

肝胆舒康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

牟 鸣¹, 白学松^{2*}

1. 达州市中心医院 药学部, 四川 达州 635000

2. 达州市中心医院 消化内科, 四川 达州 635000

摘要: **目的** 探讨肝胆舒康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床效果与安全性。**方法** 选取2015年3月—2018年3月在达州市中心医院诊治的慢性乙型肝炎患者123例, 随机分成对照组(61例)和治疗组(62例)。对照组患者口服恩替卡韦片, 1片/次, 1次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服肝胆舒康胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组患者均治疗6个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者GQOLI评分、CLDQ评分、HBV DNA转阴率、血清透明质酸(HA)、III型胶原(PC-III)和TNF- α 水平及肝功能和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为81.97%和95.16%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者GQOLI评分较治疗前显著降低($P < 0.05$), CLDQ评分较治疗前显著升高($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者GQOLI和CLDQ评分及HBV DNA转阴率均明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清HA、PC-III和TNF- α 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者HA、PC-III和TNF- α 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)较治疗前显著降低($P < 0.05$), 总蛋白(TP)水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者肝功能明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组患者不良反应发生率为13.11%, 明显高于治疗组患者的3.23%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肝胆舒康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效显著, 不但能减缓肝脏纤维化进程, 而且还能够改善患者的生活质量。

关键词: 肝胆舒康胶囊; 恩替卡韦片; 慢性乙型肝炎; 透明质酸; III型胶原; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)10-3107-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.047

Clinical study on Gandan Shukang Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

MU Ming¹, BAI Xue-song²

1. Department of Pharmacy, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, China

2. Department Digestive Internal, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of Gandan Shukang Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (123 cases) with chronic hepatitis B in Dazhou Central Hospital from March 2015 to March 2018 were randomly divided into control (61 cases) and treatment (62 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gandan Shukang Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the GQOLI scores, CLDQ scores, HBV DNA negative rate, serum levels of HA, PC-III and TNF- α , liver function, adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 81.97% and 95.16% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the GQOLI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but CLDQ scores were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the GQOLI scores, CLDQ scores, and HBV DNA negative rate in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of HA, PC-III, and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ALT and AST levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the TP levels

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 牟 鸣, 研究方向为临床药学。E-mail: 1076604963@qq.com

*通信作者 白学松, 研究方向为临床消化、肝胆及内窥镜。E-mail: 763540689@qq.com

were significantly increased ($P < 0.05$), and these serum cytokines levels in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the control group was 13.11%, which was significantly higher than 3.23% in treatment the group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gandan Shukang Capsules combined with entecavir is effective in treatment of chronic hepatitis B, which can slow the process of liver fibrosis and improve the quality of life of patients.

Key words: Gandan Shukang Capsules; Entecavir Tablets; chronic hepatitis B; HA; PC-III; ALT; AST

慢性乙型肝炎是指由乙型肝炎病毒持续感染引起的慢性肝脏炎症性疾病, 大约有 20 亿人次感染 HBV 病毒, 其中有 2.4 亿转化为慢性乙型肝炎, 且每年约有 65 万人死于慢性乙肝引起的并发症, 如肝癌、肝硬化、肝功能衰竭等, 严重影响着患者的生命安全与身心健康^[1-2]。恩替卡韦是一种新型的环戊基鸟嘌呤核苷类似物类抗乙肝病毒药物, 对乙型肝炎病毒具有选择性抑制作用, 常用于成年人慢性乙肝的治疗^[3]。肝胆舒康胶囊是中医临床上常用的中成药制剂, 具有清肝理脾、行气化痰的功效, 对急慢性肝炎、脂肪肝、肝纤维化等肝病具有较好的辅助治疗作用^[4]。本研究将肝胆舒康胶囊和恩替卡韦联合用于慢性乙型肝炎的治疗, 取得了较好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月来达州市中心医院诊治的慢性乙型肝炎患者 123 例进行临床研究, 均经过了医院伦理委员会的审查, 并签订了知情同意书, 同时所有患者入组前均符合《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]。123 例慢性乙型肝炎患者中男 67 例, 女 56 例, 年龄 31~53 岁, 平均年龄 (40.33 ± 6.32) 岁, 病程 2~9 年, 平均病程 (3.88 ± 1.12) 年。

1.2 药物

恩替卡韦片由中美上海施贵宝制药有限公司生产, 规格 0.5 mg/片, 产品批号 D141208、D151107、D170213; 肝胆舒康胶囊由河南润弘制药股份有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 20140922、20151027、20170412。

1.3 分组及治疗方案

123 例慢性乙型肝炎患者随机分成对照组 (61 例) 和治疗组 (62 例), 其中对照组男 34 例, 女 27 例, 年龄 31~52 岁, 平均年龄 (40.04 ± 6.53) 岁, 病程 2~9 年, 平均病程 (3.97 ± 1.06) 年; 治疗组男 33 例, 女 29 例, 年龄 33~53 岁, 平均年龄 (40.85 ± 6.17) 岁, 病

程 2~9 年, 平均病程 (3.51 ± 1.25) 年。两组患者一般资料如性别、年龄及病程之间相比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服恩替卡韦片, 1 片/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组的基础上口服肝胆舒康胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均按照既定治疗方案治疗 6 个月, 然后对临床指标进行评价分析。

1.4 疗效标准^[6]

完全应答: 治疗后患者的乙肝表面抗原、乙肝 e 抗原以及乙肝病毒 DNA 均转阴, 且肝酶水平均恢复正常; 部分应答: 治疗后患者的乙肝 e 抗原以及乙肝病毒 DNA 均转阴, 肝酶水平均恢复正常, 但乙肝表面抗原仍为阳性; 无应答: 治疗后患者的乙肝 e 抗原以及乙肝表面抗原均为阳性, 肝酶水平仍异常。

临床总有效率 = (完全应答 + 部分应答) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 GQOLI 评分^[7] 分别于治疗前后采用生活质量综合评定问卷对患者生活质量进行评价, 问卷共涉及 4 个维度, 分别为物质生活、社会功能、心理功能、躯体功能, 该问卷总分为 100 分, 生活质量越差的患者得分越高。

1.5.2 CLDQ 评分^[8] 治疗前后采用慢性肝病问卷对患者病情状态进行评价, 问卷包含 6 个领域, 总分 6~42 分, 分数越高表明患者生活质量越好。

1.5.3 HBV DNA 转阴率 于治疗后采用乙型肝炎病毒核酸检测试剂盒对患者的 HBV DNA 情况进行检测, 检测方法为荧光 PCR 法, 具体检测方式按照试剂盒说明书进行。

1.5.4 血清透明质酸 (HA)、PC-III 以及 TNF- α 水平 治疗前后采集患者静脉血进行检测, 检测方法为酶联免疫吸附法, 操作步骤按照所购买的检测试剂盒进行。

1.5.5 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 以及总蛋白 (TP) 水平 分别于治疗前后采用全自动生化分析仪检测患者的血清 ALT、AST 以及 TP 水平。

1.6 不良反应

对治疗期间可能出现的与肝胆舒康胶囊和恩替卡韦相关的药物不良反应进行观察统计。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包对研究数据进行录入、分析, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 用百分率表示计数资料, 计量资料之间比较采用 t 检验, 计数资料之间比较则采用卡方检验。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗后, 对照组患者完全应答者 27 例, 部分应答者 23 例, 无应答 11 例, 临床总有效率为 81.97%; 治疗组患者完全应答者 32 例, 部分应答者 27 例, 无应答 3 例, 临床总有效率为 95.16%, 两组临床有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 GQOLI 评分、CLDQ 评分和 HBV DNA 转阴率比较

治疗后, 两组患者 GQOLI 评分较治疗前显著降低, CLDQ 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患

者 GQOLI 和 CLDQ 评分及 HBV DNA 转阴率均明显好于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清 HA、PC-III 和 TNF- α 水平比较

治疗后, 两组患者血清 HA、PC-III 和 TNF- α 水平均较治疗前显著降低, 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 HA、PC-III 和 TNF- α 水平明显低于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者肝功能比较

治疗后, 两组患者血清 ALT、AST 较治疗前显著降低, TP 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者肝功能明显好于对照组, 两组患者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, 两组患者均出现了恶心、呕吐、头晕、头痛等轻微的药物不良反应, 其中对照组不良反应发生率为 13.11%, 明显高于治疗组的 3.23%, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	完全应答/例	部分应答/例	无应答/例	总有效率/%
对照	61	27	23	11	81.97
治疗	62	32	27	3	95.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 GQOLI 评分、CLDQ 评分和 HBV DNA 转阴率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on GQOLI score, CLDQ score and HBV DNA negative rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GQOLI 评分		CLDQ 评分		HBV DNA 转阴率/%
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照	61	68.05 $\pm$ 9.97	28.57 $\pm$ 4.13*	16.12 $\pm$ 1.26	31.76 $\pm$ 1.98*	77.05
治疗	62	67.89 $\pm$ 10.66	16.97 $\pm$ 2.96* [▲]	15.75 $\pm$ 1.33	40.17 $\pm$ 2.17* [▲]	91.94 [▲]

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 两组患者血清 HA、PC-III 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum HA, PC-III and TNF- α levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HA/(ng·mL ⁻¹)		PC-III/(ng·mL ⁻¹)		TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	244.16 $\pm$ 38.76	121.39 $\pm$ 15.67*	193.11 $\pm$ 28.76	117.37 $\pm$ 18.14*	56.11 $\pm$ 5.76	42.67 $\pm$ 4.52*
治疗	62	243.89 $\pm$ 39.67	89.67 $\pm$ 13.87* [▲]	192.78 $\pm$ 29.67	81.67 $\pm$ 14.94* [▲]	55.95 $\pm$ 5.87	31.56 $\pm$ 3.39* [▲]

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 两组患者肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)		TP/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	155.97±22.54	88.97±14.73*	141.07±24.11	66.79±12.73*	39.42±5.93	52.76±8.13*
治疗	62	156.89±21.34	66.49±11.24*▲	141.82±23.87	45.16±9.13*▲	38.72±6.14	69.73±9.11*▲

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 两组患者不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	头晕、头痛/例	失眠/例	肾功能异常/例	发生率/%
对照	61	3	2	2	1	13.11
治疗	62	1	1	0	0	3.23*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

慢性乙型肝炎是当今世界严重的公共卫生问题,多数患者病情呈进行性发展,可逐渐演化成肝衰竭、肝硬化,甚至肝癌等,给患者及其家庭均带来了沉重的经济负担^[9]。我国是乙肝大国,但近年来乙肝疫苗的普及,我国已从高流行国家逐渐降为中度流行国家,但该病难以彻底治愈,因此如何高效控制病情是治疗慢性乙肝的重点。目前临床上对于慢性乙型肝炎的治疗主要依靠药物进行,包括抗病毒药物、免疫调节治疗、抗炎保肝治疗以及抗纤维化治疗等,必要时还可以联合中药进行协同治疗,均取得了一定的进展^[10]。临床上对于慢性乙型肝炎治疗的首要目标就是持续抑制并清除乙肝病毒,进而延缓肝脏的纤维化,达到降低肝硬化、肝衰竭等疾病的发生。

恩替卡韦是一种口服抗病毒药物,口服后在细胞内磷酸激酶的代谢下转化成三磷酸恩替卡韦,可通过竞争与乙肝病毒上的三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷来抑制病毒的复制与转录,且对乙肝病毒具有高效的选择性,在临床上常用于乙肝的抗病毒治疗^[11]。肝胆舒康胶囊是一种具有清肝理脾、行气化痰功效的中药制剂,其主要组分包括白芍、丹参、柴胡、郁金、茵陈、鳖甲等,药理学研究表明该药不但具有保肝、活血化痰的功效,而且能够抑制肝脏纤维化进程,对各种急慢性肝炎均具有较好的辅助治疗作用^[4]。本次研究结果发现肝胆舒康胶囊与恩替卡韦联合用于慢性乙型肝炎的治疗可显著提升临床治疗

有效率,且肝胆舒康胶囊对减少恩替卡韦的不良反应发生率也有一定的作用,因此两者联用不补单具有协同增效的作用,且在降低毒副作用方面也具有一定的优势。治疗后,联合用药组 GQOLI 评分、CLDQ 评分、HBV DNA 转阴率以及肝功能指标水平均要明显优于恩替卡韦单独治疗组,说明胆舒康胶囊与恩替卡韦联合可显著改善患者病情以及肝功能状态、提升生活质量,且对乙肝病毒的复制活动均有显著的抑制作用。

HA 是一种酸性黏多糖类物质,又称作玻尿酸,人体内 HA 大约有 90%位于肝内皮细胞内,当肝脏受损或纤维化时,血清内 HA 水平可显著升高,因此常用于肝纤维化的诊断^[12]。PC-III 是一种经氨基内切肽酶作用于 III 型前胶原而生成的多肽类物质,是临床诊断肝纤维化的重要标志物^[13]。TNF-α 是一种具有杀灭肿瘤细胞作用的细胞因子,研究发现其与慢性乙型肝炎肝组织炎症活动指数有着密切的关联,因此对于慢性乙肝的病情程度有着一定的评估作用^[14]。本次研究结果发现肝胆舒康胶囊与恩替卡韦联合用于慢性乙型肝炎可显著改善患者的纤维化进程,且对肝组织炎症活动度有着显著的抑制作用,对彻底治愈慢性乙肝奠定了坚实的基础。

综上所述,肝胆舒康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效显著,能减缓肝脏纤维化进程,改善患者的生活质量,具有一定的临床价值。

参考文献

- [1] 崔富强. 中国人群乙型肝炎血清流行病学调查—乙型肝炎疫苗接种降低乙型肝炎病毒感染率 [J]. 中

- 国疫苗和免疫, 2010, 16(4): 341, 353.
- [2] 徐 静, 唐 红. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗现状与新进展 [J]. 四川医学, 2009, 30(2): 267-269.
- [3] 吴 燕. 恩替卡韦新药的药理作用及抗乙肝病毒效果分析 [J]. 医学信息, 2015, 12(5): 227.
- [4] 张 艳, 腊胜明, 戈士文, 等. 肝胆舒康胶囊的药理作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(1): 56-57.
- [5] 王贵强, 王福生, 成 军 等. 慢性乙型肝炎防治指南(015 年版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 19(3): 1-11.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.
- [7] 李凌江, 郝 伟, 杨德森, 等. 社区人群生活质量研究-III生活质量问卷(QOLI)的编制 [J]. 中国心理卫生杂志, 1995, 9(5): 227-231.
- [8] 吴创鸿, 邓启文, 纪晓抒, 等. 慢性肝病问卷在慢性乙型肝炎患者中的试用 [J]. 中国临床心理学杂志, 2003, 11(1): 60-62.
- [9] 陈 炎, 陈亚蓓, 陶 荣, 芳. 慢性乙型肝炎的研究进展 [J]. 中国医药, 2011, 6(4): 500-502.
- [10] 贾继东, 庄 辉. 中国慢性乙型肝炎治疗进展研讨会会议纪要 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 19(10): 56-58.
- [12] 徐东平, 李 进, 张玲霞. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(28): 2014-2016.
- [13] 袁金凤, 徐朝阳. 血清透明质酸对肝纤维化诊断的意义 [J]. 河北医药, 1998, 20(5): 301.
- [14] 苑同业, 刘国凤, 张立营. 血清III型前胶原测定在肝纤维化诊断中的应用 [J]. 中国疗养医学, 2014, 23(9): 830-831.
- [15] 饶日春, 郑瑞丹, 张闽峰, 等. 肿瘤坏死因子- α 与慢性乙型肝炎肝组织炎症活动指数的关系 [J]. 实用肝脏病杂志, 2000, 5(3): 159-160.