

## 甘草酸二铵联合替诺福韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床研究

尹扬军, 沈 军, 刘吴琼, 晏建军\*

海军军医大学第三附属医院 肝外二科, 上海 201805

**摘要:** **目的** 探讨甘草酸二铵肠溶胶囊联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 纳入海军军医大学第三附属医院在 2022 年 6 月—2024 年 11 月收治的 90 例乙型肝炎肝硬化患者的临床资料, 按治疗方式不同将患者分为对照组和治疗组, 每组 45 例。对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服甘草酸二铵肠溶胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组持续治疗 3 个月。比较两组患者的治疗效果、肝脏硬度、纤维化程度、肝功能、肝纤维化指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (95.56%) 明显高于对照组的总有效率 (82.22%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后的肝脏硬度测定 (LSM) 和肝纤维化评分显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组治疗后 LSM 和肝纤维化评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶 (AST/ALT)、总胆红素 (TBil) 显著降低, 白蛋白 (ALB) 显著升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后的 AST/ALT、TBil 低于对照组, ALB 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的层黏连蛋白 (LN)、骨桥蛋白 (OPN)、CC 型修饰趋化因子 11 (CCL11) 显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 LN、OPN、CCL11 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 甘草酸二铵肠溶胶囊联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片可提高乙型肝炎肝硬化的临床疗效, 改善肝功能, 降低纤维化程度。

**关键词:** 甘草酸二铵肠溶胶囊; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 乙型肝炎肝硬化; 肝脏硬度测定; 肝纤维化评分; 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶; 总胆红素; 白蛋白; 层黏连蛋白; 骨桥蛋白; CC 型修饰趋化因子 11

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)09-2291-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.023

## Clinical study of diammonium glycyrrhizinate combined with tenofovir in treatment of hepatitis B cirrhosis

YIN Yangjun, SHEN Jun, LIU Wuqiong, YAN Jianjun

No. 2 Department of Hepatic Surgery, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 201805, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets in treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** The clinical data of 90 patients with hepatitis B cirrhosis admitted to the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University from June 2022 to November 2024 were included. The patients were divided into control group and treatment group according to different treatment methods, with 45 cases in each group. The control group were *po* administered with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, 1 tablets/time, once daily. The treatment group was *po* administered with Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules on the basis of the control group, 3 capsules/time, 3 times daily. Two groups were treated continuously for 3 months. The treatment efficacy, liver hardness, fibrosis degree, liver function, and liver fibrosis indicators were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (95.56%) was significantly higher than that of the control group (82.22%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The liver stiffness measurement (LSM) and liver fibrosis score were significantly reduced in two groups after treatment ( $P < 0.05$ ), and the LSM and liver fibrosis score in the treatment group were lower than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) and total bilirubin (TBil) significantly decreased in two groups, while albumin (ALB) significantly increased ( $P < 0.05$ ). The AST/ALT and TBil levels in the treatment group were lower than those in the control group after treatment, while ALB levels were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of laminin (LN), osteopontin (OPN), and CC modified chemokine 11 (CCL11) in two groups were

收稿日期: 2025-07-18

作者简介: 尹扬军 (1988—), 男, 住院医师, 硕士, 从事肝胆病的临床研究。E-mail: yinyangjun1988@163.com

\*通信作者: 晏建军 (1969—), 男, 副主任医师, 博士, 从事肝胆病的临床治疗。E-mail: yanjianjun1969@163.com

significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and LN, OPN, and CCL11 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets can improve the clinical efficacy of hepatitis B cirrhosis, improve liver function, and reduce fibrosis degree.

**Key words:** Diammonium Glycyrrhizinate Enteric-coated Capsules; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; hepatitis B cirrhosis; LSM; liver fibrosis score; AST/ALT; TBil; ALB; LN; OPN; CCL11

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎发展的严重阶段, 与患者预后关系密切, 若不及时有效控制病情, 可引起肝性脑病、消化道出血、低蛋白血症等严重并发症<sup>[1]</sup>。乙型肝炎肝硬化的常用治疗药物包括核苷类似物、干扰素- $\alpha$ 、抗纤维化药物、保肝药为主, 尚缺乏根治手段<sup>[2]</sup>。替诺福韦是抗乙型肝炎病毒的常用药物, 可通过抑制乙型肝炎病毒的复制以减轻肝组织内炎症反应程度, 阻止肝星状细胞向成纤维化转化, 降低胶原蛋白和层黏连蛋白的分泌和沉积, 逆转早期肝纤维化, 减轻肝硬化程度<sup>[3]</sup>。甘草酸二铵肠溶胶囊是甘草第 3 代提取物与卵磷脂的混合物, 具有较强抗炎作用和免疫调节作用, 可清除氧化自由基, 抑制炎症因子释放, 减轻肝细胞损伤, 稳定肝细胞膜磷脂层, 抑制肝纤维化进程, 减轻乙型肝炎肝硬化的临床症状<sup>[4]</sup>。本研究分析了甘草酸二铵肠溶胶囊联合替诺福韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入海军军医大学第三附属医院在 2022 年 6 月—2024 年 11 月收治的 90 例乙型肝炎肝硬化患者的临床资料, 其中女 33 例, 男 57 例; 年龄 48~73 岁, 平均 (58.61±6.29) 岁; 体质量 44~72 kg, 平均 (61.44±8.41) kg; 乙型肝炎病程 3~16 年, 平均 (8.46±2.31) 年; 肝硬化病程 3~11 个月, 平均 (8.43±1.20) 个月; Child-Pugh 分级 A 级 44 例、B 级 29 例、C 级 17 例。本研究通过海军军医大学第三附属医院伦理委员会批准 (批件号为 EHBHKY 2025-K017-P001)。

纳入标准: (1) 符合乙型肝炎肝硬化的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 签订知情同意书; (3) 心电图正常。

排除标准: (1) 其他病毒感染或肝胆疾病; (2) 重要器官严重病变; (3) 精神疾病; (4) 对甘草酸二铵肠溶胶囊、替诺福韦过敏; (5) 近 2 个月进行肝硬化治疗; (6) 消化系统手术治疗史; (7) 其他因素引起的腹水。

### 1.2 药物

甘草酸二铵肠溶胶囊, 规格 50 mg/粒, 正大天

晴药业集团股份有限公司, 生产批号 20220505、20230304、20240109。富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 规格 300 mg/片, 正大天晴药业集团股份有限公司, 生产批号 20220401、20230120、20231116、20240709。

### 1.3 分组和治疗方法

按治疗方式不同将患者分为对照组和治疗组, 每组 45 例。治疗组女 18 例, 男 27 例; 年龄 49~73 岁, 平均 (58.92±6.07) 岁; 体质量 44~71 kg, 平均 (61.73±8.59) kg; 乙型肝炎病程 3~15 年, 平均 (8.71±2.39) 年; 肝硬化病程 4~11 个月, 平均 (8.62±1.07) 个月; Child-Pugh 分级 A 级 21 例、B 级 15 例、C 级 9 例。对照组女 15 例, 男 30 例; 年龄 48~72 岁, 平均 (58.30±6.51) 岁; 体质量 45~72 kg, 平均 (61.15±8.23) kg; 乙型肝炎病程 3~16 年, 平均 (8.21±2.23) 年; 肝硬化病程 3~10 个月, 平均 (8.24±1.33) 个月; Child-Pugh 分级 A 级 23 例、B 级 14 例、C 级 8 例。两组患者资料组间无明显差异, 具有可比性。

对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服甘草酸二铵肠溶胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组持续治疗 3 个月。

### 1.4 临床疗效评定标准<sup>[6]</sup>

治愈: 腹水消失, 肝功能指标正常, 无症状和并发症; 好转: 腹水、肝功能、并发症显著减轻, 症状好转; 无效: 未达到好转标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 肝脏硬度和纤维化程度** 治疗前后患者完成弹性肝成像检查, 使用贝尔斯 BLS-X6 型彩色多普勒超声诊断仪由同组医师测定肝脏硬度测定 (LSM), 取 3 次测定的平均值。按照 Ishak 肝纤维化分级标准评估患者肝纤维化评分<sup>[7]</sup>。

**1.5.2 肝功能、肝纤维化指标** 抽取患者治疗前后晨起空腹静脉血 3 mL, 按照 3 000 r/min 离心处理 15 min, 分离出的血清在迈瑞 BS-280 型全自动生化分析仪上采用速率法测定天冬氨酸氨基转移酶

(AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (ALB) 的水平, 计算 AST/ALT 的比值; 置于优利特 IA-200 型发光免疫分析仪上采用发光免疫法测定血清中层黏连蛋白 (LN)、骨桥蛋白 (OPN)、CC 型修饰趋化因子 11 (CCL11) 的水平, 试剂盒使用仪器公司提供的配套试剂盒。

### 1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间出现恶心呕吐、腹胀、皮肤瘙痒、头痛的情况。

### 1.7 统计学分析

两组患者的计量资料比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 数据录入 SPSS 29.0 软件进行分析。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗效果比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (95.56%) 明显高于对照组的总有效率 (82.22%), 差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组超声指标比较

两组治疗后的 LSM 和肝纤维化评分显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组治疗后 LSM 和肝纤维化评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组的 AST/ALT、TBil 显著降低, ALB 显著升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后的 AST/ALT、TBil 低于对照组, ALB 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组的 LN、OPN、CCL11 显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 LN、OPN、CCL11 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组药物不良反应比较

治疗期间, 治疗组和对照组的不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

表 1 两组治疗效果比较

Table 1 Comparison on treatment effect between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	10	27	8	82.22
治疗	45	13	30	2	95.56*

相比于对照组: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组 LSM 和肝纤维化评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on LSM and liver fibrosis scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	LSM	肝纤维化评分
对照	45	治疗前	28.20 ± 5.54	3.79 ± 1.12
		治疗后	16.13 ± 4.47*	1.85 ± 0.63*
治疗	45	治疗前	28.46 ± 5.39	3.82 ± 1.05
		治疗后	12.47 ± 3.29*▲	1.37 ± 0.41*▲

相比于本组治疗前: \* $P < 0.05$ ; 相比于对照组治疗后: ▲ $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment.

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

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

组别	n/例	观察时间	AST/ALT	TBil/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ALB/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	45	治疗前	2.77 ± 0.79	29.20 ± 4.15	28.12 ± 3.27
		治疗后	1.88 ± 0.51*	24.19 ± 3.06*	30.65 ± 4.40*
治疗	45	治疗前	2.83 ± 0.71	29.46 ± 4.03	28.27 ± 3.15
		治疗后	1.47 ± 0.40*▲	21.37 ± 2.89*▲	34.09 ± 5.12*▲

相比于本组治疗前: \* $P < 0.05$ ; 相比于对照组治疗后: ▲ $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment.

表 4 两组血清 LN、OPN、CCL11 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum levels of LN, OPN, and CCL11 between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	LN/(ng·mL <sup>-1</sup> )	OPN/(ng·mL <sup>-1</sup> )	CCL11/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	45	治疗前	138.55 ± 27.93	127.27 ± 22.04	165.68 ± 32.78
		治疗后	107.41 ± 20.25*	86.13 ± 15.89*	114.03 ± 20.45*
治疗	45	治疗前	139.72 ± 28.14	129.54 ± 21.57	169.47 ± 33.56
		治疗后	86.03 ± 15.76*▲	70.46 ± 13.22*▲	82.50 ± 14.31*▲

相比于本组治疗前: \*P<0.05; 相比于对照组治疗后: ▲P<0.05。

\*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹胀/例	皮肤瘙痒/例	头痛/例	发生率/%
对照	45	1	1	0	1	6.67
治疗	45	2	1	1	0	8.89

### 3 讨论

乙型肝炎病毒在肝细胞内复制, 病毒 DNA 整合至宿主基因组, 干扰肝细胞正常代谢功能, 诱导内质网应激和线粒体功能障碍, 激活肝星状细胞, 促进其转化为肌成纤维细胞, 大量分泌胶原蛋白、层黏连蛋白, 导致细胞外基质过度沉积, 导致肝硬化<sup>[8]</sup>。乙型肝炎肝硬化的发病与遗传易感性、酒精/毒物、代谢紊乱、高病毒载量等因素有关, 临床治疗以抗病毒和对症治疗为主<sup>[9]</sup>。

替诺福韦作为核苷酸类似物逆转录酶抑制剂进入肝细胞后, 经磷酸化转化为活性形式二磷酸替诺福韦, 通过与乙型肝炎病毒 DNA 聚合酶的自然底物三磷酸脱氧腺苷竞争性结合, 整合至病毒 DNA 链中, 导致病毒 DNA 链延伸终止, 从而高效抑制乙型肝炎病毒复制, 降低病毒载量, 减轻肝脏炎症, 延缓肝纤维化进程<sup>[10]</sup>。甘草酸二铵肠溶胶囊可通过抗炎、抗氧化、抗纤维化、免疫调节多靶点、多途径减轻肝损伤程度, 延缓肝纤维化进展, 保护肝细胞膜完整性, 进一步减轻肝区疼痛, 常与核苷类似物联用阻断病毒复制源头<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 治疗组的总有效率比对照组高, 且 AST/ALT、TBil 低于对照组, ALB 高于对照组。结果提示, 甘草酸二铵肠溶胶囊联合替诺福韦可提高乙型肝炎肝硬化的临床疗效, 进一步改善肝功能。

LN 是肝窦基底膜的主要成分, 肝纤维化晚期大量沉积, 导致肝窦毛细血管化, 加快肝硬化的进程, 血清 LN 水平越高, 提示肝脏合成功能越差, 纤维化越严重<sup>[12]</sup>。OPN 是肝纤维化的核心驱动因

子, 通过 TGF-β1 正反馈环路激活肝星状细胞, 促进肝星状细胞增殖、迁移和胶原合成, 诱导胶原沉积, 加速纤维化和肝硬化进程<sup>[13]</sup>。乙型肝炎肝硬化患者血清 CCL11 水平显著高于慢性乙型肝炎患者, 且与 Child-Pugh 分级呈正相关, 通过招募嗜酸性粒细胞促进 TNF-α、IL-6 等炎症因子释放, 加剧肝损伤和肝硬化<sup>[14]</sup>。LSM 直接反映肝纤维化程度, 肝硬化时显著变硬, LSM 明显升高<sup>[15]</sup>。肝纤维化评分是乙型肝炎肝硬化无创诊断的核心工具, 与乙型肝炎肝硬化的发生、发展和预后密切相关, 其水平可反映肝硬化的动态过程<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 治疗组治疗后的 LN、OPN、CCL11、LSM 和肝纤维化评分均低于对照组, 提示甘草酸二铵肠溶胶囊联合替诺福韦可进一步减轻乙型肝炎肝硬化患者的肝纤维化程度, 以降低肝硬化程度。

综上所述, 甘草酸二铵肠溶胶囊联合富马酸替诺福韦二吡喹酯片可提高乙型肝炎肝硬化的临床疗效, 改善肝功能, 降低纤维化程度。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 李梦培, 李静. 乙型肝炎肝硬化的治疗进展 [J]. 辽宁医学院学报, 2016, 37(3): 100-102.
- [2] 钟敏, 王小泽, 杨小莉. 慢性乙型肝炎肝硬化的药物研究进展分析 [J]. 中国医药, 2024, 19(11): 1737-1741.
- [3] 杨友鹏, 赵晓琳, 牟方宏, 等. 替诺福韦联合苦参素胶囊对乙型肝炎肝硬化患者炎症反应和免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(4): 349-353.
- [4] 王瑞云. 恩替卡韦片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗乙

- 型肝炎肝硬化患者的临床疗效观察 [J]. 贵州医药, 2025, 49(6): 902-904.
- [5] 林勇, 曾欣, 胡平方. 中国肝硬化临床诊治共识意见 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(9): 2057-2073.
- [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: 226.
- [7] 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163-2172.
- [8] 南月敏, 蒋树林, 姚希贤. 肝硬化病理与发病机制 [J]. 中国全科医学, 2003, 13(5): 364-365.
- [9] 苏毅, 李传腾, 刘玉娟. 乙型肝炎病毒感染患者发生肝硬化的危险因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(10): 2500-2502.
- [10] 王洁冰, 唐平阳, 徐会选. 蚁利肝胶囊联合替诺福韦对乙肝肝硬化患者的肝功能及肝纤维化的影响 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(28): 147-150.
- [11] 董方亮, 章以法. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦、甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效及对血清炎症因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36): 4067-4070.
- [12] 焦运, 杨安宁, 孙岳, 等. 乙肝肝硬化患者血清 MMP-2、HA、LN 和 IV-C 的水平及意义 [J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(11): 1286-1288.
- [13] 曾波, 李彦. 慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清骨桥蛋白和 TGF- $\beta$ 1 水平变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 240-241.
- [14] 韩丽, 王雅文, 尤丽, 等. HBV 感染相关肝硬化血清 TGF- $\beta$ 1、GP-73、CCL11、TLR4 水平及其与 Child-Pugh 分级的相关性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(21): 3236-3240.
- [15] 孝奇, 冯爱东, 刘志权, 等. 瞬时弹性测定在诊断乙型肝炎后肝硬化中的价值及影响因素 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(8): 855-857.
- [16] 熊倩. 不同时期肝硬化中医证型与其 Ishak 组织学评分的相关性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

【责任编辑 解学星】