

舒肝宁注射液联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究

孙 映¹, 陈莉萍²

1. 平煤神马医疗集团总医院 感染科, 河南 平顶山 467000

2. 河南大学第一附属医院 感染科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探讨舒肝宁注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 2 月在平煤神马医疗集团总医院就诊的 104 例慢性乙型肝炎肝硬化患者作为本研究对象, 根据随机数字表法将 104 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 52 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的基础上肌肉注射舒肝宁注射液, 10 mL/次, 1 次/d。两组均连续治疗 4 周后。观察两组患者的临床疗效, 比较两组的肝功能指标、淋巴细胞、乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴率、乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 转阴率、乙型肝炎 E 抗体 (HBeAb) 转阳率。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 96.15%, 对照组总有效率为 84.62%, 两组对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 水平显著降低, 白蛋白 (ALB) 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 ALT、AST、TBIL 水平低于对照组, ALB 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤 (NK) 细胞高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的 HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率低于对照组 ($P < 0.05$), 两组的 HBV-DNA 转阴无明显差异。**结论** 舒肝宁注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效较好, 可改善肝功能, 调节淋巴细胞的分泌。

关键词: 舒肝宁注射液; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 慢性乙型肝炎肝硬化; 肝功能; 淋巴细胞

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2020)09 - 1791 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.012

Clinical study on Shuganning Injection combined with tenofovir in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis

SUN Yi¹, CHEN Li-ping²

1. Department of Infection, Pingmei Shenma Medical Group General Hospital, Pingdingshan 467000, China

2. Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shuganning Injection combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (104 cases) with chronic hepatitis B cirrhosis in Pingmei Shenma Medical Group General Hospital from January 2019 to February 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 52 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 *iv* administered with Shuganning Injection on the basis of the control group, 10 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function indexes, lymphocyte, HBV-DNA negative rate, HBeAg negative rate, HBeAb positive rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 96.15%, and that of the control group was 84.62%, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in the two groups were significantly decreased, while the level of ALB in the two groups was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in the treatment group were lower than those in the control group, while the level of ALB was higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells in the treatment group were higher than those in the control group ($P <$

收稿日期: 2020-06-19

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201702338)

作者简介: 孙 映 (1980—), 女, 河南平顶山人, 主治医师, 本科, 研究方向为感染病学。E-mail: xchg8989@163.com

0.05)。After treatment, HBeAg negative conversion rate and HBeAb positive conversion rate in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$)。There were no significant differences in the negative conversion rate of HBV-DNA between two groups. **Conclusion** Shuganning Injection combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis, can improve liver function and regulate the secretion of lymphocytes.

Key words: Shuganning Injection; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; chronic hepatitis B cirrhosis; liver function; lymphocyte

肝硬化是慢性乙型肝炎病理进程中常见的并发症,大量的肝细胞损伤、免疫功能改变可进一步导致肝功能降低,若不及时有效控制病情发展,易进展为肝腹水或肝癌^[1]。替诺福韦是新型的核苷酸类逆转录酶抑制剂,能有效清除和消灭乙型肝炎病毒,控制慢性乙型肝炎病情发展^[2]。舒肝宁注射液由茵陈、黄芩、灵芝等经现代制药工艺精制而成,具有清热解毒、利胆消炎、退黄利湿、扶正益气、保肝护肝的功效^[3]。本研究选取在平煤神马医疗集团总医院就诊的 104 例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象,采用舒肝宁注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗,分析其临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 2 月在平煤神马医疗集团总医院就诊的 104 例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象。其中男性 66 例,女性 38 例;年龄 35~71 岁,平均年龄(46.21±7.25)岁;病程 2~17 年,平均病程(9.62±2.20)年。

纳入标准:符合《肝硬化临床诊断,中西辨证和疗效评定标准(试行方案)》中的诊断标准^[4];近 30 d 内未进行抗病毒治疗;患者遵医嘱进行规范治疗;自愿签订知情同意书。

排除标准:甲肝、丙肝等其他类型的肝脏病变;其他因素引起的肝硬化或肝纤维化;自身免疫系统、内分泌系统、血液系统病变;过敏体质;明确对替诺福韦耐药者;精神异常,不能正常交流者。

1.2 分组方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各有 52 例。对照组中男性 31 例,女性 21 例;年龄 37~70 岁,平均年龄(46.10±7.32)岁;病程 2~17 年,平均病程(9.50±2.26)年。治疗组中男性 35 例,女性 17 例;年龄 35~71 岁,平均年龄(46.28±7.19)岁;病程 2~16 年,平均病程(9.73±2.14)年。两组患者在性别、病程、年龄比较差异无统计学意义,具有临床可比性。

1.3 治疗方法

对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(成都

倍特药业股份有限公司生产,规格 300 mg/片,产品批号 20181206、20190627),300 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上肌肉注射舒肝宁注射液(贵州瑞和制药有限公司生产,规格 2 mL/支,产品批号 20181124、20190815),10 mL/次,1 次/d。两组均连续治疗 4 周后统计疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

显效:症状全部消失,肝脾肿大不变,无压痛或叩痛,腹水消失,肝功能指标恢复正常;有效:症状明显改善,肝脾肿大不变,压痛或叩痛明显减轻,腹水降低一半以上,肝功能指标改善幅度高于一半;无效:不满足上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能指标 于治疗前后采集患者空腹时的肘正中外周静脉血 4 mL,使用日立 7600-120 型全自动生化分析仪进行肝功能检测,记录丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)水平。

1.5.2 淋巴细胞 使用迈瑞公司 BriCyte E6 系列流式细胞仪测定血清中淋巴细胞水平,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK 细胞)。

1.5.3 乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴、乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)转阴、乙型肝炎 E 抗体(HBeAb)转阳情况 使用科华 ST-960 型全自动酶标仪对所有患者进行“乙肝两对半”和 HBV-DNA 定性分析,记录两组患者 HBV-DNA 转阴、HBeAg 转阴、HBeAb 转阳情况,试剂盒均由美国贝克曼公司生产。

1.6 不良反应观察

记录两组患者药物不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 23.0 处理,计数资料组间比较行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间以独立 t 检验,组内以配对 t 检验。

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为 96.15%,对

照组总有效率为 84.62%，两组对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后，两组的 ALT、AST、TBIL 水平显著降低，ALB 水平显著升高 ($P < 0.05$)；治疗后治疗组的 ALT、AST、TBIL 水平低于对照组，ALB 水平高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

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	52	28	16	8	84.62
治疗	52	32	18	2	96.15*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 ALT、AST、TBIL、ALB 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 2 Comparison on the levels of ALT, AST, TBIL, and ALB between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	409.12 ± 64.73	332.56 ± 55.04	215.97 ± 31.01	28.05 ± 4.16
	治疗后	120.64 ± 29.19*	110.87 ± 29.10*	70.86 ± 17.40*	34.12 ± 5.09*
治疗	治疗前	412.38 ± 65.09	341.29 ± 54.18	217.48 ± 30.39	27.39 ± 4.10
	治疗后	97.25 ± 21.16*▲	80.75 ± 23.30*▲	54.10 ± 15.62*▲	39.01 ± 5.23*▲

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 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 3 Comparison on CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%	NK 细胞/%
对照	治疗前	51.02 ± 6.38	32.17 ± 4.87	1.15 ± 0.23	7.91 ± 1.46
	治疗后	57.15 ± 7.90*	38.05 ± 5.21*	1.52 ± 0.30*	12.70 ± 2.30*
治疗	治疗前	50.39 ± 6.27	31.84 ± 4.51	1.13 ± 0.21	7.90 ± 1.35
	治疗后	61.83 ± 8.61*▲	44.09 ± 6.30*▲	1.84 ± 0.39*▲	16.83 ± 3.24*▲

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、HBeAb 转阳率比较

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

组别	n/例	HBV-DNA 转阴		HBeAg 转阴		HBeAb 转阳	
		n/例	转阴率/%	n/例	转阴率/%	n/例	转阳率/%
对照	52	40	76.92	17	32.69	14	26.92
治疗	52	43	82.69	27	51.92*	24	46.15*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组淋巴细胞比较

治疗后，两组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞均显著升高 ($P < 0.05$)；治疗后治疗组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞均高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率比较

治疗后，治疗组的 HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率低于对照组 ($P < 0.05$)，两组的 HBV-DNA 转阴无明显差异，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间，两组均无明显不良反应发生。

3 讨论

慢性乙型肝炎是由于感染乙型肝炎病毒引起的

消化系统病变, 若不及时有效控制病情发展, 病情反复发作, 乙型肝炎病毒持续造成持续性、弥漫性肝细胞损伤, 进而发展为肝硬化^[5]。慢性乙型肝炎肝硬化的主要病理特征为广泛肝细胞坏死、结缔组织增生、纤维隔形成、肝小叶结构改变、肝脏变硬等, 早期由于肝脏代偿功能临床无明显症状, 可逐渐发展为肝门脉高压、肝功能损伤等, 晚期可导致肝性脑病、上消化道出血、肝腹水、肝癌等。目前西医对慢性乙型肝炎肝硬化以抗病毒治疗为主, 尽可能降低机体乙型肝炎病毒的定量水平, 有助于减轻肝细胞损伤, 控制病情发展^[6]。

替诺福韦是强效、低耐药性抗病毒药物, 能直接竞争性地与天然脱氧核糖底物结合, 抑制乙型肝炎病毒聚合酶的活性, 中断病毒(DNA)的复制, 发挥强效的抗病毒作用, 从而延缓肝硬化进程^[7]。中医学将慢性乙型肝炎肝硬化归为“疫毒”“黄疸”范畴, 其主要病机为湿热阻滞中焦, 瘀血阻络, 胆液溢于肌肤, 发为此症^[8]。舒肝宁注射液是由茵陈汤化裁而来, 包括黄芩苷、栀子提取物、板蓝根提取物、茵陈提取物、灵芝提取物等, 具有清热除湿、退黄利胆、解毒消炎、扶正固本、凉血利咽、保肝护肝等功效, 适用于急慢性病毒性肝炎伴有面目俱黄、湿热黄疸、恶心呕吐、胸胁胀满等症状^[9]。本研究发现, 治疗组的疗效高于对照组, HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率低于对照组, 治疗后的 ALT、AST、TBIL 水平低于对照组, ALB 水平高于对照组。结果提示舒肝宁注射液联合替诺福韦能有效提高临床疗效, 提高病毒性应答效果, 促使肝功能指标的恢复, 有助于控制病情发展。

T 淋巴细胞是参与机体抗乙型肝炎病毒的主要效应细胞, 主导细胞毒效应, 与机体的免疫状态、病情的发展密切相关^[10]。肝硬化患者普遍存在免疫功能下降, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显低于正常人群^[11]。NK 细胞具有免疫调节和监视作用, 能分泌多种细胞因子调节机体的免疫功能, 是免疫防御的第一道防线, 随着机体乙型肝炎病毒的提高, 大量的 NK 细胞耗损, 乙型肝炎肝硬化患者的 NK 细胞明显降低^[12]。本研究中, 治疗后治疗组的 CD3⁺、

CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞高于对照组。提示舒肝宁注射液联合替诺福韦能改善患者的淋巴细胞的分泌, 有助于调节机体的免疫功能, 促进肝功能恢复, 可能是其发挥疗效的作用机制。

综上所述, 舒肝宁注射液联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效较好, 可改善肝功能, 调节淋巴细胞的分泌。

参考文献

- [1] 石志平, 吴同玉. 乙型肝炎肝硬化发病机制特点研究概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(1): 91-94.
- [2] 陈欣, 陈立冬, 李庭红. 替诺福韦酯治疗多重耐药的乙型肝炎肝硬化患者疗效初步研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(5): 681-684.
- [3] 边虹铮. 舒肝宁注射液对模型大鼠肝硬化腹水的改善作用研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(19): 1740-1741.
- [4] 张育轩. 肝硬化临床诊断, 中西辨证和疗效评定标准(试行方案) [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237-238.
- [5] 刘震, 陶夏平, 刘绍能. 慢性乙型肝炎、早期肝硬化证候特点的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 229-231.
- [6] 于乐成, 何长伦, 汪茂荣. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(4): 245-248.
- [7] 朱晓佳, 杨力. 拉米夫定、恩替卡韦和替诺福韦治疗乙型肝炎相关肝硬化的长期疗效与安全性 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 11(1): 88-94.
- [8] 刘震, 陶夏平, 刘绍能. 慢性乙型肝炎、早期肝硬化证候特点的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 229-231.
- [9] 任永会, 杨志林, 谢辉. 恩替卡韦联合舒肝宁注射液对慢性乙型肝炎患者的临床研究 [J]. 国际病毒学杂志, 2015, 22(3): 201-204.
- [10] 陈伟霞, 杨丽丽, 王磊, 等. 慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化和肝细胞癌患者 T 淋巴细胞亚群的表达差异 [J]. 肝脏, 2016, 21(9): 760-763.
- [11] 柴艳云, 李建国, 金磊. 乙型肝炎肝硬化患者外周血补体和 T 淋巴细胞计数的变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6): 724-725.
- [12] 于晓辉, 朱自江, 李晓云, 等. 乙型肝炎肝硬化患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化及临床意义 [J]. 肝脏, 2014, 19(4): 254-256.