

肝龙胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床研究

鲁燕¹, 刘凯强², 任珏辉^{3*}

1. 南通市第一人民医院 高压氧科, 江苏 南通 226001

2. 东台市人民医院 感染科, 江苏 盐城 224200

3. 南通市第一人民医院 老年医学科, 江苏 南通 226001

摘要: **目的** 观察肝龙胶囊联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2015年7月—2017年12月于东台市人民医院收治的116例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各58例。对照组患者口服拉米夫定片, 1片/次, 1次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服肝龙胶囊, 1粒/次, 2次/d。两组均连续治疗12个月。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者的乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)和乙型肝炎e抗原(HBeAg)转阴率、T淋巴细胞亚群水平、炎症因子水平、肝功能指标和肝纤维化指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为53.45%、82.76%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12个月后, 两组HBV-DNA和HBeAg转阴率均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗6、12个月, 治疗组HBV-DNA和HBeAg转阴率显著高于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗3、6、12个月后, 两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗3、6、12个月, 治疗组T淋巴细胞亚群水平显著高于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12个月后, 两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-2(IL-2)水平均较治疗前显著降低, 而白介素-10(IL-10)水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗6、12个月后, 治疗组炎症因子水平明显优于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗3、6、12个月后, 两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和谷氨酰转氨酶(GGT)水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗3、6、12个月后, 治疗组肝功能指标水平显著低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗3、6、12个月后, 两组患者血清III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)和透明质酸酶(HA)均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗3、6、12个月后, 治疗组肝纤维化指标水平显著低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 肝龙胶囊联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 能改善肝功能、肝纤维化和T淋巴细胞亚群表达, 减轻炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肝龙胶囊; 拉米夫定片; 慢性乙型肝炎; 乙肝病毒的脱氧核糖核酸转阴率; 乙型肝炎e抗原转阴率; T淋巴细胞亚群; 炎症因子; 肝功能指标; 肝纤维化指标

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)12-3306-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.050

Clinical Study on Ganlong Capsules combined with lamivudine in treatment of chronic hepatitis B

LU Yan¹, LIU Kai-qiang², REN Yu-hui³

1. Department of Hyperbaric Oxygen, the First People's Hospital of Nantong City, Nantong 226001, China

2. Department of Infectious Diseases, Dongtai People's Hospital, Yancheng 224200, China

3. Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Nantong City, Nantong 226001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Ganlong Capsules combined with Lamivudine Tablets in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (116 cases) with chronic hepatitis B in Dongtai People's Hospital from July 2015 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 58 cases. Patients in the control group were *po*

收稿日期: 2018-09-26

作者简介: 鲁燕(1981—), 女, 主治医师, 现从事感染科及高压氧治疗。E-mail: luuuuuyy@qq.com

*通信作者 任珏辉(1981—), 男, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向为老年医学及危重症。E-mail: rjh1210@sina.com

administered with Lamivudine Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ganlong Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the negative conversion rates of HBV-DNA and HBeAg, T lymphocyte subsets, inflammatory factor levels, liver function indexes, and liver fibrosis markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 53.45% and 82.76%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 weeks, the negative conversion rates of HBV-DNA and HBeAg in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 weeks, the negative conversion rates of HBV-DNA and HBeAg in the treatment group were significantly higher than those in the control group of the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 3, 6, and 12 weeks, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 3, 6, and 12 weeks, the T lymphocyte subsets levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group of the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 weeks, TNF- α and IL-2 levels in two groups were significantly decreased, but IL-10 levels were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 weeks, inflammatory factor levels were significantly better than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 3, 6, and 12 weeks, the levels of AST, ALT, TBIL, and GGT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 3, 6, and 12 weeks, the levels of liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group of the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 3, 6, and 12 weeks, the levels of PC-III, IV-C, LN, and HA in two groups were significantly decreased, and the differences was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 3, 6, and 12 weeks, the levels of liver fibrosis markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group of the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ganlong Capsules combined with Lamivudine Tablets has significant clinical effect in treatment of chronic hepatitis B, can improve the liver function, liver fibrosis and the T lymphocyte subgroup expression, and reduce inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Ganlong Capsules; Lamivudine Tablets; chronic hepatitis B; negative conversion rate of HBV-DNA; negative conversion rate of HBeAg; T lymphocyte subsets; inflammatory factor; liver function index; liver fibrosis marker

慢性乙型肝炎是我国临床上常见的传染性疾病,是指体内乙型肝炎病毒(HBV)检测阳性,病程超过6个月且发病不确定的慢性肝炎患者^[1]。肝炎患者如果没有得到及时的治疗,可进一步导致肝硬化、肝纤维化、肝癌等疾病的发生发展,严重危害患者的生存质量。慢性乙型肝炎具有病程长、易反复发作等特点,增加了其治疗的难度^[2]。拉米夫定是第一个获批的口服抗HBV药物,具有抗病毒作用强、起效快等特点,广泛用于治疗慢性乙型肝炎^[3]。但随着拉米夫定在临床上广泛应用,易出现耐药突变和部分患者停药后复发等问题。肝龙胶囊的主要组分是美洲大蠊提取物,具有保护肝脏和抑制肝脏纤维化的作用,毒副作用极小^[4-5]。因此,本研究选取东台市人民医院收治的116例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,采用肝龙胶囊联合拉米夫定片进行治疗,观察其临床使用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年7月—2017年12月于东台市人民

医院收治的116例慢性乙型肝炎患者作为研究对象。本研究经过医院伦理委员会批准,所有患者均签订知情同意书。其中男56例,女60例;年龄20~58岁,平均年龄(39.05±4.86)岁;病程1~8年,平均病程(4.58±1.73)年。

纳入标准:(1)按照《慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)》进行相关诊断,符合慢性乙型肝炎诊断标准^[6];(2)乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,乙肝核心抗体(HbcAb)阳性,乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性或阴性;(3)近期内没有接受过免疫调节或抗病毒治疗。

排除标准:(1)合并有由酒精、药物或其他原因导致的肝损伤;(2)处于孕期或哺乳期妇女或伴有精神疾病;(3)对本实验药物过敏者。

1.2 药物

拉米夫定片由葛兰素史克制药(苏州)有限公司生产,产品规格0.1g/片,产品批号150602、170901;肝龙胶囊由昆明赛诺制药有限公司生产,产品规格0.3g/粒,产品批号150407、170707。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 58 例。其中对照组男 27 例，女 31 例；年龄 20~56 岁，平均 (38.34±4.43) 岁；病程 2~8 年，平均病程 (4.36±1.81) 年。治疗组男 29 例，女 29 例；年龄 22~58 岁，平均 (39.96±3.91) 岁，病程 1~7 年，平均病程 (4.83±1.46) 年。两组患者一般资料比较无统计学差异，具有可比性。

对照组患者口服拉米夫定片，1 片/次，1 次/d；治疗组患者在对照组治疗的基础上口服肝龙胶囊，1 粒/次，2 次/d。两组患者均连续治疗 12 个月。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全应答：ALT 复常，HBV-DNA、HBeAg、HBsAg 均转阴；部分应答：ALT 复常，HBV-DNA、HBeAg 均转阴，但 HBsAg 仍阳性；无应答：未达到上述指标者；持续应答：完全应答或部分应答者停药后 6~12 个月仍为显效或有效者；复发：治疗结束时为显效和有效，停药 6~12 个月内出现 ALT 异常和 HBV-DNA 阳转。

总有效率 = (完全应答 + 部分应答 + 持续应答) / 总例数

1.5 观察指标

HBV-DNA 采用荧光定量 PCR 法检测，HBV-DNA < 1 × 10³ copies/mL 为阴性；HBeAg 水平采用化学发光法测定，认定阳性为检测值 ≥ 1.0 s/co。使用 Attune NxT 流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺，并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。采用 ELISA 法测定两组血清肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-2 (IL-2)、白

介素-10 (IL-10) 水平。使用全自动生化分析仪检测两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 和谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平。采用放射免疫法检测两组 III 型前胶原 (PC-III)、IV 型胶原 (IV-C)、层黏连蛋白 (LN) 和透明质酸酶 (HA) 水平。

1.6 不良反应

比较和记录两组的药物不良反应，如皮疹、头晕、胃肠道不适等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析，两组治疗前后相关指标水平的比较采用 *t* 检验；HBeAg 转阴率和 HBV-DNA 转阴率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组完全应答 0 例，部分应答 23 例，持续应答 8 例，总有效率为 53.45%；治疗组完全应答 1 例，部分应答 35 例，持续应答 12 例，总有效率为 82.76%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

2.2 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

治疗 6、12 个月后，两组患者的 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)；治疗 6、12 个月后，治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率显著高于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全应答/例	部分应答/例	持续应答/例	无应答/例	复发/例	总有效率/%
对照	58	0	23	8	21	6	53.45
治疗	58	1	35	12	7	3	82.76*

与对照组比较: **P* < 0.05

**P* < 0.05 vs control group

表 2 两组患者 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

Table 2 Comparison on negative conversion rates of HBV-DNA and HBeAg between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴率/%			HBeAg 转阴率/%		
		治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照	58	14.02	32.33*	51.29*	3.12	12.87*	22.65*
治疗	58	14.80	54.39* [▲]	75.21* [▲]	3.38	26.45* [▲]	42.71* [▲]

与同组治疗 3 个月比较: **P* < 0.05; 与对照组同期比较: [▲]*P* < 0.05

**P* < 0.05 vs same group after treatment for 3 months; [▲]*P* < 0.05 vs control group in the same period

2.3 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗 3、6、12 个月后，两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 3、6、12 个月，治疗组 T 淋巴细胞亚群水平均显著高于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗 6、12 个月后，两组 TNF- α 和 IL-2 水平均较治疗前显著降低，而 IL-10 水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 6、12 个月后，治疗组炎症因子水平明显优于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组肝功能指标比较

治疗 3、6、12 个月后，两组 ALT、AST、TBIL

和 GGT 水平均较治疗前显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 3、6、12 个月后，治疗组肝功能指标水平显著低于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

2.6 两组肝纤维化指标比较

治疗 3、6、12 个月后，两组患者血清 PC-III、IV-C、LN 和 HA 均较治疗前显著降低，同组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 3、6 和 12 个月后，治疗组肝纤维化指标水平显著低于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 6。

2.7 两组不良反应比较

在治疗期间观察患者的不良反应情况，结果显示两组患者均未发生头晕、皮疹、胃肠道不适等与药物相关的不良反应。

表 3 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	58	治疗前	69.59 ± 6.83	39.99 ± 4.98	1.39 ± 0.34
		治疗 3 个月	79.41 ± 6.95*	47.29 ± 5.34*	1.46 ± 0.36*
		治疗 6 个月	90.72 ± 7.49*	55.63 ± 5.81*	1.59 ± 0.43*
		治疗 12 个月	94.48 ± 7.44*	64.33 ± 6.19*	1.65 ± 0.44*
治疗	58	治疗前	70.34 ± 6.85	40.72 ± 4.95	1.38 ± 0.35
		治疗 3 个月	91.11 ± 7.22* [▲]	53.64 ± 5.60* [▲]	1.58 ± 0.46* [▲]
		治疗 6 个月	98.76 ± 6.90* [▲]	62.07 ± 6.01* [▲]	1.66 ± 0.50* [▲]
		治疗 12 个月	108.41 ± 9.12* [▲]	71.90 ± 5.37* [▲]	1.82 ± 0.51* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组同期比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 4 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	56.84 ± 6.30	53.17 ± 4.69	81.25 ± 8.39
		治疗 3 个月	51.38 ± 5.92	51.25 ± 5.39	88.94 ± 7.43
		治疗 6 个月	46.29 ± 5.29*	43.94 ± 3.55*	101.35 ± 8.94*
		治疗 12 个月	40.63 ± 4.69*	35.48 ± 2.95*	107.27 ± 8.93*
治疗	58	治疗前	55.73 ± 6.26	54.32 ± 5.01	80.78 ± 8.51
		治疗 3 个月	47.45 ± 4.30	53.04 ± 5.67	94.11 ± 6.93
		治疗 6 个月	41.23 ± 3.60* [▲]	36.22 ± 2.98* [▲]	110.72 ± 7.66* [▲]
		治疗 12 个月	36.55 ± 3.32* [▲]	25.82 ± 2.01* [▲]	139.47 ± 9.50* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组同期比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 5 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	165.30±12.33	153.34±14.39	96.70±8.07	144.96±12.75
		治疗 3 个月	134.29±9.57*	126.50±8.93*	79.32±7.43*	119.29±10.94*
		治疗 6 个月	102.95±8.63*	99.03±7.95*	57.23±4.94*	85.33±8.60*
		治疗 12 个月	64.49±8.65*	53.71±6.28*	48.21±3.29*	74.39±6.79*
治疗	58	治疗前	166.79±12.28	151.36±13.00	98.52±8.59	145.79±12.35
		治疗 3 个月	119.35±9.48*▲	107.95±6.48*▲	71.46±6.94*▲	101.63±9.18*▲
		治疗 6 个月	72.57±7.20*▲	63.75±5.60*▲	45.25±3.56*▲	72.37±6.71*▲
		治疗 12 个月	36.23±3.90*▲	38.63±3.22*▲	20.49±2.18*▲	46.66±4.39*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组同期比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group in the same period

表 6 两组患者肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on liver fibrosis markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗时间	PC-III/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)	LN/(mg·L ⁻¹)	HA/(mg·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	198.22±39.26	245.54±41.32	175.25±23.42	284.77±39.52
		治疗 3 个月	173.03±24.27*	196.83±39.01*	159.72±19.60*	251.36±30.79*
		治疗 6 个月	149.64±17.35*	151.33±23.18*	145.30±17.35*	220.55±30.42*
		治疗 12 个月	137.42±12.69*	129.95±18.47*	138.33±14.29*	191.88±26.79*
治疗	58	治疗前	194.19±34.32	250.35±40.29	172.93±25.92	287.53±38.48
		治疗 3 个月	159.55±14.89*▲	176.81±37.08*▲	145.83±18.49*▲	232.87±27.61*▲
		治疗 6 个月	130.12±11.43*▲	137.54±20.51*▲	122.19±15.80*▲	189.28±24.78*▲
		治疗 12 个月	106.41±9.61*▲	91.86±8.93*▲	104.28±12.11*▲	108.39±16.33*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组同期比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group in the same period

3 讨论

核苷类抗病毒药物因其抗 HBV 效果好、方便用药得以广泛应用。拉米夫定则是临床最常用的此类药物之一,但是拉米夫定跟大部分抗病毒药物一样,长期使用易发生病毒耐药突变,导致疗效不持久。由于耐药问题的存在,引起了研究者的密切关注。研究发现,当联合使用抗病毒药物时会降低其耐药突变的发生,从而使临床疗效得以提高^[8]。肝龙胶囊对鸭乙型肝炎病毒有明显抑制活性作用^[9]。由于肝龙胶囊是动物来源的,所以其毒副作用极小。本研究采用肝龙胶囊联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎,取得了满意的临床疗效。

慢性乙型肝炎是一类免疫有关的疾病,细胞免疫在过程中发挥着重大的作用。反映机体细胞免疫的经典指标是 T 淋巴细胞亚群如 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等^[10-12]。CD3⁺ 反映总 T 淋巴细胞水平,CD4⁺ 上调可增强细胞和体液免疫,CD8⁺ 活性受 CD4⁺ 调控,

上调可导致肝损伤^[13]。本研究中,两组患者治疗 3、6、12 个月后,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于治疗前,且治疗组改善更为明显 (P<0.05)。结果提示肝龙胶囊联合拉米夫定片可更显著地提高慢性乙型肝炎患者机体细胞免疫功能。

HBV 病毒载量过高会导致患者机体免疫反应失调,继而出现明显的炎症反应。Th1 和 Th2 细胞可通过分泌 TNF-α、IL-2 和 IL-10 来调节机体的细胞和体液免疫。TNF-α 和 IL-2 分泌过多会加重肝脏炎症反应,造成肝损伤。而 IL-10 可以降低促炎因子表达,保护肝细胞^[13-15]。本研究结果显示,治疗 6、12 个月后,治疗组血清 TNF-α 和 IL-2 水平均明显低于同期对照组,而 IL-10 水平均明显高于同期对照组,提示肝龙胶囊联合拉米夫定使用时可以降低炎症反应,保护肝细胞。

治疗 3、6、12 个月时,治疗组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均高于对照组,提示随着治疗

时间的推移,肝龙胶囊联合拉米夫定能更有效地抑制HBV的复制。肝功能指标能反映肝细胞损伤坏死水平^[16]。机体感染HBV病毒后会引引起肝脏炎症反应,从而导致肝纤维化发生,而PC-III、IV-C、LN、HA为反映肝纤维化程度的重要指标^[17-18]。治疗后,两组肝功能指标和肝纤维化指标水平均明显下降,且治疗组下降程度高于对照组($P<0.05$)。结果提示肝龙胶囊联合拉米夫定可改善肝功能,抑制肝纤维化的发生,慢性乙肝患者的临床疗效显著优于对照组。

综上所述,肝龙胶囊联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效,能改善肝功能、肝纤维化和T淋巴细胞亚群表达,减轻炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中国肝脏病杂志:电子版,2015,7(3):1-18.
- [2] 张 玮.建立慢性乙型肝炎患者中医生存质量量表的设想[J].中西医结合肝病杂志,2010,20(1):53-55.
- [3] 马 刚.拉米夫定联合阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2015,30(9):1115-1119.
- [4] 彭家乐,禹正杨.美洲大蠊提取物药理作用及临床应用研究进展[J].医药前沿,2014(32):347-348.
- [5] 杨永荣,缪新权,梅光涛,等.肝龙胶囊治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效观察[J].云南医药,2008,29(2):182-183.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(6):384-384.
- [7] 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].中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- [8] 宫航宇,綦盛麟,石 铭,等.拉米夫定和 α -干扰素序贯治疗e抗原阴性乙肝患者及其对拉米夫定耐药突变的抑制[J].中国医药导报,2011,8(14):25-28.
- [9] 杜一民,陈鸿珊,李树楠,等.治疗乙型肝炎新药肝龙胶囊的药效学初步研究[J].时珍国医国药,2006,17(8):1369-1371.
- [10] Banerjee P, Chakraborty A, Mondal R K, et al. HBV quasispecies composition in Lamivudine-failed chronic hepatitis B patients and its influence on virological response to Tenofovir-based rescue therapy [J]. *Sci Rep*, 2017(7): 44742.
- [11] Park J J, Wong D K, Wahed A S, et al. Hepatitis B virus-specific and global T-cell dysfunction in chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(3): 684-695.
- [12] 李雪文.慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前后外周血T淋巴细胞亚群的变化[J].中国基层医药,2013,20(5):719-721.
- [13] 谭振敏.慢性乙型肝炎抗病毒治疗过程中Th1/Th2细胞因子谱的变化及其临床意义[D].武汉:华中科技大学,2012.
- [14] 陈秀清.扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J].现代药物与临床,2014,29(10):1129-1133.
- [15] Song X W, Wang X W, Gao H L, et al. Apoptosis is related to imbalance of Th1/Th2-type cytokine in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B [J]. *Acta Virol*, 2012, 56(2): 153-154.
- [16] 于宏亮,刘 峰,王建瑞.血清ALT、AST及HBV-DNA水平联合检测在慢性乙型肝炎患者诊断中的应用及相关生物学行为的评价[J].实验与检验医学,2017,35(5):760-762.
- [17] Koyama Y, Brenner D A. Liver inflammation and fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55-64.
- [18] Zhang H C, Hu R F, Zhu T, et al. Primary biliary cirrhosis degree assessment by acoustic radiation force impulse imaging and hepatic fibrosis indicators [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(22): 5276-5284.