

## 澳泰乐颗粒联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床研究

张玉华, 杜世奇, 秦建增, 焦栓林

解放军联勤保障部队第九八八医院 消化肝病科, 河南 郑州 450007

**摘要:** **目的** 探讨采用澳泰乐颗粒联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 6 月—2021 年 6 月在解放军联勤保障部队第九八八医院诊治的 88 例慢性乙型肝炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。对照组口服拉米夫定片, 0.1 g/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服澳泰乐颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组治疗 24 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状好转时间, 肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、谷氨酸转氨酶 (GGT)、总胆红素 (TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST), 血清因子  $\gamma$  干扰素 (INF- $\gamma$ )、白细胞介素-4 (IL-4)、转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (97.73% vs 79.55%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组症状好转时间均明显早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组肝功能 ALT、AST、GGT、TBIL 指标明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组肝功能指标水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清因子 IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平明显下降, 而 IL-4 和 INF- $\gamma$  水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清因子水平均明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组不良反应发生率为 6.81%, 明显低于对照组的 18.18% ( $P < 0.05$ )。**结论** 澳泰乐颗粒联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎能使患者症状明显好转, 改善肝功能, 降低炎症反应。

**关键词:** 澳泰乐颗粒; 拉米夫定片; 慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 谷氨酸转氨酶; 总胆红素; 转化生长因子- $\beta$ 1

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)06-1343-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.032

## Clinical study on Aotaile Granules combined with lamivudine in treatment of hepatitis B

ZHANG Yu-hua, DU Shi-qi, QIN Jian-zeng, JIAO Shuan-lin

Department of Digestive and Hepatology, the 988 Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Zhengzhou 450007, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of Aotaile Granules combined with lamivudine in treatment of hepatitis B. **Methods** Patients (88 cases) with hepatitis B in the 988 Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force from June 2020 to June 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 44 cases. Patients in the control group were *po* administered with Lamivudine Tablets, 0.1 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Aotaile Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptom, the liver function index ALT, AST, GGT and TBIL, and the levels of serum factors IL-6, TGF- $\beta$ , IL-4 and INF- $\gamma$ , and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.73% vs 79.55%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the indexes of liver function ALT, AST, GGT and TBIL in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), 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 factors IL-6 and TGF- $\beta$ 1 in two groups were significantly decreased, while the levels of IL-4 and INF- $\gamma$  were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the levels of serum factors in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the treatment group was 6.81%, which was significantly lower than 18.18% in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combination of lamivudine and Aotaile Granules can significantly improve the symptoms of patients, enhance liver function, and reduce inflammatory response.

**Key words:** Aotaile Granules; Lamivudine Tablets; chronic hepatitis B; ALT; GGT; TBIL; TGF- $\beta$ 1

收稿日期: 2022-01-28

作者简介: 张玉华, 女, 主治医师, 研究方向为临床医学内科。E-mail: z18530095377@126.com

慢性乙型肝炎是乙型肝炎病毒在体内的持续感染而导致肝脏慢性炎症的免疫紊乱疾病<sup>[1]</sup>。该病具有传染性,且进一步发展可引起肝硬化,严重时可诱发肝癌的发生,给患者身体机能造成影响<sup>[2]</sup>。随着对该病发展机制不断的研究深入,发现乙肝患者多以肝郁脾虚之象为主,并贯穿整个病程始终<sup>[3]</sup>。该病在中医学中属于“黄疸”“鼓胀”范畴,病位在肝,与肺、脾、肾等脏腑有关<sup>[4]</sup>。多因疫毒内侵,正不胜邪,该病发生后因邪毒内蕴,迁延缠绵,久则伤及肝脾肾,并发生气滞、血瘀情况,使其相互交错兼夹,最终引发慢性病变<sup>[5]</sup>。澳泰乐颗粒具有舒肝理气、清热解毒的功效,可增强机体免疫力,具有防止肝细胞水肿、坏死的作用<sup>[6]</sup>。拉米夫定属于核苷类似物,具有起效快、病毒抑制率高,改善肝功能,延长生存期等特点<sup>[7]</sup>。因此,本研究探讨澳泰乐颗粒联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选择 2020 年 6 月—2021 年 6 月在解放军联勤保障部队第九八八医院诊治的 88 例慢性乙型肝炎患者为研究对象,其中男 51 例,女 37 例;年龄 22~65 岁,平均年龄(43.51±1.34)岁;病程 6 个月~5 年,平均病程(2.86±1.46)年。

纳入标准:符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》<sup>[8]</sup>诊断标准;患者本人及家属签订知情同意书。排除标准:有心、肺、肾、脾等脏器严重疾病者;有药物过敏史者;妊娠及哺乳妇女;有免疫及血液性疾病者;有精神性疾病者。

### 1.2 药物

拉米夫定片由吉斯凯(苏州)制药有限公司生产,规格 0.1 g/片,产品批号 202005016、202105027;澳泰乐颗粒由吉林敖东集团力源制药股份有限公司生产,规格 15 g/袋,产品批号 202004030、202105011。

### 1.3 分组及治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 44 例;其中对照组男 26 例,女 18 例;年龄 22~61 岁,平均年龄(43.45±1.25)岁;病程 6 个月~4 年,平均病程(2.38±1.52)年。治疗组男 25 例,女 19 例;年龄 25~65 岁,平均年龄(45.18±1.34)岁;病程 6 个月~5 年,平均病程(2.95±1.61)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服拉米夫定片,0.1 g/次,1 次/d。

治疗组在对照组的基础上口服澳泰乐颗粒,1 袋/次,3 次/d。两组用药 24 周观察治疗效果。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[9]</sup>

显效:患者症状及体征改善明显,肝功能指标基本正常;有效:症状及体征有所好转,肝功能指标较治疗前恢复 50%;无效:症状及肝功能未达到上述标准,有甚者病情加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 症状好转时间** 药物治疗期间,临床出现的肝区不适、腹胀、尿黄、头晕等症状,并对症状好转时间作以相应的记录,并进行分析。

**1.5.2 肝功能** 患者采集静脉血 3 mL,置入玻璃试管中待检,采用全自动生化分析仪对丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)指标进行测定,严格执行试剂盒的标准。

**1.5.3 血清因子** 清晨采集患者空腹肘部静脉血 5 mL,留存试管中,使用离心机分离,10 min 后,转速为 3 000 r/min,采用酶联免疫(ELISA)吸附法测定,并对白细胞介素-4(IL-4)、 $\gamma$ 干扰素(INF- $\gamma$ )、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、白细胞介素-6(IL-6)水平进行检测。

### 1.6 不良反应观察

对治疗时所发生的心慌、胸闷、腹痛、虚汗等不良反应情况,嘱患者及家属记录相应次数,并告知医生进行分析。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布的用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 21 例,有效 14 例,无效 9 例;治疗组显效 36 例,有效 7 例,无效 1 例;治疗组总有效率明显高于对照组(97.73% vs 79.55%,  $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组症状好转时间比较

治疗后,治疗组出现的肝区不适、腹胀、尿黄、头晕等症状好转时间均明显短于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组肝功能比较

治疗后,两组肝功能 ALT、AST、GGT、TBIL 指标明显下降( $P < 0.05$ ),且治疗后治疗组的 ALT、

AST、GGT、TBIL 指标明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

#### 2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清因子 IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平明显下降, 而 IL-4 和 IFN- $\gamma$  水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平均明显低于对照组, IL-4、IFN- $\gamma$  水平均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

#### 2.5 两组不良反应比较

治疗后, 对照组心慌 2 例, 胸闷 2 例, 腹痛 3

例, 虚汗 1 例; 治疗组心慌 1 例, 胸闷 1 例, 虚汗 1 例; 治疗组不良反应发生率为 6.81%, 明显低于对照组的 18.18% ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

#### 3 讨论

慢性乙型肝炎是病毒进入宿主肝细胞核内, 形成超螺旋的环状 DNA 分子进行复制的过程<sup>[10]</sup>。病毒侵入机体后, 给患者带来不适的症状, 轻者有乏力、食欲减退等, 疾病进一步发展, 可出现恶心、厌油、昏睡、呕吐等情况<sup>[11]</sup>。该病还会引发肝硬化、肝脏衰竭或肝癌等疾病, 严重威胁患者身体健康,

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	44	21	14	9	79.55
治疗	44	36	7	1	97.73*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状好转时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	腹胀好转时间/周	尿黄好转时间/周	头晕好转时间/周	肝区不适好转时间/周
对照	44	21.61 $\pm$ 1.83	20.61 $\pm$ 1.74	22.84 $\pm$ 1.12	23.68 $\pm$ 0.23
治疗	44	17.87 $\pm$ 1.71*	17.52 $\pm$ 2.46*	19.51 $\pm$ 1.34*	20.25 $\pm$ 1.43*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	ALT/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	AST/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	GGT/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TBIL/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	44	治疗前	124.38 $\pm$ 16.53	81.26 $\pm$ 11.47	58.42 $\pm$ 12.16	26.75 $\pm$ 8.15
		治疗后	97.52 $\pm$ 14.28*	62.71 $\pm$ 9.56*	45.36 $\pm$ 10.06*	19.57 $\pm$ 6.22*
治疗	44	治疗前	123.41 $\pm$ 15.81	82.33 $\pm$ 10.55	58.39 $\pm$ 11.34	25.64 $\pm$ 7.23
		治疗后	60.37 $\pm$ 11.46* $\blacktriangle$	41.25 $\pm$ 7.19* $\blacktriangle$	39.25 $\pm$ 7.48* $\blacktriangle$	16.24 $\pm$ 4.14* $\blacktriangle$

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 4 两组血清因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IL-4/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	TGF- $\beta$ 1/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IFN- $\gamma$ /( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
对照	44	治疗前	88.65 $\pm$ 6.51	66.57 $\pm$ 13.42	93.78 $\pm$ 7.76	1.04 $\pm$ 0.41
		治疗后	75.31 $\pm$ 4.66*	81.16 $\pm$ 15.25*	82.23 $\pm$ 5.43*	1.37 $\pm$ 0.26*
治疗	44	治疗前	87.71 $\pm$ 6.32	67.48 $\pm$ 13.33	92.81 $\pm$ 7.84	1.11 $\pm$ 0.28
		治疗后	59.93 $\pm$ 3.78* $\blacktriangle$	99.15 $\pm$ 16.14* $\blacktriangle$	73.29 $\pm$ 4.12* $\blacktriangle$	1.68 $\pm$ 0.75* $\blacktriangle$

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	心慌/例	胸闷/例	腹痛/例	虚汗/例	总发生率/%
对照	44	2	2	3	1	18.18
治疗	44	1	1	0	1	6.81*

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

且临床症状及形成慢性感染的不同,与病毒免疫应答强弱密切相关<sup>[12]</sup>。祖国中医认为该病属于“胁痛”“积聚”等范畴,因乙型肝炎病毒之邪侵袭入体,随病程迁延日久,久病多虚,久病多瘀,该病病程较长<sup>[13]</sup>。所出现身疲乏力、食欲不振、烦闷不乐、脘腹胀满等情况,又因肝失疏泄,脾失健运,饮食水谷精微不化,则无法濡养机体各脏,故加重疾病<sup>[14]</sup>。又因脾胃虚弱则有脘腹胀满、食欲不振,且肝主藏血,疾病久则入络还入血,瘀滞其间,有肋肋疼痛情况发生<sup>[15]</sup>。澳泰乐颗粒具有清热解毒、舒肝理气、抗病毒、舒经导络等功效,还具有增强机体免疫功能,清除病毒的作用<sup>[16]</sup>。拉米夫定可通过竞争性抑制乙型肝炎病毒 DNA 链的合成,从而达到延长抑制病毒复制的作用<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示,治疗组出现的肝区不适、腹胀、尿黄、头晕等症状好转时间均早于对照组。澳泰乐颗粒联合拉米夫定治疗,可使症状的发展好转,提高机体抗病的能力。本研究结果显示,治疗后治疗组的 ALT、GGT、AST、TBIL 指标均低于对照组,IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平均低于对照组,IL-4、IFN- $\gamma$  水平均高于对照组。说明拉米夫定与澳泰乐颗粒联合治疗,能有效提升患者肝功能状态,使机体炎性反应得以有效降低,患者机能改善显著<sup>[18]</sup>。其中 IL-6 可诱导星形细胞等各类细胞分化增殖,从而使肝脏炎症持续存在,导致肝纤维化形成。TGF- $\beta$ 1 水平升高可使调节性 T 细胞会反应性增多,导致乙型肝炎病毒持续存在于肝细胞内,造成慢性化的重要因素<sup>[19]</sup>。IL-4 可抑制 Th1 细胞因子的产生,减轻肝细胞损伤,对机体的免疫功能和炎症过程具有重要的调节作用。IFN- $\gamma$  可以增强机体非特异性免疫系统功能的抗病能力,发挥抗病毒及调节免疫功能的作用<sup>[20]</sup>。

综上所述,澳泰乐颗粒联合拉米夫定治疗乙型肝炎,可使患者症状好转明显,改善肝功能,降低炎症反应,且安全有效,值得临床借鉴。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王俊仙. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(12): 1871-1872.
- [2] 董南, 何波, 庄辉. 慢性乙型肝炎患者对疾病和抗病毒治疗的认知程度调查 [J]. 肝脏, 2009, 14(1): 8-10.
- [3] 董菁, 成军, 王勤环, 等. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒准种特点的初步研究 [J]. 临床肝胆病杂志, 2002, 18(1): 17-19.
- [4] 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.
- [5] 江宇泳, 王融冰, 孙静媛, 等. 慢性乙型肝炎中医证型临床分析 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(11): 1065-1066.
- [6] 杨永涛, 沙琪. 澳泰乐颗粒治疗慢性乙型肝炎 100 例疗效观察 [J]. 中国地方病防治杂志, 2003, 18(3): 184-185.
- [7] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察 [J]. 中华内科杂志, 2003, 42(6): 382-387.
- [8] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 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.
- [9] 白艳红. 现代肝病诊疗学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2011: 562-568.
- [10] 张福奎, 贾继东, 王宝恩. 慢性乙型肝炎的治疗 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000(4): 253-255.
- [11] 庄辉. 慢性乙型肝炎病毒感染及其防治 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005(5): 324-325.
- [12] 斯崇文. 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, 13(1): 45-47.
- [13] 程良斌, 王伯祥. 中医药治疗慢性乙型肝炎的回顾与展望 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2): 65-68.
- [14] 王振常, 毛德文, 黄彬, 等. 慢性乙型肝炎中医证型与免疫功能关系的初步研究 [J]. 广西中医药, 2009, 32(4): 8-11.
- [15] 王恩成, 唐琳, 王健, 等. 慢性乙型肝炎中医证候聚类分析研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 39-42.
- [16] 王勇. 养阴柔肝化湿解毒方联合澳泰乐颗粒治疗慢性

- 乙型肝炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(14): 56-58.
- [17] 王建设, 朱启镛. 拉米夫定对慢性乙型肝炎治疗的突破及面临的问题 [J]. 临床肝胆病杂志, 2000, 16(3): 134-136.
- [18] 周燕飞, 龚杰, 张晓梅. 慢性乙型肝炎 HBV-DNA 载量与炎性因子、肝脏酶学指标的相关性研究 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(8): 804-806.
- [19] 李德征, 南月敏, 闫有敏, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 CCL7 与 IL-6、TGF- $\beta$  1 表达的关系及其在肝脏炎症/纤维化进展中作用的研究 [J]. 河北医药, 2014, 36(13): 1937-1939.
- [20] 翁美玲, 张国梁, 吴文泽, 等. 慢性乙型肝炎与 IFN- $\gamma$ 、IL-4 的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1989-1993.

[责任编辑 金玉洁]