

片仔癀胶囊联合替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究

王颜斌¹, 易爱芬¹, 李文¹, 牛卫理²

1. 安阳市第五人民医院 肝四科, 河南 安阳 455000

2. 鹤壁市传染病医院 传染病科, 河南 鹤壁 458000

摘要: **目的** 探讨片仔癀胶囊联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效。**方法** 选择2017年4月—2020年4月在安阳市第五人民医院治疗102例慢性乙型病毒性肝炎患者,根据住院序号分成对照组(51例)和治疗组(51例)。对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片,300 mg/次,1次/d;治疗组患者在对照组基础上口服片仔癀胶囊,0.6 g/次,3次/d。两组患者均经4个月治疗。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者HBV-DNA和HBeAg转阴率,肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和总胆汁酸(TBA),血清趋化因子配体-13(CXCL-13)、白细胞介素-17(IL-17)、IL-37、肺泡巨噬细胞移动抑制因子(MIF)和巨噬细胞炎症因子-1 β (MIP-1 β)水平及PSQI、CLDQ和MADRS评分。**结果** 治疗后,对照组总有效率为82.35%,显著低于治疗组的98.04% ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组HBV-DNA和HBeAg转阴率均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者肝功能指标ALT、AST、TBIL、TBA显著降低 ($P < 0.05$),且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清CXCL-13、IL-17、IL-37、MIF、MIP-1 β 水平均显著改善 ($P < 0.05$),以治疗组改善最明显 ($P < 0.05$)。治疗后,两组PSQI评分、CLDQ评分、MADRS评分均显著改善 ($P < 0.05$),以治疗组改善最明显 ($P < 0.05$)。**结论** 片仔癀胶囊联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎可促进患者肝功能恢复,促使HBV-DNA、HBeAg转阴,有利于提高患者睡眠质量,改善患者负面情绪。

关键词: 片仔癀胶囊;富马酸替诺福韦二吡呋酯片;慢性乙型病毒性肝炎;总胆红素;总胆汁酸;巨噬细胞移动抑制因子

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)04-0717-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.016

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

WANG Yan-bin¹, YI Ai-fen¹, LI Wen¹, NIU Wei-li²

1. NO.4 Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Anyang, Anyang 455000, China

2. Department of Infectious Diseases, Hebi Infectious Disease Hospital, Hebi 458000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Pianzaihuang Capsules combined with tenofovir in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (102 cases) with chronic hepatitis B in the Fifth People's Hospital of Anyang from April 2017 to April 2020 were divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups based on hospitalization serial numbers. 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 Pianzaihuang Capsules on the basis of the control group, 0.6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the negative rate of HBV-DNA and HBeAg, liver function index of ALT, AST, TBIL and TBA, the serum levels of CXCL-13, IL-17, MIF, MIP-1 β , and IL-37, and the scores of PSQI, CLDQ and MADRS in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 82.35%, which was significantly lower than that of the treatment group (98.04%) ($P < 0.05$). After treatment, the negative conversion rates of HBV-DNA and HBeAg in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the liver function indexes ALT, AST, TBIL and TBA in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CXCL-13, IL-17, IL-37, MIF and MIP-1 β were significantly improved in two groups ($P < 0.05$), and especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, PSQI score, CLDQ score, and MADRS score were

收稿日期: 2020-11-19

基金项目: 北京卫生健康公益基金-医学科学研究基金资助项目(B20097AN)

作者简介: 王颜斌,男,副主任医师,本科,主要从事中西医结合科工作。E-mail: wyb3382101@126.com

significantly improved in two groups ($P < 0.05$), and especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Pianzaihuang Capsules combined with tenofovir in treatment of chronic hepatitis B can promote the recovery of liver function, promote the negative conversion of HBV-DNA and HBeAg, which is conducive to improve sleep quality and patients' negative emotions.

Key words: Pianzaihuang Capsules; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; chronic hepatitis B; TBIL; TBA; MIF

慢性乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染所引发的传染性疾病, 是导致肝硬化、肝癌的重要因素^[1]。此外, 因其病程漫长、难以治愈, 绝大多数患者在情绪、睡眠上等有不同程度问题, 生活质量也有着不同程度的下降。目前, 临床主要是在给予抗病毒的基础上, 延缓肝硬化进程, 预防肝病变^[2]。富马酸替诺福韦二吡呋酯体内转化成二磷酸替诺福韦, 并同天然底物 5'-三磷酸脱氧腺苷竞争, 在同 DNA 整合后终止 DNA 链, 进而抑制 HBV 反转录酶的活性^[3]。片仔癀胶囊具有清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛的功效^[4]。因此, 本研究对慢性乙型病毒性肝炎患者在给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗的同时, 给予片仔癀胶囊, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2017 年 4 月—2020 年 4 月在安阳市第五人民医院治疗 102 例慢性乙型病毒性肝炎患者为研究对象, 均符合慢性乙型病毒性肝炎诊断标准^[5]。其中男 53 例, 女 49 例; 年龄 27~65 岁, 平均年龄 (41.27±1.36) 岁; 病程 1~13 年, 平均病程 (4.83±1.29) 年。

排除标准: (1) 对药物成分过敏者; (2) 运动员; (3) 肝衰竭者; (4) 伴有肝癌者; (5) 近期经过其他方案治疗者; (6) 妊娠及哺乳期女性; (7) 伴有精神疾病者; (8) 未取得知情同意者。

1.2 药物

富马酸替诺福韦二吡呋酯片由 Patheon Inc. 生产, 规格 300 mg/片, 产品批号 170314、180209、190321、200216; 片仔癀胶囊由漳州片仔癀药业股份有限公司生产, 规格 0.3 g/粒, 产品批号 170217、180324、190213、200208。

1.3 分组及治疗方法

根据住院序号分成对照组 (51 例) 和治疗组 (51 例)。其中对照组男 26 例, 女 25 例; 年龄 27~64 岁, 平均年龄 (41.13±1.24) 岁; 病程 1~13 年, 平均病程 (4.63±1.12) 年。治疗组男 27 例, 女 24 例; 年龄 27~65 岁, 平均年龄 (41.35±1.47) 岁;

病程 1~13 年, 平均病程 (4.98±1.37) 年。两组基本资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 300 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服片仔癀胶囊, 0.6 g/次, 3 次/d。两组患者均经 4 个月治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 症状、体征显著改善, 肝功能恢复 $\geq 50\%$; 有效: 症状、体征有所改善, $30\% \leq$ 肝功能恢复 $< 50\%$; 无效: 未达到上述标准。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率 采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA, HBV-DNA $< 10^3$ copies/mL 为阴性; 采用化学发光法测定 HBeAg 含量, 检测值 ≥ 1.0 s/co 时为阳性。

1.5.2 肝功能指标 采用全自动生化分析仪 (AU5800 型, 贝克曼库尔特) 测定丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、总胆汁酸 (TBA)。

1.5.3 血清学指标 采用 ELISA (DG5033A 酶标仪, 上海康缘生物公司) 法检测趋化因子配体-13 (CXCL-13)、白细胞介素-17 (IL-17)、IL-37、肺泡巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、巨噬细胞炎症因子-1 β (MIP-1 β) 水平, 试剂盒均购于上海康朗生物科技有限公司。

1.5.4 相关评分 比较两组 PSQI 评分^[7]: 包含 7 个因子, 分值范围 0~21 分, 分值越高, 睡眠质量越差; CLDQ 评分^[8]: 量表包括 6 个领域, 29 个条目, 每个领域 1~7 分, 分数越低生活质量越差; MADRS 评分^[9]: 评估所有受试者的抑郁严重程度, 其总分与抑郁障碍的严重程度一致, 总分越高, 症状越重。

1.6 不良反应观察

对药物相关的胃肠道不适、过敏等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 21.0, 两组肝功能、血清

细胞因子水平、相量表评分的比较采用 t 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率、HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价

经治疗, 对照组总有效率为 82.35%, 显著低于治疗组的 98.04%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

经治疗, 治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

经治疗, 两组 ALT、AST、TBIL、TBA 均显著

降低 ($P < 0.05$), 且治疗组肝功能指标降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

经治疗, 两组患者血清 CXCL-13、IL-17、MIF、MIP-1 β 水平均较治疗前显著降低, 而 IL-37 显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 PSQI、CLDQ 和 MADRS 评分比较

经治疗, 两组患者 PSQI 评分和 MADRS 评分显著降低, 而 CLDQ 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 PSQI、CLDQ 和 MADRS 评分明显好于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	27	15	9	82.35
治疗	51	42	8	1	98.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

Table 2 Comparison on the negative rate of HBV-DNA and HBeAg between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴率/%	HBeAg 转阴率/%
对照	51	80.39	72.55
治疗	51	96.08*	86.27*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 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/(μ mol·L ⁻¹)	TBA/(μ mol·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	136.62 \pm 23.57	145.43 \pm 21.83	107.45 \pm 12.81	40.87 \pm 9.48
		治疗后	51.76 \pm 2.56*	58.63 \pm 4.45*	35.82 \pm 3.75*	15.37 \pm 1.16*
治疗	51	治疗前	136.54 \pm 23.46	145.37 \pm 21.72	107.39 \pm 12.74	40.93 \pm 9.52
		治疗后	40.37 \pm 2.42* [▲]	47.62 \pm 4.38* [▲]	20.46 \pm 3.67* [▲]	8.56 \pm 1.07* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CXCL-13/(pg·mL ⁻¹)	MIF/(ng·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	IL-37/(pg·mL ⁻¹)	MIP-1 β /(pg·mL ⁻¹)
对照	51	治疗前	435.75 \pm 34.84	11.59 \pm 5.67	61.81 \pm 4.32	22.15 \pm 1.54	90.41 \pm 7.52
		治疗后	189.77 \pm 14.23*	7.83 \pm 0.38*	29.84 \pm 1.36*	29.31 \pm 2.07*	65.47 \pm 5.76*
治疗	51	治疗前	435.68 \pm 34.72	11.54 \pm 5.63	61.74 \pm 4.36	22.13 \pm 1.56	90.37 \pm 7.45
		治疗后	225.24 \pm 13.15* [▲]	3.34 \pm 0.25* [▲]	15.76 \pm 1.23* [▲]	35.46 \pm 2.14* [▲]	46.36 \pm 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 5 两组 PSQI、CLDQ 和 MADRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparisons on PSQI, CLDQ and MADRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PSQI 评分	MADRS 评分	CLDQ 评分
对照	51	治疗前	15.49±1.38	21.34±1.45	13.24±0.36
		治疗后	9.85±1.26*	9.78±1.24*	22.42±0.39*
治疗	51	治疗前	15.47±1.36	21.37±1.42	13.21±0.34
		治疗后	7.23±1.21*▲	7.26±1.13*▲	27.95±0.42*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

慢性乙型病毒性肝炎是一种常见的疾病, 临床以肝区疼痛、肝脾肿大、黄疸、乏力、腹胀等为主要表现, 该病可破坏机体免疫能力, 部分患者可发展为肝硬化, 甚至是肝癌, 对患者身心健康有着严重影响。

富马酸替诺福韦二吡呋酯进入机体后先水解为替诺福韦, 在经过磷酸化转化成二磷酸替诺福韦, 并同天然底物 5'-三磷酸脱氧腺苷竞争, 在同 DNA 整合后终止 DNA 链, 进而抑制 HBV 反转录酶的活性^[3]。片仔癀胶囊是由麝香、牛黄、蛇胆、三七等制成的中药制剂, 具有清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛的功效^[4]。因此, 本研究对慢性乙型病毒性肝炎患者在给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗的同时, 还给予片仔癀胶囊, 获得了满意效果。

CXCL-13 是趋化因子家族的一分子, 可同其特异性受体 CXCR-5 相结合参与到 B 细胞迁移、聚集、归巢等的调节, 在慢性乙型病毒性肝炎患者中表达远高于正常人^[10]。IL-17 能够激活 T 细胞, 促使多种炎症因子表达, 加重机体炎症反应, 促使肝脏炎症持续存在, 促进 HBV 在体内复制^[11]。IL-37 是一种新型的抗炎因子, 其能够抑制炎症因子表达, 有研究指出在肝炎患者中参与 HBeAg 血清学转换过程^[12]。MIF 可抑制巨噬细胞游走, 并促进其在肝脏内聚集, 从而加重炎症反应, 加重肝损害^[11]。MIP-1 β 具有趋化因子活性, 可促使多种炎症细胞向肝脏迁延并加重炎症反应^[13]。本研究, 经治疗, 治疗组血清 CXCL-13、IL-17、IL-37、MIF、MIP-1 β 水平明显好于对照组。说明片仔癀胶囊联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎能够有效降低机体炎症反应。此外, 经治疗, 对照组总有效率为 82.35%, 显著低于治疗组的 98.04%。经治疗, 治疗

组在 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率上均优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 ALT、AST、TBIL、TBA 等肝功能指标及 PSQI 评分、CLDQ 评分、MADRS 评分均明显好于对照组。说明片仔癀胶囊联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎效果显著。

综上所述, 片仔癀胶囊联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎不仅可促进患者肝功能恢复, 还能促使 HBV-DNA、HBeAg 转阴, 有利于患者睡眠质量、睡眠质量的提高, 改善患者负面情绪, 有着良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王贵强, 魏来, 翁心华, 等. 中华医学会第十二次全国病毒性肝炎及肝病学术会议纪要 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 2(8): 626-627.
- [2] 陈北昌. 慢性乙型肝炎治疗研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(3): 117-119.
- [3] 冼志娥. 富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎的短期疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(24): 114-115.
- [4] 黄秋妹, 许文, 沙玫, 等. 片仔癀的药理及临床研究进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29(5): 60-64.
- [5] 陆再英, 种南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-447.
- [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: 146-147.
- [7] 刘红秀, 黎东梅. 睡眠质量评估相关参数的调查分析 [J]. 广东医学, 2017, 38(2): 118-120.
- [8] Hilda M, Peyman J, Mahvash A N, et al. Validity and reliability of Persian version of chronic liver disease questionnaire (CLDQ) [J]. *Qual Life Res*, 2012, 21 (8): 1479-1485.
- [9] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 133-136.
- [10] 李延领, 周英发. 慢性乙型病毒性肝炎患者血清

- CXCL-13 与 IL-1 β 、IL-6 表达及意义 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 7(4): 372-375.
- [11] 曾 钢, 李彩东, 吴 斌, 等. 乙型肝炎肝硬化患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 检测的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(9): 1205-1206.
- [12] Li C, Ji H, Cai Y, *et al.* Serum interleukin-37 concentrations and HBeAg seroconversion in chronic HBV patients during telbivudine treatment [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(10): 612-618.
- [13] 刘 宁, 江 娜, 罗 娜, 等. RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 趋化因子在慢性肝病患者的水平 [J]. 北京医学, 2014, 36(6): 426-428.

[责任编辑 金玉洁]