

乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

杨梅¹, 刘兴超^{2*}, 郑波¹

1. 四川省第三人民医院 消化内科, 四川 成都 610100

2. 四川省人民医院, 四川 成都 610072

摘要: **目的** 探讨乙肝扶正胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 11 月—2022 年 10 月在四川省第三人民医院就诊的 118 例慢性乙型肝炎患者, 按照计算机随机排列分为对照组和治疗组, 每组各 59 例。对照组口服富马酸丙酚替诺福韦片, 25 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服乙肝扶正胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续口服 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较肝纤维化指标、肝功能指标和炎症反应指标。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (91.53% vs 77.97%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组的脾静脉门径 (SVD)、门静脉主干内径 (mPVD)、肝脏硬度值 (LSM) 均显著下降 ($P < 0.05$), 治疗组 SVD、mPVD、LSM 较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的谷氨酰转肽酶 (GGT)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乙肝病毒的脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的 GGT、ALT、HBV-DNA 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清结缔组织生长因子 (CTGF)、白细胞介素-17 (IL-17)、透明质酸 (HA) 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗组血清 CTGF、IL-17、HA 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 乙肝扶正胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗慢性乙型肝炎的疗效确切, 能显著改善患者肝纤维化程度和肝功能, 降低炎症反应指标水平, 且治疗安全性良好。

关键词: 乙肝扶正胶囊; 富马酸丙酚替诺福韦片; 慢性乙型肝炎; 脾静脉门径; 门静脉主干内径; 肝脏硬度值; 谷氨酰转肽酶; 丙氨酸氨基转移酶; 乙肝病毒的脱氧核糖核酸; 结缔组织生长因子; 白细胞介素-17; 透明质酸

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)07-1707-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.026

Clinical study on Yigan Fuzheng Capsules combined with tenofovir alafenamide in treatment of chronic hepatitis B

YANG Mei¹, LIU Xing-chao², ZHENG Bo¹

1. Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610100, China

2. Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yigan Fuzheng Capsules combined with Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (118 cases) with chronic hepatitis B in the Third People's Hospital of Sichuan Province from November 2019 to October 2022 were divided into control and treatment groups according to the computer random arrangement method, and each group had 59 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets, 25 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yigan Fuzheng Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver fibrosis index, liver function index, and inflammatory response index in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group (91.53% vs 77.97%, $P < 0.05$). After treatment, SVD, mPVD, and LSM in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and SVD, mPVD, and LSM in the treatment group were more significantly decreased than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, GGT, ALT, and HBV-DNA of two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and GGT, ALT, and HBV-DNA of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CTGF, IL-17, and HA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of CTGF, IL-17, and HA in the

收稿日期: 2023-03-13

基金项目: 成都市医学科研课题 (2022394)

作者简介: 杨梅 (1982—), 女, 四川蓬溪人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为细胞生物学、肝病。E-mail: 389029251@qq.com

*通信作者: 刘兴超 (1981—), 男, 四川宣汉人, 主治医师, 硕士, 研究方向为肝胆胰疾病。E-mail: ym19821796@163.com

treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yigan Fuzheng Capsules combined with Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets has definite efficacy in treatment of chronic hepatitis B, which can significantly improve the degree of liver fibrosis and liver function in patients, reduce the levels of inflammatory response indicators, with good safety.

Key words: Yigan Fuzheng Capsules; Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets; chronic hepatitis B; SVD; mPVD; LSM; GGT; ALT; HBV-DNA; CTGF; IL-17; HA

慢性乙型肝炎的主要临床表现为肝区不适、疼痛、腹胀、低热、黄疸、乏力等,若不控制乙肝病毒扩散,可进一步导致肝纤维化、肝硬化,甚至肝功能衰竭,危及患者生命^[1]。目前临床治疗慢性乙型肝炎以药物控制为主,常用药物包括恩替卡韦、替诺福韦、拉米夫定、泛昔洛韦、干扰素、水飞蓟宾、甘草酸二铵等^[2]。丙酚替诺福韦是一种新型脱氧鸟苷类似物,具有较强的抗乙肝活性,能与乙型肝炎病毒聚合酶结合,抑制乙型肝炎病毒复制,具有较高的安全性和耐药性^[3]。乙肝扶正胶囊可活血益气、补肝益肾,能改善肝脏代谢能力,降低三酰甘油的聚集,促进胆汁排泄,显著改善肝功能^[4]。本研究选取在四川省第三人民医院就诊的 118 例慢性乙型肝炎患者,采用乙肝扶正胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗,分析其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 11 月—2022 年 10 月在四川省第三人民医院就诊的 118 例慢性乙型肝炎患者。男 79 例,女 39 例;年龄 18~67 岁,平均年龄 (31.35 ± 9.33) 岁;病程 5~24 年,平均 (14.36 ± 3.25) 年;平均体质指数 (23.29 ± 2.81) kg/m²; Child-Pugh 分级分为 A 级 65 例、B 级 53 例。

纳入标准:(1)符合慢性乙型肝炎的临床诊断标准^[5];(2)具备抗病毒适应症,接受丙酚替诺福韦单药初始治疗;(3)患者对研究内容了解,自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)肝硬化失代偿期;(2)甲型、丙型、丁型等其他病毒性肝炎;(3)酒精、免疫系统、内分泌系统等其他因素引起的肝病;(4)主要器官功能严重病变;(5)其他肝脏病变;(6)对乙肝扶正胶囊、富马酸丙酚替诺福韦明确过敏;(7)妊娠、哺乳的女性。

1.2 药物

乙肝扶正胶囊由辽源誉隆亚东药业有限责任公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 20190911、20200716、20210503、20220328。富马酸丙酚替诺福韦片由加拿大 Patheon 公司生产,规格 25 mg/片,

产品批号 20191009、20200917、20210712、20220607。

1.3 分组和治疗方法

按照计算机随机排列分为对照组和治疗组,每组各 59 例。对照组中男 41 例,女 18 例;年龄 19~65 岁,平均年龄 (31.12 ± 9.46) 岁;病程 5~23 年,平均 (14.13 ± 3.36) 年;体质指数 (23.11 ± 2.72) kg/m²; Child-Pugh 分级分为 A 级 34 例、B 级 25 例。治疗组中男 38 例,女 21 例;年龄 18~67 岁,平均年龄 (31.58 ± 9.20) 岁;病程 5~24 年,平均 (14.59 ± 3.14) 年;体质指数 (23.47 ± 2.90) kg/m²; Child-Pugh 分级分为 A 级 31 例、B 级 28 例。两组的基线资料比较无明显差异,存在可比性。

对照组口服富马酸丙酚替诺福韦片,25 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服乙肝扶正胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者连续口服 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:症状消退,肝脾正常,无压痛,肝功能正常,乙肝病毒表面抗原(HbsAg)、乙肝病毒 e 抗原(HbeAg)、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴;有效:症状显著好转或消失,肝脾肿大稳定,无明显压痛,肝功能正常或将治疗前降低 >50%,HbsAg、HbeAg、HBV-DNA 至少 1 项转阴;无效:未达到有效标准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝纤维化指标 使用迈瑞 DC-N2S 型彩色多普勒超声仪测定肝脏的肝纤维化程度。选择第一肝门处进行血流信号采集,与血管夹角低于 60°,记录脾静脉门径(SVD)、门静脉主干内径(mPVD);采用定向瞬时弹性成像系统测定肝实质的肝脏硬度值(LSM),要求成功检测 10 次,取 10 次值的中位数作为最终数值。

1.5.2 肝功能指标和炎症反应指标 在治疗前后,患者晨起空腹时在检验科采集血液标本,采集 6 mL,分为 2 管,1 管标本在德国罗氏公司 cobas c311 型全自动生化分析仪上采用化学发光法测定血清中谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)

水平；在赛默飞世尔 Simplicamp 基因扩增仪上采用 qRT-PCR 法测定血清中 HBV-DNA 水平；1 管标本在博科 BK-EL10B 型酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中结缔组织生长因子 (CTGF)、白细胞介素-17 (IL-17)、透明质酸 (HA) 水平，试剂盒均由上海瑞番生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者出现头痛、恶心、疲劳、皮疹、蛋白尿的情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 25.0 分析数据，使用 χ^2 检验进行组间计数资料比较，使用 t 检验进行组间计量资料比较。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后，治疗组总有效率明显高于对照组

(91.53% vs 77.97%, $P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组的肝纤维化程度比较

治疗后，两组的 SVD、mPVD、LSM 均显著下降 ($P < 0.05$)，治疗组 SVD、mPVD、LSM 较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组的肝功能指标比较

治疗后，两组的 GGT、ALT、HBV-DNA 明显低于治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗组的 GGT、ALT、HBV-DNA 低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组的血清炎症反应指标比较

治疗后，两组的血清 CTGF、IL-17、HA 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)，治疗组血清 CTGF、IL-17、HA 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组在治疗期间不良反应发生率无明显差异，见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率%
对照	59	21	25	13	77.97
治疗	59	24	30	5	91.53*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 SVD、mPVD、LSM 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SVD, mPVD, and LSM between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SVD/cm	mPVD/cm	LSM/kPa
对照	59	治疗前	0.81 ± 0.11	1.29 ± 0.13	8.09 ± 1.46
		治疗后	0.69 ± 0.09*	1.18 ± 0.07*	6.58 ± 1.27*
治疗	59	治疗前	0.83 ± 0.10	1.31 ± 0.12	8.21 ± 1.35
		治疗后	0.61 ± 0.07*▲	1.10 ± 0.09*▲	5.74 ± 1.02*▲

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 GGT、ALT、HBV-DNA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on GGT, ALT, and HBV-DNA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GGT/(IU L ⁻¹)	ALT/(IU L ⁻¹)	HBV-DNA/(lg copies mL ⁻¹)
对照	59	治疗前	90.65 ± 24.13	205.36 ± 47.37	6.38 ± 1.39
		治疗后	55.74 ± 17.07*	94.17 ± 26.48*	2.74 ± 0.68*
治疗	59	治疗前	91.37 ± 23.48	208.49 ± 45.16	6.49 ± 1.26
		治疗后	42.89 ± 14.50*▲	74.25 ± 21.08*▲	2.17 ± 0.54*▲

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 CTGF、IL-17、HA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of CTGF, IL-17, and HA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CTGF/(ng L ⁻¹)	IL-17/(pg mL ⁻¹)	HA/(ng mL ⁻¹)
对照	59	治疗前	209.13 ± 22.64	208.65 ± 53.10	186.42 ± 29.13
		治疗后	185.04 ± 17.25*	137.29 ± 37.19*	142.39 ± 24.50*
治疗	59	治疗前	210.48 ± 21.35	210.84 ± 51.36	187.15 ± 28.74
		治疗后	172.39 ± 15.87*▲	103.97 ± 30.28*▲	117.66 ± 20.09*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛	恶心	疲劳	皮疹	蛋白尿	发生率/%
对照	59	0	1	1	1	1	6.78
治疗	59	1	2	1	0	1	8.47

3 讨论

慢性乙型肝炎可通过遗传、性、血液等方式在人群中传播,目前尚缺乏根治的治疗手段,若不控制病情发展,可逐渐发展为肝硬化、肝腹水,甚至肝癌,威胁患者生命健康^[7]。目前全球慢性乙型肝炎的患者高达 4 亿,且每年约 120 万人死于乙肝相关疾病,在我国约有 1.3 亿乙型肝炎病毒携带者^[8]。

丙酚替诺福韦的化学结构是在替诺福韦基础上增加酰胺键,能促进肠道吸收,提高生物利用率,通过靶向作用于肝细胞,在肝细胞内水解成替诺福韦,发挥抗乙肝病毒作用。与传统替诺福韦相比,丙酚替诺福韦具有更高的 ALT 复常率,有助于降低肾功能损伤、骨密度减少等并发症的发生,已逐渐成为临床抗乙型肝炎的一线治疗药物^[9-10]。中医认为慢性乙型肝炎的根本病机为肝肾阴亏,乙型肝炎病毒属湿热疫毒,易耗损肝阴气血,肝肾母子相生,肝虚累及肾虚,肾火虚衰导致气化不利,开阖失调,水液内聚,形成肝肾亏虚^[11]。乙肝扶正胶囊是由当归、首乌、人参、肉桂、丹参等组成的复方制剂,能补肝益肾、生精养血、扶正祛瘀、清肝热、解肝毒,临床用于肝肾两虚引起的乙型肝炎的治疗^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率明显高于对照组,提示乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦明显提高治疗慢性乙型肝炎的疗效。

HBV-DNA 是反映机体乙型肝炎病毒感染复制活性的重要指标,常用于判断患者乙型肝炎病毒传染性的金标准^[13]。GGT、ALT 是评估乙型肝炎患者肝功能的常用指标,随着肝细胞受损程度增大,二

者的水平也明显升高^[14]。本研究结果显示,治疗组的 GGT、ALT、HBV-DNA 低于对照组,提示乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦能显著改善慢性乙型肝炎患者的肝功能。

HA 主要是由肝星状细胞分泌的蛋白物质,能促使多种胶原蛋白分泌,增加细胞外基质的合成,促进肝细胞纤维化进程^[15]。CTGF 能促进细胞外基质合成,参与肝纤维化进程,其水平与肝纤维化程度呈正相关^[16]。IL-17 是一种促炎因子,能刺激多种炎症因子的分泌,还能加重肝细胞病理炎症损伤,加快肝组织纤维化^[17]。本研究结果显示,治疗组的 CTGF、IL-17、HA 低于对照组,结果表明,乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦有助于降低慢性乙型肝炎患者的炎症反应,减轻肝纤维化进程。

乙型肝炎肝纤维化是肝脏对多种刺激因素所引起的肝损伤后的异常修复结果,主要病理表现为细胞外基质过度增生或沉积,通过超声客观评价肝纤维化程度,SVD、mPVD 与肝纤维化程度呈正相关,测量 SVD、mPVD 的水平对了解肝硬化、肝纤维程度具有重要意义^[18]。LSM 可用于诊断肝纤维化,与肝细胞损伤程度呈正比^[19]。本研究发现,治疗组的 SVD、mPVD、LSM 低于对照组,提示乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦能显著降低慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度。本研究结果还显示,两组的不良反应无明显差异,提示乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦用于慢性乙型肝炎的安全性良好,未增加患者不良反应的风险。

综上所述,乙肝扶正胶囊联合富马酸丙酚替诺

福韦片治疗慢性乙型肝炎的疗效确切,能显著改善患者肝纤维化程度和肝功能,降低炎症反应指标水平,且治疗安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘震,姚乃礼.慢性乙型肝炎早期肝硬化发病特点研究[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(3):68-70.
- [2] 高传义,张玉荣,赵继海.慢性乙型肝炎药物治疗研究进展[J].中国医学创新,2011,8(32):161-163.
- [3] 赵智蓉,李海雯,陆霓虹,等.丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效[J].昆明医科大学学报,2021,42(1):89-93.
- [4] 刘政,刘洋.当飞利肝宁联合乙肝扶正胶囊治疗慢性乙型肝炎80例临床观察[J].医药产业资讯,2006,3(6):69.
- [5] 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):570-589.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:143-150.
- [7] 郑淑梅,崔冬伟.慢性乙型肝炎治疗进展[J].西南军医,2006,8(2):60-62.
- [8] 邓永岳,陈紫榕.慢性乙型肝炎的流行病学、自然史和预防[J].国外医学:流行病学传染病学分册,2002,29(4):202-205.
- [9] 鲁俊锋,侯维,马丽娜,等.富马酸丙酚替诺福韦初始治疗慢性乙型肝炎患者的早期疗效[J].中国肝脏病杂志:电子版,2020,12(3):29-33.
- [10] 李延玲,闪海霞,李金妞,等.舒肝宁注射液联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(4):722-726.
- [11] 史冰心.慢性乙型肝炎中医辨证治疗研究[J].医药论坛杂志,2009,30(9):29-30.
- [12] 于明辉.乙肝扶正胶囊联合贺普丁治疗慢性乙型肝炎90例临床观察[J].基层医学论坛,2006,10(1):60-61.
- [13] 顾丽华,朱勇根,高金华.慢性乙型肝炎HBV-DNA转阴率与ALT、TBil关系探讨[J].现代中西医结合杂志,2009,18(18):2149-2150.
- [14] 张小磊.血清ALT、AST、GGT、HBV-DNA联合检测在慢性乙型肝炎病情评估中的应用[J].内蒙古医学杂志,2019,51(2):211-212.
- [15] 黄琨,冯程,董常峰,等.Fibroscan和ARFI联合HA诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度的研究[J].临床医学工程,2019,26(10):1311-1312.
- [16] 穆培栋,李新华,何浩明.慢性乙型肝炎患者血清TGF- β 、CTGF、HA和PIIIP检测的临床意义[J].放射免疫学杂志,2012,25(2):130-131.
- [17] 张曹庚,张志峰,张红云,等.血清IL-35、IL-17与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者HBeAg阴转的相关性[J].肝脏,2018,23(12):1073-1077.
- [18] 徐晓鸾,孟繁坤,孙丽娟.肝脏瞬时弹性成像和门静脉血流动力学指标检测对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断意义[J].实用肝脏病杂志,2016,19(4):432-435.
- [19] 叶丽华,王萌之,陈佳,等.慢性乙型肝炎患者长期抗病毒治疗LSM和CAP值的变化及临床意义[J].肝脏,2019,24(12):1412-1415.

【责任编辑 解学星】