

强肝胶囊联合丙酚替诺福韦治疗恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎的临床研究

谢宗恕¹, 李日林¹, 李涛², 张月圆³, 余东明³, 刘志娟³, 麻芝英³, 袁淑芳^{3*}

1. 广西医科大学 研究生院, 广西 南宁 530021

2. 桂林医学院 研究生院, 广西 桂林 541100

3. 柳州市人民医院 感染性疾病科, 广西 柳州 545026

摘要: **目的** 探讨强肝胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 3 月—2021 年 2 月柳州市人民医院收治的对恩替卡韦治疗应答不佳慢性乙型肝炎患者 97 例。根据随机数字表法将所有患者分为对照组 (48 例) 和治疗组 (49 例)。对照组需随食物口服富马酸丙酚替诺福韦片, 1 次/d, 1 片/次。治疗组在对照组的基础上口服强肝胶囊, 5 粒/次, 2 次/d, 每服 6 d 停 1 d, 8 周为 1 个疗程, 停 1 周, 再进行第 2 个疗程。两组均连续治疗 24 周。评估两组的总有效率, 比较两组的乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴率、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 复常率、肝纤维化指标、肝功能指标和血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率 (91.84%) 高于对照组 (66.67%) ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组透明质酸酶 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PCIII)、IV 型胶原 (IV-C)、总胆红素 (TBIL)、ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 HA、LN、PCIII、IV-C、TBIL、ALT、AST 均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 PDGF-BB、TGF- $\beta 1$ 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 强肝胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎患者, 可有效改善患者肝功能, 抑制肝纤维化, 调节血清 PDGF-BB、TGF- $\beta 1$ 水平。

关键词: 强肝胶囊; 富马酸丙酚替诺福韦片; 恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎; 总胆红素; HBV-DNA 转阴率; 血小板衍生生长因子-BB; 转化生长因子 $\beta 1$

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0181-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.029

Clinical study on Qianggan Capsules combined with tenofovir alafenamide in treatment of chronic hepatitis B with poor response to entecavir

XIE Zongshu¹, LI Rilun¹, LI Tao², ZHANG Yueyuan³, SHE Dongming³, LIU Zhijuan³, MA Zhiying³, YUAN Shufang³

1. Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

2. Graduate School, Guilin Medical University, Guilin 541100, China

3. Department of Infectious Diseases, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545026, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Qianggan Capsules combined with Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets in treatment of chronic hepatitis B with poor response to entecavir. **Methods** Patients (97 cases) with chronic hepatitis B with poor response to entecavir in Liuzhou People's Hospital from March 2020 to February 2021 were divided into the control group (48 cases) and the treatment group (49 cases) according to random number tablet method. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qianggan Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, twice daily, stop for 1 day every 6 days, with 8 weeks as one course of treatment, stopping for 1 week before proceeding to the second course of treatment. Patients in two groups were treated for 24 weeks.

收稿日期: 2023-09-22

基金项目: 柳州市科技计划项目 (2020NBAB0821)

作者简介: 谢宗恕 (1998—), 男, 广西来宾人, 硕士研究生, 研究方向为病毒性肝炎、肝硬化。E-mail: 17878254181@163.com

*通信作者: 袁淑芳 (1972—), 女, 四川简阳人, 主任医师, 博士, 研究方向为传染性肝病。E-mail: 962655199@qq.com

After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and HBV-DNA negative conversion rate and ALT normalizing rate, liver fibrosis indexes, liver function indexes, serum indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (91.84%) was higher than that of the control group (66.67%) ($P < 0.05$). After treatment, HBV-DNA conversion rate and ALT normalization rate in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HA, LN, PC III, IV-C, TBIL, ALT, and AST in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of HA, LN, PC III, IV-C, TBIL, ALT, and AST in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of PDGF-BB and TGF- β 1 in two groups decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of PDGF-BB and TGF- β 1 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qianggan Capsules combined with Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets of chronic hepatitis B with poor response to entecavir can effectively improve liver function in patients, inhibit liver fibrosis, and regulate serum levels of PDGF-BB and TGF- β 1.

Key words: Qianggan Capsules; Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets; chronic hepatitis B with poor response to entecavir; TBIL; HBV-DNA negative conversion rate; PDGF-BB; TGF- β 1

慢性乙型肝炎是全球范围内常见的传染性疾病,病程长,治愈率低,严重威胁人类健康^[1]。目前被批准用于临床治疗慢性乙型肝炎的两大类药物分别为干扰素和核苷(酸)类似物。恩替卡韦属于核苷(酸)类似物,通过遏制乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)聚合酶中止DNA链合成、复制治疗慢性乙型肝炎^[2]。治疗过程中由于个体的差异性,部分患者对恩替卡韦治疗应答不佳。丙酚替诺福韦是一种逆转录酶抑制剂,属于新型核苷(酸)类似物,临床常用于治疗慢性乙型肝炎^[3]。由于慢性乙型肝炎的发病机制复杂,单一的药物治疗达不到理想的治疗效果,因此临床上研究者尝试多种药物联合治疗。强肝胶囊是一种中药制剂,具有补脾养血、益气解郁、清热利湿的功效,可用于脂肪肝、慢性肝炎、早期肝硬化、中毒性肝炎的治疗^[4]。本研究探讨强肝胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎患者的疗效,以期作为临床治疗方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年3月—2021年2月柳州市人民医院收治的对恩替卡韦治疗应答不佳慢性乙型肝炎患者97例。入选的患者中男性64例,女性33例;年龄36~73岁,平均(50.14±4.88)岁;身体质量指数19~29 kg/m²,平均(23.61±0.98) kg/m²;病程2~9年,平均(4.71±0.86)年。临床研究方案通过柳州市人民医院医学伦理学委员会批准,伦理号:20200107。

纳入标准:(1)均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[5]中慢性乙型肝炎的诊断标准;(2)签订知情同意书;(3)对本研究用药无过敏和禁忌

证;(4)使用恩替卡韦治疗48周后,HBV-DNA > 2×10³ IU/mL,即存在对恩替卡韦耐药。排除标准:(1)合并自身免疫性肝病;(2)合并肝硬化、肝癌者;(3)处于哺乳或妊娠期患者;(4)严重心、脑、肾、神经系统等疾病患者;(5)合并精神疾病。

1.2 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组(48例)和治疗组(49例)。对照组中男性31例,女性17例;年龄36~71岁,平均(49.82±5.18)岁;身体质量指数19~27 kg/m²,平均(23.46±1.03) kg/m²;病程2~8年,平均(4.68±0.94)年。治疗组中男性33例,女性16例;年龄38~73岁,平均(50.45±6.39)岁;身体质量指数19~29 kg/m²,平均(23.75±0.97) kg/m²;病程2~9年,平均病程(4.73±0.88)年。两组一般资料对比无差异,均衡可比。

两组均采用护肝、降酶等对症治疗,服药期间依从性强,生活作息规律,无酗酒史等。对照组需随食物口服富马酸丙酚替诺福韦片(加拿大Patheon公司生产,规格25 mg/片,产品批号20190421、20191214、20200917),1次/d,1片/次。治疗组在对照组的基础上口服强肝胶囊(石家庄东方药业股份有限公司生产,规格0.4 g/粒,批号20190123、20191213、20201027),5粒/次,2次/d,每服6d停1d,8周为1个疗程,停1周,再进行第2个疗程。两组均连续治疗24周。

1.3 临床疗效判定依据^[6]

显效:丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常,HBV-DNA、乙型肝炎e抗原(HBeAg)、乙肝表面抗原(HBsAg)均转阴;有效:ALT复常,HBV-DNA和HBeAg均转阴,但HBsAg仍阳性;无效:未达上

述指标者。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率 记录两组患者的 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率。当 HBV-DNA < 20 IU/mL 提示转阴。ALT 复常：指 ALT 值恢复至正常参考值范围内。ALT 正常范围为女性：7~40 U/L，男性：9~50 U/L^[5]。

1.4.2 肝功能、肝纤维化和血清指标 治疗前后抽取两组清晨空腹静脉血液 4 mL，分离出上清液。使用 BS-330 全自动生化分析仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产）检测肝功能指标总胆红素（TBIL）、ALT 和天冬氨酸氨基转移酶（AST）。采用酶联免疫吸附法检测肝纤维化指标透明质酸酶（HA）、层黏连蛋白（LN）、III型前胶原（PCIII）、IV型胶原（IV-C）以及血清血小板衍生生长因子-BB（PDGF-BB）、转化生长因子 β 1（TGF- β 1）水平。LN、HA、PCIII、IV-C、PDGF-BB 和 TGF- β 1 试剂盒分别由上海臻科生物科技有限公司、上海抚生实业有限公司、上海江莱生物科技有限公司和上海酶联生物科技有限公司提供。

1.5 不良反应观察

记录两组治疗期间恶心呕吐、腹痛腹泻、皮疹等不良反应的发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析，HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率等计数资料以例（百分数）表示，行 χ^2 检验。符合正态分布的肝纤维化指标、肝功能指标等计量资料（方差齐性）以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行成组 t 检验或配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后，治疗组的总有效率（91.84%）高于对

照组（66.67%）（ $P < 0.05$ ），见表 1。

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	48	12	20	16	66.67
治疗	49	17	28	4	91.84*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.2 两组 HBV-DNA 转阴、ALT 复常情况对比

治疗后，治疗组的 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率均高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2 两组 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率比较

Table 2 Comparison on HBV-DNA negative conversion rate and ALT normalizing rate between two groups

组别	n/例	HBV DNA 转阴情况		ALT 复常情况	
		n/例	转阴率/%	n/例	复常率/%
对照	48	33	68.75	31	64.58
治疗	49	45	91.84*	42	85.71*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.3 两组肝纤维化指标对比

治疗后，两组 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组 HA、LN、PCIII、IV-C 均低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组肝功能指标对比

治疗后，两组患者 TBIL、ALT、AST 水平均下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组 TBIL、ALT、AST 水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组血清指标水平对比

治疗后，两组血清 PDGF-BB、TGF- β 1 水平均下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组血清 PDGF-BB、TGF- β 1 水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 5。

表 3 两组肝纤维化指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	观察时间	HA/(mg L ⁻¹)	LN/(μ g L ⁻¹)	PCIII/(μ g L ⁻¹)	IV-C/(μ g L ⁻¹)
对照	48	治疗前	195.63 \pm 6.42	167.94 \pm 6.37	173.46 \pm 4.13	149.41 \pm 6.28
		治疗后	140.59 \pm 5.37*	129.28 \pm 5.39*	127.89 \pm 4.38*	104.78 \pm 5.16*
治疗	49	治疗前	194.09 \pm 8.25	168.56 \pm 7.26	174.23 \pm 3.25	149.06 \pm 7.49
		治疗后	102.36 \pm 6.92* [▲]	98.81 \pm 5.29* [▲]	100.91 \pm 2.46* [▲]	88.96 \pm 6.24* [▲]

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 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TBIL/($\mu\text{mol L}^{-1}$)	ALT/(U L ⁻¹)	AST/(U L ⁻¹)
对照	48	治疗前	36.32 ± 5.31	128.62 ± 12.23	91.28 ± 9.13
		治疗后	25.14 ± 4.29*	66.21 ± 10.57*	67.31 ± 7.64*
治疗	49	治疗前	36.81 ± 5.14	128.19 ± 13.45	91.67 ± 10.73
		治疗后	18.05 ± 3.16*▲	37.63 ± 7.58*▲	53.29 ± 8.09*▲

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 两组血清 PDGF-BB、TGF-β1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum levels of PDGF-BB and TGF-β1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PDGF-BB/(pg mL ⁻¹)	TGF-β1/(ng L ⁻¹)
对照	48	治疗前	145.77 ± 7.36	161.29 ± 9.57
		治疗后	126.71 ± 6.29*	134.85 ± 8.48*
治疗	49	治疗前	144.97 ± 8.96	162.94 ± 10.53
		治疗后	107.26 ± 6.82*▲	112.54 ± 6.47*▲

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 两组不良反应发生率对比

两组不良反应发生率组间比较无差异, 见表 6。

表 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹痛腹泻/例	皮疹/例	发生率/%
对照	48	2	1	1	8.33
治疗	49	3	2	1	12.24

3 讨论

慢性乙型肝炎是指由乙型肝炎病毒感染所致的肝脏疾病, 可通过血液传播、性传播和母婴传播, 是备受关注的世界性公共卫生健康问题^[1]。虽然目前已有有效的乙肝疫苗、抗病毒药物等一系列的预防和治疗措施, 但全球范围内仍有 2.4 亿乙型肝炎病毒携带者^[7]。若未及时对慢性乙型肝炎患者采取进一步的治疗, 随着疾病的发展, 慢性乙型肝炎将进展为肝纤维化或肝硬化等, 引发腹水、胃底静脉曲张出血或明显曲张等并发症, 病死率极高^[7]。

恩替卡韦作为慢性乙型肝炎的一线治疗药物, 主要以乙型肝炎病毒的反转录酶为作用靶点, 可以在碱基引导、信使核糖核酸 (mRNA)、转录和 HBV-DNA 正链合成 3 个环节抑制乙型肝炎病毒反转录酶的活性, 从而阻止乙型肝炎病毒的复制^[8]。研究发现, 在长期使用恩替卡韦治疗的病情监测过程中

仍有部分患者发生治疗应答不佳或耐药, 因此, 针对恩替卡韦治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者采取替换药物治疗仍是目前有关慢性乙型肝炎治疗的研究热点之一^[8]。2018 年 11 月 8 日, 原国家食品药品监督管理总局批准丙酚替诺福韦用于治疗慢性乙型肝炎病毒感染的成人和青少年, 在原代肝细胞中, 丙酚替诺福韦被羧酸酯酶 1 水解为替诺福韦, 从而发挥抗病毒作用^[9-10]。强肝胶囊由板蓝根、丹参、当归、茵陈等 16 味中药组成, 是临床治疗肝性疾病的常用药物^[11]。本研究结果显示, 强肝胶囊联合丙酚替诺福韦治疗恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎患者, 可有效改善患者的 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率, 总有效率进一步升高, 可见强肝胶囊联合丙酚替诺福韦治疗的应用价值较高。

细胞因子网络是学者们关于肝功能下降、肝纤维化发生机制、治疗靶点的研究重点。既往有研究表明, PDGF-BB、TGF-β1 在肝纤维化的发生、发展中发挥重要作用^[12]。肝损伤期间, 细胞外基质沉积和降解的动态平衡被打破, TGF-β1 通过与肝纤维化相关细胞因子、各种酶类相互作用而引发肝纤维化; 此外, TGF-β1 能够抑制细胞外基质降解, 并抑制肝细胞再生^[12]。PDGF-BB 具有刺激特定细胞群分裂、增殖的能力; 当肝脏受伤时, 血小板、巨噬细胞、炎症细胞等均可分泌 PDGF-BB, 且随着肝损伤程度的加重而增加^[13]。本研究结果显示, 强肝胶囊联合

丙酚替诺福韦可有效调节恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎患者的血清 PDGF-BB、TGF- β 1 水平,提示强肝胶囊联合丙酚替诺福韦的抗纤维化机制可能主要通过抑制 PDGF-BB、TGF- β 1 的活性,进而促进胶原降解而实现的。

综上所述,强肝胶囊联合丙酚替诺福韦治疗恩替卡韦应答不佳的慢性乙型肝炎患者,可有效改善患者肝功能,抑制肝纤维化,调节血清 PDGF-BB、TGF- β 1 水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周薇薇,黄俊,潘发明.慢性乙型肝炎流行病学特点和药物治疗研究进展[J].长春中医药大学学报,2022,38(12):1420-1424.
- [2] 郑洲松,黄宇琨,杨小丽,等.恩替卡韦序贯聚乙二醇化干扰素- α 与单用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效比较:系统评价与分析[J].中国感染控制杂志,2022,21(11):1110-1117.
- [3] 王素娜,连建奇,贾战生,等.富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的研究现状[J].临床肝胆病杂志,2019,35(8):1828-1833.
- [4] 王华,杨柳明,黄玲,等.强肝胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床效果[J].中国医药导报,2021,18(10):80-83.
- [5] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324.
- [7] Tang L S Y, Covert E, Wilson E, *et al.* Chronic hepatitis B infection: A review [J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [8] 田敬华,徐飞,刘亚楠,等.长期应用恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者耐药发生情况及原因分析:8年随访研究[J].药物不良反应杂志,2011,13(6):341-347.
- [9] 高彩杰,刘建芬,郭慧娟,等.富马酸丙酚替诺福韦片一种治疗慢性乙肝新药[J].临床合理用药杂志,2021,14(5):176-178.
- [10] 杨梅,刘兴超,郑波.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[J].现代药物与临床,2023,38(7):1707-1711
- [11] 王华,杨柳明,黄玲,等.强肝胶囊对慢性乙型肝炎患者肝组织病理及PDGF-BB、TGF- β 1、TIMP-1、MMP-1的影响[J].中国中西医结合杂志,2011,31(10):1337-1340.
- [12] 陈勇良,李振燕,姚春甫,等.TGF- β 1、PDGF-BB与慢性乙型肝炎肝纤维化相关性研究[J].实用肝脏病杂志,2010,13(2):100-103.
- [13] Wang Y, Wang P, Yu Y, *et al.* Hepatocyte ninjurin2 promotes hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through the IGF1 R/EGR1/PDGF-BB signaling pathway [J]. *Metabolism*, 2022, 71(140): 155380.

[责任编辑 解学星]