

肝泰舒胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

朱姣姣, 吕 君

郑州大学第一附属医院 感染性疾病科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨肝泰舒胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2018 年 6 月—2019 年 6 月在郑州大学第一附属医院治疗的 104 例慢性乙型肝炎患者的临床资料, 采用双色球随机分组法分成对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服肝泰舒胶囊, 1.6 g/次, 3 次/d; 两组患者均治疗 5 个月。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, 天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血小板 (PLT)、总胆红素 (TBIL) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平, 血清组织蛋白酶 S (CatS)、甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、基质金属蛋白酶抑制因子 2 (TIMP2) 和转化生长因子 β 1 (TGF β 1) 水平及肝组织硬度 (LSM)、纤维化-4 (FIB-4)、血小板比率指数 (APRI) 变化情况。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 82.69%, 显著低于治疗组 98.08% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 血清转换率上均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 AST、ALT、PLT、TBIL 均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低最明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 CatS、YKL-40、MIF、TIMP2、TGF- β 1 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 LSM、FIB-4、APRI 均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 肝泰舒胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎可有效改善患者肝功能, 抑制肝纤维化进程, 促进 HBV-DNA、HBeAg 转阴, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 慢性乙型肝炎; 肝泰舒胶囊; 恩替卡韦分散片; 天冬氨酸氨基转移酶; 总胆红素; 甲壳质酶蛋白 40; 肝组织硬度
中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)05-0937-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.015

Clinical study on Gantaishu Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

ZHU Jiao-jiao, LÜ Jun

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gantaishu Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** The clinical data of 104 patients with chronic hepatitis B in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2018 to June 2019 were analyzed retrospectively, and randomly divided into control and treatment groups by the double chromosome, and each group had 52 cases. Patients in the control group were administered with Entecavir Dispersible Tablets, 0.5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Gantaishu Capsules on the basis of the control group, 1.6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 5 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the negative rate of HBV-DNA and HBeAg, the levels of AST, ALT, PLT, and TBIL, the levels of serum CatS, YKL-40, MIF, TIMP2, and TGF- β 1, and the change of LSM, FIB-4 and APRI in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, total effective rate of the control group was 82.69%, which was significantly lower than 98.08% of the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the negative conversion rate of HBV-DNA and the seroconversion rate of HBeAg in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, AST, ALT, PLT and TBIL in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CatS, YKL-40, MIF, TIMP2, and TGF- β 1 were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, LSM, FIB-4, and APRI were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gantaishu Capsules combined with Entecavir Dispersible Tablets in treatment of chronic hepatitis B can effectively improve liver function, inhibit the

收稿日期: 2020-12-22

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81902470)

作者简介: 朱姣姣, 本科, 主要从事感染性疾病科工作。E-mail: zhujiaojiao615650@163.com

process of liver fibrosis and promote the negative conversion of HBV-DNA and HBeAg, which has a certain clinical application value.

Key words: Gantaishu Capsules; Entecavir Dispersible Tablets; chronic hepatitis B; AST; TBIL; YKL-40; LSM

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染所致的一种慢性肝脏疾病, 具有较高的发病率和死亡率, 可导致肝纤维化、肝硬化, 甚至肝衰竭及肝癌等病变, 是全世界共同关注的一个公共卫生问题^[1]。临床对其治疗的原则为消除 HBV 或抑制病毒复制^[2]。恩替卡韦分散片是鸟嘌呤核苷类似物, 可同 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷相互竞争来发挥抑制病毒的作用^[3]。中医辨证论在治疗该病上有着丰富的经验, 认为其发病是因肝血瘀阻、气滞血瘀和肝郁脾虚等所致, 在治疗上应给予清热活血解毒和疏肝健脾化湿^[4]。肝泰舒胶囊具有清热解毒、疏肝利胆的功效^[5]。基于上述药物作用, 本研究旨在研究恩替卡韦分散片和肝泰舒胶囊共同治疗慢性乙型肝炎的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2018 年 6 月—2019 年 6 月在郑州大学第一附属医院传染科治疗的 104 例慢性乙型肝炎患者的临床资料, 纳入者均符合慢性乙型肝炎诊断标准^[6]。其中男 63 例, 女 41 例; 年龄 25~67 岁, 平均年龄 (43.58±1.29) 岁; 病程 1~12 年, 平均病程 (5.38±1.27) 年。

排除标准: (1) 合并肝癌、肝衰竭者; (2) 妊娠者; (3) 过敏者; (4) 伴有精神障碍者; (5) 运动员; (6) 未取得知情同意者。

1.2 药物

恩替卡韦分散片由正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格 0.5 mg/片, 产品批号 180413; 肝泰舒胶囊由青海晶珠藏药高新技术产业股份有限公司生产, 规格 0.4 g/粒, 产品批号 180504。

1.3 分组及治疗方法

采用双色球随机法分成对照组和治疗组, 每组各 52 例。其中对照组男 33 例, 女 19 例; 年龄 25~67 岁, 平均年龄 (43.41±1.13) 岁; 病程 1~12 年, 平均病程 (5.24±1.09) 年。治疗组男 30 例, 女 22 例; 年龄 25~67 岁, 平均年龄 (43.72±1.45) 岁; 病程 1~12 年, 平均病程 (5.47±1.39) 年。两组患者的一般资料间比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/次, 1 次/d;

治疗组在对照组基础上口服肝泰舒胶囊, 1.6 g/次, 3 次/d; 两组患者治疗 5 个月后进行疗效对比。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效: 症状消失, 肝脾恢复正常或回缩, 无压痛及叩痛, 肝功能复常, HBV-DNA、HBeAg、HBsAg 均阴性; 有效: 症状明显减轻或消失, 肝脾肿大稳定不变, 无明显压痛及叩痛, 肝功能检查恢复正常或较前异常值下降 50% 以上, HBV-DNA、HBeAg、HBsAg 有一项阴性; 无效: 未达到上述标准。

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 采用全自动生化分析仪 (AU5800 型, 贝克曼库尔特) 测定天冬氨酸氨基转移酶 (AST), 血小板 (PLT)、总胆红素 (TBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的测定采用全自动血液分析仪检测。

1.5.2 血清学指标 采用 ELISA 法测定两组组织蛋白酶 S (CatS)、甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、基质金属蛋白酶抑制因子 2 (TIMP2)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) 水平, DG5033A 酶标仪, 上海康缘生物公司, 试剂盒均购于上海广锐生物科技有限公司。

1.5.3 肝组织硬度 (LSM)、基因 4 因子的肝纤维化指标 (FIB-4)、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数 (APRI) 所用检测设备为法国爱科森公司生产的 Fibro Scan502 瞬时弹性扫描仪, 检查前患者空腹 > 2 h, 监测区域为右腋前线与右腋中线 7~9 肋间, 连续 10 次检测, 取中位值表示 LSM; FIB-4 = (年龄 \times AST) / (PLT \times ALT 的平方根); APRI = (AST/ALT 的正常上限值 \times 100) / PLT。

1.5.4 HBV-DNA 的测定 采用 RT-PCR 法测定, 阴性标准 HBV-DNA < 103 copies \cdot mL⁻¹; HBeAg 的测定采用化学发光法, 阳性标准: 检测值 \geq 1.0 s/co。

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 CatS、YKL-40、MIF、TIMP2、TGF- $\beta 1$ 水平, LSM、FIB-4、APRI 情况的比较采用 *t* 检验, 计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清转换率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 治疗组患者总有效率为 98.08%, 显著高于对照组的 82.69%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较

经治疗, 两组患者 AST、ALT、PLT、TBIL 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

经治疗, 两组患者血清 CatS、YKL-40、MIF、TIMP2、TGF- β 1 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组下降更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 LSM、FIB-4、APRI 变化情况比较

经治疗, 两组 LSM、FIB-4、APRI 均明显下降 ($P < 0.05$), 但以治疗组更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

经治疗, 治疗组患者在 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清转换率上均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 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	52	36	7	9	82.69
治疗	52	45	6	1	98.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on related 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)	PLT/($\times 10^9$ ·L ⁻¹)
对照	52	治疗前	127.51 \pm 19.65	132.87 \pm 16.79	79.67 \pm 6.59	137.65 \pm 8.81
		治疗后	69.46 \pm 2.97*	71.59 \pm 3.78*	42.74 \pm 1.43*	125.37 \pm 4.36*
治疗	52	治疗前	127.48 \pm 19.62	132.83 \pm 16.74	79.63 \pm 6.54	137.58 \pm 8.74
		治疗后	56.72 \pm 2.84* [▲]	54.68 \pm 3.72* [▲]	34.28 \pm 1.32* [▲]	117.56 \pm 4.27* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	CatS/(pg·mL ⁻¹)	YKL-40/(ng·mL ⁻¹)	MIF/(μ g·L ⁻¹)	TIMP2/(ng·mL ⁻¹)	TGF- β 1/(ng·mL ⁻¹)
对照	52	治疗前	70.74 \pm 5.64	72.59 \pm 8.67	48.77 \pm 6.32	212.25 \pm 76.59	56.41 \pm 6.52
		治疗后	59.37 \pm 2.23*	32.83 \pm 4.38*	26.83 \pm 2.37*	159.31 \pm 12.37*	46.47 \pm 3.76*
治疗	52	治疗前	70.78 \pm 5.62	72.54 \pm 8.63	48.74 \pm 6.36	212.13 \pm 76.56	56.37 \pm 6.45
		治疗后	42.24 \pm 2.15* [▲]	24.34 \pm 4.25* [▲]	19.78 \pm 2.25* [▲]	135.46 \pm 12.14* [▲]	35.36 \pm 3.23* [▲]

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 4 两组 LSM、FIB-4、APRI 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on LSM, FIB-4 and Apri between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LSM/kPa	FIB-4	APRI
对照	52	治疗前	7.19 \pm 0.37	1.35 \pm 0.15	0.51 \pm 0.09
		治疗后	5.93 \pm 0.32*	0.95 \pm 0.11*	0.39 \pm 0.05*
治疗	52	治疗前	7.17 \pm 0.34	1.37 \pm 0.12	0.49 \pm 0.08
		治疗后	4.12 \pm 0.23* [▲]	0.62 \pm 0.07* [▲]	0.21 \pm 0.03* [▲]

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 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

Table 5 Comparison on 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	52	80.77	75.00
治疗	52	96.15*	86.54*

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

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

慢性乙型肝炎是一种常见的慢性传染病, 是因 HBV 感染所致, HBV 主要是经过特异性免疫应答而引起的炎症症状和肝细胞损伤, HBV 病毒持续性复制可进展为肝硬化, 甚至肝癌, 对患者生命健康有着严重危害。当前对其治疗主要在于消除 HBV, 或长期抑制 HBV 复制, 而核苷类抗病毒药物及干扰素等是治疗慢性乙型肝炎的常用药物。

恩替卡韦是鸟嘌呤核苷类似物, 可同 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷相互竞争来发挥抑制病毒的作用^[3]。近年来, 中医的辨证施治备受临床关注, 中药多作用机制及多靶点的优点在治疗慢性乙型肝炎上有着独到的作用。肝泰舒胶囊是由獐牙菜、木香、唐古特乌头、黄芪、山苦荬、小檗皮、节裂角茴香及甘草制成的中药制剂, 具有清热解毒、疏肝利胆的功效, 临床常用于乙型肝炎肝胆湿热证^[5]。所以, 对于慢性乙型肝炎患者, 本研究在给予恩替卡韦分散片的同时还给予服用肝泰舒胶囊, 获得了满意效果。

病毒性肝炎的发展同机体细胞因子间有着密切关系。CatS 是一种降解酶, 参与肝脏基质内胶原蛋白降解过程, 可诱导肝脏纤维化^[8]。YKL-40 的高表达可同 IGF 发挥协同作用, 进一步加重纤维细胞增殖^[9]。MIF 是一种免疫调节因子, 可促进巨噬细胞聚集和黏附, 并可诱导淋巴细胞、巨噬细胞活化, 加重机体炎症反应^[10]。TIMP 在肝脏内均有表达, 并随肝纤维化的严重程度而增加^[11]。在慢性乙型肝炎患者中, 病毒可激发 TGF- β 1 在患者血清中高表达, 进而激发 HSC 活化, 导致细胞外基质成分在肝内异常聚积, 并可促使肌纤维母细胞向成纤维细胞转变, 进一步加重肝脏纤维化^[12]。本研究中, 治疗

后, 两组血清 CatS、YKL-40、MIF、TIMP2、TGF- β 1 水平均改善, 以治疗组最显著。说明肝泰舒胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎可显著抑制肝纤维化进程。此外, 经治疗, 对照组有效率为 82.69%, 显著低于治疗组的 98.08%。经治疗, 治疗组在 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清转换率上均优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 AST、ALT、PLT、TBIL 均改善, 以治疗组最显著 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 LSM、FIB-4、APRI 均显著下降, 以治疗组最明显 ($P < 0.05$)。说明肝泰舒胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎效果显著。

综上所述, 肝泰舒胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎可有效改善患者肝功能, 改善机体 CatS、YKL-40、MIF、TIMP2、TGF- β 1 水平, 抑制肝纤维化进程, 促进 HBV-DNA、HBeAg 转阴, 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] 刘慧颖. 恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎的效果和不良反应观察 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(22): 161-163.
- [4] 李秀惠, 杨华升, 李丰衣, 等. 病毒性肝炎中医辨证标准 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 35(10): 17-24.
- [5] 李德恒, 黄 坡, 李 博, 等. 肝泰舒胶囊治疗病毒性乙型肝炎的系统评价与 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2858-2864.
- [6] 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.
- [7] 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: 143-150.
- [8] 罗 璇, 李 霞, 杜志荣, 等. 组织蛋白酶 S 在原发性胆汁性胆管炎中作用的研究 [J]. 中华医学杂志, 2019, 4(7): 505-509.
- [9] 曹 欣, 关玉娟, 陈美娟. 慢性乙型肝炎病毒感染患者血清 YKL-40 水平与肝纤维化的临床分析 [J]. 肝脏, 2016, 21(1): 57-59.
- [10] 李彩东, 杨勇卫, 田鹏飞, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者血清 MIF、IL-17 和 IL-10 水平变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(1): 71-73.
- [11] 刘玉芹. 慢性乙型肝炎患者肝脏 B 超形态学变化和 MMP-2 及 TIMP-2 水平与肝纤维化分期的探讨 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(3): 245-247.
- [12] 操伟庆, 季 榕. 慢性乙型肝炎患者血清中 IL-17A 和 TGF- β 1 水平的变化及意义 [J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(12): 1431-1435.

[责任编辑 金玉洁]