

## 二十五味松石丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

张健维<sup>1</sup>, 高建军<sup>2</sup>, 刘德林<sup>3</sup>, 孙江华<sup>4</sup>

1. 邯郸市第一医院 药学部, 河北 邯郸 056000
2. 邯郸市第一医院 检验科, 河北 邯郸 056000
3. 邯郸市第一医院 普通内科, 河北 邯郸 056000
4. 邯郸市第一医院 普外一科, 河北 邯郸 056000

**摘要:** **目的** 探究二十五味松石丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的有效性。**方法** 选取邯郸市第一医院 2010 年 9 月—2017 年 9 月收治慢性乙型肝炎患者的 84 例, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组口服恩替卡韦片, 1 片/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组基础上开水泡服二十五味松石丸, 1 丸/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 HBV-DNA 转阴率、谷丙转氨酶 (ALT) 复常率和持续应答率及血清生化指标和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 78.57%, 显著低于治疗组的 95.24%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组患者 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率及持续应答率均要显著高于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )、透明质酸 (HA) 和 IV 型胶原 (IV-C) 血清水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者这些血清生化指标明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 治疗组药物不良反应发生率为 4.76%, 显著低于对照组的 11.90%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 二十五味松石丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床效果好, 安全性高, 同时可减慢肝纤维化进程, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 二十五味松石丸; 恩替卡韦片; 慢性乙型肝炎; 临床疗效; 谷丙转氨酶; 转化生长因子  $\beta 1$ ; IV 型胶原; 不良反应

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)01 - 0205 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.045

## Clinical study on Ershiwuwei Songshi Pills combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

ZHANG Jian-wei<sup>1</sup>, GAO Jian-jun<sup>2</sup>, LIU De-lin<sup>3</sup>, SUN Jiang-hua<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, Handan First Hospital, Handan 056000, China
2. Department of Clinical Laboratory, Handan First Hospital, Handan 056000, China
3. Department of General Internal Medicine, Handan First Hospital, Handan 056000, China
4. NO.1 Department of General Surgery, Handan First Hospital, Handan 056000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Ershiwuwei Songshi Pills combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (84 cases) with chronic hepatitis B in Handan First Hospital from September 2010 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ershiwuwei Songshi Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the HBV-DNA negative rate, ALT recurrence rate and sustained response rate, serum biochemical indexes and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 78.57%, which was significantly lower than 95.24% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the HBV-DNA negative rate, ALT recurrence rate, and sustained response rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum TGF- $\beta 1$ , HA, and IV-C levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the serum biochemical indexes levels in the treatment group were significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the

收稿日期: 2018-07-03

作者简介: 张健维 (1975—), 男, 副主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: 18833061103@163.com

adverse reactions rate in the treatment group was 4.76%, which was significantly lower than 11.90% in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ershiwuwei Songshi Pills combined with entecavir has good clinical efficacy in treatment of chronic hepatitis B with high safety, and can slow down the process of liver fibrosis, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Ershiwuwei Songshi Pills; Entecavir Tablets; chronic hepatitis B; clinical efficacy; ALT; TGF- $\beta$ 1; IV-C; adverse reaction

慢性乙型肝炎是指乙肝病毒感染,且病程超过半年的乙型肝炎患者,其主要临床体征包括肝区疼痛、乏力、恶心、腹胀等,超声检测可见肝脾肿大、肝脏质地较硬等<sup>[1]</sup>。慢性乙型肝炎是全球性流行疾病,大约有20亿人次曾经感染过乙肝病毒,其中约2.4亿患者因各种原因发展成慢性乙型肝炎,我国是慢性乙型肝炎爆发较为严重的国家。随着肝炎病情的进展可发展成为肝衰竭、肝硬化、肝癌等疾病,严重危害着患者的身心健康与生命安全<sup>[2]</sup>。恩替卡韦是临床一线抗乙肝病毒药物,具有高效抗乙型肝炎病毒的作用,且不易产生耐药性,因此临床常用于病毒复制活跃或者具有肝脏活动性病变患者的抗病毒治疗<sup>[3]</sup>。二十五味松石丸是一种经现代工艺制成的中成药丸剂,具有清热解毒、疏肝利胆、化淤的功效,临床用于各种急慢性肝炎、胆囊炎等病症的治疗<sup>[4]</sup>。本研究根据两种药物的药理特性将其联合应用于慢性乙型肝炎的治疗,取得了较好的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取邯郸市第一医院2010年9月—2017年9月收治的84例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,所有患者均符合中华医学会肝病学会制订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中对慢性乙型肝炎的诊断标准<sup>[5]</sup>。84例患者中男52例,女32例;年龄38~54岁,平均年龄(42.67 $\pm$ 5.33)岁;病程2~9年,平均病程(3.45 $\pm$ 1.33)年;平均血清丙氨酸氨基转移酶水平(163.78 $\pm$ 54.37)U/L。

纳入标准:患者年龄35~55岁;乙型肝炎病程1年以上;近3个月内未使用其它抗病毒药物或者免疫抑制剂治疗;签订知情同意书并自愿配合进行研究。

### 1.2 药物

恩替卡韦片由中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格0.5mg/片,产品批号20091010、20110912、20130822、20150716、20161203;二十五味松石丸由金诃藏药股份有限公司生产,规格1g/丸,产品

批号20090912、20120811、20150621、20160813。

### 1.3 分组及治疗方法

84例患者随机分成对照组和治疗组,每组各42例,其中对照组患者男24例,女18例,平均年龄(42.30 $\pm$ 5.47)岁,平均病程(3.38 $\pm$ 1.40)年,平均血清丙氨酸氨基转移酶水平(160.85 $\pm$ 55.61)U/L;治疗组患者男28例,女14例,平均年龄(42.88 $\pm$ 5.28)岁,平均病程(3.57 $\pm$ 1.29)年,平均血清丙氨酸氨基转移酶水平(166.78 $\pm$ 53.17)U/L。两组患者在性别、年龄、平均病程以及平均血清丙氨酸氨基转移酶水平之间相比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服恩替卡韦片,1片/次,1次/d;治疗组患者在对照组基础上开水泡服二十五味松石丸,1丸/次,1次/d。两组患者均连续治疗3个月后对各项临床指标进行评定。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

完全应答:治疗后患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平恢复正常,且乙肝病毒DNA(HBV-DNA)、乙肝e抗原(HBeAg)及乙肝表面抗原(HBsAg)均转阴;部分应答:治疗后患者ALT水平恢复正常,且HBV-DNA、HBeAg均转阴,但HBsAg仍为阳性;无应答:治疗后患者ALT水平异常,且HBV-DNA、HBeAg均为阳性。

临床总有效率=(完全应答+部分应答)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 ALT复常率** 分别于治疗前后采集患者晨起静脉血,采用全自动生化分析仪对患者治疗前后的ALT水平进行检测并判断是否恢复至正常水平(ALT<40U/L则判定为正常)。

**1.5.2 HBV-DNA转阴率** 采用HBV-DNA定性检测试剂盒对患者治疗前后血清HBV-DNA水平进行检测,判断患者HBV-DNA转阴情况。

**1.5.3 持续应答率** 疗效标准中显效和有效患者在停药6个月后仍保持显效和有效水平则可判定为持续应答。

**1.5.4 转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、透明质酸(HA)**

以及IV型胶原(IV-C)血清水平 采用 TGF-β1 检测试剂盒、HA 检测试剂盒以及IV-C 检测试剂盒对患者治疗前后 TGF-β1、HA 以及IV-C 血清水平进行检测, 具体检测方式为酶联免疫吸附法。

### 1.6 不良反应

对两组患者治疗期间出现的可能与药物有关的不良反应进行统计分析。

### 1.7 统计学分析

本次研究中的统计学数据均采用 SPSS 19.0 软件进行处理, 其中临床有效率、ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率、持续应答率以及不良反应情况等计数资料均采用卡方检验进行检验, 而 TGF-β1、HA 以及IV-C 血清水平等资料均采用 *t* 检验进行处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床效果比较

治疗后, 对照组完全应答 13 例, 部分应答 20 例, 无应答 9 例, 临床总有效率为 78.57%; 治疗组完全应答 20 例, 部分应答 20 例, 无应答 2 例, 临

床总有效率为 95.24%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率和持续应答率比较

治疗后, 治疗组患者 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率及持续应答率均要显著高于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清生化指标比较

治疗后, 两组患者 TGF-β1、HA 和IV-C 血清水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者这些血清生化指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间两组患者均出现了一系列的药物不良反应, 包括头痛、头晕, 恶心、呕吐, 失眠, 肾功能异常等, 其中治疗组药物不良反应发生率为 4.76%, 对照组发生率为 11.90%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全应答/例	部分应答/例	无应答/例	总有效率/%
对照	42	13	20	9	78.57
治疗	42	20	20	2	95.24*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率和持续应答率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on HBV-DNA negative rate, ALT recurrence rate and sustained response rate between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	HBV-DNA 转阴率/%	ALT 复常率/%	持续应答率/%
对照	42	57.14	69.05	42.86
治疗	42	80.95*	90.48*	19.05*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组血清生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	TGF-β1/(mg·L <sup>-1</sup> )		HA/(ng·mL <sup>-1</sup> )		IV-C/(μg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	575.88 ± 37.45	537.28 ± 30.81*	258.47 ± 26.89	148.63 ± 8.62*	156.97 ± 18.43	105.36 ± 12.67*
治疗	42	573.59 ± 37.66	497.35 ± 28.66* <sup>▲</sup>	256.34 ± 27.16	91.87 ± 7.95* <sup>▲</sup>	158.34 ± 17.62	75.34 ± 8.21* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛、头晕/例	恶心、呕吐/例	失眠/例	肾功能异常/例	发生率/%
对照	42	2	1	1	1	11.90
治疗	42	1	1	0	0	4.76*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

随着乙型肝炎病毒疫苗的全面普及以来,我国慢性乙肝的发病率逐年下降,但依然有少数患者因疫苗失效或者未曾注射疫苗而感染乙肝病毒,进而发展成慢性乙型肝炎,严重危害其身心健康,也给其家庭及社会带来了沉重负担<sup>[7]</sup>。慢性乙型肝炎的传播路径主要有经血传播、母婴传播以及性生活传播,因此对于慢性乙肝的控制重在预防<sup>[8]</sup>。目前临床上对于慢性乙肝的治疗目标主要是尽可能的抑制乙肝病毒复制,减轻肝脏纤维化进程,延缓肝功能衰竭、肝硬化、肝癌等严重并发症的进程以及改善患者生活质量<sup>[9]</sup>。

恩替卡韦是近年来研制出的新型环戊基鸟嘌呤核苷类似物类口服抗乙肝病毒药物,其能够选择性抑制肝脏内乙肝病毒的复制与传播,主要作用机制为抑制乙肝病毒 DNA 聚合酶和反转录酶的活性,进而导致 RNA 逆转录复制失败,破坏乙肝病毒 DNA 的装配与延伸,因此可显著抑制乙型肝炎病毒的复制与传播,对慢性乙肝具有较好的治疗作用<sup>[10]</sup>。藏药二十五味松石丸主要组分包括松石、小伞虎耳草、檀香、绿绒蒿、唐古特乌头、铁屑、西红花、木棉花、麝香、牛黄、珊瑚、广木香、朱砂、石灰华等,全方具有清热解毒、疏肝利胆、化淤的功效。药理学研究发现二十五味松石丸具有抗乙肝病毒、降酶保肝、利胆退黄等多种药理作用,对各种病毒性肝炎、肝硬化引起的不适症状均具有较好的治疗作用,因此临床常用于西药治疗慢性肝炎、肝硬化等疾病的辅助治疗<sup>[11]</sup>。

随着慢性肝病病情的进展,肝纤维化似乎是各种因素持续作用于肝脏的共同后果,因此慢性乙肝患者不但需要抗病毒治疗,同时还需要关注肝脏的纤维化进程,避免肝功能衰竭、肝硬化以及肝癌的提前到来。TGF- $\beta$ 1 在肝脏纤维化过程中具有重要作用,因此通过检测血清内 TGF- $\beta$ 1 水平可更敏感的了解肝脏损伤程度及纤维化进程<sup>[12]</sup>。HA 是一种经肝脏代谢的氨基多糖,若肝脏受损或者发生病变则

可造成 HA 的代谢障碍,如此则患者血清中 HA 水平可显著升高,因此可作为肝病严重程度以及预后的重要指标<sup>[13]</sup>。IV-C 是肝脏内重要的胶原,在肝脏纤维化形成过程中起到了不可忽视的作用,是临床常用于判断肝脏纤维化程度的指标<sup>[14]</sup>。治疗后两组患者 TGF- $\beta$ 1、HA 及 IV-C 血清水平均显著降低,且治疗组患者相对于对照组降低的更为明显,说明二十五味松石丸与恩替卡韦的联用可显著改善患者肝脏的损伤程度,并且能够减轻肝脏的纤维化进程。治疗组患者临床总有效率要显著高于对照组患者,两组在药物不良反应发生率方面相比较无显著性差异,说明二十五味松石丸与恩替卡韦的联用可显著提升恩替卡韦单独治疗慢性乙肝的临床有效率,且安全性更好。另外本研究发现治疗组患者 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率以及持续应答率均要显著高于对照组患者,说明二十五味松石丸与恩替卡韦的联用对于抑制病毒复制的活跃程度和肝功能的恢复均有较好的作用。

综上所述,二十五味松石丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床效果好,安全性高,同时可减慢肝纤维化进程,值得临床进一步研究。

### 参考文献

- [1] 韩丽红, 杨 阳, 王玲玲, 等. 急性和慢性乙型肝炎临床特点的比较 [J]. 肝脏, 2007, 12(4): 321-322.
- [2] 庄 辉. 乙型肝炎流行病学研究进展 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2009, 1(2): 18-24.
- [3] 吴 燕. 恩替卡韦新药的药理作用及抗乙肝病毒效果分析 [J]. 医学信息, 2015, 12(5): 227.
- [4] 才 科. 二十五味松石丸治疗肝胆疾病 [J]. 中国民间疗法, 2008, 16(9): 38.
- [5] 中华医学会肝病学会. 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): 1-18.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.
- [7] 崔富强. 中国人群乙型肝炎血清流行病学调查-

- 乙型肝炎疫苗接种降低乙型肝炎病毒感染率 [J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(4): 341, 353.
- [8] 马丽娜, 陈新月. 乙型肝炎的传播与预防 [J]. 肝博士, 2014, (3): 25-26.
- [9] 程琦, 施光峰. 慢性乙型肝炎治疗进展及新策略 [J]. 传染病信息, 2016, 29(2): 109-112.
- [10] 李颖. 抗乙肝病毒新药恩替卡韦的研究进展 [J]. 继续医学教育, 2004, 18(4): 48-50.
- [11] 刘桂梅. 二十五味松石丸在治疗乙肝中的临床应用 [J]. 人人健康: 医学导刊, 2007, 1(1): 73.
- [12] 刘芳, 李兵顺, 南月敏, 等. 慢性乙型肝炎患者血清转化生长因子  $\beta 1$  在肝纤维化中的作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 1999, 7(4): 196-198.
- [13] 江明凤, 华肖杭. 透明质酸等血清学指标在慢性乙型肝炎患者诊断中的意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(9): 1816-1817.
- [14] 刘春安. IV型胶原与肝纤维化 [J]. 国际内科学杂志, 1995, 22(4): 150-153.