

肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a 治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察

陈 胜¹, 林昌锋², 陈积武³

1. 乐东黎族自治县中医院 急诊科, 海南 乐东 572500
2. 海南省第三人民医院 感染科, 海南 三亚 572000
3. 乐东黎族自治县中医院 消化内科, 海南 乐东 572500

摘要: **目的** 探讨肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液治疗慢性乙型肝炎临床效果。**方法** 选取 2014 年 6 月—2016 年 6 月在乐东黎族自治县中医院治疗的乙型病毒性肝炎患者 60 例作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组患者臀部皮下注射聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液, 180 μ g/次, 1 次/周。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服肝苏片, 5 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 48 周。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后两组患者肝功能、肝纤维化指标、健康调查简表(SF-36)评分、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量水平和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 70.00%、93.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者各指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 SF-36 评分显著升高, HBV-DNA 定量水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 10.00%, 显著低于对照组的 36.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液治疗慢性乙型肝炎的临床疗效显著、不良反应发生率低, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肝苏片; 聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 肝纤维化; 健康调查简表评分; 乙肝病毒的脱氧核糖核酸定量水平

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2018)08 - 2065 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.045

Clinical observation of Gansu Tablets combined with peginterferon α -2a in treatment of chronic viral hepatitis B

CHEN Sheng¹, LIN Chang-feng², Chen Ji-wu³

1. Department of Emergency, Ledong People's Hospital, Ledong 572500, China
2. Department of Infectious Disease, The third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China
3. Department of Gastroenterology, Ledong People's Hospital, Ledong 572500, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gansu Tablets combined with Peginterferon α -2a Solution for injection in treatment of chronic viral hepatitis B. **Methods** Patients (60 cases) with chronic viral hepatitis B in Ledong People's Hospital from June 2014 to June 2016 were randomly divided into control (30 cases) and treatment (30 cases). Patients in the control group were hypodermic buttock injection administered with Peginterferon α -2a Solution for injection, 180 μ g/ time, once weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Gansu Tablets on the basis of the control group, 5 tablets/ time, three times daily. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes, liver fibrosis indexes, SF-36 scores, HBV-DNA quantitative levels, and the adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 70.00%, which was significantly lower than 93.33% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, HA, and LN in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference

收稿日期: 2018-01-10

作者简介: 陈 胜 (1975—), 男, 海南乐东人, 主治医师, 本科, 研究方向为乙肝诊疗。E-mail:chenguangjing0815@163.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the SF-36 scores in two groups were significantly increased, but the HBV-DNA levels were decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these observation indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 10.00%, which was significantly lower than 36.67% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gansu tablets combined with Peginterferon α -2a Solution for injection has significant clinical efficacy in the treatment of chronic viral hepatitis B with lower adverse reactions incidence, which has a certain clinical application value.

Key words: Gansu Tablets; Peginterferon α -2a Solution for injection; viral hepatitis B; liver function; liver fibrosis; SF-36 score; HBV-DNA quantitative level

病毒性肝炎是指肝炎病毒感染引起肝脏病变的一种传染性疾病, 根据不同病毒感染可分成有甲、乙、丙、丁、戊 5 种肝炎, 其中乙型肝炎的大多数患者预后较差, 大多数迁延不愈, 少数可发展成肝硬化、肝癌等严重病变, 严重危害着患者的身心健康^[1-2]。随着我国乙型肝炎疫苗的普及, 虽然发病率显著下降, 但还有少数人群依旧受乙型肝炎的困扰。聚乙二醇化干扰素是一种具有长效抗病毒、抗肿瘤作用的药物之一, 是近年来研制成功的用于慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎治疗的首选药物^[3]。肝苏片是一种中药制剂, 其主要组分为扯根菜, 中医认为其具有“清热利湿”的功效, 临床上常用于急性病毒性肝炎、慢性活动性肝炎的治疗^[4]。因此本研究选取 2014 年 6 月—2016 年 6 月在乐东黎族自治县中医院治疗的 60 例乙型病毒性肝炎患者采用肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液进行治疗, 取得了显著的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2016 年 6 月在乐东黎族自治县中医院治疗的乙型病毒性肝炎患者 60 例作为研究对象, 其中男 35 例, 女 25 例; 年龄 21~59 岁, 平均年龄 (34.76 \pm 9.87) 岁; 病程 9 个月~10 年, 平均病程 (4.87 \pm 1.66) 年。本研究通过医院伦理委员会的审查, 患者对研究内容均知情同意。

纳入标准: (1) 所有入组患者均符合中华医学会肝病学会制订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》中乙型肝炎的诊断标准^[5]; (2) 患者接受本次研究前 2 周内未使用其他抗病毒药物进行治疗; (3) 患者属于肝病代偿期; (4) 患者未合并有严重肝肾功能不全、恶性肿瘤和自身免疫性疾病; (5) 患者签订知情同意书, 并愿意配合研究者。

1.2 药物

聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液由上海罗氏制

药有限公司分包装, 规格 180 μ g : 0.5 mL, 产品批号 SH0504; 肝苏片由四川古蔺肝苏药业有限公司生产, 规格 0.3 g/片, 产品批号 140506。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组男 17 例, 女 13 例, 年龄 21~59, 平均年龄 (34.85 \pm 9.78) 岁。病程 9 个月~10 年, 平均病程 (4.94 \pm 1.60) 年; 治疗组男 18 例, 女 12 例, 年龄 21~59 岁, 平均年龄 (34.62 \pm 9.95) 岁; 病程 11 个月~10 年, 平均病程 (4.78 \pm 1.70) 年。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者入组后行常规方案进行治疗。对照组患者臀部皮下注射聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液, 180 μ g/次, 1 次/周。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服肝苏片, 5 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 48 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效: 患者临床症状均完全消失, 彩超显示肝脾均恢复至正常大小, 肝功能恢复正常, 患者 HBV-DNA 转阴, 以上所有指标均稳定在 6 个月以上; 有效: 患者临床症状均显著改善, 彩超显示肝脾均稳定不变, 肝功能较治疗前下降 50% 以上, 以上所有指标均稳定在 3 个月以上; 无效: 患者未达到以上任何 1 项标准。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能指标 采用酶偶联反应法检测两组患者治疗前后肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平。

1.5.2 肝纤维化指标 采用酶联免疫吸附实验测定两组患者肝纤维化指标透明质酸酶 (HA)、层粘连蛋白 (LN) 水平。透明质酸酶试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司, 层粘连蛋白试剂盒购自上海

超研生物科技有限公司，严格按照试剂使用说明进行操作。

1.5.3 健康调查简表 (SF-36) [7] 采用 SF-36 量表对患者生活质量进行评分，该量表共包括 36 个条目，分别涉及躯体功能、生活能力、心理状况、社会职能 4 个方面，量表总分 100 分，评分越高则表示患者生活质量越好。

1.5.4 HBV-DNA 定量 采用乙型肝炎病毒荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA 水平。试剂盒均购自安徽达健医学科技有限公司，严格按照试剂使用说明进行操作。

1.6 不良反应观察

对两组患者治疗期间与药物相关的不良反应进行统计分析。

1.7 统计学数据处理

所有采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较进行 *t* 检验，临床治疗效果比较进行 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 15 例，有效 6 例，无效 9 例，有效率为 70.00%；治疗组显效 18 例，有效 10 例，无效 2 例，有效率为 93.33%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组肝功能和肝纤维化指标比较

治疗后，两组患者的肝功能指标 ALT、AST 和肝纤维化指标 HA、LN 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者各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 2。

2.3 两组 SF-36 评分和 HBV-DNA 定量比较

治疗后，两组患者的 SF-36 评分均显著升高，HBV-DNA 定量水平均明显降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些指标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 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 | 30 | 15 | 6 | 9 | 70.00 |
| 治疗 | 30 | 18 | 10 | 2 | 93.33* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能和肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison on liver function and liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

| 组别 | 观察时间 | ALT/(U·L ⁻¹) | AST/(U·L ⁻¹) | HA/(μg·L ⁻¹) | LN/(μg·L ⁻¹) |
|----|------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 127.49 ± 21.83 | 92.51 ± 17.43 | 299.47 ± 90.17 | 203.75 ± 55.44 |
| | 治疗后 | 65.97 ± 12.43* | 48.73 ± 7.88* | 171.69 ± 50.62* | 149.57 ± 36.19* |
| 治疗 | 治疗前 | 128.74 ± 22.16 | 93.41 ± 16.87 | 304.86 ± 88.64 | 199.46 ± 58.29 |
| | 治疗后 | 32.68 ± 7.69* [▲] | 25.73 ± 3.97* [▲] | 129.57 ± 42.97* [▲] | 106.97 ± 26.83* [▲] |

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 SF-36 评分和 HBV-DNA 定量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on SF-36 scores and HBV-DNA quantitation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | SF-36 评分 | | HBV-DNA 定量/($\times 10^3$ IU·mL ⁻¹) | |
|----|-----|--------------|----------------------------|--|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 30 | 39.37 ± 5.28 | 56.54 ± 8.16* | 18.59 ± 3.08 | 5.99 ± 1.49* |
| 治疗 | 30 | 38.57 ± 5.19 | 75.94 ± 9.86* [▲] | 18.19 ± 3.28 | 1.87 ± 0.57* [▲] |

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

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组患者出现感冒样综合征 4 例, 发热 3 例, 心律失常 2 例, 白细胞减少 2 例, 不良反应发生率为 36.67%; 治疗组出现感冒样综合

征 1 例、发热 1 例、心律失常 1 例, 不良反应发生率为 10.00%。治疗组患者不良反应发生率显著低于对照组, 两组患者不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 感冒样综合征/例 | 发热/例 | 心律失常/例 | 白细胞减少/例 | 不良反应率/% |
|----|-----|----------|------|--------|---------|---------|
| 对照 | 30 | 4 | 3 | 2 | 2 | 36.67 |
| 治疗 | 30 | 1 | 1 | 1 | 0 | 10.00* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

乙型肝炎是世界性传染性疾病之一, 被感染乙型肝炎病毒的患者可出现头晕、恶心、厌油、食欲减退等临床症状, 进而损害患者肝脏细胞, 引起肝损伤、肝硬化、肝癌等严重疾病, 对患者的生命健康造成威胁。另外乙型肝炎传染性较强, 可通过性交、血液、母婴等多种途径进行传播, 因此患者在一定程度上需要与正常人群进行隔离, 对患者的身心方面也造成一定程度的损害^[8]。

临床上对于乙型肝炎的治疗手段主要包括抗病毒、抗纤维化、免疫调节以及保肝等方式, 其中抗病毒治疗是治疗该病的关键^[9]。临床上对乙型肝炎病毒有效的药物主要包括干扰素和核苷类似物等。核苷类似物易引起耐药现象, 且停药后容易引起反跳, 引起病情加重等现象, 而干扰素的不良反应较多, 因此依从性较差^[10]。聚乙二醇化干扰素是近年研发出的一种干扰素新剂型, 相对于普通干扰素具有长效、高效、持久应答和对普通干扰素治疗无效患者有效的优点, 其作用机制主要是诱导细胞产生抗病毒蛋白, 抑制病毒复制, 增强患者自身免疫调节功能, 对乙型肝炎病毒具有显著的杀灭作用^[11]。肝苏片是临床上常用于急慢性肝炎活动期治疗的中药制剂, 其主要组分是虎耳草科扯根菜属植物扯根菜 *Penthorum chinense* Pursh, 具有平肝、健脾、清热、解毒的功效。临床研究显示, 肝苏片对于慢性乙型肝炎具有显著的治疗作用, 还能够促进 HBV-DNA 的转阴^[12]。

本研究中采用肝苏片联合聚乙二醇化干扰素治疗的治疗组患者临床总有效率要显著高于对照组, 两者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这就说明肝苏片与聚乙二醇化干扰素联合治疗乙型肝炎

能够获得显著的临床疗效, 这可能是肝苏片不同的作用机制增强了聚乙二醇化干扰素对乙型肝炎病毒的清除作用有关。乙型肝炎患者受到乙肝病毒感染后并不直接造成肝细胞的损伤, 而是乙肝病毒侵入机体后, 免疫系统为保护肝细胞对受感染的肝细胞进行免疫攻击, 进而会导致肝功能损伤。肝脏损伤后机体会对损伤部位进行疤痕修复, 进而导致肝脏内纤维性结缔组织的增多, 进而使得肝脏内胶原过量沉积, 因此肝损伤若不进行积极治疗则可能导致肝纤维化加重, 甚至导致肝硬化的发生。本研究中两组患者治疗后的肝功能指标 ALT、AST 和肝纤维化指标 HA、LN 均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$); 且治疗组改善程度显著高于对照组 ($P < 0.05$), 这就说明肝苏片在聚乙二醇化干扰素治疗乙型病毒性肝炎的基础上可显著减轻患者的肝损伤, 并逆转患者肝纤维化进程, 为治愈或控制患者病情提供了治疗基础。HBV-DNA 定量是一种检测患者血液中乙肝病毒含量的手段, 检测结果的高低对于患者体内乙肝病毒传染性的大小、指标是否转阴以及临床治疗效果均有一定的指导作用。本研究中治疗前所有患者的 HBV-DNA 定量检测结果均显示阳性, 两组患者治疗后的 HBV-DNA 定量水平均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$), 且治疗组的各指标改善更显著 ($P < 0.05$), 这就从侧面说明肝苏片与聚乙二醇化干扰素的联用可显著降低乙型肝炎病毒的复制、传播, 为控制患者病情提供了积极作用。乙型肝炎患者可表现出恶心、食欲减退、肝区疼痛和浑身乏力等临床表现, 对患者的生活的质量造成了较大影响。本研究采用 SF-36 量表对患者治疗前后的生活质量进行了评价, 两组患者治疗后的 SF-36 评分均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组升高得更显著

($P < 0.05$), 这也就说明肝苏片在改善患者临床症状、提升患者生活质量方面起到了关键作用。另外本研究还对两组患者治疗期间的不良反应情况进行了分析, 治疗组患者不良反应发生率为 10.00%, 显著低于对照组的 36.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这也就表示肝苏片可以在聚乙二醇化干扰素治疗乙型肝炎的基础上减轻其对机体的损伤, 安全性可以得到保证。

综上所述, 肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a 注射液治疗慢性乙型肝炎患者的临床疗效显著, 不良反应发生率低, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 丁桂凤. 慢性病毒性肝炎研究进展 [J]. 生理科学进展, 2002, 33(3): 239-244.
- [2] 中华预防医学会, 中国疾病预防控制中心免疫规划中心. 中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(3): 197-201.
- [3] 袁孝蓉, 安富荣. 聚乙二醇化干扰素 α -2a 治疗病毒性肝炎新进展 [J]. 中国药房, 2006, 17(5): 387-389.
- [4] 陈宇航, 徐锐, 陈晨, 等. 扯根菜化学成分、药理活性及临床应用研究进展 [J]. 成都医学院学报, 2013, 8(4): 492-494.
- [5] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版) [J]. 中国病毒病杂志, 2015, 31(6): 1941-1960.
- [6] 郑筱萸. 中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-150.
- [7] Ware J E Jr, Snow K K, Kosinski M, et al. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide* [M]. Boston: New England Medical Center the Health Institute, 1993: 1-12.
- [8] 陈立章, 莫显昆. 乙型肝炎传播途径的研究现状及进展 [J]. 中国医师杂志, 2003, 5(8): 1141-1143.
- [9] 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.
- [10] 巫协宁. 抗乙肝病毒核苷类似物的不良反应及其发生机制与防治 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(5): 477-479.
- [11] 沈早卓, 周俭, 樊嘉. 聚乙二醇化干扰素 α -2a 的临床应用进展 [J]. 复旦学报: 医学版, 2005, 32(3): 374-376.
- [12] 张嫦珍. 肝苏片治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. 海峡药学, 2009, 22(4): 130.