

茵芪肝复颗粒联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究

官川博, 张毅宏, 刘德强, 高维嘉

天津市北辰医院 消化科, 天津 300400

摘要:目的 探讨茵芪肝复颗粒联合阿德福韦酯胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效。方法 选取2016年4月—2019年10月天津市北辰医院收治的119例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象, 将所有患者根据随机数字表法分为对照组(59例)和治疗组(60例)。对照组口服阿德福韦酯胶囊, 10 mg/次, 1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服茵芪肝复颗粒, 18 g/次, 3次/d。两组患者疗程为6个月。观察两组临床疗效, 比较两组肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肝纤维化指标[透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)]、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率、乙肝E抗原(HBeAg)转阴率、HBeAg转换率。结果 治疗后, 治疗组的临床总有效率为91.67%, 高于对照组的74.58% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者ALT、AST、TBIL水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组肝功能指标低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者HA、LN、PC-III、IV-C水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组肝纤维化指标水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBeAg转换率均高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 茵芪肝复颗粒联合阿德福韦酯胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效显著, 可改善患者肝功能、肝纤维化指标, 提高HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBeAg转换率, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 茵芪肝复颗粒; 阿德福韦酯胶囊; 慢性乙型肝炎肝硬化; 肝功能指标; 肝纤维化指标; 乙肝E抗原转阴率

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)07-1350-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.013

Clinical study on Yinqi Ganfu Granules combined with adefovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis

GUAN Chuan-bo, ZHANG Yi-hong, LIU De-qiang, GAO Wei-jia

Department of Gastroenterology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yinqi Ganfu Granules combined with Adefovir Dipivoxil Capsules in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (119 cases) with chronic hepatitis B cirrhosis in Tianjin Beichen Hospital from April 2016 to October 2019 were randomly divided into the control group (59 cases) and treatment group (60 cases). 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 Yinqi Ganfu Granules on the basis of the control group, 18 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function indexes (ALT, TBIL, and AST), liver fibrosis indexes (HA, LN, PC-III, and IV-C), HBV-DNA negative rate, HBeAg negative rate, and HBeAg conversion rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was 91.67%, which was higher than 74.58% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the liver function indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HA, LN, PC-III, and IV-C in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the hepatic fibrosis indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HBV-DNA negative rate, HBeAg negative rate, and HBeAg conversion rate in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yinqi Ganfu Granules combined with Adefovir Dipivoxil Capsules has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis, can improve the liver function indexes and liver fibrosis indexes, improve the negative rate of HBV-DNA,

收稿日期: 2020-04-16

基金项目: 天津市科技发展指导性计划(医疗卫生)项目(TJSW2016022)

作者简介: 官川博(1977—), 男, 吉林农安人, 主治医师, 本科, 研究方向为慢性乙型肝炎。E-mail: mjqdejiexiang@163.com

HBeAg negative rate and HBeAg conversion rate, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Yinqi Ganfu Granules; Adefovir Dipivoxil Capsules; chronic hepatitis B cirrhosis; liver function index; liver fibrosis index; HBeAg negative rate

慢性乙型肝炎为临床上常见的传染性疾病之一,具有病程长、复发率高、并发症多等特点,给患者的日常生活、生命安全带来严重影响。由于慢性乙型肝炎患者肝脏长期发炎,肝细胞出现广泛性坏死,残存的肝细胞结节不断再生,形成纤维隔,继而破坏肝小叶结构形成假小叶,最终演变为肝硬化^[1]。现在临床针对慢性乙型肝炎肝硬化的治疗尚无特异性方案,多以抑制乙肝病毒复制,阻止或逆转肝脏纤维化等对症治疗为主。阿德福韦酯是临床上常用的抗乙肝病毒药物,可有效阻止乙肝病毒复制,阻止疾病进展^[2]。但阿德福韦酯阻止或逆转肝脏纤维化的效果较为一般,仍需优化治疗^[3]。茵苈肝复颗粒具有清热解毒、保肝利胆的功效,临床常用于慢性乙型病毒性肝炎等肝病的治疗^[4]。本研究选取天津市北辰医院收治的119例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象,给予茵苈肝复颗粒联合阿德福韦酯胶囊治疗,取得了较好的疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2019年10月天津市北辰医院收治的119例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象。其中男66例,女53例;年龄40~68岁,平均年龄 (54.49 ± 3.96) 岁;慢性乙型肝炎病程2~11年,平均 (6.26 ± 0.69) 年;肝硬化病程1~6年,平均 (3.53 ± 0.61) 年;体质指数 $21 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.83 \pm 0.87) \text{ kg/m}^2$ 。本研究获得医院伦理学委员会批准进行。

纳入标准:(1)诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[5];(2)经临床专科、实验室、超声检查确诊;(3)患者及其家属知情本研究且签订了知情同意书;(4)对本研究用药不存在禁忌者。

排除标准:(1)合并心肺肾等脏器功能不全者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)合并精神疾病,无法正常沟通交流者;(5)合并自身免疫系统疾病者;(6)合并酒精、胆汁淤积等引起的肝硬化者。

1.2 分组方法

将所有患者根据随机数字表法分为对照组(59

例)和治疗组(60例)。其中对照组男32例,女27例;年龄41~68岁,平均 (54.72 ± 3.85) 岁;慢性乙型肝炎病程3~9年,平均 (6.13 ± 0.76) 年;肝硬化病程1~5年,平均 (3.43 ± 0.65) 年;体质指数 $21 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.68 \pm 0.93) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组男34例,女26例;年龄40~68岁,平均年龄 (54.26 ± 4.91) 岁;慢性乙型肝炎病程2~11年,平均 (6.39 ± 0.87) 年;肝硬化病程1~6年,平均肝硬化病程 (3.62 ± 0.73) 年;体质指数 $22 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.97 \pm 0.88) \text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料对比未见统计学差异,具有临床可比性。

1.3 治疗方法

两组均给予保肝、护肝类常规治疗。对照组口服阿德福韦酯胶囊(江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂生产,规格10 mg/粒,产品批号20160329、20180123、20190514),10 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服茵苈肝复颗粒(太极集团四川南充制药有限公司生产,规格18 g/袋,产品批号20160216、20171224、20180612),18 g/次,3次/d。两组患者疗程为6个月。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

显效:患者临床症状消失,肝脾恢复正常或回缩,无叩痛或压痛,肝功能恢复正常,乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、乙肝E抗原(HBeAg)、乙肝表面抗原(HBsAg)均转阴,且以上指标均稳定6个月以上;有效:患者临床症状明显减轻或消失,肝脾维持肿大不变,无明显叩痛或压痛,肝功能指标恢复正常或较治疗前下降50%以上,HBV-DNA、HBeAg、HBsAg有1项转阴;且以上指标均稳定3个月以上;无效:未达到以上标准者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

于治疗前、治疗6个月后抽取患者清晨空腹肘静脉血4 mL,分装到2支试管。3 000 r/min离心12 min,使用普朗全自动生化分析仪检测肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST);参考上海西唐生物科技有限公司提供的试剂盒说明书,采用放射免疫法检测肝纤维化指标:透明质酸(HA)、层黏连蛋

白(LN)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)水平。

另抽取两组患者治疗6个月后的清晨空腹静脉血2 mL,进行乙肝病毒检查,记录两组患者HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBeAg转换率。

HBV-DNA转阴率=HBV-DNA转阴数/总例数

HBeAg转阴率=HBeAg转阴数/总例数

HBeAg转换率=HBeAg转换数/同期HBeAg数

1.6 不良反应观察

记录两组患者治疗期间不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0进行数据分析,计数资料以例数表示,进行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为91.67%,高于对

照组的74.58% ($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后,两组患者ALT、AST、TBIL水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$),且治疗组肝功能指标低于对照组 ($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后,两组患者HA、LN、PC-III、IV-C水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$),且治疗组肝纤维化指标水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBeAg转换率比较

治疗后,治疗组的HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBeAg转换率均高于对照组 ($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表5。

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	59	19	25	15	74.58
治疗	60	26	29	5	91.67*

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 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 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/(μmol L ⁻¹)
对照	59	治疗前	139.73 ± 13.41	98.56 ± 9.35	68.39 ± 8.41
		治疗后	72.07 ± 10.61*	73.91 ± 11.38*	34.51 ± 7.26*
治疗	60	治疗前	138.68 ± 15.47	98.12 ± 11.39	67.92 ± 9.62
		治疗后	41.39 ± 9.42* [▲]	49.68 ± 8.36* [▲]	24.57 ± 5.19* [▲]

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 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HA/(ng mL ⁻¹)	LN/(ng mL ⁻¹)	PC-III/(ng mL ⁻¹)	IV-C/(ng mL ⁻¹)
对照	59	治疗前	278.29 ± 23.47	231.13 ± 23.68	192.79 ± 25.24	164.86 ± 19.52
		治疗后	193.83 ± 18.24*	175.27 ± 19.01*	137.51 ± 26.21*	117.72 ± 21.47*
治疗	60	治疗前	277.91 ± 26.52	230.94 ± 24.25	191.85 ± 26.16	163.75 ± 21.63
		治疗后	145.32 ± 17.51* [▲]	114.02 ± 22.29* [▲]	83.36 ± 19.15* [▲]	64.31 ± 18.40* [▲]

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 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率比较

Table 4 Comparison on HBV-DNA negative rate, HBeAg negative rate, and HBeAg conversion rate between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴情况		HBeAg 转阴情况		HBeAg 转换情况	
		n/例	转阴率/%	n/例	转阴率/%	n/例	转换率/%
对照	59	29	49.15	18	30.51	20	33.90
治疗	60	44	73.33*	32	53.33*	34	56.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	寒战/例	发热/例	恶心/例	腹泻/例	发生率/%
对照	59	2	3	1	2	13.56
治疗	60	3	3	2	4	20.00

3 讨论

慢性乙型肝炎是乙型肝炎病毒引起的一种感染性疾病,是我国面临的公共卫生安全问题之一。肝脏是人体中机体代谢最为活跃的器官,参与多种物质的分解、合成、贮存和运输,同时兼具排泄、分泌、生物转化等功能。慢性乙型肝炎可导致持续的肝损害,进而引起肝硬化发生,代偿期肝硬化患者乙型肝炎病毒复制活跃,而失代偿期患者则极易发生肝性脑病、上消化道出血等严重并发症,给患者生命安全造成严重威胁^[7]。

临床上治疗慢性乙型肝炎肝硬化的首选药物是核苷类药物,以抗病毒为主要原则,阿德福韦酯是临床上治疗慢性乙型肝炎的首选药物。阿德福韦酯进入人体后可迅速转化成阿德福韦,并经宿主细胞腺苷激酶作用后再次磷酸化,通过影响 HBV-DNA 多聚酶的活性而进入合成中的病毒 DNA 链中,发挥抗病毒效果^[8]。但是近年来的研究证实,长期使用阿德福韦酯对慢性乙型肝炎肝硬化患者的肝纤维化情况控制效果一般^[9]。

肝纤维化是各种慢性肝病的常见病理过程,主要由肝脏细胞外基质的合成、降解失衡所致,是发生肝硬化、肝癌的必经过程。故在抗病毒的同时联合抗肝纤维化治疗更有利于改善患者的疗效。目前,抗肝纤维化治疗十分困难,临床多提倡中药综合治疗。茵芪肝复颗粒的主要组分为茵陈、大黄、猪苓、柴胡、黄芪、党参、当归等,在慢性乙型肝炎肝硬化的治疗中采用茵芪肝复颗粒可促进患者肝组织修复,改善肝细胞供血,调理脏腑和阴阳气血^[10]。本研究中,茵芪肝复颗粒联合阿德福韦酯治疗慢性乙

型肝炎肝硬化的疗效明显优于单用阿德福韦酯治疗者,并可提高 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率。此外,通过对比两组肝功能、肝纤维化指标发现,两组患者上述指标均有所改善,且茵芪肝复颗粒联合阿德福韦酯治疗者的改善效果更佳。这可能是因为茵芪肝复颗粒富含维生素、人体所需的多种微量元素和 20 余种氨基酸,可以促进肝细胞修复、再生,保护肝细胞、周围组织细胞,预防其受损坏死^[11]。两组治疗期间不良反应发生率比较无差异,表明茵芪肝复颗粒联合阿德福韦酯治疗安全可靠。

综上所述,茵芪肝复颗粒联合阿德福韦酯胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效显著,可改善患者肝功能、肝纤维化指标,提高 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Tang L S Y, Covert E, Wilson E, et al. Chronic Hepatitis B Infection: A Review [J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [2] 黄俊, 向德森, 付晓, 等. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯对乙肝肝硬化患者肝功能和乙肝血清标志物水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(7): 1335-1338.
- [3] Lai M C, Lian J S, Zhang W J, et al. Compare with safety and efficacy of entecavir and adefovir dipivoxil combination therapy and tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for chronic hepatitis B patient with adefovir-resistant [J]. *Math Biosci Eng*, 2020, 17(1): 627-635.
- [4] 朱幸仪, 卢妤. 茵芪肝复颗粒联合抗病毒治疗对慢

- 性乙型肝炎肝功能和脂代谢的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8): 26-28.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版) [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2015, 7(3): 1-18.
- [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: 150.
- [7] 王煜, 马娟, 张旭, 等. 慢性乙型肝炎患者 STING 表达与病毒载量及肝组织病理的相关性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(1): 82-85.
- [8] 王文华, 彭期兵, 夏平, 等. 肝达康片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2756-2760.
- [9] 刘小莹, 郑宏波, 王山军, 等. 恩替卡韦单药方案维持对初始行拉米夫定+阿德福韦酯方案治疗慢性乙型肝炎及慢性乙型肝炎后肝硬化疗效影响 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(4): 502-505.
- [10] 李杰, 徐春军, 戚团结. 当飞利肝宁胶囊联合茵陈肝复颗粒治疗慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. 北京中医药, 2013, 32(12): 931-932.
- [11] 孙波, 叶丽红, 吴婷婷, 等. 两种药物治疗乙肝肝硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(35): 2064-2070.