

## 云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇治疗老年慢性乙型肝炎的临床研究

刘荷蕾, 夏红\*

重庆市大足区人民医院 感染科, 重庆 402360

**摘要:** 目的 探讨云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗老年慢性乙型肝炎的临床疗效。方法 选取 2020 年 5 月—2021 年 5 月重庆市大足区人民医院接诊治疗的 104 例老年慢性乙型肝炎患者, 根据治疗药物的不同分为对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组口服双环醇片, 25 mg/次, 3 次/d; 在此基础上, 治疗组口服云芝胞内糖肽胶囊, 1 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善时间, 肝功能丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL)、白蛋白 (ALB)、天氨酸氨基转移酶 (AST)、APRI 和 FIB-4 及血清微纤维相关蛋白 4 (MFAP4)、高尔基体蛋白 73 (GP73)、结缔组织生长因子 (CTGF)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (Tim-3) 和 Mac-2 结合蛋白糖基化异构体 (M2BPGi) 水平。**结果** 经治疗, 治疗组临床有效率为 98.08%, 显著高于对照组 80.77% ( $P < 0.05$ )。经治疗, 治疗组临床症状改善时间优于对照组 ( $P < 0.05$ )。经治疗, 两组 ALT、TBIL、AST 表达均明显降低, 而 ALB 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组改善最明显 ( $P < 0.05$ )。经治疗, 两组 APRI、FIB-4 均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 但治疗组下降最明显 ( $P < 0.05$ )。经治疗, 两组患者血清 MFAP4、GP73、CTGF、Tim-3、M2BPGi 表达明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组下降最明显 ( $P < 0.05$ )。**结论** 云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗老年慢性乙型肝炎效果明显, 可改善患者临床症状, 促进患者肝功能恢复, 降低纤维化程度, 改善血清细胞因子表达。

**关键词:** 云芝胞内糖肽胶囊; 双环醇片; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 总胆红素; 微纤维相关蛋白 4; 结缔组织生长因子

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)07-1549-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.021

## Clinical study on Polystictus Glycopeptide Capules combined with bicyclol in treatment of elderly chronic hepatitis B

LIU He-lei, XIA Hong

Department of Infection, the People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Polystictus Glycopeptide Capules combined with Bicyclol Tablets in treatment of elderly chronic hepatitis B. **Methods** Patients (104 cases) with chronic hepatitis B in the People's Hospital of Dazu, Chongqing from May 2020 to May 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each had 52 cases. Patients in the control group were *po* administered with Bicyclol Tablets, 25 mg/time, three time daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Polystictus Glycopeptide Capules on the basis of the control group, 1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, liver function indexes ALT, TBIL, AST, ALB, APRI and FIB-4, and the levels of serum MFAP4, GP73, CTGF, Tim-3 and M2BPGi in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.08%, which was significantly higher than that of the control group (80.77%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement time of clinical symptoms in the treatment group was better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the expression of ALT, TBIL and AST were significantly decreased, while ALB were significantly increased in two groups ( $P < 0.05$ ), and the treatment group improved most obviously ( $P < 0.05$ ). After treatment, APRI and FIB-4 were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), but the decrease was the most obvious in the treatment group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the expression of serum MFAP4, GP73, CTGF, Tim-3 and M2BPGi in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), especially in the treatment group ( $P <$

收稿日期: 2022-04-18

基金项目: 重庆市大足区科技计划项目 (DZKJ2019ACC1030)

作者简介: 刘荷蕾, 女, 主治医师, 研究方向为传染病专业。E-mail: 362938999@qq.com

\*通信作者: 夏红, 女, 主任医师。E-mail: xiahong20091001@163.com

0.05). **Conclusion** The effect of Polystictus Glycopeptide Capules combined with Bicyclol Tablets in treatment of elderly chronic hepatitis B is obvious, which can improve the clinical symptoms, promote the recovery of liver function, reduce the degree of fibrosis and improve the expression of serum cytokines.

**Key Words:** Polystictus Glycopeptide Capules; Bicyclol Tablets; chronic hepatitis B; liver function; TBIL; MFAP4; CTGF

慢性乙型肝炎是由 HBV 所致, 临床上以肝大、乏力、肝功能异常、食欲减退等为主要表现, 在我国是一种常见的传染性肝脏疾病<sup>[1]</sup>。由于肝脏中病毒能进行长期复制, 损伤肝细胞, 致使肝脏发生纤维化、硬化, 甚至癌变, 对患者生命健康有着严重危害<sup>[2]</sup>。临床对其治疗, 主要给予抗病毒、护肝、延缓肝硬化进展等措施提高患者生存周期。双环醇片具有抑制 HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 分泌及护肝的作用<sup>[3]</sup>。云芝胞内糖肽胶囊具有促进细胞免疫功能改善, 降低 HBsAg 滴度或促使其转阴, 通过激发机体免疫防御系统来发挥抗感染及抗休克等作用<sup>[4]</sup>。基于上述药物的作用, 本研究对老年慢性乙型肝炎患者给予云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗, 取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2020 年 5 月—2021 年 5 月重庆市大足区人民医院接诊治疗的 104 例老年慢性乙型肝炎患者为研究对象。男 63 例, 女 41 例; 年龄 60~81 岁, 平均年龄 (67.34±1.73) 岁; 病程 7~23 年, 平均病程 (13.48±2.37) 年。

纳入标准: (1) 符合慢性乙型肝炎诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 年龄大于 60 岁者; (3) 取得知情同意者。排除标准: (1) 伴有食管胃底静脉曲张出血者; (2) 对药物成分过敏者; (3) 肝功能失代偿期者; (4) 合并肝性脑病者; (5) 合并肝肾综合征者; (6) 伴有腹水者; (7) 精神异常者; (8) 未取得知情同意者。

### 1.2 药物

双环醇片由北京协和药厂有限公司生产, 规格 25 mg/片, 产品批号 200307; 云芝胞内糖肽胶囊由苏中药业集团股份有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 200413。

### 1.3 分组及治疗方法

根据治疗药物的不同分为对照组和治疗组, 每组各 52 例。其中对照组男 31 例, 女 21 例; 年龄 60~81 岁, 平均年龄 (67.13±1.62) 岁; 病程 7~23 年, 平均病程 (13.27±2.18) 年。治疗组男 32 例, 女 20 例; 年龄 60~81 岁, 平均年龄 (67.49±

1.84) 岁; 病程 7~23 年, 平均病程 (13.71±2.46) 年。两组患者一般资料间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均进行常规治疗。对照组口服双环醇片, 25 mg/次, 3 次/d; 在此基础上, 治疗组口服云芝胞内糖肽胶囊, 1 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

显效: 症状消失, 肝脾恢复正常或回缩, 无压痛及叩痛, 肝功能复常, HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 均转阴, 以上各项指标稳定维持 6 个月以上; 有效: 症状消失或明显减轻, 肝脾肿大稳定不变, 无明显压痛及叩痛, 肝功能复常或较前降低 50% 以上, HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 有 1 项转阴, 以上各项指标稳定维持 3 个月以上; 无效: 未达到上述标准。

有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 临床症状改善时间** 对比两组口干而苦、胁肋疼痛、倦怠乏力、身目发黄、脘闷腹胀等症状的改善时间。

**1.5.2 肝功能** 采用贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪测定两组血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL)、白蛋白 (ALB)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平, 检测中所用试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, 严格按照说明书进行。并计算 APRI、FIB-4 值。

$APRI = (AST/ULN/PLT) \times 100$

$FIB-4 = (年龄 \times AST) / (PLT \times ALT^{1/2})$

**1.5.3 细胞因子** 采用 ELISA 检测两组患者治疗前后血清微纤维相关蛋白 4 (MFAP4)、高尔基体蛋白 73 (GP73)、结缔组织生长因子 (CTGF)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (Tim-3)、Mac-2 结合蛋白糖基化异构体 (M2BPGi) 水平, 试剂盒均购于南京赛泓瑞生物科技有限公司, 严格按照说明书进行。

### 1.6 不良反应观察

对药物相关的胃肠不适、睡眠障碍、血小板下降等药物不良反应进行观察。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件, 计数资料用率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 治疗组的临床有效率为 98.08%, 显著高于对照组 80.77% ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组临床症状改善时间比较

经治疗, 在口干而苦、胁肋疼痛、倦怠乏力、身目发黄、脘闷腹胀等临床症状改善时间上治疗组优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组肝功能比较

经治疗, 两组 ALT、TBIL、AST 水平均明显降低, 而 ALB 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组改善最明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组 APRI 和 FIB-4 变化比较

经治疗, 两组 APRI、FIB-4 均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 但治疗组下降最明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组细胞因子水平比较

经治疗, 两组患者血清 MFAP4、GP73、CTGF、Tim-3、M2BPGi 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组下降最明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

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	52	31	11	10	80.77
治疗	52	43	8	1	98.08*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	口干而苦改善时间/d	胁肋疼痛改善时间/d	倦怠乏力改善时间/d	身目发黄改善时间/d	脘闷腹胀改善时间/d
对照	52	12.87 ± 1.24	13.97 ± 1.31	11.98 ± 1.47	16.73 ± 1.35	10.96 ± 1.32
治疗	52	7.19 ± 1.18*	9.12 ± 1.16*	8.23 ± 1.14*	13.29 ± 1.28*	7.35 ± 1.13*

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	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	TBIL/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	52	治疗前	142.41 ± 16.72	33.37 ± 4.72	29.78 ± 1.57	223.54 ± 15.42
		治疗后	53.61 ± 9.46*	17.25 ± 1.32*	32.43 ± 1.62*	72.86 ± 4.43*
治疗	52	治疗前	142.35 ± 14.67	33.23 ± 4.76	29.75 ± 1.54	223.47 ± 15.36
		治疗后	32.83 ± 9.32* <sup>▲</sup>	9.94 ± 1.27* <sup>▲</sup>	43.84 ± 1.76* <sup>▲</sup>	27.65 ± 4.37* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组 APRI 和 FIB-4 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on APRI and FIB-4 between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	APRI		FIB-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	1.65 ± 0.32	0.96 ± 0.24*	2.19 ± 0.57	1.75 ± 0.34*
治疗	52	1.67 ± 0.31	0.72 ± 0.17* <sup>▲</sup>	2.17 ± 0.54	1.34 ± 0.22* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on cytokine levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	MFAP4/(U·mL <sup>-1</sup> )	GP73/(ng·mL <sup>-1</sup> )	CTGF/(μg·L <sup>-1</sup> )	Tim-3/%	M2BPGi/(mmol·mL <sup>-1</sup> )
对照	52	治疗前	25.87±3.39	33.77±2.51	29.38±1.51	23.75±2.47	0.93±0.24
		治疗后	21.26±1.52*	25.63±1.64*	25.14±1.37*	18.47±1.26*	0.54±0.18*
治疗	52	治疗前	25.82±3.35	33.74±2.46	29.35±1.47	23.72±2.45	0.91±0.22
		治疗后	17.73±1.43*▲	21.12±1.45*▲	21.42±1.23*▲	14.12±1.13*▲	0.36±0.13*▲

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

### 2.6 两组不良反应对比

治疗期间两组无不良反应发生。

### 3 讨论

慢性乙型肝炎因病情隐匿和病程长,常不引起人们注意,但若不及时发现处理可引发肝脏纤维化向肝硬化甚至肝癌方向进展<sup>[6]</sup>。HBV 在肝脏内对肝细胞进行破坏,促进肝纤维化相关因子产生,并积累和沉积于肝细胞外基质,致使炎症细胞聚集于肝内组织,导致肝损伤、肝功能下降等一系列病理改变<sup>[7]</sup>。因此,积极有效治疗对患者来说极为重要。

双环醇片在体外实验中表明,其可抑制 HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 分泌,并具有改善发生免疫学肝炎小鼠的氨基转移酶及减轻肝脏组织病理形态等作用<sup>[3]</sup>。云芝胞内糖肽胶囊的主要成分是云芝胞内糖肽,具有增强网状内皮系统功能,促使细胞免疫功能改善;具有抑制 ALT 升高,降低肝细胞脂肪性变,避免灶性坏死的发生;还能使 HBsAg 滴度下降或转阴,清洁间歇性自我导尿减少,恢复重症肝炎患者肝脏的吞噬作用,清除内毒素血症,从而降低重症肝炎的死亡率<sup>[4]</sup>。所以,本研究对老年慢性乙型肝炎患者采用云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗,取得了满意效果。

慢性乙型肝炎的发生、发展同机体细胞因子间密切相关。MFAP4 为 ECM 蛋白的一种,同慢性乙型肝炎肝纤维化和肝脏组织炎症活动分级有关,为评估慢性乙型肝炎进展的一个标志物<sup>[8]</sup>。GP73 是一种跨膜蛋白,正常肝脏组织中基本不表达,但肝细胞遭到病毒感染后可促进其高表达,并随着肝纤维化程度加重逐渐增高<sup>[9]</sup>。CTGF 在肝细胞中大量存在,当肝细胞病变时,其会过度表达,并促进肝星状细胞转为纤维细胞,进而促进肝纤维化<sup>[10]</sup>。Tim-3 是新发现的一种免疫负性调控因子,其表达增加可促进 Th1 细胞凋亡,而 Th1/Th2 失衡同慢性乙型肝炎病情程度极为相关<sup>[11]</sup>。M2BPGi 是一种糖蛋白,

由肝星状细胞合成,其表达增高同肝纤维化、肝细胞癌的高风险有关,作为评估疾病进展的指标<sup>[12]</sup>。本研究,经治疗,两组血清 MFAP4、GP73、CTGF、Tim-3、M2BPGi 水平均改善,但治疗组改善最明显(P<0.05)。说明,老年慢性乙型肝炎患者采用云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗可有效抑制肝纤维化进程。

ALT 和 AST 的增高能够有效反映肝细胞损害程度;TBIL 的水平增高是反映肝细胞对游离胆红素结合、摄取存在障碍;ALB 水平下降常由肝细胞异常改变而导致<sup>[13]</sup>。本研究,经治疗,两组患者 ALT、TBIL、ALB、AST 表达均改善,但治疗组改善最明显(P<0.05)。说明,老年慢性乙型肝炎患者采用云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗可有效改善其肝功能。此外,经治疗,治疗组的有效率为 98.08%,显著高于对照组 80.77%(P<0.05)。经治疗,两组 APRI、FIB-4 均下降,但治疗组下降最明显(P<0.05)。经治疗,两组口干而苦、胁肋疼痛、倦怠乏力、身目发黄、脘闷腹胀等中医症候积分均下降,但治疗组下降最明显(P<0.05)。说明,老年慢性乙型肝炎患者采用云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗效果显著。

综上所述,云芝胞内糖肽胶囊联合双环醇片治疗老年慢性乙型肝炎效果明显,可改善患者临床症状,促进患者肝功能恢复,降低纤维化程度,改善血清细胞因子表达,有着良好的临床应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 王彦丽, 闻颖. 慢性乙型病毒性肝炎的流行病学与转归 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(1): 6-7.  
 [2] 庄云英, 张海燕, 曾清芳. 慢性乙型肝炎肝纤维化的无创诊断研究进展 [J]. 肝脏, 2021, 26(1): 84-87.  
 [3] 李燕. 双环醇片的药理研究和临床应用 [J]. 传染病信息, 2002, 15(2): 60-61.

- [4] 夏晓影, 袁跃勇, 邱荷语. 恩替卡韦联合云芝胞内糖肽胶囊治疗慢性乙肝对免疫功能的影响 [J]. 中国处方药, 2020, 18(6): 81-82.
- [5] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [6] 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, 9(5): 570-589.
- [7] 刘明坤, 吕文良, 赵慧慧, 等. 慢性乙型肝炎病因病机再探 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(4): 735-737.
- [8] 李森林, 曹玉宁, 赵景润, 等. 微纤维相关蛋白 4 在慢性乙型肝炎患者肝组织中的表达及其意义 [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 474-475.
- [9] 王春艳, 纪冬, 马丽君, 等. 慢性乙型肝炎患者血清高尔基体蛋白 73 及其与肝脏炎症及纤维化的相关性 [J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(6): 503-507.
- [10] 王慧, 许剑兰, 郑成芳, 等. 慢性乙型肝炎感染患者血清 CTGF 表达及与肝纤维化、Th17/Treg 平衡的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(14): 1694-1698.
- [11] 高西阳, 李换, 潘修成, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血单核细胞 Tim-3 表达的检测及意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(7): 739-743.
- [12] 秦旭, 侯志云, 张松, 等. 血清 M2BPGi、MFAP4 水平与慢性乙型肝炎病情进展的相关性 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(12): 1126-1129.
- [13] 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.

[责任编辑 金玉洁]