

复方垂盆草胶囊联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究

吴文豪¹, 符汉光², 陈朝琴¹

1. 儋州市人民医院 感染科, 海南 儋州 571700

2. 海南医学院第二附属医院 重症医学科, 海南 海口 570100

摘要: **目的** 探讨复方垂盆草胶囊联合替富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效。**方法** 选取2016年9月—2017年9月在儋州市人民医院治疗的慢性乙型病毒性肝炎患者96例, 随机分为对照组(48例)和治疗组(48例)。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 300 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组基础上口服复方垂盆草胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组均治疗12周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肝功能、肝纤维化指标、体液免疫指标、T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为81.25%, 显著低于治疗组的97.92%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平均显著降低($P < 0.05$), 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, 两组患者透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原肽(PC-III)、IV胶原蛋白(IV-C)水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者上述肝纤维化指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者IL-2和IL-21水平均显著升高($P < 0.05$), IL-17和IL-22水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组这些体液免疫指标治疗后水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著增高($P < 0.05$), 且CD8⁺水平显著降低($P < 0.05$), 同时治疗后治疗组T淋巴细胞亚群水平明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方垂盆草胶囊联合替富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎可有效改善患者肝功能, 提高机体免疫力, 预防肝纤维化, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方垂盆草胶囊; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 慢性乙型肝炎; 谷丙转氨酶; 总胆红素; 层粘连蛋白; III型前胶原肽
中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1715-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.035

Clinical study on Compound Chuipencaocapsules combined with tenofovir disoproxil in treatment of chronic hepatitis B

WU Wen-hao¹, FU Han-guang², CHEN Zhao-qin¹

1. Department of Infection, Danzhou People's Hospital, Danzhou 571700, China

2. ICU, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Compound Chuipencaocapsules combined with tenofovir disoproxil in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (96 cases) with chronic hepatitis B in Danzhou People's Hospital from September 2016 to September 2017 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, 300 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Chuipencaocapsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the liver function, the liver fibrosis indexes, humoral immune indexes, and level of T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.25%, which was significantly lower than 97.92% 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 these liver function indexes levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HA, LN, PC-III, and IV-C levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these liver fibrosis indexes levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-2 and IL-21 levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but

收稿日期: 2018-03-06

作者简介: 吴文豪(1981—), 本科, 主治医师, 主要从事感染科工作。E-mail: 573204162@qq.com

IL-17 and IL-22 levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the humoral immune indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but $CD8^+$ levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of T lymphocyte subsets in the treatment group after treatment was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Chuipencao Capsules combined with tenofovir disoproxil in treatment of chronic hepatitis B can improve liver function, immunity and prevent liver fibrosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Chuipencao Capsules; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; chronic hepatitis B; ALT; TBIL; LN; PC-III

慢性乙型病毒性肝炎是我国常见的一种慢性传染性疾病, 全球约有 20 亿人感染乙型肝炎病毒 (HBV), 并有 3.5 亿~4 亿人患有慢性乙型病毒性肝炎, 且我国约有 7.18% 人携带 HBV, 约有 200 万人患有慢性乙型病毒性肝炎^[1]。慢性乙型病毒性肝炎临床上多以乏力、胃部不适等为主要表现, 其发病隐匿、病程长、治愈困难, 且易反复发作, 若得不到有效控制可进展为肝硬化、肝衰竭及肝癌等严重疾病, 严重影响患者生命健康^[2]。替诺福韦可竞争底物 5'-三磷酸脱氧腺苷, 并且在与 DNA 整合后终止 DNA 链, 从而抑制 HIV-1 反转录酶和 HBV 反转录酶的活性^[3]。复方垂盆草胶囊具有清热解毒、活血利湿和降低丙氨酸氨基转移酶的作用^[4]。因此, 本研究采用复方垂盆草胶囊联合替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型病毒性肝炎, 以探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集 2016 年 9 月—2017 年 9 月在儋州市人民医院进行治疗的 96 例慢性乙型病毒性肝炎患者为研究对象, 所有患者均符合慢性乙型病毒性肝炎诊断标准^[5]。其中男 52 例, 女 44 例; 年龄 24~65 岁, 平均年龄 (54.37 ± 1.28) 岁; 病程 2~12 年, 平均病程 (5.62 ± 1.48) 年。

排除标准: (1) 药物性、自身免疫性、酒精性肝炎等患者; (2) 其他病毒型肝炎者; (3) 伴有严重肝肾功能不全者; (4) 孕妇及哺乳期妇女; (5) 近期应用过相关药物治疗者; (6) 过敏体质者; (7) 伴有脾大、脾功能亢进及消化道出血者; (8) 伴有精神疾病者; (9) 未取得知情同意者。

1.2 药物

富马酸替诺福韦二吡呋酯片由葛兰素史克 (天津) 有限公司生产, 规格 300 mg/片, 产品批号 160809; 复方垂盆草胶囊由江西银涛药业有限公司生产, 规格 0.4 g/粒, 产品批号 160703、170208。

1.3 分组及治疗方法

纳入患者随机分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例), 其中对照组男 27 例, 女 21 例; 年龄 24~64 岁, 平均年龄 (54.28 ± 1.16) 岁; 病程 2~11 年, 平均病程 (5.57 ± 1.39) 年。治疗组男 25 例, 女 23 例; 年龄 24~65 岁, 平均年龄 (54.42 ± 1.35) 岁; 病程 2~12 年, 平均病程 (5.72 ± 1.53) 年。两组一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

所有患者均给予保肝、增强免疫力、抗炎等基础治疗。对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 300 mg/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组的基础上口服复方垂盆草胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组均治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 经治疗后有关的症状和体征显著改善, 肝功能改善 50% 以上; 有效: 经治疗后有关的症状和体征有所改善, 肝功能改善 30% 以上; 无效: 未达到上述标准。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后采集晨起患者空腹肘静脉血 5 mL, 采用 3K-15 实验室高速离心机 (德国 Sigma 公司) 3000 r/min 离心 15 min, 分离血清, 分别进行以下指标检测: (1) 使用美国贝克曼公司生产的 AU2700 生化分析仪检测丙氨酸转氨酶 (ALT)、门冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 等肝功能指标 (试剂盒购于宁波瑞源生物科技有限公司); (2) 采用 Lumiray1200 全自动化学发光测定仪 (美国雷杜 Rayto 公司) 检测血清透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、IV 胶原蛋白 (IV-C)、III 型前胶原肽 (PC-III) 等肝纤维化指标水平 (试剂盒购于上海海军医学研究所); (3) 采用 ELISA 法检测 IL-2、IL-17、IL-21、IL-22 水平 (试剂盒购于深圳晶美公司)。采用 CyFlowCube6 流式细胞仪检测 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平, 并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.6 不良反应

对两组治疗期间可能发生的过敏、呼吸困难、肌痛、肺炎、胃肠道不适等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

数据处理软件为 SPSS 18.0。两组治疗前后肝功能指标、肝纤维化水平、T 淋巴细胞亚群水平及体液免疫因子水平的对比行 *t* 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，有效率的对比行 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 27 例，有效 12 例，无效 9 例，有效率为 81.25%；治疗组显效 36 例，有效 11 例，无效 1 例，有效率为 97.92%，两组临床疗效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

治疗后，两组患者 ALT、AST、TBIL 水平均显著降低，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 ALT、AST、TBIL 水平明显低于对照组，两组肝功能比较差异具有统计学

意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后，两组患者 HA、LN、PC-III、IV-C 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者上述肝纤维化指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组体液免疫指标比较

治疗后，两组患者 IL-2 和 IL-21 水平均显著升高，IL-17 和 IL-22 水平显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些体液免疫指标治疗后水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后，两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著增高，且 CD8⁺ 水平显著降低，同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组 T 淋巴细胞亚群水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

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	27	12	9	81.25
治疗	48	36	11	1	97.92*

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	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	468.82 ± 56.31	375.67 ± 68.85	145.96 ± 37.52
		治疗后	78.54 ± 6.32*	69.74 ± 7.41*	49.81 ± 3.86*
治疗	48	治疗前	468.85 ± 56.37	375.64 ± 68.83	145.93 ± 37.48
		治疗后	51.47 ± 6.38* [▲]	52.26 ± 7.36* [▲]	30.65 ± 3.72* [▲]

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	观察时间	HA/(μg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)	PC-III/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	257.66 ± 59.51	166.85 ± 27.41	198.78 ± 46.41	175.76 ± 51.49
		治疗后	102.74 ± 19.48*	131.53 ± 21.64*	135.72 ± 27.64*	128.76 ± 16.47*
治疗	48	治疗前	257.63 ± 59.47	166.82 ± 27.38	198.75 ± 46.38	175.72 ± 51.46
		治疗后	84.28 ± 19.45* [▲]	101.42 ± 21.58* [▲]	94.39 ± 27.47* [▲]	91.25 ± 16.32* [▲]

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 两组体液免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on humoral immune indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-2/(U·mL ⁻¹)	IL-17/(ng·mL ⁻¹)	IL-21/(ng·L ⁻¹)	IL-22/(ng·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	55.67±9.41	76.54±13.38	56.79±15.49	95.41±11.48
		治疗后	64.65±12.58*	26.39±2.35*	95.65±18.23*	73.53±8.49*
治疗	48	治疗前	55.63±9.37	76.57±13.32	56.76±15.47	95.37±11.45
		治疗后	134.37±12.63*▲	14.41±2.27*▲	123.16±18.72*▲	52.74±8.38*▲

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5 两组T淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on level of T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	48	治疗前	56.27±5.46	36.52±3.57	32.58±3.33	1.12±0.13
		治疗后	62.35±7.23*	39.43±4.25*	28.75±2.57*	1.38±0.21*
治疗	48	治疗前	54.25±5.43	36.46±3.53	32.56±3.25	1.13±0.12
		治疗后	68.47±7.26*▲	45.83±4.32*▲	23.74±2.48*▲	1.72±0.23*▲

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

2.6 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

临床治疗慢性乙型病毒性肝炎的措施主要有抗病毒、抗炎保肝、调节免疫、抗纤维化和对症治疗等,但多以通过抗病毒药物来抑制HBV复制,从而减少肝炎活动,达到缓解病情的目的^[7]。但仍有一部分患者在接受抗病毒治疗后病情仍没有获得缓解,甚至导致肝损害进一步加重,这时就需要结合降酶、退黄等措施来控制疾病进一步发展^[8]。因此,有效控制肝脏损伤、控制炎症反应、延缓肝纤维化、减少肝细胞破坏等是极为重要的。

富马酸替诺福韦二吡呋酯片进入机体后先经二酯的水解转化为替诺福韦,然后通过细胞酶的磷酸化形成二磷酸替诺福韦,与天然底物5'-三磷酸脱氧腺苷相互竞争,在与DNA整合后终止DNA链,从而抑制HIV-1反转录酶和HBV反转录酶的活性^[3]。复方垂盆草胶囊的主要组分为垂盆草浸膏、矮地茶浸膏,具有清热解毒、活血利湿及降低丙氨酸氨基转移酶的作用,临床可用于急、慢性肝炎活动期^[4]。因此,本研究采用上述药物联合治疗慢性乙型病毒性肝炎,以探讨其临床疗效。

慢性乙型病毒性肝炎为免疫相关疾病,细胞免疫在其发生过程中有着重要作用,而CD3⁺、CD4⁺、

CD8⁺等T淋巴细胞亚群则是反映机体细胞免疫的重要指标,CD3⁺能够反映机体总T淋巴细胞水平,CD4⁺为Th细胞,可分化为Th1和Th2,可分泌多种细胞因子,协调细胞免疫和体液免疫,CD8⁺为CTL,可直接清除病毒,致使肝损伤,其活性受CD4⁺T淋巴细胞调控^[9]。本研究中,与治疗前对比,治疗后两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著增高,而CD8⁺水平显著降低,且治疗组改善明显(P<0.05)。说明复方垂盆草胶囊联合替诺福韦二吡呋酯片可有效改善慢性乙型病毒性肝炎患者机体细胞免疫功能。HA、LN、PC-III、IV-C是反应肝组织纤维化程度的良好指标^[10]。本研究中,治疗后两组HA、LN、PC-III、IV-C显著降低,且治疗组降低程度更明显(P<0.05)。说明复方垂盆草胶囊联合替诺福韦二吡呋酯片可有效改善慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化水平。IL-2由Th1分泌,可促进B细胞产生抗体,参与机体体液免疫,研究表明,在乙肝病毒进入机体后,其含量降低,导致Th1/Th2比例失衡,致使机体免疫功能受抑制^[11]。IL-17、IL-22为Th17分泌的,其可激活T细胞,并可促进多种促炎因子表达,引起相关组织损伤,使慢性肝脏炎症持续存在,HBV复制^[12-13]。IL-21对不同阶段T、B细胞均有着调节作用,对维持病毒特异性CTL抗病毒作用有着重要作用^[14]。本研究中,治疗

后两组 IL-2 和 IL-21 水平显著升高, 而 IL-17 和 IL-22 水平显著降低, 且治疗组改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。说明复方垂盆草胶囊联合替富马酸替诺福韦二吡呋酯片可有效改善慢性乙型病毒性肝炎患者机体体液免疫功能。此外, 经过治疗, 对照组有效率为 81.25%, 显著低于治疗组的 97.92%, 治疗后两组 ALT、AST、TBIL 水平均显著改善 ($P < 0.05$)。说明复方垂盆草胶囊联合替富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎效果明确。

综上所述, 复方垂盆草胶囊联合替富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎可有效改善患者肝功能, 提高机体免疫力, 预防肝纤维化, 有着良好应用价值。

参考文献

- [1] Papatheodoridis G, Thomas H C, Golna C, et al. Addressing barriers to the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B and C in the face of persisting fiscal constraints in Europe: report from a high level conference [J]. *J Viral Hepat*, 2016, 23(Suppl 1): 1-12.
- [2] 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): 56-62.
- [3] 张家伟, 耿家宝, 卢 锋, 等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩替卡韦初治慢性 HBV 感染者的效果比较 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 272-275.
- [4] 尤本明, 王志君, 潘勇华, 等. 复方垂盆草胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17(3): 194-197.
- [5] 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, 44(9): 702-703.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会肝病学会分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [8] 陈北昌. 慢性乙型肝炎治疗研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(3): 117-119.
- [9] 王 慰, 任桂芳, 刘玉珍, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(4): 346-347.
- [10] 许爱民, 纪 民, 耿平梅. 血清肝纤维化标志物水平与肝组织炎症活动度纤维化程度的相关性分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(3): 175-176.
- [11] 曾宪成, 黄建英, 张 磊, 等. 肝损伤患者 IL-2、IL-6 水平变化及对乙肝疫苗免疫应答的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(10): 1337-1339.
- [12] 朱华芳, 王秀丽, 张建琴, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞检测及意义 [J]. 山东医药, 2010, 50(51): 81-82.
- [13] 刘家秀, 许国莹, 张玉领, 等. 血清中 IL-17、IL-22 测定在病毒性肝病患者诊疗中的应用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(1): 81-83.
- [14] 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, 253.