

## 至灵胶囊联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

林冠<sup>1</sup>, 戴立<sup>1</sup>, 刘理冠<sup>2</sup>, 郭勤华<sup>3</sup>, 郭滢滢<sup>4</sup>, 王佳坤<sup>1\*</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院 药剂科, 福建 泉州 362000

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院 感染科, 福建 泉州 362000

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院 检验科, 福建 泉州 362000

4. 泉州市第一医院 神经内科, 福建 泉州 362000

**摘要:**目的 探讨至灵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 2022 年 4 月—2024 年 3 月在中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院治疗的慢性乙型肝炎患者共计 112 例, 按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组 56 例。对照组口服富马酸丙酚替诺福韦片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服至灵胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组持续治疗 6 个月。比较两组治疗效果、血清指标和淋巴细胞指标。结果 治疗后, 治疗组的总有效率为 94.64%, 对照组的总有效率为 82.14%, 组间差异显著 ( $P < 0.05$ )。治疗组患者 HBV-DNA 转阴率、HBeAg/抗-HBe 转换率、HBeAg 转阴率均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的总胆红素 (TBil)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组的 TBil、ALT、AST 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 均降低, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 低于对照组, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 至灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片可提高慢性乙型肝炎患者的治疗效果, 改善肝功能, 促进 HBeAg 转阴, 调节免疫功能。

**关键词:** 至灵胶囊; 富马酸丙酚替诺福韦片; 慢性乙型肝炎; HBV-DNA 转阴率; HBeAg/抗-HBe 转换率; HBeAg 转阴率; 总胆红素; 丙氨酸转氨酶; 天冬氨酸转氨酶; CD3<sup>+</sup>; CD4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)12-3134-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.020

## Clinical study of Zhiling Capsules combined with tenofovir alafenamide in treatment of chronic hepatitis B

LIN Guan<sup>1</sup>, DAI Li<sup>1</sup>, LIU Liguan<sup>2</sup>, GUO Qinhu<sup>3</sup>, GUO Yingying<sup>4</sup>, WANG Jiakun<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, The 910th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Quanzhou 362000, China

2. Department of Infection, The 910th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Quanzhou 362000, China

3. Clinical Laboratory, The 910th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Quanzhou 362000, China

4. Department of Neurology, Quanzhou First Hospital, Quanzhou 362000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Zhiling Capsules combined with Tenofovir Alafenamide Fumarate Tablets in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** 112 Patients with chronic hepatitis B in The 910th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army were divided into control and treatment group according to the random number table method, 56 cases in each group. Patients in the control group took Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets, 1 tablets each time, once daily. Patients in the treatment group *po* administered with Zhiling Capsules, 2 capsules each time, 3 times daily. Two groups received continuous treatment for 6 months. Therapeutic effects, serum indicators, and lymphocyte indicators between two groups were compared. **Results** The total effective rate of the treatment group after treatment was higher than that of the control group (94.64%

收稿日期: 2024-09-18

基金项目: 泉州市科技计划项目 (2023C020YR)

作者简介: 林冠 (1982—), 男, 副主任药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 15659722859@163.com

\*通信作者: 王佳坤 (1985—), 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: 761352798@qq.com

vs 82.14%,  $P < 0.05$ ). The HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg/anti-HBe conversion rate, and HBeAg negative conversion rate in the treatment group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). TBil, ALT, and AST in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and TBil, ALT, and AST in the treatment group after treatment were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ).  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , and  $CD8^+$  in the two groups were decreased, but  $CD4^+/CD8^+$  was increased ( $P < 0.05$ ).  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , and  $CD8^+$  in the treatment group were lower than those in the control group, but  $CD4^+/CD8^+$  was higher than those in the treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Zhiling Capsules combined with Tenofovir Alafenamide Fumarate Tablets can improve the therapeutic effect of patients with chronic hepatitis B, improve liver function, promote HBeAg negative conversion, and further regulate immune function. **Key words:** Zhiling Capsules; Tenofovir Alafenamide Fumarate Tablets; chronic hepatitis B; HBV-DNA negative conversion rate; HBeAg/anti-HBe conversion rate; HBeAg negative conversion rate; TBil; ALT; AST;  $CD3^+$ ;  $CD4^+$ ;  $CD8^+$

慢性乙型肝炎可通过母婴、穿刺、纹身、接触受感染的体液或血液等方式传播,已成为威胁人类健康的重大全球公共卫生问题。慢性乙型肝炎主要治疗目的在于清除乙肝病毒,并抑制病毒生长,降低肝硬化、肝癌的发生<sup>[1]</sup>。临床治疗慢性乙肝的常用药物包括恩替卡韦、替诺福韦酯、丙酚替诺福韦等核苷(酸)类抗病毒药物、干扰素<sup>[2]</sup>。丙酚替诺福韦作为慢性乙肝防治指南一线推荐使用药物,不仅具有强效的抗病毒活性,还具有骨、肾保护作用,能使患者尽快达到完全病毒学应答<sup>[3]</sup>。至灵胶囊的组分为冬虫夏草,补肺益肾,可用于慢性肝炎的治疗,能调节慢性乙肝的免疫功能,增强机体抗病毒能力<sup>[4]</sup>。为提高慢性乙型肝炎的治疗效果,本研究使用至灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗,分析其应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2022年4月—2024年3月在中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院治疗的慢性乙型肝炎患者共计112例,其中男70例,女42例;年龄41~79岁,平均年龄(62.21±6.32)岁;病程2~27年,平均病程(14.30±3.32)年;平均身体质量指数(23.34±2.82) kg/m<sup>2</sup>。本研究通过联勤保障部队第九一〇医院医学伦理委员会批准实施(批号20220307)。

纳入标准:(1)确诊为慢性乙型肝炎<sup>[5]</sup>;(2)严格遵医嘱用药,签订书面的知情同意书;(3)未参与其他临床试验。

排除标准:(1)备孕、哺乳、妊娠的女性;(2)对至灵胶囊、丙酚替诺福韦明确过敏;(3)重要器官严重病变;(4)甲型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝、肝肿瘤等其他肝病;(5)精神疾病、心理障碍;(6)其他因素引起肝功能异常;(7)酒精、药物依赖史。

### 1.2 药物

至灵胶囊,规格0.25 g/粒,长兴制药股份有限公司,批号2022041201、2022071901、2022091501。富马酸丙酚替诺福韦片,规格25 mg/片,江西青峰药业有限公司,批号220201、230801、240102。

### 1.3 分组与治疗方法

112例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组56例。对照组中男34例,女22例;年龄41~79岁,平均(62.05±6.18)岁;病程3~27年,平均病程(14.09±3.14)年;平均身体质量指数(23.47±2.98) kg/m<sup>2</sup>。治疗组中男36例,女20例;年龄42~78岁,平均(62.37±6.46)岁;病程2~26年,平均(14.51±3.50)年;平均身体质量指数(23.21±2.66) kg/m<sup>2</sup>。两组资料无明显差异,存在可比性。

对照组口服富马酸丙酚替诺福韦片,1片/次,1次/d。治疗组患者在对照组基础上口服至灵胶囊,2粒/次,3次/d。两组持续治疗6个月。

### 1.4 临床疗效标准<sup>[6]</sup>

治愈:症状消退,肝功能正常,HBsAb转阳,HBV标志物消失;好转:肝功能复常,症状消失;无效:症状未好转,肝功能仍异常。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 血清指标** 患者在治疗前后进行血常规检查,获取空腹外周静脉血,经2 000 r/min离心15 min后获得血清,在Beckman Coulter AU5800型全自动生化仪测定患者肝功能指标。采用钒酸盐法测定总胆红素(TBil)的水平,速率法测定丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)的水平,采用化学发光法测定HBeAg、抗-HBe的水平,试剂盒由深圳迈瑞公司生产。在上海宏石SLAN-96型荧光分析仪上采用qRT-PCR法测定HBV-DNA的拷贝数,HBV-DNA转阴标准为HBV-DNA小于20

单位/mL<sup>[5]</sup>; HBeAg/抗-HBe 转换率即 HBeAg 消失和抗-HBe 出现<sup>[5]</sup>; HBeAg 转阴率即 HBeAg 消失<sup>[5]</sup>。

**1.5.2 淋巴细胞指标** 在治疗前后, 将外周血标本放入美国 BD 公司 FACS Calibur 型流式细胞仪上进行血细胞检测, 记录 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>的水平, 并统计 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的比值。

**1.6 不良反应观察**

观察两组患者的恶心、头痛、疲劳、腹痛腹胀发生情况。

**1.7 统计学处理**

采用 SPSS 29.0 分析数据, 计量资料的组间比较行独立 *t* 检验, 组间比较行配对 *t* 检验, 计数资料比较行  $\chi^2$  检验。

**2 结果**

**2.1 两组治疗效果比较**

治疗后, 治疗组的总有效率为 94.64%, 对照组的总有效率为 82.14%, 组间差异显著 ( $P < 0.05$ ),

见表 1。

**2.2 两组乙肝标志物相关指标比较**

治疗组患者 HBV-DNA 转阴率、HBeAg/抗-HBe 转换率、HBeAg 转阴率均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组肝功能指标比较**

治疗后, 两组的 TBil、ALT、AST 均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组的 TBil、ALT、AST 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 两组免疫指标比较**

治疗后, 两组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>均降低, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>低于对照组, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.5 两组不良反应比较**

两组患者的不良反应发生率未见明显差异, 见表 5。

表 1 两组患者的总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate of patients in two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	24	22	10	82.14
治疗	56	27	26	3	94.64*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg/抗-HBe 转换率、HBeAg 转阴率比较

Table 2 Comparison on HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg/anti-HBe conversion rate, and HBeAg negative conversion rate between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴		HBeAg/抗-HBe 转换		HBeAg 转阴	
		n/例	转阴率/%	n/例	转换率/%	n/例	转阴率
对照	56	34	60.71	12	21.43	26	46.43
治疗	56	44	78.57*	22	39.29*	37	66.07*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 3 两组 TBil、ALT、AST 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on TBil, ALT, and AST between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	TBil/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ALT/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	AST/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	56	治疗前	33.29 $\pm$ 5.15	184.07 $\pm$ 26.46	83.84 $\pm$ 15.39
		治疗后	21.38 $\pm$ 4.94*	57.25 $\pm$ 11.29*	43.36 $\pm$ 11.24*
治疗	56	治疗前	34.37 $\pm$ 5.06	184.62 $\pm$ 25.01	83.92 $\pm$ 16.08
		治疗后	16.49 $\pm$ 4.71* <sup>▲</sup>	47.18 $\pm$ 9.33* <sup>▲</sup>	34.51 $\pm$ 8.77* <sup>▲</sup>

与本组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后对比: <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 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照	56	治疗前	991.37±247.13	559.46±62.09	379.24±36.12	1.72±0.29
		治疗后	512.65±178.94*	488.75±39.67*	260.78±23.45*	1.93±0.33*
治疗	56	治疗前	997.74±215.86	563.19±60.21	381.63±34.76	1.64±0.27
		治疗后	479.61±136.09*▲	445.32±35.18*▲	236.05±20.33*▲	2.04±0.42*▲

与本组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后对比: ▲ $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  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 adverse actions between two groups

组别	n/例	恶心/例	头痛/例	疲劳/例	腹痛腹胀/例	发生率/%
对照	56	1	1	1	0	5.36
治疗	56	2	1	1	1	8.93

### 3 讨论

慢性乙型肝炎由于乙肝病毒在肝脏大量复制引起机体免疫反应激活,造成肝细胞持续免疫损伤,可促使肝脏纤维化进程,增加肝硬化、肝癌的风险<sup>[7]</sup>。在我国慢性乙型肝炎的发病人较多,给患者生活质量造成一定影响,同时增加个人、家庭、社会的经济负担<sup>[8]</sup>。

慢性乙型肝炎尚缺乏根治的治疗手段,临床上通常需长期抗病毒治疗,随着病毒耐药性的提高,早期拉夫米定、替比夫定等核苷类似物的治疗效果受到限制<sup>[9]</sup>。丙酚替诺福韦是目前一线治疗慢性乙肝的药物,可显著降低患者病毒载量,提高完全病毒学应答水平,每日需求剂量较小,使血清中药物水平明显降低,经肾脏代谢时可显著降低损伤近端肾小管,同时可降低腰椎、髌部的骨密度下降幅度,发挥一定的骨、肾保护作用<sup>[10]</sup>。至灵胶囊包括虫草菌素、甘露醇、虫草多糖、氨基酸、微量元素等多种活性成分,不仅可补益肺肾,还能调节免疫功能,对体液免疫功能和细胞免疫功能具有良好的调控作用,可显著增强机体抗乙肝病毒的能力<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高, TBil、ALT、AST 低于对照组,提示至灵胶囊联合丙酚替诺福韦可提高慢性乙型肝炎患者的治疗效果,改善肝功能。

HBV-DNA 是评估慢性乙型肝炎的敏感指标,可准确客观反映干细胞中环状 DNA 的水平,与病毒复制状态、疾病进展程度密切相关<sup>[12]</sup>。HBeAg 阳性期表明机体存在高病毒载量,引发乙肝病毒对干

细胞造成特异性免疫杀伤作用,造成肝组织病理性损伤,抗-HBe 有助于促使 HBeAg 水平下降, HBeAg 与抗-HBe 动态平衡反应机体病毒复制的活性<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,治疗组患者 HBV-DNA 转阴率、HBeAg/抗-HBe 转换率、HBeAg 转阴率均高于对照组,提示至灵胶囊联合丙酚替诺福韦有助于促进慢性乙型肝炎患者 HBeAg 转阴,抑制病毒复制,降低病毒活跃程度。

慢性乙型肝炎的病情发展与细胞免疫功能关系密切, T 淋巴细胞失衡可造成乙肝病毒清除不足或加重复制,随着乙肝病毒大量复制,可造成 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>过度分泌, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著下降,造成免疫抑制,降低淋巴细胞清除病毒的能力<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,治疗组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>低于对照组, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于治疗组,结果表明至灵胶囊联合丙酚替诺福韦可以改善慢性乙型肝炎患者的免疫功能,进一步提高机体清除病毒的能力。

综上所述,至灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片可提高慢性乙型肝炎患者的治疗效果,改善肝功能,促进 HBeAg 转阴,调节免疫功能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 严丽波,唐红.慢性乙型肝炎诊治进展和展望[J].实用医院临床杂志,2016,13(2):5-9.
- [2] 郑旸,何剑琴,李兰娟.慢性乙型肝炎药物治疗研究若干新进展[J].中华临床感染病杂志,2019,12(5):393-400.
- [3] 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.
- [4] 李富铭, 李少臣, 孙向华. 拉米夫定联合至灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中外医疗, 2011, 30(30): 115-116.
- [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]. 肝脏, 2019, 24(12): 1335-1356.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 17-20.
- [7] 宋京泽, 孟闫燕. 中医辨治慢性乙型肝炎应当重视脾阴虚病机 [J]. 环球中医药, 2023, 16(5): 987-989.
- [8] 周薇薇, 黄俊, 潘发明. 慢性乙型肝炎流行病学特点和治疗药物研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(12): 1420-1424.
- [9] 张原青, 郭津生. 核苷类药物治疗慢性乙型肝炎的进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(6): 1-6.
- [10] 刘阳珍, 蔡春琳, 谢雅, 等. 慢性乙型肝炎应用富马酸丙酚替诺福韦的有效性 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(1): 83-87.
- [11] 张淑玲, 叶翩, 赵雷, 等. 叶下珠片和至灵胶囊联合治疗慢性乙型肝炎病毒携带者的疗效观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(5): 285-287.
- [12] 郑春梅, 邓巧娟, 龙尧. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 HBV-DNA、ALT 水平与病理关系的探讨 [J]. 山东医药, 2010, 50(16): 57-58.
- [13] 张永乐, 潘克女, 施新萍, 等. HBeAg 与抗-HBe 同时表达的慢性乙型肝炎患者临床实验分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(7): 826-828.
- [14] 陈自喜, 李锦澎, 郑瑾, 等. 慢性乙型肝炎患者血清病毒载量与炎症因子、T 淋巴细胞亚群及肝脏酶的关系 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(25): 90-93.

【责任编辑 解学星】