

舒肝宁注射液联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究

李延玲¹, 闪海霞¹, 李金妞², 郭杰³, 夏盼盼¹, 卢瑞杰¹, 霍丽亚¹, 孙长宇^{4*}

1. 南阳市中心医院 感染肝病科, 河南 南阳 473009

2. 南阳市中医院 儿科, 河南 南阳 473000

3. 南阳医专第一附属医院 康复科, 河南 南阳 473000

4. 郑州大学第一附属医院 感染肝病科, 河南 郑州 450052

摘要: 目的 探讨舒肝宁注射液联合富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究。方法 选取2019年1月—2020年1月在南阳市中心医院治疗的112例慢性乙型病毒性肝炎患者, 随机分成对照组(56例)和治疗组(56例)。对照组患者口服富马酸丙酚替诺福韦片, 1片/次, 1次/d。治疗组患者在对照组的基础上iv舒肝宁注射液, 20 mL加入5%葡萄糖注射液300 mL, 1次/d。两组均治疗21 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肝功能指标总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和总蛋白(TP), 淋巴细胞亚群指标CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和不良反应。**结果** 治疗组临床总有效率为96.43%, 明显高于对照组的83.93% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组TBIL、ALT、AST均显著降低, 而TP升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者TBIL、ALT、AST均低于对照组, 而TP指标高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组CD83、CD86、MHC-DR、CD1a均显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组外周血树突状细胞水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高, 而CD8⁺指标降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组淋巴细胞亚群优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应总发生率为7.14%, 低于对照组的17.86%的不良反应发生率 ($P < 0.05$)。**结论** 舒肝宁注射液联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效显著, 肝功能改善明显, 并能够改善外周血树突状细胞和淋巴细胞亚群功能, 增强机体免疫能力。

关键词: 舒肝宁注射液; 富马酸丙酚替诺福韦片; 慢性乙型病毒性肝炎; 总胆红素; 冬氨酸氨基转移酶; 不良反应

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)04-0722-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.017

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

LI Yan-ling¹, SHAN Hai-xia¹, LI Jin-niu², GUO Jie³, XIA Pan-pan¹, LU Rui-jie¹, HUO Li-ya¹, SUN Chang-yu⁴

1. Department of Infectious Liver Diseases, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China

2. Department of Pediatrics, Nanyang TCM Hospital, Nanyang 473000, China

3. Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China

4. Department of Infectious Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical study of Shuganning Injection combined with tenofovir alafenamide fumarate in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (112 cases) with chronic hepatitis B in Nanyang Central Hospital from January 2019 to January 2020 were randomly divided into control (56 cases) and treatment (56 cases) groups. Patients in the control group were po administered with Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Shuganning Injection on the basis of the control group, 20 mL added into 5% glucose injection 500 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 21 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes of TBIL, ALT, AST and TP, the lymphocyte subgroup indexes of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺, the dendritic cell content in peripheral blood and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective

收稿日期: 2020-11-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020415)

作者简介: 李延玲, 女, 副主任医师, 研究方向为感染肝病。Email: wx811210@163.com

*通信作者: 孙长宇, 男, 博士, 硕士生导师, 副主任医师, 研究方向为感染肝病科。

rate of the treatment group was 96.43%, which was significantly higher than 83.93% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, TBIL, ALT and AST in both groups were significantly decreased, while TP was increased ($P < 0.05$). After treatment, TBIL, ALT and AST in the treatment group were lower than those in the control group, while TP in the treatment group was higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD83, CD86, MHC-DR and CD1A in two groups were significantly increased ($P < 0.05$); After treatment, the level of peripheral blood dendritic cells in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were increased, while CD8⁺ indexes were decreased ($P < 0.05$); After treatment, lymphocyte subsets in treatment group were superior to those in control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the treatment group was 7.14%, which was lower than 17.86% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shuganning Injection combined with tenofovir alafenamide fumarate is effective in treatment of chronic hepatitis B. The liver function is improved obviously, and the function of dendritic cells and lymphocyte subsets in peripheral blood can be improved, and the immune ability of the body can be enhanced.

Key words: Shuganning Injection; Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets; chronic viral hepatitis B; TBIL; AST; adverse reaction

慢性乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒所引起的肝部疾病,多以肝细胞感染病毒,造成组织炎症,从而发生坏死性改变,其病程超过半年以上;临床上多以疲乏、腹部不适、恶心、呕吐、消瘦、肝功能异常等症状为主要表现;该病传染性较强,传播的途径比较复杂,易引起发病率高等特点,对患者的身心健康造成较大的影响^[1]。中医学认为慢性病毒性肝炎属于“胁痛”“鼓胀”等范畴,病位在肝,是由于机体受到湿热疫毒之邪侵入,致使困乏脾胃,导致熏蒸肝胆,伤及气血,终致湿热瘀血痰闭肝脏,使病情迁延难愈,是引起疾病发生的所在^[2]。舒肝宁注射液具有清热解毒、益气扶正、利胆退黄的功效,能够对机体的免疫功能起到调节能力,其能够有效保肝护肝^[3]。丙酚替诺福韦是核苷酸逆转录酶抑制剂,减少肝炎病毒的多聚酶活性,致使病毒复制受到有效的抑制^[4]。本研究对舒肝宁注射液联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效进行研究,取得了较好的临床效果,值得临床借鉴。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月在南阳市中心医院住院治疗的 112 例慢性乙型病毒性肝炎患者为研究对象,其中男 61 例,女 51 例;年龄 21~64 岁,平均年龄 (42.31 ± 1.42) 岁。

纳入标准:(1)符合《慢性病毒性肝炎防治方案》^[5]诊断标准;(2)经实验室检测确诊为乙型病毒性肝炎者;(3)治疗研究均经过患者本人及家属同意,同时签订知情同意书。

排除标准:(1)患有心肺肝严重性疾病者;(2)药物过敏者;(3)患有血液性疾病及免疫性疾病者;

(4)妊娠期和哺乳期妇女。

1.2 药物

富马酸丙酚替诺福韦片由 Patheon Inc 公司生产,规格 25 mg/片,产品批号 201810023、201905027;舒肝宁注射液由贵州瑞和制药有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 201711030、201907018。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分成对照组(56 例)和治疗组(56 例),其中对照组患者男性 31 例,女性 25 例;年龄 21~58 岁,平均年龄 (40.16 ± 1.47) 岁;治疗组患者男性 30 例,女性 26 例;年龄 33~64 岁,平均年龄 (41.07 ± 1.15) 岁。两组一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服富马酸丙酚替诺福韦片,1 片/次,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上 iv 舒肝宁注射液,20 mL 加入 5%葡萄糖注射液 300 mL,1 次/d。两组均治疗 21 d。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:临床症状及体征基本消失,肝功能指标恢复正常范围;有效:临床症状及体征好转,肝功能指标有所改善;无效:临床症状及体征均无好转,实验室肝功能指标未见明显变化,甚至恶化。

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 抽取患者静脉血 5 mL,采用全自动生化仪进行测定慢性病毒性肝炎患者肝功能指标总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)。

1.5.2 血清外周血树突状细胞和淋巴细胞亚群 患者治疗前后清晨空腹抽取上肢静脉血液 10 mL,置入

内含有肝素抗凝剂的玻璃试管中, 并使用离心机(离心半径 9 cm, 转速 3 000 r/min) 进行离心, 分离出血清, 采用免疫荧光三色标记法测定血清外周血树突状细胞 CD83、CD86、MHC-DR、CD1a 含量。淋巴细胞亚群测定采用流式细胞仪进行辅助性 T 细胞(CD4⁺)、细胞毒性 T 细胞(CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺ 比值(CD4⁺/CD8⁺) 指标分析。

1.6 不良反应观察

对两组患者药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析处理, 计数资料采用百分比表示, 组间比较行 χ^2 检验, 两组间治疗前后比较计量数据使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率 96.43%, 显著高于对

照组的 83.93% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较

治疗后, 两组 TBIL、ALT、AST 均显著降低, 而 TP 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者 TBIL、ALT、AST 均低于对照组, 而 TP 指标高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组外周血树突状细胞水平比较

治疗后, 两组 CD83、CD86、MHC-DR、CD1a 均显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组外周血树突状细胞水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组淋巴细胞亚群指标比较

治疗后, 两组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高, 而 CD8⁺ 指标降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组淋巴细胞亚群优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者药物不良反应比较

治疗期间, 治疗组不良反应总发生率 7.14%, 显著低于对照组的 17.86% ($P < 0.05$), 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	56	23	24	9	83.93
治疗	56	43	11	2	96.43*

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	TBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TP/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	56	治疗前	78.64 $\pm$ 11.42	124.41 $\pm$ 33.16	118.62 $\pm$ 25.47	67.83 $\pm$ 6.32
		治疗后	37.56 $\pm$ 7.32*	52.62 $\pm$ 4.21*	46.47 $\pm$ 6.52*	69.44 $\pm$ 8.39*
治疗	56	治疗前	79.27 $\pm$ 10.33	125.17 $\pm$ 32.15	118.74 $\pm$ 24.86	67.92 $\pm$ 6.27
		治疗后	16.31 $\pm$ 4.37* [▲]	35.77 $\pm$ 3.68* [▲]	37.48 $\pm$ 5.49* [▲]	73.21 $\pm$ 9.33* [▲]

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 两组外周血树突状细胞含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on dendritic cell content in peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD83/%	CD86/%	MHC-DR/%	CD1a/%
对照	56	治疗前	16.76 $\pm$ 3.62	25.86 $\pm$ 4.27	39.61 $\pm$ 6.13	19.24 $\pm$ 4.18
		治疗后	28.33 $\pm$ 4.71*	37.19 $\pm$ 5.22*	49.37 $\pm$ 7.34*	31.42 $\pm$ 5.39*
治疗	56	治疗前	16.81 $\pm$ 3.77	26.03 $\pm$ 3.81	39.71 $\pm$ 5.33	19.53 $\pm$ 4.23
		治疗后	36.49 $\pm$ 5.36* [▲]	53.68 $\pm$ 6.29* [▲]	68.75 $\pm$ 8.32* [▲]	43.28 $\pm$ 6.21* [▲]

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 两组淋巴细胞亚群指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the lymphocyte subgroup indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	56	治疗前	28.41±8.49	34.38±7.64	1.21±0.46
		治疗后	37.14±9.42*	26.35±5.44*	1.65±0.53*
治疗	56	治疗前	28.53±7.95	34.41±7.48	1.24±0.51
		治疗后	46.39±10.42*▲	22.52±4.17*▲	2.15±0.63*▲

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 两组患者不良反应比较

Table 5 Comparison on the adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头痛/例	腹泻/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	56	3	2	3	2	17.86
治疗	56	1	1	1	1	7.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

慢性乙型病毒性肝炎在传染科属于一种常见的多发性疾病,因其发病原因较多,其中包含乙型肝炎病毒、病毒量的高低、免疫功能状态的差异情况等,以致肝脏结构遭到病毒长期反复的慢性破坏,导致肝功能遭到损害,在疾病不断变化发展的环境下,极易演变成严重的并发症,给患者身体造成严重影响^[6]。中医认为慢性乙型病毒性肝炎的病机是湿热疫毒内侵、邪伏血分,以致气血失调、正气亏损,疾病是人体正气与病邪相互作用引起^[7]。舒肝宁注射液是由茵陈、灵芝、栀子、黄芩、板蓝根共由 5 种中药组成,诸药具有清湿热、退黄胆、抗炎消肿的功效,可降低 ALT、AST 指标,能够抑制炎症反应,有效提高机体自身免疫的功能,对病毒的复制起到抑制作用^[8]。西医药物在治疗慢性乙型病毒性肝炎方面,能够显著降低肝炎病毒多聚酶的活性,以达到抑制病毒的作用,其中富马酸丙酚替诺福韦属于一种新型的核苷类逆转录酶抑制剂,具有较强的抗病毒的作用,对肾功能损害较小的优点^[9]。

本研究结果表明,治疗组患者在治疗后的肝功能 TBIL、ALT、AST 均低于对照组,治疗组患者治疗后的 TP 指标高于对照组。表明中西药物联合应用,对病毒引起的肝细胞损伤,具有显著提高肝细胞恢复的能力^[10]。研究结果表明,治疗组患者治疗后外周血树突状细胞 CD83、CD86、MHC-DR、CD1a 含量均高于对照组。表明在药物的疗效下,外周血树突状细胞水平均升高,可发挥摄取和抗原提呈的

能力,同时诱导 TH0 向 TH1 细胞分化,增强细胞免疫应答,并发挥抗病毒作用^[11]。研究结果表明,治疗组治疗后淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组;治疗组患者治疗后 CD8⁺ 低于对照组。表明两种药物联合治疗后具有抗炎和保护肝细胞,能够对机体免疫起到调节的能力,并对病毒的增殖起到一定的抑制作用;其中 CD4⁺ 细胞功能降低,可以直接反映出慢性乙肝患者体内 T 细胞亚群功能紊乱,机体免疫能力低下,抗病毒能力降低的作用;CD8⁺ 细胞增高可能与肝脏的持续性病理损伤相关;CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,能够反映出慢性乙型病毒性肝炎患者机体内细胞因子网络的调节功能发生紊乱^[12]。

综上所述,舒肝宁注射液联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效显著,临床症状有效缓解,肝功能改善明显,能够改善外周血树突状细胞和淋巴细胞亚群功能,增强机体免疫能力,从而起到抗病毒的作用,在临床上值得借鉴与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姚光弼. 展望慢性病毒性肝炎的治疗 [J]. 肝脏, 2002, 7(1): 62-64.
- [2] 王中甫, 王静雅. 中西医结合治疗慢性病毒性肝炎肝纤维化 63 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(2): 115-117.
- [3] 陈 强. 舒肝宁注射液治疗急性慢性病毒性肝炎的临床疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(20): 19,

- 27.
- [4] 王素娜, 连建奇, 贾战生, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的研究现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1828-1833.
- [5] 聂 广, 樊 群. 慢性病毒性肝炎 [M]. 中国医药科技出版社, 2010: 24-73.
- [6] 成 军. 慢性病毒性肝炎发病机制的分子生物学研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(2): 125-128.
- [7] 王玉忠, 郝爱芹. 中西医结合治疗慢性病毒性肝炎 151 例 [J]. 河南中医, 2005, 25(3): 56-57.
- [8] 陈明泉, 李 谦, 张琼华, 等. 舒肝宁注射液治疗急慢性病毒性肝炎的临床疗效观察 [J]. 肝脏, 2007, 12(3): 194-196.
- [9] 田文悦, 盛秋菊, 张 翀, 等. 乙型肝炎病毒感染免疫耐受期孕妇应用富马酸丙酚替诺福韦的疗效和安全性的研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(6): 32-36.
- [10] 易露茜, 王小万. 中西药治疗重型肝炎的临床疗效比较 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(7): 543-544.
- [11] 黄 茵. 树突状细胞与乙型肝炎病毒慢性感染 [J]. 杭州师范大学学报: 自然科学版, 2005, 4(3): 234-237.
- [12] 张咏平. 慢性乙型病毒性肝炎免疫功能变化 [J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(13): 110-112.

【责任编辑 金玉洁】