

复方鳖甲软肝片联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究

郑晓永¹, 白艳², 张娟³

1. 河南省直第三人民医院, 河南 郑州 450007

2. 郑州市第一人民医院, 河南 郑州 450000

3. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探究复方鳖甲软肝片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 2 月—2021 年 3 月在河南省直第三人民医院就诊治疗的 122 例慢性乙型肝炎肝硬化患者, 将所有患者按照随机双盲法分为对照组和治疗组, 每组各 61 例。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方鳖甲软肝片, 4 片/次, 3 次/d。两组患者均治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前后的肝功能指标、肝纤维化指标和炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率 (96.72%) 高于对照组 (86.88%), 组间比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 水平明显降低, 同组比较具有差异 ($P < 0.05$); 并且治疗组 ALT、AST、TBIL 水平较对照组更低, 组间比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组透明质酸 (HA)、III 型前胶原 (PCIII)、层黏连蛋白 (LN) 水平较治疗前均降低, 同组比较有差异 ($P < 0.05$); 并且治疗组 HA、PCIII、LN 水平均较对照组更低, 组间比较有差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、丙二醛 (MDA) 水平均较治疗前明显降低, 同组比较有差异 ($P < 0.05$), 并且治疗组 IL-6、hs-CRP、MDA 水平较对照组降低明显, 组间比较有差异 ($P < 0.05$)。**结论** 复方鳖甲软肝片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效, 可改善肝功能, 降低炎症因子水平, 值得临床上借鉴。

关键词: 复方鳖甲软肝片; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 慢性乙型肝炎肝硬化; 丙氨酸氨基转移酶; 总胆红素; 透明质酸; III 型前胶原; 白细胞介素-6; 丙二醛

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)04-0786-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.019

Clinical study on Compound Biejia Ruyan Tablets combined with tenofovir disoproxil in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis

ZHENG Xiao-yong¹, BAI Yan², ZHANG Juan³

1. Henan No. 3 Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450007, China

2. Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

3. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of Compound Biejia Ruyan Tablets combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (122 cases) with chronic hepatitis B cirrhosis in Henan No. 3 Provincial People's Hospital from February 2018 to March 2021 were divided into control and treatment groups according to random double-blind method, and each group had 61 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Biejia Ruyan Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the liver function indexes, liver fibrosis indexes, and inflammatory factors level in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (96.72%) was higher than that of the control group (86.88%), and there was significant difference between the groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and TBIL in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST, and TBIL in the treatment group were lower than those

收稿日期: 2021-12-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303096)

作者简介: 郑晓永 (1984—), 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向为消化道肿瘤。E-mail: 214631239@qq.com

in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HA, PC III, and LN in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of HA, PC III, and LN in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, hs-CRP, and MDA in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of IL-6, hs-CRP, and MDA in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Biejia Rugan Tablets combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets has better clinical efficacy in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis, can improve liver function and reduce the levels of inflammatory factors, which is worthy of clinical reference.

Key words: Compound Biejia Rugan Tablets; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; chronic hepatitis B cirrhosis; ALT; TBIL; PCIII; IL-6; MDA

乙型肝炎是临床上常见的慢性病毒性消化疾病,患者发病后会现腹胀、恶心等症状,同时该病为一种病毒性感染疾病,随着病毒对患者肝细胞的不断破坏,导致肝纤维化的发生,最终形成肝硬化^[1-2]。乙型肝炎肝硬化会造成患者肝功能严重下降,影响生命健康,甚至会造成死亡^[3]。临床上治疗乙型肝炎肝硬化时,多采用药物干预的方式。替诺福韦酯是治疗乙型肝炎肝硬化的常用药物,具有较好的抗病毒、抗炎效果^[4]。复方鳖甲软肝片是治疗慢性乙型肝炎肝硬化的常用中药制剂,具有软坚散结、化瘀解毒、益气养血的功效,具有抗肝纤维化的作用^[5]。为此,本研究采用复方鳖甲软肝片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎肝硬化,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2018年2月—2021年3月在河南省直第三人民医院就治疗的122例慢性乙型肝炎肝硬化患者,均符合中华医学会肝病分会制定的相关慢性乙型肝炎肝硬化的诊断标准^[6]。其中男性70例、女性52例;年龄42~71岁,平均年龄(59.21±1.63)岁;病程1~8年,平均病程(3.46±1.15)年。

纳入标准:(1)患者均经肝脏超声、医生临床检查,确诊为慢性乙型肝炎肝硬化;(2)患者治疗前均未服用其他抗病毒药物。

排除标准:(1)哺乳期、妊娠期患者;(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

将所有患者按照随机双盲法分为对照组和治疗组,每组各61例。其中对照组男性36例、女性25例;年龄42~70岁,平均年龄(58.89±1.59)岁;病程2~8年,平均病程(3.51±1.19)年。治疗组男性34例、女性27例;年龄43~71岁,平均年龄

(59.72±1.70)岁;病程1~8年,平均(3.46±1.15)年。两组患者的性别、病程等基线资料无差异,有临床可比性。

两组患者均给予常规保肝治疗措施。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片[葛兰素史克(天津)有限公司生产,规格300 mg/片,批号20190807、20200319],1片/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号20190514、20200213),4片/次,3次/d。两组患者均治疗6个月。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

近愈:经肝脏原位移植无明显排斥反应,食管静脉曲张、腹水消失,肝功正常;症状消失,营养、全身情况、肝功能恢复正常,反映肝纤维化的血清标志物检查结果正常。好转:肝功能接近正常,腹水基本消退,症状减轻,全身情况改善。无效:未达到以上标准者。

总有效率=(近愈例数+好转例数)/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,使用日立7600全自动生化分析仪测定两组患者肝功能指标,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)。使用生化分析仪配套试剂盒。

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,采用酶联免疫吸附法检测两组患者肝纤维化指标,包括透明质酸(HA)、III型前胶原(PC III)、层黏连蛋白(LN),所用试剂盒均购自美国罗氏公司。

1.4.3 炎症因子 治疗前后分别采集患者空腹静脉血4 mL,使用日立7600生化分析仪、采用酶联免疫吸附法检测炎症因子水平,包括白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、丙二醛(MDA)

水平, 使用生化分析仪配套试剂盒。

1.5 不良反应观察

比较两组患者治疗过程中药物相关不良反应的发生情况。

1.6 统计学方法

本研究的所有数据均纳入 SPSS 20.0 软件中处理, 总有效率数据采用 χ^2 检验, 治疗前后的肝功能、肝纤维化、炎症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, 治疗组患者的总有效率 (96.72%) 高于对照组 (86.88%), 组间比较差异有显著性 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组患者 ALT、AST、TBIL 水平明显降低, 同组比较有差异 ($P < 0.05$); 并且治疗组 ALT、

AST、TBIL 水平较对照组更低, 组间比较差异具有显著性 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组 HA、PCIII、LN 水平较治疗前均降低, 同组比较有差异 ($P < 0.05$); 并且治疗组 HA、PCIII、LN 水平均较对照组更低, 组间比较有差异 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子指标比较

治疗后, 两组 IL-6、hs-CRP、MDA 水平均较治疗前明显降低, 同组比较有差异 ($P < 0.05$), 并且治疗组 IL-6、hs-CRP、MDA 水平较对照组降低明显, 组间比较有差异 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组患者发生眩晕 1 例、头痛 1 例、恶心 1 例, 不良反应发生率为 4.92%; 治疗组患者发生 2 例头痛、2 例恶心, 不良反应发生率为 6.56%。两组患者组间不良反应发生率无差异。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficacies between two groups

组别	n/例	近愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	61	18	35	8	86.88
治疗	61	21	38	2	96.72*

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)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	61	治疗前	145.39 \pm 59.76	132.19 \pm 30.35	74.53 \pm 6.18
		治疗后	37.54 \pm 5.63*	80.56 \pm 14.47*	56.06 \pm 5.15*
治疗	61	治疗前	148.28 \pm 58.12	131.20 \pm 29.41	74.49 \pm 6.26
		治疗后	27.63 \pm 4.05* [▲]	46.79 \pm 7.52* [▲]	40.19 \pm 3.91* [▲]

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 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	HA/(μ g·L ⁻¹)	PCIII/(μ g·L ⁻¹)	LN/(μ g·L ⁻¹)
对照	61	治疗前	56.32 \pm 7.25	30.12 \pm 5.87	131.59 \pm 12.15
		治疗后	46.34 \pm 6.78*	23.59 \pm 4.17*	90.19 \pm 8.73*
治疗	61	治疗前	56.36 \pm 7.18	30.14 \pm 5.79	130.50 \pm 12.18
		治疗后	37.17 \pm 5.20* [▲]	17.38 \pm 4.02* [▲]	72.79 \pm 8.89* [▲]

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 两组炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory factor indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	MDA/(nmol·L ⁻¹)
对照	61	治疗前	41.16±8.59	6.60±1.67	12.54±2.19
		治疗后	31.09±4.15*	3.15±1.01*	8.19±1.35*
治疗	61	治疗前	41.27±8.32	6.72±1.58	12.51±2.12
		治疗后	21.63±5.84*▲	2.46±0.82*▲	5.14±1.01*▲

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

乙型肝炎是临床上常见的消化系统疾病, 虽然在我国绝大多数人群均接种了乙型肝炎疫苗, 但也有可能被乙型肝炎病毒所感染, 患上该病。调查研究显示^[8], 随着我国饮食习惯、生活习惯的改变, 乙型肝炎患者日益增多, 造成该病的发生多与患者长期酗酒、长期营养不良、长期接触甲基多巴等物质存在一定关联。乙型肝炎病毒入侵身体后, 会持续对患者的肝细胞造成损害, 导致肝功能下降, 若治疗不及时, 会造成肝纤维化的加重, 在炎症因子的诱导下, 造成肝硬化的发生^[9]。

目前在临床上治疗时, 多以抗乙型肝炎病毒感染为主要治疗手段。替诺福韦酯是治疗慢性乙型肝炎肝硬化的常用药物, 已应用临床多年, 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^[10]。替诺福韦酯是一种单磷酸腺苷类似物, 作用于人体后, 具有较好的抗病毒作用, 使用该药物治疗慢性乙型肝炎肝硬化, 可有效抑制病毒的复制, 减少了患者体内病毒的含量, 肝功能得到有效提升, 治疗效果较好^[11]。中医认为, 慢性乙型肝炎肝硬化属于“疫毒”“黄疸”的范畴, 湿热中焦, 使瘀血阻滞经络, 造成胆汁外溢于肌肤, 致该病发生^[12]。复方鳖甲软肝片由三七、当归、鳖甲、党参、冬虫夏草、黄芪等组成, 具有益气养血、化瘀解毒的功效, 对肝损伤具有较好的防护作用^[13]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的肝功能指标、肝纤维化指标均优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗期间, 两组不良反应发生状况无差异, 提示复方鳖甲软肝片联合替诺福韦酯可改善患者的肝功能、肝纤维化水平, 且安全性较高。

hs-CRP、IL-6 等炎症因子水平的提升预示着患者肝功能正遭受损伤, 纤维化细胞增速加快, 使肝脏代谢发生异常, 与肝硬化疾病的发展呈正相关性, 而 MDA 升高预示着患者肝细胞组织正遭到病毒的

侵蚀, 与疾病的进展存在相关性^[14-16]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组患者的血清炎症因子水平较对照组降低明显, 组间比较有显著差异 ($P < 0.05$)。提示复方鳖甲软肝片联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化时, 血清炎症因子水平可以得到有效控制, 改善了患者的肝细胞损伤, 使肝功能得到有效恢复。

综上所述, 复方鳖甲软肝片联合富马酸替诺福韦二吡啶酯片治疗慢性乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效, 可改善肝功能, 降低炎症因子水平, 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] 朱浩. 乙型肝炎的城镇研究报告 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(2): 327.
- [2] 崔富强, 庄辉. 中国乙型肝炎的流行及控制进展 [J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(4): 257-264.
- [3] 刘昌军. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗研究进展分析 [J]. 系统医学, 2017, 2(16): 160-161.
- [4] 王铮. 富马酸替诺福韦二吡啶酯对乙型肝炎患者血清 HBV DNA 载量及肝功能影响的调查分析 [J]. 北方药学, 2021, 18(1): 141-142.
- [5] 赵景明, 周光德, 李文淑, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究 [J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(7): 560-562.
- [6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版) [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2015, 7(3): 1-18.
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社出版, 2002: 109-110.
- [8] 袁丹, 叶黎, 龚芳红, 等. 2014 年四川省部分地区 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗效果和耐药性影响因素分析 [J]. 现代预防医学, 2016, 43(13): 2445-2452.
- [9] 江渊. 慢性乙型肝炎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.
- [10] 李洁. 用富马酸替诺福韦二吡啶酯片对初次接受治疗

- 的慢性乙型肝炎患者进行抗病毒治疗的效果 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(22): 103-104.
- [11] 刘华梅, 张鑫. 恩替卡韦与富马酸替诺福韦二吡呋酯抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床效果 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(7): 11-13.
- [12] 刘震, 陶夏平, 刘绍能. 慢性乙型肝炎、早期肝硬化证候特点的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 229-231.
- [13] 马艳芹, 翟华强, 周永峰, 等. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2698-2707.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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】