

珠子肝泰胶囊联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎的临床研究

温 瑾¹, 肖二辉²

1. 平煤神马医疗集团总医院 感染科, 河南 平顶山 467000

2. 河南省人民医院 感染科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨珠子肝泰联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 10 月—2020 年 10 月 在平煤神马医疗集团总医院治疗的 116 例慢性乙型肝炎患者, 随机分为对照组 (58 例) 和治疗组 (58 例)。对照组口服替比夫定片, 600 mg/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上饭后口服珠子肝泰胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续服用 8 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状缓解时间, 肝功能指标总胆红素 (TBIL)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和白蛋白 (ALB) 水平, 血清白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床疗效明显优于对照组 (96.55% vs 82.76%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者临床症状缓解时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肝功能指标 TBIL、AST、ALT 水平均明显降低, 而 ALB 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组肝功能明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IL-4、IL-10、TNF- α 、TGF- β 1 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组患者药物不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 珠子肝泰与替比夫定联合治疗效果显著, 能够有效改善慢性乙型肝炎患者临床症状, 恢复肝功能, 降低炎症因子水平, 安全有效。

关键词: 珠子肝泰胶囊; 替比夫定片; 慢性乙型肝炎; 总胆红素; 谷草转氨酶; 转化生长因子 β 1; 不良反应

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)08-1636-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.017

Clinical study on Zhuzi Gantai Capsules combined with telbivudine in treatment of chronic hepatitis B

WEN Jin¹, XIAO Er-hui²

1. Department of Infection, General Hospital of Pingmei Shenma Medical Group, Pingdingshan 467000, China

2. Department of Infection, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Zhuzi Gantai Capsules combined with telbivudine in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (116 cases) with chronic hepatitis B in General Hospital of Pingmei Shenma Medical Group from October 2018 to October 2020 were randomly divided into control (58 cases) and treatment (58 cases) groups. Patients in the control group were administered with Telbivudine Tablets, 600 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Zhuzi Gantai Capsules, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the liver function of TBIL, AST, ALT and ALB levels, the serum inflammatory factor of IL-4, IL-10, TNF- α and TGF- β 1 levels, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effect in the treatment group was significantly better than that in the control group (96.55% vs 82.76%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of clinical symptoms in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of liver function indexes TBIL, AST and ALT in two groups were significantly decreased, while the level of ALB were significantly increased ($P < 0.05$), and the liver function in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-4, IL-10, TNF- α and TGF- β 1 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the treatment group was significantly lower than that in the

收稿日期: 2021-03-01

基金项目: 天晴肝病研究基金资助[肝基字 (2017) 第 18 号]

作者简介: 温 瑾, 主治医师, 研究方向为传染病。E-mail: 1789981256@qq.com

control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhuzi Gantai Capsules combined with telbivudine is effective in treatment of patients with chronic hepatitis B, which can effectively improve the clinical symptoms, restore liver function and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: Zhuzi Gantai Capsules; Telbivudine Tablets; chronic hepatitis B; TBIL; AST; TGF- β 1; adverse reactions

慢性乙型肝炎是由感染乙型肝炎病毒所致,在临床上属于难治性疾病,近年患病率呈上升趋势^[1]。因其病毒在肝部长期持续复制,给肝脏细胞造成损伤,易引起肝组织纤维化,使其病情加重,严重威胁患者的健康^[2]。祖国传统中医学认为慢性乙型肝炎属于“胁痛”“积聚”等范畴,在古书中《素问·缪刺论》言:“寒气客于厥阴之脉,即肝病者,两胁下痛,与少腹相引痛矣”的说法^[3],其病位在肝,与胆脾肾有关,基本病机是气虚血瘀,湿热阻滞气机,造成肝郁血瘀,日久导致肝肾阴虚虚损引发疾病^[4]。珠子肝泰胶囊是一种中药制剂,具有清肝利胆、温补肾阳、理气健脾的功效,对慢性乙肝患者的肝郁血滞、脾肾不足、痰湿内阻症有较好的作用^[5]。替比夫定片具有持续抑制病毒复制的能力,能够改善肝功能^[6]。因此,本研究探讨珠子肝泰联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2018年10月—2020年10月在平煤神马医疗集团总医院消化内科住院治疗的慢性乙型肝炎患者116例为研究对象,其中男63例,女53例;年龄24~61岁,平均年龄(42.31 ± 1.51)岁;病程2~10年,平均病程(5.34 ± 1.27)年。

纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》诊断标准^[7];(2)意识清楚配合治疗者;(3)均经过患者本人及家属同意,签订知情同意书。

排除标准:(1)患有心肺肾等脏器严重疾病者;(2)自身患有免疫性疾病及血液性疾病者;(3)本研究药物过敏者;(4)妊娠妇女及精神障碍者。

1.2 药物

替比夫定片由北京诺华制药有限公司生产,规格600 mg/片,产品批号201711021、201910009。珠子肝泰胶囊由西双版纳版纳药业有限责任公司生产,规格0.2 g/粒,产品批号201708025、201909011。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字法,将116例慢性乙型肝炎患者分为对照组(58例)和治疗组(58例)。对照组患者男32例,女26例;年龄24~59岁,平均年龄(40.35 ± 1.24)岁;病程2~8年,平均病程(5.13 ± 1.14)

年。治疗组患者男31例,女27例;年龄26~61岁,平均年龄(41.08 ± 1.21)岁;病程4~10年,平均病程(5.22 ± 1.16)年。两组患者临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服替比夫定片,600 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上饭后口服珠子肝泰胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者连续服用8周。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效:临床症状基本消失,肝功能指标恢复正常,HBV-DNA、HBeAg、HBsAg均阴转;有效:临床症状明显减轻,肝功能检查恢复正常,HBV-DNA、HBeAg、HBsAg有1项阴转;无效:临床症状及相关指标未见改变,甚至逐渐病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 使用2种药物治疗期间,嘱患者观察自身出现的厌食、腹胀、乏力、肝区不适等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同1名医师进行分析。

1.5.2 肝功能指标 治疗前后嘱患者抽取静脉血6 mL,采用BK-280全自动生化仪测定总胆红素(TBIL)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)水平。

1.5.3 血清炎症因子 所有患者治疗前后在清晨空腹抽取上肢静脉5 mL,使用离心机(半径10 cm,3 000 r/min)离心10 min后,分离出血清,保存在-60℃冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)水平。

1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗期间服用药物发生的恶心、呕吐、皮疹、腹泻等不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件处理数据,计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,定量资料依据资料特点选用独立样本 t 检验,使用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效26例,有效22例,

无效 10 例, 总有效率为 82.76%; 治疗组患者显效 42 例, 有效 14 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.55%, 明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组患者厌食、腹胀、乏力、肝区不适等临床症状缓解时间均明显早于对照组患者 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝功能比较

治疗后, 两组患者肝功能指标 TBIL、AST、ALT 水平均明显低于治疗前, 而 ALB 水平明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组肝功能明显好于对

照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-4、IL-10、TNF- α 、TGF- β 1 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

对照组不良反应总发生率 15.52%, 其中恶心 3 例, 呕吐 2 例, 皮疹 2 例, 腹泻 2 例; 治疗组患者不良反应总发生率 6.89%, 其中恶心 1 例, 呕吐 1 例, 皮疹 1 例, 腹泻 1 例, 治疗组药物不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

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	58	26	22	10	82.76
治疗	58	42	14	2	96.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on relief time of clinical symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	厌食缓解时间/d	腹胀缓解时间/d	乏力缓解时间/d	肝区不适缓解时间/d
对照	58	6.48 $\pm$ 1.42	7.31 $\pm$ 1.26	6.67 $\pm$ 0.94	5.61 $\pm$ 1.43
治疗	58	4.92 $\pm$ 1.31*	5.13 $\pm$ 1.19*	4.82 $\pm$ 0.33*	3.82 $\pm$ 1.51*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	TBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	58	治疗前	31.61 $\pm$ 6.12	218.42 $\pm$ 17.35	141.33 $\pm$ 15.01	36.71 $\pm$ 9.16
		治疗后	18.49 $\pm$ 4.23*	41.76 $\pm$ 8.41*	51.03 $\pm$ 6.41*	40.66 $\pm$ 7.19*
治疗	58	治疗前	31.47 $\pm$ 6.51	220.37 $\pm$ 17.54	140.46 $\pm$ 14.89	36.83 $\pm$ 8.74
		治疗后	10.34 $\pm$ 3.17* [▲]	29.79 $\pm$ 7.84* [▲]	33.14 $\pm$ 5.21* [▲]	44.31 $\pm$ 7.84* [▲]

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 4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-4/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-10/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	58	治疗前	96.34 $\pm$ 8.41	51.22 $\pm$ 7.43	64.18 $\pm$ 6.44	24.77 $\pm$ 8.13
		治疗后	77.81 $\pm$ 5.23*	39.18 $\pm$ 6.41*	48.76 $\pm$ 4.35*	11.92 $\pm$ 5.37*
治疗	58	治疗前	95.72 $\pm$ 8.36	50.61 $\pm$ 7.55	63.37 $\pm$ 6.51	24.81 $\pm$ 8.23
		治疗后	47.19 $\pm$ 4.61* [▲]	17.94 $\pm$ 4.37* [▲]	23.74 $\pm$ 5.28* [▲]	6.29 $\pm$ 4.17* [▲]

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

3 讨论

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒致使肝脏持续感染引起的,因病程长,病情隐匿,前期常不易引起人们重视,如果不及时控制病毒的发展,病情逐渐加重而引发肝纤维化、肝硬化等相关疾病^[9]。乙型肝炎病毒在人体内破坏肝细胞,使肝细胞产生相关纤维化细胞因子,并在肝脏细胞外基质过量累积,致使肝组织内炎症细胞聚集,从而引发肝脏受损及肝功能降低的病理变化^[10]。传统中医学认为慢性乙型肝炎在中医学无与之相应的病名,根据病位及症状,将其归属于“积聚”“黄疸”等范畴,基本病因是肝病多郁,气虚及气郁,其治法多以疏肝解郁、调肝健脾为主,在治疗上中医自己独特的优势,并能有效抑制病毒复制及提高免疫力^[11]。珠子肝泰胶囊是由珠子草、青叶胆、黄芪、甘草组成,具有清热利湿、益气健肝的功效,其作用对肝功能具有改善的能力,同时提高机体的细胞免疫功能,抑制病毒复制的能力,改善肝损伤状态^[12]。替比夫定片是合成胸腺嘧啶脱氧核苷类药物,通过抑制乙型肝炎病毒的DNA聚合酶,发挥特异性抗病毒作用^[13]。

本研究结果显示,治疗组患者临床疗效优于对照组。治疗组患者的厌食、腹胀、乏力、肝区不适等临床症状缓解时间均早于对照组患者。表明珠子肝泰胶囊与替比夫定片联合治疗后疗效确切,临床症状好转明显。本研究结果显示,治疗后,治疗组患者治疗后肝功能TBIL、AST、ALT水平均低于对照组,治疗组患者治疗后肝功能ALB水平高于对照组,表明中西医两种药物联合治疗后,肝功能改善明显。TBIL水平升高直接反映肝细胞对游离胆红素的结合或摄取存在障碍;AST、ALT水平升高可以直接反映出肝细胞受损;ALB水平降低是由肝细胞发生异常导致的^[14]。本研究结果显示,治疗组患者治疗后血清IL-4、IL-10、TNF- α 、TGF- β 1水平均低于对照组。表明珠子肝泰胶囊与替比夫定片联合治疗可有效改善机体免疫能力,并能有效降低炎症因子,减轻炎症反应^[15]。其中IL-4水平升高能降低机体免疫能力,加快肝功能的损伤;IL-10水平升高抑制细胞免疫应答,从而造成乙肝病毒感染发生慢性化^[16];TNF- α 水平升高能造成机体合成炎症因子增多,并增加肝脏功能的损伤;TGF- β 1水平升高可直接反映肝损伤的程度^[17]。

综上所述,珠子肝泰胶囊与替比夫定片联合治疗效果显著,能够有效改善慢性乙型肝炎患者的临床症状,对肝功能恢复较好,降低炎症因子水平,安全有效,值得临床推广使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张福奎,贾继东,王宝恩.慢性乙型肝炎的治疗[J].中华肝病杂志,2000,8(4):253-255.
- [2] 徐克成,危北海,姚希贤,等.慢性乙型肝炎当代中西医结合治疗[J].世界华人消化杂志,1999,7(11):970-974.
- [3] 叶永安,江锋,赵志敏,等.慢性乙型肝炎中医证型分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(3):256-258.
- [4] 李洁,赵晓东,史美育,等.慢性乙型肝炎中医证型临床文献研究[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(1):57-58.
- [5] 李惠新.珠子肝泰胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J].中国医学理论与实践,2005,15(12):1850-1851.
- [6] 杨武军.替比夫定片对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响[J].药物评价研究,2016,3(3):413-416.
- [7] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,19(5):16-18.
- [8] 叶任高,陆再英.内科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2004:89-94.
- [9] 庄辉.慢性乙型肝炎病毒感染及其防治[J].中华肝病杂志,2005,13(5):36-37.
- [10] 梁旭竟.慢性乙型肝炎抗病毒治疗的进展[J].中西医结合肝病杂志,2003,28(6):10-15.
- [11] 陈增潭.慢性乙型肝炎的中医治疗[J].中西医结合肝病杂志,2003,13(4):193-195.
- [12] 张明娟,方娟,李志贤.珠子肝泰胶囊治疗慢性乙型肝炎720例[J].陕西中医,2006,27(11):1405-1406.
- [13] 沈建军.替比夫定片联合当飞利肝宁胶囊治疗E抗原阳性慢性乙型肝炎患者30例临床观察[J].中医杂志,2015,56(22):1946-1948.
- [14] 高继兵,潘晓龙,翁伟,等.137例慢性乙型肝炎患者肝功能与乙型肝炎病毒DNA及乙型肝炎e抗原相关性分析[J].检验医学与临床,2012,9(7):791-792.
- [15] 牟娜,牟佳,李宁,等.慢性乙型肝炎患者外周血趋化因子和炎症因子的水平[J].细胞与分子免疫学杂志,2015,31(7):968-971.
- [16] 刘杨,刘艳华,蔡许超.慢性乙型肝炎患者血清免疫调节因子IL-4、IL-10以及IFN- γ 、IL-2表达[J].检验医学与临床,2019,11(2):30-32.
- [17] 李惠珍,邓明德,李爱月,等.慢性乙型肝炎患者血清中TGF- β 1、TNF- α 的含量与肝纤维化程度的关系探讨[J].肝脏,2001,6(1):33-34.

[责任编辑 金玉洁]