

扶正化瘀片联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究

李庭红¹, 付彦超¹, 杨言开^{1*}, 崔羽丰¹, 李琴英², 田野³

1. 天津市第三中心医院 消化肝病科, 天津 300170

2. 衡水市第三人民医院 肝二科, 河北 衡水 053000

3. 天津医科大学总医院 消化科, 天津 300050

摘要: **目的** 探讨扶正化瘀片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎患者的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 7 月—2020 年 1 月天津市第三中心医院收治的 240 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 120 例。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 300 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组患者治疗的基础上口服扶正化瘀片, 1.6 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组辅助性 T 细胞 17 (Th17) 细胞、调节性 T 细胞 (Treg) 细胞、Th17/Treg、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的临床总有效率 (95.83%) 高于对照组 (88.33%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 ALT、AST、TBIL 水平明显降低, ALB 水平明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 ALB 水平比对照组高, ALT、AST、TBIL 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 扶正化瘀片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片能提高慢性乙型肝炎的疗效, 改善肝功能, 降低 Th17 细胞、Treg 细胞水平。

关键词: 扶正化瘀片; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 慢性乙型肝炎; 肝功能; Th17 细胞; Treg 细胞

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1787-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.011

Clinical study on Fuzheng Huayu Tablets combined with tenofovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B

LI Ting-hong¹, FU Yan-chao¹, YANG Yan-kai¹, CUI Yu-feng¹, LI Qin-ying², TIAN Ye³

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

2. No.2 Department of Hepatology, Hengshui Third People's Hospital, Hengshui 053000, China

3. Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300050, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Fuzheng Huayu Tablets combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (240 cases) with chronic hepatitis B in Tianjin Third Central Hospital from June 2018 to January 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 120 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 Fuzheng Huayu Tablets on the basis of the control group, 1.6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and Th17, Treg, Th17/Treg, the levels of ALT, AST, ALB, and TBIL in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical total effective rate of the treatment group (95.83%) was higher than that of the control group (88.33%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in two groups were significantly decreased, but the level of ALB was significantly increased ($P < 0.05$). And after treatment, the level of ALB in the treatment group was higher than that in the control group, but the levels of ALT, AST, and TBIL in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg in the treatment

收稿日期: 2020-06-19

基金项目: 天津市科技计划项目 (16JCQNJC10600/191072)

作者简介: 李庭红 (1974—), 女, 天津人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为肝脏病。E-mail: litinghong603@163.com

*通信作者 杨言开 (1962—), 女, 山东人, 副主任医师, 研究方向为肝脏病。

group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Fuzheng Huayu Tablets combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets can improve the curative effect of chronic hepatitis B, improve liver function, and reduce the level of Th17 cells and Treg cells.

Key words: Fuzheng Huayu Tablets; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; liver function; chronic hepatitis B; Th17 cell; Treg cell

慢性乙型肝炎已经是全球性的公共卫生问题,临床无明显典型症状,部分患者伴有恶心、腹胀、肝区不适、乏力等症状^[1]。慢性乙型肝炎被世界卫生组织列为一类致癌病因,严重影响患者的身心健康,给家庭、社会带来了沉重的压力^[2]。目前西医对慢性乙型肝炎以抗病毒治疗为主。替诺福韦酯是新型的核苷酸类逆转录酶抑制剂,能有效消灭乙型肝炎病毒并抑制其增殖,且本身耐药性较低^[3]。扶正化瘀片是由丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)组成,具有活血祛瘀、益精养肝的功效,用于乙型肝炎肝纤维化属瘀血阻络,肝肾有足证者^[4]。本研究选取天津市第三中心医院收治的240例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,采用扶正化瘀片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗,探讨其临床使用价值。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2018年7月—2020年1月天津市第三中心医院收治的240例慢性乙型肝炎患者作为研究对象。其中男145例,女95例;年龄18~62岁,平均年龄(37.50 ± 8.22)岁;病程3~13年,平均病程(9.38 ± 1.74)年;体质指数(24.25 ± 1.90) kg/m²。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合中国乙型肝炎防治指南的诊断标准^[5];患者依从性良好,能配合完成此研究;患者自愿签订知情同意书。

排除标准:免疫性、药物性、酒精性肝炎;甲肝、丙肝等其他类型的肝病;妊娠、哺乳、备孕期的妇女;肝癌、肝硬化失代偿期;对本研究的药物过敏者;血液系统、骨髓系统、神经系统、内分泌系统等严重病变;精神异常,酒精、药物依赖史。

1.3 分组方法

按照随机数字表法将240例患者分为对照组和治疗组,每组各120例。对照组男71例,女49例;年龄19~61岁,平均年龄(37.42 ± 8.25)岁;病程3~13年,平均病程(9.25 ± 1.71)年;体质指数(24.10 ± 1.95) kg/m²。治疗组男74例,女46例;年龄18~62岁,平均年龄(37.59 ± 8.10)岁;病程3~14年,平均病程(9.52 ± 1.80)年;体质指数

(24.37 ± 1.86) kg/m²。两组患者在性别、体质指数、病程、年龄等资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(葛兰素史克有限公司,规格300 mg/片,产品批号20180622、20190317),300 mg/次,1次/d。治疗组在对照组患者治疗的基础上口服扶正化瘀片(上海黄海制药有限责任公司,规格0.4 g/片,产品批号20180610、20190507),1.6 g/次,3次/d。两组患者连续治疗3个月。

1.5 临床疗效评价标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》中乙型肝炎的疗效标准拟定^[6]。显效:症状全部消失,肝功能指标正常;有效:症状明显减轻,肝肿大稳定,肝功能指标基本正常或异常降低超过一半;无效:上述标准均未达到。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

采集患者治疗前后的空腹时的肘正中4 mL外周静脉血,使用COBAS8000G-701全自动生化分析仪检测肝功能指标,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)水平;使用流式细胞仪测定血清中辅助性T细胞17(Th17)细胞、调节性T细胞(Treg)细胞的水平,计算Th17/Treg的比值。

1.7 不良反应观察

记录两组患者药物相关不良反应的发生情况,包括骨密度下降、肾损伤、乳酸中毒、发热等。

1.8 统计学处理

所有数据录入SPSS 24.0处理,组间的计数资料以 χ^2 检验比较,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以独立 t 检验比较组间的计量资料,以配对 t 检验比较组内数据。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者的总有效率(95.83%)高于对照组(88.33%),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,两组的 ALT、AST、TBIL 水平明显降低,ALB 水平明显升高 ($P<0.05$);治疗后治疗组的 ALB 水平比对照组高,AST、ALT、TBIL 水平低于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组 Th17 细胞、Treg 细胞比较

治疗后,两组的 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/

Treg 明显降低 ($P<0.05$);治疗后治疗组的 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 低于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

在治疗期间,对照组、治疗组患者的不良反应发生率分别为 7.50%、5.83%,两组患者的不良反应发生率无明显差异,见表 4。

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 | 120 | 69 | 37 | 14 | 88.33 |
| 治疗 | 120 | 87 | 28 | 5 | 95.83* |

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组 ALT、AST、ALB、TBIL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=120$)

Table 2 Comparison on the levels of ALT, AST, ALB, and TBIL between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=120$)

| 组别 | 观察时间 | ALT/(U·L ⁻¹) | AST/(U·L ⁻¹) | ALB/(g·L ⁻¹) | TBIL/(μmol·L ⁻¹) |
|----|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 117.50±11.68 | 110.04±9.23 | 30.95±3.20 | 70.14±7.24 |
| | 治疗后 | 78.12±9.24* | 79.15±8.10* | 34.81±4.03* | 57.32±5.69* |
| 治疗 | 治疗前 | 119.37±12.05 | 110.32±9.46 | 30.82±3.14 | 70.83±7.12 |
| | 治疗后 | 69.46±8.79*▲ | 72.50±6.17*▲ | 38.79±4.56*▲ | 51.46±4.90*▲ |

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 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=120$)

Table 3 Comparison on Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=120$)

| 组别 | 观察时间 | Th17 细胞/% | Treg 细胞/% | Th17/Treg |
|----|------|-------------|-------------|-------------|
| 对照 | 治疗前 | 3.41±1.10 | 2.29±0.53 | 1.79±0.36 |
| | 治疗后 | 2.57±0.81* | 1.75±0.40* | 1.48±0.31* |
| 治疗 | 治疗前 | 3.47±1.06 | 2.36±0.51 | 1.83±0.34 |
| | 治疗后 | 1.80±0.52*▲ | 1.40±0.32*▲ | 1.20±0.25*▲ |

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

| 组别 | n/例 | 骨密度下降/例 | 肾损伤/例 | 乳酸中毒/例 | 发热/例 | 发生率/% |
|----|-----|---------|-------|--------|------|-------|
| 对照 | 120 | 2 | 3 | 2 | 2 | 7.50 |
| 治疗 | 120 | 3 | 2 | 1 | 1 | 5.83 |

3 讨论

慢性乙型肝炎主要治疗目的为抑制 HBV 增殖,防治肝功能失代偿、肝细胞癌的发生。随着抗病毒药物的不断更新,临床在控制 HBV 感染上取得了

较大进步,降低了预后和肝癌的发生率^[7]。替诺福韦酯属于无环核苷酸类似物,自 2008 年被 FDA 认可用于抗病毒治疗以来,逐渐在临床受到广泛运用,已被推荐为一线治疗药物,具有强效的抗乙型肝炎

病毒作用,耐药性较低,且对多种抗病毒药物治疗乙型肝炎失败的患者也有治疗效果^[8]。由于慢性乙型肝炎临床尚缺乏根治的治疗手段,患者需长期进行抗病毒治疗,但部分患者服用依从性较低,甚至出现自行停药情况,患者的病情易出现反复,整体疗效欠佳。中医根据乙型肝炎的临床症状特点将其归为“肝瘟”“黄疸”“胁痛”的范畴,其根本病机为湿热毒邪侵犯肝脏,伤及肝体,导致气血失和,肾精损耗,发为此症,中医当以补肝肾为主,辅以活血化瘀、固本解毒^[9]。扶正化瘀方由丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)等组成,以疏肝化瘀、软坚散结、化瘀解毒、益气养血为治法^[10-11]。本研究结果显示,治疗组的疗效高于对照组,治疗后的ALB水平比对照组高,AST、ALT、TBIL水平低于对照组。提示扶正化瘀片联合替诺福韦酯可有效提高慢性乙型肝炎的临床疗效,改善患者的肝功能。

免疫细胞是机体抵抗乙型肝炎病毒的最主要的效应细胞,参与整个生理过程。Th17细胞是新型的辅助性T细胞,能促进白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多种炎因子和趋化因子的分泌,加剧机体组织细胞的炎性损伤^[12]。Treg细胞是调节性T细胞,能维持机体免疫耐受,通过主动调节方式抑制自身反应性T细胞的增殖和活化,调节免疫功能^[13]。慢性乙型肝炎患者机体存在Th17细胞、Treg细胞高表达,Th17/Treg的比值也在高水平,提示机体抗病毒免疫反应活跃^[14]。本研究结果发现,治疗后治疗组的Th17细胞、Treg细胞、Th17/Treg低于对照组。结果提示扶正化瘀片联合替诺福韦酯有助于降低慢性乙型肝炎患者的免疫反应活跃程度,有效调节机体免疫功能,此可能是其发挥疗效的作用机制。

综上所述,扶正化瘀片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片能提高慢性乙型肝炎的疗效,改善肝功能,降低Th17细胞、Treg细胞水平。

参考文献

- [1] 蒋健. 中医药防治慢性乙型肝炎的成绩、问题与展望[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(3): 129-131, 145.
- [2] 侯金林, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 肝脏, 2015, 20(12): 915-932.
- [3] 白萧萧, 东冰, 高红艳, 等. 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎最新研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(2): 227-231.
- [4] 董小平. 替比夫定联合扶正化瘀片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 60 例疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(9): 689-691.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 肝脏, 2019, 24(12): 1335-1356.
- [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] 朱浩翔. 慢性乙型肝炎治疗进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 479-480.
- [8] 杨丹红, 赵年丰, 潘红英, 等. 替诺福韦酯挽救治疗核苷(酸)类药物多重耐药慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(1): 75-76.
- [9] 赵勇. 从“肝肾同源”谈乙肝病毒相关性肾炎的病机和治疗[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(12): 865-866.
- [10] 马婷, 田江, 崔凤荣, 等. 扶正化瘀片联合西药治疗慢性肝炎肝硬化的临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(9): 1927-1929.
- [11] 张巍, 邵明亮, 张海丛, 等. 扶正化瘀片调节肝纤维化 miR-122 基因相关因子表达研究[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(1): 76-82.
- [12] 丁庆莉, 唐古生, 贺铮雯, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞比例和 IL-17 表达水平的临床意义[J]. 检验医学, 2014, 29(1): 15-20.
- [13] 耿霄, 张蓓, 周文超, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞比值变化的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(12): 1304-1306, 1310.
- [14] 林纲, 秦荣华, 徐啸, 等. Treg/Th17 细胞的比值在慢性乙型肝炎患者外周血的变化及意义[J]. 江苏医药, 2013, 39(17): 2025-2027.