

甘草酸二铵联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

王雪艳¹, 张旭东¹, 潘海洋^{2*}

1. 河南大学淮河医院 消化内科, 河南 开封 475000

2. 徐州市肿瘤医院 超声医学科, 江苏 徐州 221006

摘要:目的 探讨甘草酸二铵肠溶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 选择 2019 年 2 月—2020 年 5 月在河南大学淮河医院就诊治疗的 82 例慢性乙型肝炎患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服甘草酸二铵肠溶胶囊, 150 mg/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 比较两组的肝功能指标、肝纤维化指标和血清因子指标。结果 治疗后, 治疗组的总有效率 95.12%, 显著高于对照组的 85.37%, 组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 水平与同组治疗前数据相比均显著降低, 差异具有显著性 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 ALT、AST、TBIL 水平均明显低于对照组, 组间比较有差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者透明质酸 (HA)、黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PCIII) 水平与同组治疗前数据相比较均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 HA、LN、PCIII 水平均明显低于对照组, 组间比较有差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清丙二醛 (MDA)、白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平与同组治疗前数据相比较均明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 MDA、IL-6、hs-CRP 水平均明显低于对照组, 组间比较有差异 ($P < 0.05$)。结论 甘草酸二铵肠溶胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可改善肝功能, 抑制肝纤维化, 降低患者的血清因子水平, 值得临床上借鉴。

关键词: 甘草酸二铵肠溶胶囊; 恩替卡韦分散片; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 肝纤维化; 血清因子

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)07-1416-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.015

Clinical study on diammonium glycyrrhizinate combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

WANG Xue-yan¹, ZHANG Xu-dong¹, PAN Hai-yang²

1. Department of Gastroenterology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

2. Department of Ultrasound Medicine, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou 221006, China

Abstract: Objective To study the effects of Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules combined with Entecavir Dispersible Tablets in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (82 cases) with chronic hepatitis B in Huaihe Hospital of Henan University from February 2019 to May 2020 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 41 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 Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules on the basis of the control group, 150 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function indexes, liver fibrosis indexes, and serum factor indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.12%, which was significantly higher than 85.37% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of ALT, AST, and TBIL in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HA, LN, and PCIII in two groups were significantly lower than those before

收稿日期: 2021-04-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81700187)

作者简介: 王雪艳 (1978—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为消化内科。E-mail: 625863540@qq.com

*通信作者: 潘海洋 (1982—), 副主任医师, 本科, 从事超声肿瘤诊断。E-mail: 2351677887@qq.com

treatment ($P < 0.05$), and the levels of HA, LN, and PCIII in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MDA, IL-6, and hs-CRP in two groups were significantly lower than those before treatment in the same group ($P < 0.05$), and the serum levels of MDA, IL-6, and hs-CRP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Diammonium Glycyrhizinate Enteric-coated Capsules combined with Entecavir Dispersible Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis B, can improve liver function, inhibit liver fibrosis and reduce the serum factor level of patients, which is worthy of clinical reference.

Key words: Diammonium Glycyrhizinate Enteric-coated Capsules; Entecavir Dispersible Tablets; chronic hepatitis B; liver function; liver fibrosis; serum factor

慢性乙型肝炎是消化科常见的、传染性较强的病毒性疾病，多由病毒感染所引起，家族遗传性较强^[1]。慢性乙型肝炎发病后，患者会出现恶心、腹胀等临床表现，因此对患者自身的肝脏功能损害较大，同时随着疾病的发展，患者还会出现全身胆红素升高、腹部压痛、胆汁淤积等表现，严重影响了人们的生命健康^[2]。病毒会持续对患者的肝细胞造成损伤，从而令慢性乙型肝炎患者肝部出现持续的炎症反应，极易造成患者发生肝硬化、肝癌的风险。目前临床上多以抗病毒药物对慢性乙型肝炎患者进行治疗，以此对患者的肝纤维化进行阻止。恩替卡韦是慢性乙型肝炎的常用治疗药物，具有较强的抗病毒优势，但需要患者长期服用药物治疗。有报道指出^[3]，长期服用恩替卡韦不但会影响其疗效，同时也会增加患者发生其他并发症的风险。甘草酸二铵具有保肝、抗炎作用，能够改善肝功能^[4]。为此，本研究选择在河南大学淮河医院就诊治疗的82例慢性乙型肝炎患者，采用甘草酸二铵肠溶胶囊联合恩替卡韦分散片进行治疗，发现效果较好，对患者的肝功能起到了较好的改善作用，同时有效抑制了患者的肝纤维化。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料

选择2019年2月—2020年5月在河南大学淮河医院就诊治疗的82例慢性乙型肝炎患者。患者均符合《病毒性肝炎防治方案》中慢性乙型肝炎的诊断标准^[5]。其中男性49例，女性33例；年龄41~63岁，平均 (53.62 ± 2.70) 岁；病程2~8年，平均 (4.35 ± 0.41) 年。

纳入标准：(1)经肝脏超声、医生临床检查确诊为慢性乙型肝炎；(2)患者治疗前未服用其他抗病毒等治疗慢性乙型肝炎的药物。

排除标准：(1)哺乳期、妊娠期女性患者；(2)存在治疗药物过敏史、依赖史；(3)病历不全，无法确切诊断；(4)对本研究存在异议。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各41例。对照组男性24例，女性17例；年龄41~62岁，平均 (53.15 ± 2.69) 岁；病程2~7年，平均 (4.27 ± 0.36) 年。治疗组男性25例，女性16例；年龄42~63岁，平均 (54.21 ± 2.72) 岁；病程2~8年，平均 (4.39 ± 0.43) 年。两组患者的性别、年龄等一般资料相关基线数据无差异，可进行临床对比。

两组患者均给予常规保肝治疗措施。对照组患者口服恩替卡韦分散片（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190125001），0.5 mg/次，1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服甘草酸二铵肠溶胶囊（正大天晴药业集团股份有限公司生产，规格50 mg/粒，批号190304102），150 mg/次，3次/d。两组患者连续治疗6个月。

1.3 临床疗效判定标准^[6]

显效：治疗后丙氨酸氨基转移酶（ALT）恢复正常，乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸（HBV-DNA）、乙型肝炎E抗原（HBeAg）转阴；有效：治疗后ALT恢复正常，HBV-DNA、HBeAg其中一项转阴；无效：未达到上述标准。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能指标 治疗前后分别采集患者空腹静脉血4 mL，采用酶联免疫吸附（ELISA）法检测两组患者治疗前后的肝纤维化指标，包括天冬氨酸氨基转移酶（AST）、ALT、总胆红素（TBIL）。试剂盒均购自美国罗氏公司。

1.4.2 肝纤维化指标 治疗前后分别采集患者空腹静脉血4 mL，取上层血清，使用A2001PULE生化分析仪（郑州安图生物工程股份有限公司）对两组肝纤维化指标进行比较，包括透明质酸（HA）、黏连蛋白（LN）、III型前胶原（PCIII）。试剂盒均购

自郑州标源生物科技有限公司。

1.4.3 血清因子 治疗前后分别采集患者空腹静脉血 4 mL, 采用 ELISA 法对两组治疗前后的血清因子进行比较, 包括白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、丙二醛 (MDA)。采用化学发光微粒子免疫法测定血清病毒学指标 HBeAg 水平, 采用实时荧光定量 PCR 法测定 HBV-DNA。试剂盒均购自美国罗氏公司。

1.5 不良反应观察

记录两组患者在治疗过程中药物不良反应的发生情况, 包括皮肤反应、消化系统反应、流感样综合征等。

1.6 统计学方法

本研究的所有数据均纳入 SPSS 20.0 中处理, 总有效率采用 χ^2 检验, 治疗前后的肝功能指标、肝纤维化指标、血清因子指标数据均采用 t 检验, 以

$\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 95.12%, 显著高于对照组的 85.37%, 组间差异有显著性 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组 ALT、AST、TBIL 水平与同组治疗前数据相比均显著降低, 差异具有显著性 ($P < 0.05$); 且治疗组 ALT、AST、TBIL 水平均明显低于对照组, 组间比较有差异 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组患者 HA、LN、PCIII 水平与同组治疗前数据相比较均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 HA、LN、PCIII 水平均明显低于对照组, 组间比较有差异 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	41	21	14	6	85.37
治疗	41	23	16	2	95.12*

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 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	60.08 \pm 10.56	57.34 \pm 5.81	23.52 \pm 3.03
	治疗后	38.53 \pm 5.69*	36.29 \pm 3.19*	15.62 \pm 2.15*
治疗	治疗前	60.12 \pm 10.11	58.53 \pm 5.27	23.71 \pm 3.80
	治疗后	27.81 \pm 3.62* \blacktriangle	24.27 \pm 2.52* \blacktriangle	10.71 \pm 1.89* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 3 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	LN/(ng·mL ⁻¹)	HA/(ng·mL ⁻¹)	PCIII/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	136.58 \pm 13.27	56.22 \pm 7.87	31.12 \pm 5.67
	治疗后	89.03 \pm 9.59*	46.09 \pm 6.20*	25.02 \pm 4.10*
治疗	治疗前	135.66 \pm 13.51	56.30 \pm 7.79	31.17 \pm 5.70
	治疗后	75.11 \pm 8.12* \blacktriangle	37.15 \pm 5.90* \blacktriangle	18.91 \pm 3.95* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组血清因子指标比较

治疗后, 两组患者血清 MDA、IL-6、hs-CRP 水平与同组治疗前数据相比较均明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 MDA、IL-6、hs-CRP 水平均明显低于对照组, 组间比较有

差异 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应两组比较

治疗过程中, 治疗组患者的不良反应总发生率 (14.63%) 高于对照组 (12.20%), 但两组比较无统计学差异, 见表 5。

表 4 两组血清因子指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 4 Comparison on serum factor indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	MDA/(nmol·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	12.62 ± 2.15	40.17 ± 4.10	6.95 ± 1.92
	治疗后	8.13 ± 1.04*	35.11 ± 3.67*	3.34 ± 1.08*
治疗	治疗前	12.53 ± 2.09	40.36 ± 4.09	6.79 ± 1.88
	治疗后	6.82 ± 0.84*▲	30.06 ± 3.12*▲	2.41 ± 0.84*▲

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮肤反应/例	消化系统反应/例	流感样综合征/例	总发生率%
对照	41	2	2	1	12.20
治疗	41	3	2	1	14.63

3 讨论

我国多数小儿在出生时即接受注射乙型肝炎疫苗, 但在一些经济条件较差的偏远地区由于缺乏预防意识等缘故, 使该类疾病的预防工作较难开展, 从而导致该病数量的上升^[7-8]。造成乙型肝炎发生的原因较多, 目前认为性接触、皮肤黏膜破损、家族遗传是造成乙型肝炎发生的主要诱因。乙型肝炎在发病初期无明显临床症状, 也较容易被误诊、漏诊, 但随着医疗水平的提升和人们健康意识的提高, 多数人群会定期进行身体健康, 从而使乙型肝炎得以确诊。研究发现, 免疫力低下的人群较容易引起乙型肝炎的发生^[9]。乙型肝炎存在一定的潜伏期, 但随着疾病的发展, 患者会出现身体乏力、多梦、食欲不振等临床表现。由于乙型肝炎是一种慢性疾病, 一些患者因为无法按时服用药物等因素会导致乙型肝炎病毒对自身的肝功能造成影响, 导致肝纤维化的加重, 致使肝硬化的发生, 加之肝细胞的炎性反应, 严重影响了患者的身体健康。

抗乙型肝炎病毒感染是目前临床上治疗乙型肝炎的主要方式。恩替卡韦是近年来治疗乙型肝炎的首选药物, 对病毒活性具有较强的抑制作用, 同时也具有一定的抗炎作用, 但长期服用会增加患者发

生并发症风险, 同时对炎性损伤改善不明显^[10-11]。甘草酸二铵具有较好的护肝、抗炎作用, 同时亲和性较强, 患者服用后, 能降低细胞膜的通透性, 使胆汁数量得到控制, 胆红素代谢得到修复^[12-13]。本研究中, 治疗组患者在采用恩替卡韦的基础上联合甘草酸二铵进行治疗, 从研究结果可看出, 治疗后治疗组患者的肝功能指标、肝纤维化指标、血清因子指标数据均较对照组改善, 组间有差异 ($P < 0.05$)。

乙肝病毒会持续对患者的肝功能造成影响, 血清炎性指标升高表明肝脏受损严重, 肝细胞受损会导致患者肝脏代谢发生异常, 致使肝纤维化指标升高, 提示患者疾病向肝硬化发展的趋势^[14]。IL-6 等炎性因子增高反映了患者的机体炎症水平, 炎性水平的增高使其纤维细胞分裂增殖的速度加快, 也提示着患者疾病向肝硬化发展的程度^[15]。慢性乙型肝炎患者血清 hs-CRP 水平显著高于健康患者, 与肝功能损害程度呈正相关^[16]。乙型肝炎病毒感染的肝病患者 MDA 水平显著升高, 可作为肝细胞损害指标, 与病情活动和疾病进展有关^[17]。本研究中, 治疗组患者两种药物联合使用, 改善了其肝细胞的受损状态, 使肝细胞线粒体的损伤得到了缓解, 从而

使肝功能得到较好的保护和恢复, 血清因子指标水平均明显低于对照组。

综上所述, 甘草酸二铵肠溶胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可改善肝功能, 抑制肝纤维化, 降低患者的血清因子水平, 值得临床上借鉴。

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] 程琦, 施光峰. 慢性乙型肝炎治疗进展及新策略 [J]. 传染病信息, 2016, 29(2): 109-112.
- [3] 方阳阳. 阿德福韦酯与恩替卡韦分别联合长效干扰素治疗 e 抗原阳性慢性乙肝的效果比较 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(17): 63-66.
- [4] 余希, 莫金英, 瞿志军. 甘草酸二铵联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎合并肝硬化患者肝纤维化指标及氧化应激指标的影响 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(1): 116-118, 146.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [7] 杨兆利, 白红英. 乙型肝炎病毒流行地区他汀类药物诱发肝损伤的危险因素分析 [J]. 广东医学, 2018, 39(7): 1040-1045.
- [8] 江渊. 慢性乙肝病毒携带者抗病毒治疗必要性的研究进展 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(6): 6-7.
- [9] 马士恒. 慢性乙肝病毒感染的治疗进展 [J]. 医学研究与教育, 2016, 33(6): 51-56.
- [10] 梁惠娟, 郑珉敏, 杨小川. 替诺福韦与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察及不良反应分析 [J]. 中国处方药, 2021, 19(5): 95-97.
- [11] 段树鹏, 侯丽娟, 王宏伟, 等. 参芪肝康片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1099-1103.
- [12] 娜丽. 恩替卡韦联合甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎的疗效分析 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(1): 75-77.
- [13] 何剑, 阳学风. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合硫普罗宁肠溶片治疗非酒精性脂肪肝的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(9): 833-835.
- [14] 冯因克, 刘亚敏, 陈启龙. 慢性乙型肝炎后肝硬化中西医结合治疗研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(29): 28-31.
- [15] 周超, 张宁, 何婷婷, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者 IL-6 的表达及其对预后的影响 [J]. 肝脏, 2021, 26(1): 12-15.
- [16] 马丽娜, 刘晓彦, 胡彦超, 等. 血清超敏 C 反应蛋白在慢性乙型肝炎进展中的意义 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(7): 498-501.
- [17] 赵秀英, 陈俊梅, 阎惠平, 等. 乙肝患者血清超氧化物歧化酶与丙二醛水平测定及干扰素治疗对其影响 [J]. 首都医科大学学报, 2001, 22(3): 260-261.

[责任编辑 解学星]