

利肝隆颗粒联合替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究

周纪妹¹, 朱姣姣², 史冀华³

1. 郑州大学第一附属医院 综合医学部, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院 感染性疾病科, 河南 郑州 450000

3. 郑州大学第一附属医院 肝胆胰与肝移植外科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨利肝隆颗粒联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎的安全性和有效性。**方法** 选取 2019 年 12 月—2020 年 9 月在郑州大学第一附属医院随访治疗的 174 例慢性乙型肝炎患者, 按照入组顺序分成对照组 (87 例) 和治疗组 (87 例)。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 0.3 g/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服利肝隆颗粒, 10 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。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丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、谷氨酸转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 和总蛋白 (TP), CLDQ 评分、症状积分、HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率和 HBV DNA 定量值。**结果** 治疗组总有效率为 89.66%, 明显高于对照组的 73.56% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ALT、AST、TBIL 值均显著下降, 而 TP 值显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CLDQ 评分明显升高, 而症状积分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组 HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率均明显低于治疗组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 HBV DNA 定量值较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组下降更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 利肝隆颗粒联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片能显著提升慢性乙型肝炎的临床效果, 改善患者的临床症状和生活质量。

关键词: 利肝隆颗粒; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 总胆红素; 症状积分

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1412-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.014

Clinical study on Liganlong Granules combined with tenofovir and dipyriddy in treatment of chronic hepatitis B

ZHOU Ji-mei¹, ZHU Jiao-jiao², SHI Ji-hua³

1. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

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

3. Department of Hepatobiliary Pancreas and Liver Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the safety and effectiveness of Liganlong Granules combined with tenofovir and dipyriddy in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (174 cases) with chronic hepatitis B in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2019 to September 2020 were divided into control (87 cases) and treatment (87 cases) groups by the order of inclusion. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir disoproxil fumarate Tablets, 0.3 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Liganlong Granules on the basis of the control group, 10 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes of ALT, AST, TBIL and TP, CLDQ scores, symptom scores, negative conversion rate of HBeAg, positive conversion rate of HBeAb and quantitative value of HBV DNA in two groups before and after treatment were compared. **Results** The total clinical effective rate of the treatment group was 89.66%, which was significantly higher than 73.56% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the values of ALT, AST and TBIL in two groups were significantly decreased, while the TP values were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CLDQ score

收稿日期: 2021-02-08

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (SBGJ2018023)

作者简介: 周纪妹, 女, 本科, 从事医院护理工作。E-mail: qqjijt@126.com

in two groups were significantly increased, while the symptom score were significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the negative conversion rate of HBeAg and the positive rate of HBeAb in the control group were significantly lower than those in the treatment group. After treatment, the quantitative value of HBV DNA in two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Liganlong Granules combined with tenofovir and dipyrindyl in treatment of chronic hepatitis B can significantly improve the clinical effect of chronic hepatitis B and improve the clinical symptoms and quality of life of patients with chronic hepatitis B.

Key words: Liganlong Granules; Tenofovir disoproxil fumarate Tablets; chronic hepatitis B; ALT; TBIL; symptom scores

慢性乙型肝炎是指患者血清学检测乙肝病毒呈阳性,同时临床有慢性肝炎表现或病程超过半年以上者。据相关资料显示,全球慢性乙型肝炎患者约有2.57亿人次,其中国内约7000万人次,其余主要集中在西太平洋和非洲地域^[1]。慢性乙型肝炎主要通过性交、血液和母婴传播,其主要临床表现包括厌食、腹胀、四肢无力、右上腹疼痛等,严重威胁着患者的身心健康和生活质量^[2]。替诺福韦酯是临床用于治疗慢性乙型肝炎的常用药物,根据其作用机制可将其称为DNA链末端终止剂,具有抑制乙型肝炎病毒增殖的作用^[3];利肝隆颗粒是一种中药冲剂,具有疏肝解郁、清热解毒的功效,临床用于慢性肝炎的辅助治疗^[4]。本研究选取郑州大学第一附属医院就诊的174例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,采用利肝隆颗粒与富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合用于慢性乙型肝炎的治疗,取得满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2019年12月—2020年9月在郑州大学第一附属医院进行定期随访治疗的174例慢性乙型肝炎患者进行研究,其中男性113例,女性61例,年龄19~61岁,平均年龄(39.13±7.31)岁,病程2~11年,平均病程(6.94±1.15)年。纳入标准:所有患者的诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中对慢性乙型肝炎的诊断^[1];患者有完整的临床就诊资料;患者均知晓并自愿参与研究。排除标准:患者为其他类型的病毒性肝炎;患者合并有肝癌、自身免疫性肝病;患者对利肝隆颗粒或富马酸替诺福韦二吡呋酯片过敏。

1.2 药物

富马酸替诺福韦二吡呋酯片由安徽贝克生物制药有限公司生产,规格0.3g/片,产品批号20191021;利肝隆颗粒由西藏藏药集团股份有限公司生产,规格10g/袋,产品批号19091301。

1.3 分组及治疗方法

174例慢性乙型肝炎患者按照入院顺序随机分成对照组(87例)和治疗组(87例)。其中对照组男58例,女29例,年龄20~61岁,平均年龄(39.88±7.08)岁,病程2~11年,平均病程(7.05±1.07)年;治疗组男性55例,女性32例,年龄19~60岁,平均年龄(38.75±7.56)岁,病程2~11年,平均病程(6.76±1.26)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片,0.3g/次,1次/d;治疗组患者则在对照组用药基础上口服利肝隆颗粒,10g/次,3次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 临床疗效评价标准

临床疗效评价标准根据参考文献自拟^[1,5]。显效:治疗后患者肝功能指标恢复正常,HBV DNA和HBeAg转阴,同时中医临床症状积分减少≥70%以上;有效:治疗后患者肝功能指标恢复正常或较治疗前下降>50%,HBV DNA或HBeAg转阴,同时中医临床症状积分减少≥30%以上;无效:未达到上述标准者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 CLDQ评分 分别于治疗实施前后采用慢性肝病问卷对患者的生活状态进行评定,该问卷一共包含6个方面,总分6~42分,分数越高则表明患者生活质量水平越高。

1.5.2 中医症状积分 分别于治疗实施前后采用《中药新药临床研究指导原则》(试行)中临床症状进行评分^[5],包括纳差、肝区疼痛、乏力等,总分0~9分,分数越高表明患者临床症状越严重。

1.5.3 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、总蛋白(TP)水平 分别于治疗实施前后采集患者晨起静脉血,离心去除血浆后采用迈瑞BS-200全自动生化分析仪对肝功

能指标 ALT、AST、TBIL、TP 进行检测。

1.5.4 HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率和 HBV DNA 定量值 分别于治疗实施前后采用罗氏化学发光法测定患者血清 HBeAg、HBeAb 水平, 采用荧光 PCR 定量测定 HBV-DNA 水平, 其中 HBeAg < 1 PEIU/mL 为阴性、HBeAb > 0.2P EIU/mL 为阳性。

1.6 不良反应观察

对所有患者治疗期间与药物相关的不良反应进行观察对比。

1.7 统计学处理

本研究数据采用 SPSS 19.0 软件处理, 其中临床疗效、HBeAg 转阴率和 HBeAb 转阳率对比采用 χ^2 检验, 而肝功能指标、CLDQ 评分、症状积分、HBV DNA 定量水平则采用 *t* 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 89.66%, 明显

高于对照组的 73.56%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较

治疗后, 两组患者 ALT、AST、TBIL 值均显著下降, 而 TP 值显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 ALT、AST、TBIL、TP 值均要明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 CLDQ 评分和症状积分比较

治疗后, 两组患者 CLDQ 评分明显升高, 而症状积分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 CLDQ 评分和症状积分均比对照组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者 HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率和 HBV DNA 定量值比较

治疗后, 对照组 HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率均要明显低于治疗组 ($P < 0.05$); 两组 HBV DNA 定量值较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组下降更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	87	35	29	23	73.56
治疗	87	48	30	9	89.66*

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	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	87	治疗前	204.34 ± 31.45	162.74 ± 25.63	35.89 ± 4.72	82.45 ± 19.17
		治疗后	91.63 ± 10.13*	82.34 ± 9.63*	50.45 ± 6.64*	53.56 ± 11.07*
治疗	87	治疗前	202.81 ± 32.78	160.84 ± 26.14	36.31 ± 4.59	81.68 ± 19.92
		治疗后	64.78 ± 8.51* [▲]	48.81 ± 6.87* [▲]	67.21 ± 7.86* [▲]	38.24 ± 6.66* [▲]

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 CLDQ 评分和症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on CLDQ score and symptom score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CLDQ 评分		症状积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	87	18.75 ± 2.67	29.93 ± 3.85*	6.49 ± 1.57	4.94 ± 1.05*
治疗	87	18.23 ± 2.86	37.59 ± 4.16* [▲]	6.27 ± 1.63	2.27 ± 0.81* [▲]

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 HBeAg 转阴率、HBeAb 转阳率和 HBV DNA 定量值比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on conversion rate of HBeAg and HBeAb, and HBV DNA quantitative value between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HBeAg 转阴		HBeAb 转阳		HBV DNA/(lgIU·mL ⁻¹)	
		n/例	转阴率/%	n/例	转阳率/%	治疗前	治疗后
对照	87	28	32.18	24	27.59	6.48±1.62	4.56±1.03*
治疗	87	47	54.02 [#]	42	48.28 [#]	6.63±1.55	2.51±0.72* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$; 与对照组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现明显的不良反应。

3 讨论

慢性乙型肝炎是乙型肝炎病毒所致的一种慢性炎症反应,乙型肝炎病毒本身并不会造成肝脏损伤,但是由此导致的免疫性炎症反应是造成肝细胞坏死主要原因,也是导致进展为肝硬化重要因素^[6]。目前临床上治疗慢性乙型肝炎的原则主要是抑制或消除乙型肝炎病毒以减轻患者肝脏炎症反应和纤维化的进展,降低肝硬化或肝癌的发病风险,进而延长患者生存时间和生活质量^[7]。

替诺福韦酯是一种前药,在体内经水解、细胞激酶磷酸化后生成具有药理活性的替诺福韦二磷酸,它抗乙型肝炎病毒的主要机制为竞争性的抑制 dATP,嵌入乙型肝炎病毒的 DNA 后可导致 DNA 复制受阻,进而导致病毒无法增殖,达到治疗慢性乙型肝炎的作用^[8-9]。利肝隆颗粒属于中药制剂,其主要组分包括甘草、五味子、板蓝根、黄芪等 8 种中药,具有清热解毒、疏肝解郁的功效,对于慢性乙型肝炎患者的肝功能指标恢复、乙肝表面抗原转阴均有显著作用^[4]。本次研究结果显示,利肝隆颗粒联合富马酸替诺福韦二吡啶酯片治疗慢性乙型肝炎临床效率显著高于富马酸替诺福韦二吡啶酯片单独治疗 (89.66% vs 73.56%),同时 HBeAg 转阴率和 HBeAb 转阳率也存在明显优势,说明利肝隆颗粒在提升慢性乙肝治疗效率、促进传染性下降和乙肝表面抗原转阴方面与富马酸替诺福韦二吡啶酯片起到了协同增效的作用。

乙型肝炎病毒可介导免疫性炎症反应,从而造成肝细胞大量坏死,因此检测肝功能指标 ALT、AST、TBIL 和 TP 有助于判断患者病情严重程度,提出针对性的治疗手段^[10-11]; HBV DNA 定量检测对于慢性乙肝的治疗有着重要意义,只有 HBV DNA 定量水平显著降低,乙型肝炎病毒复制水平降低,才有治愈疾病的希望^[12]。本研究结果显示,对

照组 HBV DNA 定量值要明显高于治疗组,说明利肝隆颗粒在降低乙型肝炎病毒复制能力方面有着一定的作用。本研究结果显示,对照组 CLDQ 评分和症状积分改善情况均不如治疗组,说明利肝隆颗粒与富马酸替诺福韦二吡啶酯片联用可显著改善患者慢性乙型肝炎患者的临床症状和生活质量。

综上所述,利肝隆颗粒联合富马酸替诺福韦二吡啶酯片能显著提升慢性乙型肝炎的临床治疗效果,改善患者的临床症状和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(6):423-446.
- [2] 严丽波,唐红.慢性乙型肝炎诊治进展和展望[J].实用医院临床杂志,2016,13(2):5-9.
- [3] 刘慧,李小青,战寒秋.治疗慢性乙型肝炎新药替诺福韦酯研究进展[J].中国药理学杂志,2012,47(18):1441-1443.
- [4] 张紫洞.阅读材料-Legalon Dragees(利肝隆糖衣丸)及其它[J].药学通报,1980,15(8):45-48.
- [5] 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.
- [6] 张政,王福生.慢性乙型肝炎免疫致病机制和免疫治疗现状[J].临床肝胆病杂志,2012,28(11):801-804.
- [7] 罗富秀,李用国.慢性乙型肝炎抗病毒治疗的现状及进展[J].临床与病理杂志,2020,40(1):166-171.
- [8] 关霞.新药替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J].医学理论与实践,2016,29(23):3195-3196.
- [9] 刘学文,朱京安.替诺福韦酯治疗慢性HBV感染临床应用专家共识[J].经济问题探索,2015,12(4):120-126.
- [10] 王功遂,何杰雄,明朗,等.慢性乙型肝炎肝功能与肝组织炎症的关系[J].现代医药卫生,2004,20(14):1323-1324.
- [11] 袁明生.肝功能指标正常慢性乙型肝炎患者的肝功能与HBV-DNA病毒载量关系研究[J].中国实验诊断学,2013,17(12):2188-2191.
- [12] 张凯军,石铭,石龙.慢性乙肝患者血清内HBV DNA含量与肝脏损害程度的研究[J].临床肝胆病杂志,2004,20(6):368.

[责任编辑 金玉洁]