; liver function; inflammatory cytokine; serum virology index

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 持续感染引发的慢性肝脏炎症疾病, 以肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-2 (IL-2) 等为核心的炎症反应会导致肝组织变性坏死, 严重者可进展为肝硬化或肝癌。恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物, 能强效抑制 HBV 复制<sup>[1]</sup>。硫普罗宁能减轻氧化应激反应, 促进肝细胞再生, 增强肝脏解毒功能<sup>[2]</sup>。因此本研究选取 2014 年 3 月—2016 年 11 月于南充市中心医院收治的 94 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 采用硫普罗宁片联合恩替卡韦分散片治疗, 取得了较好的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月—2016 年 11 月于南充市中心医院收治的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 94 例, 其中男 55 例, 女 39 例, 年龄 33~75 岁, 平均年龄 (44.72 $\pm$ 5.68) 岁。本研究经医院伦理委员会批准且患者知情同意。

纳入标准: 诊断标准符合《慢性乙型肝炎诊断标准 (2015 年版)》<sup>[3]</sup>; HBsAg、HBeAg 阳性 > 6 个月, HBV-DNA  $\geq$  5lg copies/mL;  $2 \times$  ULN (正常值上限)  $\leq$  谷丙转氨酶 (ALT)  $\leq$  10 $\times$  ULN; 治疗前 6 个月未使用抗病毒药物。

排除标准: 合并其他类型病毒感染; 由酒精、药物、自身免疫等其他因素引起的肝功能损伤; 合并恶性肿瘤和严重心、肺、肾等系统疾病; 哺乳或妊娠女性。

### 1.2 药物

恩替卡韦分散片由江西青峰药业有限公司生产, 规格 0.5 mg/片, 产品批号 20140113、20150602、20160521; 硫普罗宁片由河南新谊药业股份有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 20140204、20150723。

### 1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组男 26 例, 女 21 例, 年龄 33~74 岁, 平均年龄 (44.02 $\pm$ 6.42) 岁, 病程 1~11 年, 平均病程 (6.36 $\pm$ 2.15) 年, 病情严重程度: 轻度 23 例,

中度 18 例, 重度 6 例。治疗组男 29 例, 女 18 例, 年龄 32~75 岁, 平均年龄 (45.12 $\pm$ 5.13) 岁, 病程 2~11 年, 平均病程 (6.62 $\pm$ 1.96) 年, 病情严重程度: 轻度 22 例, 中度 20 例, 重度 5 例。两组患者性别、年龄、病程、病情等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/次, 1 次/d, 治疗组患者在对照组治疗的基础上口服硫普罗宁片, 0.1 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[4]</sup>

显效: 临床症状消失, 肝脾复常或回缩, 肝区无压痛或叩痛, 肝功能恢复正常, HBV DNA、HBeAg、HBsAg 转阴; 有效: 临床症状消失或明显改善, 肝脾肿大稳定, 肝区无明显压痛或叩痛, 肝功能复常或较治疗前异常值下降 > 50%, HBV DNA、HBeAg、HBsAg 有 1 项阴转; 无效: 均未达上述标准。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

于治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月清晨空腹取患者外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 保存上清于 -20 °C 待测。使用全自动生化分析仪测定肝功能指标总胆红素 (TBiL)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、白蛋白水平; 采用酶联免疫吸附法测定炎症因子 IL-2、IL-10、TNF- $\alpha$  水平; 采用化学发光微粒子免疫法测定血清病毒学指标 HBeAg、抗 HBe 水平, 采用实时荧光定量 PCR 法测定 HBV-DNA。

### 1.6 不良反应观察

治疗期间定时复查血常规、心电图、尿常规等, 记录两组患者治疗期间发生的乏力、恶心、皮肤瘙痒、头痛等不良反应。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 计数资料采取  $\chi^2$  检验, 结果以例或率表示; 计量资料采取  $t$  检验, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

对照组显效 12 例, 有效 25 例, 总有效率 78.72%; 治疗组显效 20 例, 有效 24 例, 总有效率 93.62%。治疗组总有效率明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组肝功能指标比较

治疗 3、6 个月后, 两组血清 ALT、AST、TBIL 水平均明显下降, 血清白蛋白水平明显升高, 同组

治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组与对照组同期比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组炎症因子水平比较

治疗 3、6 个月后, 两组血清 IL-2、TNF- $\alpha$  水平均明显下降, 血清 IL-10 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组与对照组同期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	47	12	25	10	78.72
治疗	47	20	24	3	93.62*

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 ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

Table 2 Comparison on indexes of liver function between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

组别	观察时间	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	TBIL/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	159.23 $\pm$ 10.29	144.65 $\pm$ 11.79	89.42 $\pm$ 5.88	40.24 $\pm$ 6.37
	治疗 3 个月	126.43 $\pm$ 9.41*	108.66 $\pm$ 13.47*	75.33 $\pm$ 6.05*	44.58 $\pm$ 5.16*
	治疗 6 个月	92.59 $\pm$ 10.73*	86.53 $\pm$ 8.20*	62.51 $\pm$ 5.39*	47.61 $\pm$ 5.84*
治疗	治疗前	160.45 $\pm$ 10.73	143.23 $\pm$ 10.84	70.16 $\pm$ 5.29	39.62 $\pm$ 5.34
	治疗 3 个月	103.81 $\pm$ 9.54* <sup>▲</sup>	91.37 $\pm$ 9.32* <sup>▲</sup>	68.45 $\pm$ 5.52* <sup>▲</sup>	47.33 $\pm$ 4.62* <sup>▲</sup>
	治疗 6 个月	55.72 $\pm$ 7.66* <sup>▲</sup>	62.46 $\pm$ 9.79* <sup>▲</sup>	34.37 $\pm$ 4.84* <sup>▲</sup>	53.57 $\pm$ 4.50* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in the same period

表 3 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

Table 3 Comparison on levels of inflammatory cytokines between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

组别	观察时间	IL-2/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-10/(ng·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	39.65 $\pm$ 5.23	97.12 $\pm$ 10.33	58.81 $\pm$ 2.13
	治疗 3 个月	35.63 $\pm$ 6.78*	103.85 $\pm$ 9.74*	55.26 $\pm$ 2.06*
	治疗 6 个月	30.51 $\pm$ 4.82*	114.12 $\pm$ 9.18*	52.21 $\pm$ 1.93*
治疗	治疗前	39.32 $\pm$ 6.41	97.83 $\pm$ 9.56	58.92 $\pm$ 2.26
	治疗 3 个月	32.22 $\pm$ 5.30* <sup>▲</sup>	124.55 $\pm$ 9.13* <sup>▲</sup>	52.13 $\pm$ 1.89* <sup>▲</sup>
	治疗 6 个月	27.65 $\pm$ 5.72* <sup>▲</sup>	145.46 $\pm$ 8.74* <sup>▲</sup>	47.61 $\pm$ 1.94* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in the same period

### 2.4 两组血清病毒学指标比较

对照组 HBV-DNA 阴转率为 55.32%, HBeAg 阴转率为 40.43%, HBeAg 转换率为 34.04%; 治疗

组 HBV-DNA 阴转率 59.57%, HBeAg 阴转率为 38.30%, HBeAg 转换率为 31.91%, 两组血清病毒学指标比较差异无统计学意义。

## 2.5 两组不良反应发生比较

治疗过程中, 对照组出现头痛 1 例, 恶心 2 例, 乏力 2 例, 不良反应发生率为 10.63%; 治疗组出现头痛 2 例, 恶心 3 例, 乏力 1 例, 皮肤瘙痒 1 例, 不良反应发生率为 14.89%, 两组不良反应发生比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

HBV 持续复制会导致机体免疫应答损伤, 破坏肝实质细胞基本代谢功能, 诱发肝纤维化甚至肝硬化<sup>[5]</sup>。慢性乙型肝炎的总体治疗目标是最大限度地抑制或消除 HBV, 减轻炎症反应, 延缓和阻止疾病进展<sup>[4]</sup>。抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的关键,  $\alpha$ -干扰素 (IFN- $\alpha$ ) 和核苷类药物是常用抗病毒药物。恩替卡韦作为新型核苷类药物, 抑制病毒复制效果强大, 且耐受性较 IFN- $\alpha$  好, 其作用机制是通过在机体内磷酸化成为三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷类似物, 竞争性抑制 HBV 逆转录酶, 提前终止 DNA 合成, 抑制病毒复制, 减轻肝组织炎症坏死程度<sup>[6]</sup>。硫普罗宁属于甘氨酸衍生物, 由于其含有活性巯基, 能有效消除肝组织中的氧自由基, 稳定肝细胞膜和线粒体, 减轻炎症反应; 还可通过降低 ATP 酶活性, 维持正常电子传递。另外, 硫普罗宁在体内水解后能促进嘌呤核苷酸合成, 有助于肝细胞再生, 具有增强肝功能和解毒的作用<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示, 治疗组有效率明显高于对照组, 两组 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率和 HBeAg 转换率比较差异无统计学意义, 并且两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 说明两药联合治疗慢性乙型肝炎的临床疗效较好, 安全性良好, 且硫普罗宁对恩替卡韦抗病毒效果无明显影响。ALT、AST 和 TBIL 能反映肝细胞损伤坏死水平, 其水平高低可以反映肝脏的合成功能<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示, 治疗组患者治疗 3、6 个月后血清肝功能指标 ALT、AST、TBIL 水平明显低于同期对照组, 而血清白蛋白水平明显高于同期对照组, 提示恩替卡韦联合硫普罗宁能够更有效地减少肝损伤, 恢复肝功能。

慢性乙型肝炎的发生发展过程中伴有 Th1/Th2 细胞失调, Th1 细胞分泌主要分泌 IL-2 和 TNF- $\alpha$  等调节细胞免疫, 加重肝脏炎症反应, 从而加重肝损

伤<sup>[10]</sup>。Th2 细胞主要分泌 IL-10、IL-6 等调节体液免疫, 其中 IL-10 可抑制 NF- $\kappa$ B 活性, 降低促炎细胞因子的表达, 对于减轻炎症反应、保护肝细胞有正面作用<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 治疗组治疗 3、6 个月后血清 IL-2、TNF- $\alpha$  水平明显低于同期对照组, IL-10 水平明显高于同期对照组, 提示恩替卡韦联合硫普罗宁能更有效地调节免疫系统失衡, 减轻炎症, 降低肝组织损伤, 利于病情恢复。

综上所述, 硫普罗宁片联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 能有效改善肝功能, 缓解炎症因子紊乱, 具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 彭凤英, 车小琼, 赵宏斌. 恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎患者 HBV DNA、HBsAg 及 HBeAg 定量的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 41-44.
- [2] 张晓敏. 硫普罗宁的临床应用研究 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(8): 119-120.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 384.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-151.
- [5] 史继静, 张纪元, 王福生. HBV 感染的免疫发病机制及抗病毒治疗策略 [J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(3): 161-166.
- [6] 杨洁. 恩替卡韦的药效学特征及抗乙型肝炎病毒试验荟萃 [J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1150-1152.
- [7] Bao Q Y, Geng D D, Xue J W, et al. Glutathione-mediated drug release from tiopronin-conjugated gold nanoparticles for acute liver injury therapy [J]. *Int J Pharm*, 2013, 446(1-2): 112-118.
- [8] 杨波, 吴元凯, 陈忠诚, 等. ALT、AST、TBil 及 PT 变化趋势与慢加急性乙型肝炎肝衰竭预后的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3): 205-208.
- [9] 张志丽, 曲金宁, 李娟, 等. 肝炎肝硬化患者血清白蛋白、胆碱酯酶、凝血酶原活动度测定的临床意义 [J]. 肝脏, 2015, 20(10): 829-830.
- [10] 罗光成, 易婷婷, 闫惠平, 等. 慢性乙型肝炎患者不同疾病阶段的血清细胞因子水平研究 [J]. 免疫学杂志, 2012(12): 1065-1068.
- [11] 江雁琼, 贺端明, 伍慧妍. IL-10 和 IL-12 与肿瘤坏死因子在慢性乙型肝炎中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2016, 37(8): 1168-1170.