

护肝胶囊联合硫普罗宁治疗慢性乙型肝炎的临床研究

贾 珍¹, 沈有秀², 罗梦琳^{3*}

1. 青海省人民医院 中央运输部, 青海 西宁 810007

2. 青海省人民医院 消化科, 青海 西宁 810007

3. 青海省人民医院 检验科, 青海 西宁 810007

摘要: **目的** 探讨护肝胶囊联合硫普罗宁片治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年9月青海省人民医院收治的86例慢性乙型肝炎患者为研究对象, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组口服硫普罗宁片, 0.2 g/次, 3次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服护肝胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的肝功能指标、肝纤维化指标以及乙型肝炎E抗原(HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为76.74%、93.02%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者的肝功能指标水平均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(P-CIII)、透明质酸酶(HA)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组的肝纤维化指标水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组HBeAg、HBsAg、HBV-DNA转阴情况比较差异无统计学意义。**结论** 护肝胶囊联合硫普罗宁片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可改善患者肝功能和肝纤维化指标, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 护肝胶囊; 硫普罗宁片; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 肝纤维化; HBeAg转阴; HBsAg转阴; HBV-DNA转阴

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)12-3677-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.039

Clinical study on Hupan Capsules combined with tiopronin in treatment of chronic hepatitis B

JIA Zhen¹, SHEN You-xiu², LUO Meng-lin³

1. Central Ministry of Transport, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China

2. Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China

3. Department of Laboratory, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Hupan Capsules combined with Tiopronin Tablets in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (86 cases) with chronic hepatitis B in Qinghai Provincial People's Hospital from February 2017 to September 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tiopronin Tablets, 0.2 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Hupan Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function indexes, hepatic fibrosis indexes, negative conversion of HBeAg, HBsAg, and HBV-DNA in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.74% and 93.02%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TBIL, ALT, GGT, and AST in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LN, P-CIII, and HA in two groups were

收稿日期: 2019-07-21

作者简介: 贾 珍 (1966—), 男, 副主任药师, 本科, 研究方向为药学。E-mail: qhjiachen@163.com

*通信作者 罗梦琳 (1991—), 女, 初级检验技师, 本科, 研究方向为医学检验。E-mail: 441032697@qq.com

significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the hepatic fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference of HBeAg, HBsAg and HBV-DNA between two groups. **Conclusion** Huga Capsules combined with Tiopronin Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis B, can improve the liver function and liver fibrosis index of patients, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Huga Capsules; Tiopronin Tablets; Chronic hepatitis B; liver function; hepatic fibrosis; HBeAg negative conversion; HBsAg negative conversion; HBV-DNA negative conversion

慢性乙型肝炎是因乙型肝炎病毒引发的传染性疾病,具有较高的发病率^[1]。由于乙型肝炎病毒在慢性乙型肝炎患者体内能够长期存在,且能够不断地复制,可明显增加发生肝硬化、肝癌的风险^[2]。因此,对于慢性乙型肝炎患者应积极给予有效治疗,以改善患者预后。目前临床上对慢性乙型肝炎尚无特效治疗方法,多采用抗病毒治疗,但是在治疗过程中会对肝脏造成一定的损伤,因此还需要给予护肝治疗。硫普罗宁是临床常用的护肝药物,对慢性乙型肝炎患者在接受抗病毒治疗时造成的肝功能损伤具有改善作用,同时还能促进肝脏代谢解毒^[3]。护肝胶囊具有保肝降酶的功效,可改善慢性乙型肝炎患者临床症状^[4]。本研究选取青海省人民医院收治的 86 例慢性乙型肝炎患者为研究对象,采用护肝胶囊联合硫普罗宁片进行治疗,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 9 月青海省人民医院收治的 86 例慢性乙型肝炎患者为研究对象。其中男 57 例,女 29 例;年龄为 20~56 岁,平均年龄为 (37.98 ± 4.12) 岁;病程为 1~25 年,平均病程为 (16.19 ± 4.28) 年。

纳入标准:(1)均符合慢性乙型肝炎的诊断标准^[5];(2)近期末接受其他药物治疗;(3)自愿参与本研究,均知情同意。

排除标准:(1)伴酒精性肝病、丙型肝炎者;(2)治疗依从性差者;(3)对本研究涉及药物过敏者;(4)妊娠期或哺乳期患者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为治疗组和对照组,每组各 43 例。治疗组患者中男 27 例,女 16 例;年龄 20~54 岁,平均年龄 (36.62 ± 3.98) 岁;病程 1~25 年,平均病程 (16.93 ± 4.57) 年。对照组患者中男 30 例,女 13 例;年龄 21~56 岁,平均年龄 (37.58 ± 4.07) 岁;病程 0.5~23 年,平均病

程 (15.49 ± 3.97) 年。两组患者病程、年龄、性别对比无明显差异,具有临床可比性。

两组患者均根据病情给予常规抗病毒治疗,同时给予能量合剂、甘草酸二铵注射液、维生素等常规保肝治疗。对照组患者口服硫普罗宁片(国药集团国瑞药业有限公司生产,规格 0.1 g,产品批号 045180602),0.2 g/次,3 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服护肝胶囊(吉林华康药业股份有限公司生产,规格 0.35 g/粒,产品批号 161201),4 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

显效:患者临床症状消失或基本消失,肝脾恢复正常,肝功能恢复正常,乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴;有效:患者临床症状明显减轻,肝脾无明显压痛,肝功能较治疗前异常值降低 $> 50\%$, HBeAg、HBsAg、HBV-DNA 其中至少 1 项转阴;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能指标 采集患者治疗前后晨起空腹静脉血 5 mL,使用全自动生化分析仪检测肝功能指标,包括血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.4.2 肝纤维化指标 采用酶联免疫吸附法检测血清层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(P-CIII)、透明质酸酶(HA)水平。

1.4.3 HBeAg、HBsAg 水平 治疗后,两组患者均采用酶联免疫吸附法检测 HBeAg、HBsAg 水平,聚合酶链反应法检测 HBV-DNA 水平,并对比 HBeAg、HBsAg、HBV-DNA 阴转情况。

1.5 不良反应观察

观察两组患者不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理,计

数资料经 χ^2 检验处理, 以百分数的形式表示, 计量资料组间对比经 t 检验处理, 以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 14 例, 总有效率为 76.74%; 治疗组显效 24 例, 有效 16 例, 总有效率为 93.02%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组患者 TBIL、ALT、GGT、AST 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者的肝功能指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组患者的 LN、PC-III、HA 水平均

明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的肝纤维化指标水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 HBeAg、HBsAg、HBV-DNA 转阴情况比较

治疗后, 对照组和治疗组 HBeAg 转阴率分别为 41.86%、44.19%; HBsAg 转阴率分别为 32.56%、37.21%; HBV-DNA 转阴率分别为 51.16%、55.81%, 两组比较无明显差异, 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生皮疹 2 例, 发热 1 例, 头痛 1 例, 恶心 4 例, 不良反应发生率为 18.60%; 治疗组发生皮疹 1 例, 发热 2 例, 头痛 2 例, 恶心 2 例, 不良反应发生率为 16.28%。两组患者不良反应发生率比较无明显差异。

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	43	19	14	10	76.74
治疗	43	24	16	3	93.02*

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 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	TBIL/($\mu\text{mol L}^{-1}$)	ALT/(U L^{-1})	GGT/(U L^{-1})	AST/(U L^{-1})
对照	治疗前	125.29 \pm 21.33	133.43 \pm 35.41	151.29 \pm 40.54	124.09 \pm 29.47
	治疗后	54.29 \pm 10.18*	101.73 \pm 20.14*	123.49 \pm 43.56*	104.19 \pm 20.43*
治疗	治疗前	123.19 \pm 32.42	134.19 \pm 37.28	154.20 \pm 39.18	121.98 \pm 30.42
	治疗后	33.29 \pm 9.18* [▲]	75.19 \pm 22.42* [▲]	99.98 \pm 24.15* [▲]	84.29 \pm 18.42* [▲]

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 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparison on hepatic fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	LN/($\mu\text{g L}^{-1}$)	P-CIII/($\mu\text{g L}^{-1}$)	HA/($\mu\text{g L}^{-1}$)
对照	治疗前	184.50 \pm 28.03	194.23 \pm 30.95	340.85 \pm 56.27
	治疗后	132.71 \pm 20.47*	154.08 \pm 24.13*	163.26 \pm 36.39*
治疗	治疗前	189.47 \pm 27.62	196.59 \pm 31.60	342.94 \pm 58.12
	治疗后	102.63 \pm 18.51* [▲]	132.14 \pm 20.78* [▲]	129.17 \pm 30.46* [▲]

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 HBeAg、HBsAg、HBV-DNA 转阴情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)Table 4 Comparison on negative conversion of HBeAg, HBsAg and HBV-DNA between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	HBeAg		HBsAg		HBV-DNA	
	n/例	转阴率/%	n/例	转阴率/%	n/例	转阴率/%
对照	18	41.86	14	32.56	22	51.16
治疗	19	44.19	16	37.21	24	55.81

3 讨论

慢性乙型肝炎是临床常见的病毒性感染，是传染性疾病，如果患者得不到及时有效的治疗，极易发展为肝硬化、肝炎，严重者甚至发展为肝癌^[7]。目前临床上治疗慢性乙型肝炎的原则是最大程度地控制乙型病毒在体内的复制，降低肝细胞炎性坏死和肝纤维的发生率，减轻肝脏组织的炎症反应，提高患者的生存质量，使患者生存期延长^[8]。硫普罗宁是一种有效的代谢解毒剂和肝功能改善剂，在临床上被应用于治疗因各种原因所引发的肝损伤，是一种能够改善肝功能、退黄、降低转氨酶的药物^[9]。硫普罗宁同时是一种很好的抗氧化剂，能够对机体过氧化物的产生发挥抑制作用，维持肝细胞的代谢，促进肝细胞的再生^[10]。

中医认为慢性乙型感染的发病机制为邪气犯肝导致肝气不舒，阴阳气血失调、肝脾不调和，治疗的关键在于理肝气、养肝阴、培脾土等，进而达到调节阴阳气血、扶正补虚的功效^[11-12]。护肝胶囊是由五味子、柴胡、猪苓、茵陈、板蓝根、绿豆等中药制成，具有培脾疏肝的功效，同时还具有抗肝炎病毒、抗肝损伤，改善肝功能、肝脏血液循环，改善机体免疫力的功效。本研究结果显示，治疗组患者的总有效率显著高于对照组，说明在常规抗病毒治疗的基础上联用硫普罗宁片和护肝胶囊治疗慢性乙型肝炎可有效提高临床疗效，其原因主要是因为药物联合应用，药效互相补充，使治疗效果提高。两组不良反应发生率无明显差异，说明硫普罗宁片与护肝胶囊联合治疗并不会增加不良反应的发生，具有较高的安全性。

慢性乙型肝炎患者在治疗过程中均存在一定的肝功能损伤，主要表现为肝功能指标水平上升。本研究对两组患者肝功能指标分析中显示，治疗后两组患者 TBIL、ALT、GGT、AST 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)，且治疗组患者的 TBIL、ALT、GGT、AST 水平明显低于对照组，说明在硫普罗宁

片治疗的基础上联用护肝胶囊能够使肝功能得到进一步改善，其原因主要是因为硫普罗宁片与护肝胶囊均具有改善肝功能的效果，联合应用后两者发挥协同作用，对肝功能的改善作用增强。在对两组患者 HBeAg、HBsAg、HBV-DNA 转阴情况分析中显示，两组患者 HBeAg、HBsAg、HBV-DNA 转阴率无明显差异，说明在常规抗病毒治疗的基础上给予硫普罗宁片和护肝胶囊并不能改善乙肝病毒血清标志物转阴情况，对于此还需进一步深入研究。

肝细胞在多种因素刺激下可逐渐坏死，肝脏组织纤维结缔组织合成和降解的平衡发生紊乱，肝脏逐渐纤维化^[13]。肝纤维化是导致肝硬化的重要原因。LN 是基底膜重要的组成部分，在肝内主要由贮脂细胞、内皮细胞分泌，促进细胞黏附于基质，与多种基底膜成分结合，可以调节细胞的增殖和分化^[14]。PC-III 是肝纤维化的重要标志物，与肝细胞炎症反应、肝细胞坏死、肝纤维化密切相关，慢性乙肝患者血清 PC-III 的水平明显升高^[15]。HA 是一种水解透明质酸的酶，肝脏受损后 HA 的水平可明显升高，提高机体液体渗透能力，降低细胞间隙黏性^[16]。本研究结果发现，治疗后治疗组的 LN、PC-III、HA 比对照组低，结果提示护肝胶囊可进一步延缓慢性乙型肝炎患者肝纤维化进程，有助于提高临床效果。

综上所述，护肝胶囊联合硫普罗宁片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效，可改善患者肝功能和肝纤维化指标，安全性较好，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 华海清. 慢性乙型肝炎病因病机探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(4): 210-211.
- [2] 曹忆嵘, 彭利军, 欧阳阳阳, 等. 乙型肝炎病毒感染患者肝硬化发生相关临床危险因素评价 [J]. 肝脏, 2013, 18(4): 211-215.
- [3] 苏英, 高鹏, 马永虹. 硫普罗宁钠治疗慢性乙型肝炎病毒性肝炎 83 例 [J]. 临床医学, 2013, 33(1): 35-36.

- [4] 梁鑫, 武向伟, 方廖琼, 等. 护肝胶囊对乙醇诱发大鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(9): 820, 824.
- [5] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版 [J]. 中华实验与临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 101-103.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 147-150.
- [7] 郑珍川, 许夕海. 慢性乙型肝炎患者临床和肝组织病理学特点及影响肝纤维化因素分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(5): 713-716.
- [8] 胡泰洪, 唐永煌. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(6): 331-333.
- [9] 张压西, 于慧杰, 石松, 等. 茵苓清肝汤联合硫普罗宁治疗湿热兼血瘀型酒精性肝病的临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(2): 81-84.
- [10] 韦照永, 覃益, 潘丽莹. 硫普罗宁联合复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(4): 421-422.
- [11] 刘朝阳. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(6): 679-680.
- [12] 郝大林. 中西医结合方案治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 330-333.
- [13] 周萍, 王聪, 王晓琴, 等. 乙肝患者血清标志物与肝纤维化血清学指标的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(7): 1350-1352, 1293.
- [14] 张立婷, 赵荣荣, 陈红, 等. HBV-DNA 低复制慢性乙肝患者血清 HA、LN、PcIII、CIV 水平与肝纤维化病理分期相关性分析 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(17): 1783-1785.
- [15] 谢达桓, 曹阳. 慢性乙型肝炎患者血清 HA、LN、IV-C、PCIII 水平与临床分型和病理分期的关系 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2004, 10(1): 13-14.
- [16] 朱新宇, 王勤英, 王守义. 慢性乙型肝炎患者血清 HA、IV-C 的变化及影响因素的研究 [J]. 山西医科大学学报, 2001, 32(4): 306-307.