

五酯胶囊联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究

臧菊香¹, 庄红娟^{2*}, 蒋训³

1. 东部战区总医院(南京中医药大学附属八一医院) 药学科, 江苏 南京 210002

2. 溧阳市人民医院 药学科, 江苏 溧阳 213300

3. 东部战区总医院(南京中医药大学附属八一医院) 传染科, 江苏 南京 210002

摘要: **目的** 观察五酯胶囊联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2018年12月东部战区总医院收治106例患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各53例。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 300 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组治疗基础上口服五酯胶囊, 2粒/次, 3次/d。两组均连续治疗12周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-22(IL-22)、乙肝病毒基因(HBV-DNA)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是69.81%、88.68%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组ALT、AST、IL-17、IL-22、HBV-DNA均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些指标显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 五酯胶囊联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床疗效确切, 化验指标改善明显, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 五酯胶囊; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 门冬氨酸氨基转移酶; 白细胞介素-17; 白细胞介素-22; 乙肝病毒基因

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)12-3673-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.038

Clinical study on Wuzhi Capsules combined with tenofovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B

ZANG Ju-xiang¹, ZHUANG Hong-Juan², JIANG Xun³

1. Department of Pharmacy, Eastern Theater General Hospital (Affiliated 81 Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210002, China

2. Department of Pharmacy, Liyang People's Hospital, Liyang 213300, China

3. Department of Infectious, Eastern Theater General Hospital (Affiliated 81 Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210002, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Wuzhi Capsules combined with tenofovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** 106 Patients with chronic hepatitis B in Eastern Theater General Hospital from January 2018 to December 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group has 53 cases. 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 Wuzhi Capsules on the basis of the control group. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of ALT, AST, IL-17, IL-22, and HBV-DNA in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 69.81% and 88.68%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALT, AST, IL-17, IL-22, and HBV-DNA in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Wuzhi Capsules combined with tenofovir dipivoxil has significant effect in treatment of chronic hepatitis B, and the laboratory indicators improved significantly, which has a certain clinical application value.

Key words: Wuzhi Capsules; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; chronic hepatitis B; ALT; AST; IL-17; IL-22; HBV-DNA

收稿日期: 2019-07-01

作者简介: 臧菊香, 工作于东部战区总医院。E-mail: zangjux@163.com

*通信作者 庄红娟, 工作于溧阳市人民医院。

慢性乙型肝炎是临床常见的传染性疾病之一，主要是由于乙型肝炎病毒感染造成肝细胞破坏，肝功能受损，随着病毒增殖，由非活动携带逐渐发展成肝炎，再严重者发展成肝硬化甚至肝癌，可见本病危害极大，文献报道本病人发病率高，我国可以说是一个肝炎大国，因此有效及时治疗可以提高患者生存率，改善生活质量^[1]。本病临床治疗主要有抗病毒治疗、免疫调节治疗等，但由于临床疗效不满意、药物副作用多，费用昂贵等原因，上述治疗临床使用有一定局限，因此探索有效安全的治疗方案显得尤为重要^[2]。笔者采用五酯胶囊联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎，疗效满意，不良反应较少。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2018年12月东部战区总医院（南京中医药大学附属八一医院）收治106例患者。其中男性62例，女性44例，年龄25~63岁，平均年龄（51.24±8.36）岁，病程1~9年，平均病程（4.57±1.22）年。

纳入标准 全部病例均符合《传染病学》关于慢性乙型肝炎的诊断标准^[3]。乙肝表面抗原（HBsAg）为阳性持续6个月以上，乙肝病毒基因（HBV-DNA）>1 000 copies/mL；血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（>40 U/L）；所有患者自愿参加研究，并签订知情同意书。

排除标准 所选病例排除以下情形：肝肾功能不健全患者；药物过敏患者；酒精性肝炎、肝癌患者；不愿参加研究或临床资料不全者。

1.2 药物

五酯胶囊由四川禾正制药有限责任公司生产，规格11.25 mg/粒，产品批号170913；富马酸替诺福韦二吡呋酯片由Aspen Port Elizabeth (Pty) Ltd生产，规格300 mg/片，产品批号171103。

1.3 分组和治疗方法

将106例患者按照随机原则分为治疗组和对照组，每组各53例。其中对照组男32例，女21例；年龄26~63岁，平均年龄（51.33±9.18）岁；病程2~9年，平均病程（4.71±1.40）年。治疗组男30例，女23例；年龄25~62岁，平均年龄（51.13±7.81）岁；病程1~8年，平均病程（4.48±1.13）年。两组患者性别组成、年龄、病程、临床病情等情况比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片，300 mg/次，1次/d；治疗组在对照组治疗基础上口服五酯胶囊，2粒/次，3次/d。两组均连续治疗12周。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

显效：症状消失，肝脾恢复正常或回缩，无压痛及叩痛，肝功能复常，HBV-DNA、乙肝核心抗原（HbeAg）、HbsAg均转阴，以上各项指标稳定6个月以上；有效：症状明显减轻或消失，肝脾肿大稳定不变，无明显压痛及叩痛，肝功能检查恢复正常或较治疗前异常值下降50%以上，HBV-DNA、HbeAg、HbsAg有1项转阴，以上各项指标稳定3个月以上；无效：未达到上述标准者。

总有效率=（显效+有效）/总例数

1.5 观察指标

所有患者空腹10 h以上，于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血15 mL，及时分离血清，采用全自动生化分析仪检测ALT、门冬氨酸氨基转氨酶（AST）；采用荧光PCR定量，HBV基因分型芯片试剂盒测定HBV-DNA水平；采用酶联免疫吸附法检测血浆白细胞介素-17（IL-17）、白细胞介素-22（IL-22）。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者出现恶心、呕吐、头晕、过敏性皮疹及ALT增高、血肌酐增高等不良反应的例数以及发生率。

1.7 统计学方法

运用SPSS 13.0统计软件进行统计数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，选用 t 检验；计数资料采用百分率表示，使用 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21例，有效16例，无效16例，总有效率是69.81%，治疗组显效29例，有效18例，无效6例，总有效率是88.68%，两组总有效率比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后，两组ALT、AST、IL-17、IL-22、HBV-DNA均较治疗前显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗后，治疗组这些指标显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 不良反应情况

两组均无明显不良反应发生。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	21	16	16	69.81
治疗	53	29	18	6	88.68*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	IL-17/(ng·mL ⁻¹)	IL-22/(ng·L ⁻¹)	HBV-DNA/(lg U·mL ⁻¹)
对照	53	治疗前	125.48 ± 9.73	116.81 ± 11.26	80.96 ± 12.25	111.64 ± 15.37	9.68 ± 0.93
		治疗后	52.95 ± 4.33*	63.92 ± 6.96*	29.31 ± 6.24*	93.4 ± 7.82*	4.82 ± 0.66*
治疗	53	治疗前	123.53 ± 8.69	115.78 ± 10.23	81.82 ± 12.93	103.21 ± 14.53	9.72 ± 1.01
		治疗后	32.11 ± 3.29*▲	43.11 ± 4.72*▲	13.56 ± 4.68*▲	68.6 ± 8.34*▲	2.92 ± 0.53*▲

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

慢性乙型肝炎是临床常见传染性疾病的一种,有文献报道本病人群发病率较高,从全世界范围来看我国乙肝患病率较高水平,本病主要是机体感染乙肝病毒,侵入肝细胞,随着病毒不断增殖,由非活动携带发展成肝炎,甚至肝硬化、肝癌,由此不难看出本病发病率高,危害性大,已经逐步发展成世界性公共卫生难题^[5]。本病治疗主要为抗病毒治疗、免疫调节治疗等,抗病毒治疗包括核苷(酸)类似物和干扰素,上述治疗由于临床疗效不理想、药物副作用较大、价格昂贵等原因具有一定局限性,因此探索安全有效的治疗方案,可以提高患者的生活质量,改善患者预后^[6]。中医药治疗乙肝,整体观、辨证论治是其主要优势,中医认为乙肝属湿热毒邪侵害肝脏,治疗以清热解毒、疏肝理气、健脾化湿、滋养肝肾为主,近年来中医药联合抗病毒药物治疗乙肝取得不错疗效。

五酯胶囊源于五味子提取物,主要成分五味子甲素能够阻断毒物对肝细胞的破坏,增强肝酶 P450 活性,具有保肝降酶、促进肝细胞再生、免疫调节、抗肿瘤等药理活性,对慢性乙肝患者有较好疗效^[7];替诺福韦酯属于核苷(酸)类似物,其活化成分能竞争掺入病毒 DNA 链中,抑制病毒复制,对肝纤维化及失代偿肝硬化均有较好作用,且耐药发生率非常低^[8]。

IL-17、IL-22 可激活 T 细胞,促进促炎因子释放,引起相关组织损伤,慢性肝炎持续存在,乙肝

病毒复制^[9];HBV-DNA 是造成病毒反复发作、病情恶化的重要物质^[10]。乙肝病毒不断复制是慢性乙肝患者病情不断恶化的根本原因,而 HBV-DNA 则是病毒复制的本质,所以治疗乙肝最主要的就是阻断 HBV-DNA 复制,同时检验一种治疗方案有效与否的关键就是 HBV-DNA 复制情况,另一角度来看,乙肝治疗不但要阻断 HBV-DNA 复制,阻止肝细胞持续破坏,还要促进肝细胞修复,保护未破坏肝细胞,降低肝酶,因此本研究将肝酶、促炎因子及 HBV-DNA 作为主要观察指标。本研究结果显示,治疗组临床疗效较对照组更好 ($P < 0.05$);治疗组 ALT、AST、HBV-DNA、IL-17、IL-22 指标改善明显优于对照组 ($P < 0.05$);而比较两组均无不良反应发生,说明本研究所用药物能抑制乙肝病毒复制,减少病毒破坏,还能降低肝酶,减轻炎症反应损伤,促进肝功能恢复。

总之,五酯胶囊联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床疗效确切,化验指标改善明显,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(1): 3-4.
- [2] 蓝明雄, 谢仕伟. 中医药治疗慢性乙肝的研究进展 [J]. *中国中医药咨讯*, 2011, 3(20): 52-53.
- [3] 杨绍基. 传染病学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 307-308.
- [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] European Association for the study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [6] 刘自贵. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗进展 [J]. 现代临床医学, 2014(3): 233-237.
- [7] 苏明威, 王乃平, 辛华雯, 等. 五味子药理作用研究进展 [J]. 中国药师, 2009, 12(7): 960-962.
- [8] 吴文豪, 符汉光, 陈朝琴. 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 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(7): 1715-1719.
- [9] 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.
- [10] 戴小波, 唐文志. 慢性乙型肝炎患者 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 定量结果的临床意义与相关性分析 [J]. 中国输血杂志, 2015, 28(12): 1498-1502.