

肝达康片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究

王文华¹, 彭期兵^{1*}, 夏平², 李航¹

1. 重庆市大足区人民医院 药学部, 重庆 402360

2. 重庆市大足区人民医院 中西医结合科, 重庆 402360

摘要: **目的** 探讨肝达康片联合阿德福韦酯胶囊治疗慢性乙型肝炎临床疗效。**方法** 选取2017年5月—2018年5月在重庆市大足区人民医院治疗的慢性乙型肝炎患者96例, 根据入院号分为对照组(48例)和治疗组(48例)。对照组口服阿德福韦酯胶囊, 10 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组基础上口服肝达康片, 3 g/次, 3次/d。入组者均治疗12周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者HBV-DNA和HBeAg转阴率、肝功能、肝纤维化、血清学指标及CLDQ和SF-36量表评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为81.25%和97.92%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者HBV-DNA、HBeAg转阴率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、四型胶原(IV-C)、III型前胶原N端肽(PC-III)、白细胞介素-17(IL-17)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-22(IL-22)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者这些指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组CLDQ量表评分、SF-36量表评分均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者CLDQ和SF-36量表评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 肝达康片联合阿德福韦酯胶囊治疗慢性乙型肝炎可有效改善患者肝功能, 降低机体炎症反应, 促进HBV-DNA和HBeAg转阴, 利于患者生活质量提高。

关键词: 肝达康片; 阿德福韦酯胶囊; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 总胆红素; 层粘连蛋白; 巨噬细胞移动抑制因子

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)09-2756-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.040

Clinical study on Gandakang Tablets combined with adefovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B

WANG Wen-hua¹, PENG Qi-bing¹, XIA Ping², LI Hang¹

1. Department of Pharmacy, the Dazu District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 402360, China

2. Department of Integrated TCM & Western Medicine, the Dazu District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gandakang Tablets combined with adefovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (96 cases) with chronic hepatitis B in the Dazu District People's Hospital of Chongqing from May 2017 to May 2018 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups based on visiting number. Patients in the control group were *po* administered with Adefovir Dipivoxil Capsules, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gandakang Tablets on the basis of the control group, 3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the negative rate of HBV-DNA and HBeAg, liver function, liver fibrosis and serological indexes, CLDQ scale and SF-36 scale scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 81.25% and 97.92% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the negative rate of HBV-DNA and HBeAg in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ALT, AST, TBIL, TBA, HA, LN, PCIII, IV-C, IL-17, MIF, TNF- α , IL-22 and TGF- β 1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CLDQ scale and SF-36 scale scores in

收稿日期: 2019-01-28

作者简介: 王文华, 副主任中药师, 主要从事临床中药学工作。E-mail: 1536206899@qq.com

*通信作者 彭期兵, 主管中药师, 主要从事临床中药学工作。E-mail: dzpengbing@163.com

two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gandakang Tablets combined with adefovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B can effectively improve the liver function, reduce inflammation, promote the negative rate of HBV-DNA and HBeAg, and improve the quality of life.

Key words: Gandakang Tablets; Adefovir Dipivoxil Capsules; chronic hepatitis B; liver fibrosis; TBIL; LN; MIF

慢性乙型肝炎是一种最为常见的一种传染病,若得不到有效控制,随着病情的演变,极可能发展为肝癌、肝衰竭,严重者导致死亡,对患者生命健康有着非常大的影响^[1]。对其治疗主要为抑制 HBV 复制,延缓肝纤维化进程、延缓疾病进展、提高患者生活质量^[2]。阿德福韦酯胶囊可同自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争,还能够整合到病毒 DNA 后引起 DNA 链延长终止,进而抑制 HBV DNA 多聚酶,从而抑制病毒复制^[3]。肝达康片具有疏肝健脾、化痰通络的功效^[4]。所以,本研究给予慢性乙型肝炎患者肝达康片和阿德福韦酯胶囊共同治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 5 月—2018 年 5 月在重庆市大足区人民医院治疗的 96 例慢性乙型肝炎患者为研究对象,均符合慢性乙型肝炎诊断标准^[5],且取得知情同意。其中男 47 例,女 49 例;年龄 28~66 岁,平均年龄 (43.54 ± 1.42) 岁;病程 1~10 年,平均病程 (3.76 ± 1.35) 年。该研究获得医院伦理委员会批准。

排除标准:(1)正在接受其他方案进行治疗者;(2)对研究药物过敏者;(3)伴有门静脉高压症者;(4)伴有严重肝肾功能不全者;(5)伴有精神疾病者;(6)妊娠及哺乳期女性;(7)其他类型肝炎者;(8)伴有恶性肿瘤及全身感染性疾病者;(9)中途退出治疗方案者;(10)伴有消化道出血者;(11)未取得知情同意者。

1.2 药物

阿德福韦酯胶囊由正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 170403;肝达康片由国药集团德众(佛山)药业有限公司生产,规格 0.3 g/片,产品批号 170408。

1.3 分组和治疗方法

根据入院号的奇偶数将入组者分为对照组(48 例)和治疗组(48 例),其中对照组中男 23 例,女 25 例;年龄 28~65 岁,平均年龄 (43.43 ± 1.36)

岁;病程 1~10 年,平均病程 (3.62 ± 1.24) 年。治疗组中男 24 例,女 24 例;年龄 28~66 岁,平均年龄 (43.67 ± 1.58) 岁;病程 1~10 年,平均病程 (3.96 ± 1.47) 年。两组患者基本资料间比较差别无统计学意义,具有可比性。

所有患者均进行常规治疗。对照组口服阿德福韦酯胶囊,10 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服肝达康片,3 g/次,3 次/d。入组者均治疗 12 周后进行疗效判断。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后有关症状显著改善,肝功能较前改善 50% 以上;有效:治疗后有关症状有所改善,肝功能较前改善 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

1.5.1 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率 采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA,阴性是 HBV-DNA < 103 copies/mL;HBeAg 含量的测定采取化学发光法,阳性的检测值 ≥ 1.0 s/co。

1.5.2 肝功能指标 采用全自动生化分析仪检测两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、总胆汁酸 (TBA) 水平,所有试剂盒均购于艾美捷科技有限公司,均严格按照说明书进行操作。

1.5.3 肝纤维化指标 层粘连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA)、四型胶原 (IV-C)、三型前胶原 N 端肽 (PC-III) 的检测采用放射免疫法。

1.5.4 血清学指标 采用 ELISA 法检测白细胞介素-17 (IL-17, 上海将来实业股份有限公司)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF, 上海晶抗生物工程股份有限公司)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α , 上海将来实业股份有限公司)、白细胞介素-22 (IL-22, 海将来实业股份有限公司)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1, 上海康朗生物科技有限公司) 水平,所有操作均按说明进行。

1.5.5 CLDQ 量表评分^[7] 此量表包括 6 个领域,29 个条目,每个领域 1~7 分,分数越低生活质量

越差。

1.5.6 SF-36 量表评分^[8] 一个 8 个维度, 36 个为题, 共 100 分, 得分越高预后越好。

1.6 不良反应观察

比较两组嗜睡, 头痛, 口渴, 食欲不振等药物相关不良反应。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 18.0, 两组肝功能指标, 血清 IL-17、MIF、TNF- α 、IL-22、TGF- β 1 水平, HA、LN、PC-III、IV-C 水平, CLDQ 评分, SF-36 评分的比较行 *t* 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 26 例, 有效 13 例, 无效 9 例, 总有效率为 81.25%; 治疗组患者显效 37 例, 有效 10 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.92%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

治疗后, 治疗组患者 HBV-DNA、HBeAg 转阴率明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组患者 ALT、AST、TBIL、TBA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者肝功能明显低于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组 HA、LN、PCIII、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 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者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 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 IL-17、MIF、TNF- α 、IL-22、TGF- β 1 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	26	13	9	81.25
治疗	48	37	10	1	97.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

Table 2 Comparison on negative rate of HBV-DNA and HBeAg between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴率/%	HBeAg 转阴率/%
对照	48	81.25	60.42
治疗	48	95.83*	83.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 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/(μ mol·L ⁻¹)	TBA/(μ mol·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	147.71 \pm 12.46	148.62 \pm 25.51	114.58 \pm 14.31	41.45 \pm 9.77
		治疗后	54.389 \pm 2.64*	62.47 \pm 6.62*	36.34 \pm 5.25*	16.52 \pm 1.24*
治疗	48	治疗前	147.65 \pm 12.48	148.59 \pm 25.47	114.53 \pm 14.27	41.42 \pm 9.74
		治疗后	40.24 \pm 2.76* [▲]	50.38 \pm 6.56* [▲]	20.25 \pm 5.16* [▲]	8.24 \pm 1.16* [▲]

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

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些血清学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 5。

2.6 两组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分比较

治疗后, 两组 CLDQ 量表、SF-36 量表评分均

显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述评分均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.7 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 4 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on liver fibrosis indexes 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/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	HA/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	48	治疗前	247.85 ± 62.51	157.51 ± 26.49	187.67 ± 42.58	165.49 ± 41.37
		治疗后	102.35 ± 15.43*	121.37 ± 20.38*	119.76 ± 18.86*	119.86 ± 14.46*
治疗	48	治疗前	247.82 ± 62.47	157.48 ± 26.45	187.64 ± 42.54	165.47 ± 41.32
		治疗后	85.26 ± 15.38* [▲]	100.54 ± 20.26* [▲]	92.38 ± 18.74* [▲]	90.12 ± 14.37* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-17/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	MIF/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TNF- α / ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-22/ ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	48	治疗前	15.65 ± 4.78	11.38 ± 6.26	26.27 ± 6.31	86.75 ± 11.58	23.41 ± 8.48
		治疗后	9.74 ± 1.23*	7.74 ± 0.42*	19.76 ± 4.35*	71.32 ± 8.26*	10.47 ± 1.36*
治疗	48	治疗前	15.68 ± 4.72	11.35 ± 6.28	26.25 ± 6.28	86.73 ± 11.52	23.37 ± 8.45
		治疗后	5.24 ± 1.15* [▲]	3.46 ± 0.37* [▲]	14.32 ± 4.24* [▲]	50.26 ± 8.13* [▲]	5.36 ± 1.23* [▲]

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

表 6 两组 CLDQ 量表评分和 SF-36 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on CLDQ scale and SF-36 scale scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CLDQ 量表评分		SF-36 量表评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	7.15 ± 0.29	21.26 ± 0.32*	66.87 ± 15.46	84.58 ± 16.63*
治疗	48	7.13 ± 0.27	27.82 ± 0.39*	66.85 ± 15.43	93.27 ± 16.76* [▲]

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

3 讨论

慢性乙型肝炎是全球流行最广的传染病, 具有高发病率、迁延难愈和以反复发作的临床特征, 病情控制不佳, 可由肝炎逐渐转变为肝纤维化、肝硬化、肝癌、肝衰竭^[1]。

阿德福韦酯胶囊在体内酶作用下转化为阿德福韦二磷酸盐, 其不仅可同自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争, 还能够整合到病毒 DNA 后引起 DNA 链延长终止, 进而抑制 HBV DNA 多聚酶, 抑制病毒复制^[3]。肝达康片是由北柴胡、茜草、白茅根、砂仁、当归、湘曲、茯苓、地龙、白术、青皮、鳖甲、枳实、白

芍、党参及甘草制成的中药制剂, 具有疏肝健脾、化痰通络的功效^[4]。

IL17、IL-22 是由 Th17 分泌的, 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, 使肝脏炎症持续存在, 促进 HBV 在患者体内复制^[9-10]。MIF 在肝炎和肿瘤的发生及发展中有着重要作用, 其水平同肝损伤有着密切关系^[10]。TNF- α 是促炎因子的一种, 是炎症反的启动因子^[11]。TGF- β 1 是一种有着多种生物活性的蛋白质多肽, 有研究指出其在血清中增高在肝纤维化的发展过程中起着关键作用^[12]。本研究中, 治疗后两组血清 IL-17、MIF、

TNF- α 、IL-22、TGF- β 1 水平均显著降低,且将低程度以治疗组最为显著,说明慢性乙型肝炎患者采用肝达康片联合阿德福韦酯胶囊治疗,可有效降低机体细胞因子水平。另外,在有效率上治疗组也高于对照组,在 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率上治疗组均优于对照组。经治疗,两组 ALT、AST、TBIL、TBA 在机体内表达的水平均呈下降趋势,但以治疗组最为显著。治疗后,两组 HA、LN、PC-III、IV-C 水平均呈现降低趋势,但治疗组下降的更加显著。同治疗前比较,治疗后两组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分均显著增高,并以治疗组升高最显著,说明慢性乙型肝炎给予肝达康片和阿德福韦酯胶囊共同治疗的效果显著。

综上所述,肝达康片和阿德福韦酯胶囊联合治疗慢性乙型肝炎可有效改善患者肝功能,降低机体炎症反应,促进 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴,利于患者生活质量提高,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 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]. 中华肝病杂志, 2005, 13(8): 626-627.
- [2] 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.
- [3] 万铁林,冯广帅. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2018, 30(17): 1-2.
- [4] 张玉喜,马晓瑞,黄雪梅,等. 肝达康片治疗肝郁脾虚证非酒精性脂肪肝的临床观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(10): 916-918.
- [5] 陆再英,种南山. 内科学 [M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 446-447.
- [6] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识 [J]. 中华肝病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
- [7] Mahmoudi H, Jafari P, Alizadeh-Naini M, et al. Validity and reliability of Persian version of chronic liver disease questionnaire (CLDQ) [J]. *Qual Life Res*, 2012, 21(8): 1479-1485.
- [8] 任晓晖,刘朝杰,李宁秀,等. 用 SF-36 量表评价慢性病患者生命质量 [J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(2): 250-253.
- [9] 张曹庚,张志峰,张红云,等. 血清 IL-35、IL-17 与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者 HBeAg 阴转的相关性 [J]. 肝脏, 2018, 23(12): 1073-1077.
- [10] 曾钢,李彩东,吴斌,等. 乙型肝炎肝硬化患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 检测的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(9): 1205-1206, 1209.
- [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.
- [12] 范永熙,万芙蓉. 血清 MMP-13 及 TGF- β 1 检测在慢性肝病中的临床价值 [J]. 检验医学, 2013, 28(9): 809-810.