

参芪肝康胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床研究

丁慎华, 张 斌*

中山医院青浦分院 感染科, 上海 201700

摘要: **目的** 探讨参芪肝康胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2016年4月—2017年4月在中山医院青浦分院治疗的慢性乙型肝炎患者82例,根据用药的差别分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组口服拉米夫定片,0.1 g/次,1次/d;治疗组在对照组的基础上口服参芪肝康胶囊,2 g/次,3次/d。两组患者均经48周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者HBV-DNA和HBeAg转阴率及肝功能指标、肝纤维化指标和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为80.49%和97.56%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗24、48周后,治疗组HBV-DNA和HBeAg转阴率均明显高于同期对照组($P < 0.05$)。治疗24、48周后,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)、总胆汁酸(TBA)、透明质酸(HA)、三型前胶原N端肽(PC-III)、四型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显降低($P < 0.05$),且治疗组上述指标水平明显低于同期对照组($P < 0.05$)。**结论** 参芪肝康胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎不仅有利于肝功能改善,还可有效抑制肝纤维化、降低机体炎症因子水平。

关键词: 参芪肝康胶囊;拉米夫定片;慢性乙型肝炎;肝功能;肝纤维化;基质金属蛋白酶-13

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0504-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.051

Clinical study on Shenqi Gankang Capsules combined with lamivudine in treatment of chronic hepatitis B

DING Shen-hua, ZHANG Bin

Department of Infectious Diseases, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Shanghai 201700, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Shenqi Gankang Capsules combined with lamivudine in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (82 cases) with chronic hepatitis B in Qingpu Branch of Zhongshan Hospital from April 2016 to April 2017 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Lamivudine Tablets, 0.1 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenqi Gankang Capsules on the basis of the control group, 2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the negative rate of HBV-DNA and HBeAg, the liver function indexes, the liver fibrosis indexes and the serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.49% and 97.56% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, the negative rate of HBV-DNA and HBeAg in the treatment group was significantly higher than that in the control group of the same period ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, the ALT, AST, TBIL, TBA, HA, LN, PC-III, IV-C, TNF- α , IL-17, IL-18, and MMP-13 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group of the same period ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenqi Gankang Capsules combined with lamivudine in treatment of chronic hepatitis B can significantly improve the liver function, reduce the inflammatory response and inhibit liver fibrosis.

Key words: Shenqi Gankang Capsules; Lamivudine Tablets; Chronic hepatitis B; liver function; liver fibrosis; MMP-13

收稿日期: 2018-07-25

作者简介: 丁慎华(1974—),女,主治医师,研究方向为肝病的诊治。E-mail: dsh_qp@sina.com

*通信作者 张 斌(1967—),男,主任医师,研究方向为肝病的基础与临床方面。E-mail: 7698957@qq.com

慢性乙型肝炎是全球最为流行的一种传染性疾病,具有发病率高、病情迁延不愈、反复发作的特点,若得不到有效控制,可发展为肝硬化、肝癌,严重者可导致肝衰竭而死亡^[1]。因此,积极有效治疗是极为重要的。拉米夫定片具有中止病毒 DNA 链合成的作用^[2]。参芪肝康胶囊具有祛湿清热、调和肝脾的作用^[3]。因此,本研究应用参芪肝康胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎,来探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 4 月—2017 年 4 月在中山医院青浦分院进行治疗的 82 例慢性乙型肝炎患者为研究对象,均符合慢性乙型肝炎诊断标准^[4],且取得知情同意。其中男 42 例,女 50 例;年龄 31~75 岁,平均年龄(42.63±1.75)岁;病程 2~10 年,平均病程(4.52±1.16)年。

排除标准:伴有恶性肿瘤及全身感染性疾病者;近 3 个月进行系统治疗者;急性肝炎患者;伴有门静脉高压症者;过敏体质者;妊娠及哺乳期女性;伴有精神疾病者;未获得家属及患者同意者。

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,规格 0.1 g/片,产品批号 160312;参芪肝康胶囊由江苏融昱药业有限公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 160307。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组(41 例)和治疗组(41 例),其中对照组男 22 例,女 19 例;年龄 31~74 岁,平均年龄(42.57±1.68)岁;病程 2~10 年,平均病程(4.47±1.12)年。治疗组男 20 例,女 21 例;年龄 31~75 岁,平均年龄(42.76±1.84)岁;病程 2~10 年,平均病程(4.63±1.22)年。两组患者一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予抗病毒、护肝等基础治疗。对照组口服拉米夫定片,0.1 g/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服参芪肝康胶囊,2 g/次,3 次/d。两组患者均治疗 48 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:经治疗,患者所有症状均显著改善,肝功能改善≥50%;有效:经治疗,患者所有症状有所改善,30%≤肝功能改善<50%;无效:未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用放射免疫法检测两组透明质酸(HA)、三型前胶原 N 端肽(PC-III)、四型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)水平。采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)、总胆汁酸(TBA)水平。采用 ELISA 法检测白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA(广州中山大学达安基因有限公司),HBV-DNA<103 copies·mL⁻¹为阴性;采用化学发光法测定 HBeAg 水平,检测值≥1.0 s/co 时为阳性。

HBV-DNA 转阴率=治疗后 HBV-DNA 转阴例数/治疗前 HBV-DNA 阳性例数

HBeAg 转阴率=治疗后 HBeAg 转阴例数/治疗前 HBeAg 阳性例数

1.6 不良反应观察

比较两组皮疹、失眠、恶心呕吐、腹泻等药物相关不良反应。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;有效率、HBV-DNA 和 HBeAg 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,对照组显效 23 例,有效 10 例,无效 8 例,临床总有效率为 80.49%;治疗组显效 31 例,有效 9 例,无效 1 例,临床总有效率为 97.56%,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 和 HBeAg 转阴率比较

治疗 24、48 周后,治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均明显高于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗 24、48 周后,两组 ALT、AST、TBIL 和 TBA 水平均明显降低,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组 ALT、AST、TBIL 和 TBA 水平明显低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组肝纤维化指标比较

治疗 24、48 周后,两组血清 HA、LN、PC-III 和 IV-C 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 HA、LN、PC-III 和 IV-C 水平明显低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗 24、48 周后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-17、

IL-18 和 MMP-13 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述血清学指标 TNF- α 、IL-17、IL-18 和 MMP-13 水平明显低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

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	41	23	10	8	80.49
治疗	41	31	9	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on negative rate of HBV-DNA and HBeAg between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HBV-DNA 转阴率/%		HBeAg 转阴率/%	
		治疗 24 周	治疗 48 周	治疗 24 周	治疗 48 周
对照	41	34.15	78.05	21.95	43.90
治疗	41	68.29*	92.68*	43.90*	75.61*

与对照组治疗同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group in the same period after treatment

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	TBA/(μ mol·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	165.41 $\pm$ 17.48	178.61 $\pm$ 32.67	121.62 $\pm$ 20.68	47.87 $\pm$ 15.31
		治疗 24 周	93.57 $\pm$ 7.69*	139.58 $\pm$ 11.65*	91.81 $\pm$ 8.32*	30.65 $\pm$ 7.21*
		治疗 48 周	62.38 $\pm$ 3.75*	68.78 $\pm$ 6.57*	45.84 $\pm$ 4.53*	20.45 $\pm$ 1.24*
治疗	41	治疗前	165.37 $\pm$ 17.45	178.58 $\pm$ 32.63	121.67 $\pm$ 20.63	47.82 $\pm$ 15.37
		治疗 24 周	73.28 $\pm$ 7.64* [▲]	112.64 $\pm$ 11.58* [▲]	64.37 $\pm$ 8.23* [▲]	22.36 $\pm$ 7.18* [▲]
		治疗 48 周	43.64 $\pm$ 3.52* [▲]	50.36 $\pm$ 6.43* [▲]	20.58 $\pm$ 4.37* [▲]	8.26 $\pm$ 1.14* [▲]

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

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

表 4 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	HA/(μ g·L ⁻¹)	LN/(μ g·L ⁻¹)	PC-III/(μ g·L ⁻¹)	IV-C/(μ g·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	343.53 $\pm$ 33.65	161.27 $\pm$ 21.52	223.78 $\pm$ 34.82	162.76 $\pm$ 22.51
		治疗 24 周	245.94 $\pm$ 26.55*	134.82 $\pm$ 12.65*	168.57 $\pm$ 16.43*	132.46 $\pm$ 13.81*
		治疗 48 周	138.79 $\pm$ 20.48*	118.74 $\pm$ 6.83*	131.46 $\pm$ 13.68*	98.73 $\pm$ 10.79*
治疗	41	治疗前	343.58 $\pm$ 33.67	161.25 $\pm$ 21.46	223.75 $\pm$ 34.87	162.75 $\pm$ 22.47
		治疗 24 周	204.75 $\pm$ 26.43* [▲]	113.43 $\pm$ 12.57* [▲]	132.48 $\pm$ 16.34* [▲]	111.84 $\pm$ 13.76* [▲]
		治疗 48 周	103.23 $\pm$ 20.35* [▲]	98.76 $\pm$ 6.74* [▲]	104.53 $\pm$ 13.62* [▲]	79.54 $\pm$ 10.72* [▲]

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

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

表 5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-18/(pg·L ⁻¹)	MMP-13/(ng·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	26.32±6.78	16.68±7.34	60.59±12.51	267.86±32.75
		治疗 24 周	22.57±7.32*	12.62±1.24*	51.65±11.24*	235.76±14.62*
		治疗 48 周	7.83±1.47*	8.87±1.12*	42.85±7.52*	226.87±12.34*
治疗	41	治疗前	26.38±6.74	16.65±7.36	60.57±12.46	267.84±32.73
		治疗 24 周	16.32±7.27* [▲]	8.24±1.13* [▲]	46.24±11.17* [▲]	213.63±14.58* [▲]
		治疗 48 周	3.16±1.34* [▲]	4.58±1.06* [▲]	33.52±7.48* [▲]	202.18±12.25* [▲]

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

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

慢性乙型肝炎是由机体感染 HBV 后发生的, 其发病与机体免疫应答有关, 治疗目标在于抑制 HBV 复制, 减轻肝细胞发生炎性坏死、肝纤维化, 延缓肝脏失代偿, 尽最大程度阻止其向肝硬化、肝癌方向发展, 来延长患者生存时间^[6]。拉米夫定片可磷酸化为 L-TP, 并以环腺苷磷酸形式通过 HBV 多聚酶嵌入到病毒 DNA 中, 导致 DNA 链合成中止^[2]。参芪肝康胶囊是由当归、刺五加浸膏、水飞蓟、茵陈、党参、当归、黄芪、五味子等制成的中成药, 具有祛湿清热、调和肝脾的功效, 临床用于湿热内蕴、肝脾不和所致的急、慢性肝炎^[3]。

ALT、AST 在一定程度上可反映肝细胞损伤程度和数量, 而 TBIL 增高常反映肝细胞对游离胆红素的摄取或结合发生障碍, TBA 是存在胆汁中的一大类烷胆酸的总称, 其生成和代谢与肝脏密切相关, 是反映肝实质损害的指标^[7]。IL-17 是一种强致炎因子与病毒感染后的肝脏炎性损伤呈正相关^[8]。IL-18 为炎症介质, 可通过内毒素诱导细胞损害^[9]。TNF- α 为促炎细胞因子, 在炎症反应中起着始动作用^[10]。有研究表明, 肝病患者血清 MMP-13 浓度增加常提示肝损伤较重, 并趋向肝纤维化发展^[11]。HA、LN、PC-III、IV-C 为常用的评价肝纤维化指标^[12]。本研究中, 经治疗两组 ALT、AST、TBIL、TBA、TNF- α 、IL-17、IL-18、MMP-13、HA、LN、PC-III、IV-C 均显著降低, 且治疗组降低程度比对照组更明显。说明, 慢性乙型肝炎采用参芪肝康胶囊和拉米夫定同时治疗, 可促进肝功能恢复, 有效降低肝损害, 抑制肝纤维化。此外, 经过治疗, 对照组有效率为

80.49%, 显著低于治疗组的 97.56%。经治疗, 在 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率方面上治疗组明显优于对照组, 说明参芪肝康胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎效果明确。

综上所述, 慢性乙型肝炎采用参芪肝康胶囊和拉米夫定同时治疗, 不仅有利于肝功能改善, 还可有效抑制肝纤维化、降低机体炎性因子水平, 具有很好临床应用价值。

参考文献

- [1] 王贵强, 魏 来, 翁心华, 等. 中华医学会第十二次全国病毒性肝炎及肝病学术会议纪要 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 2(8): 626-627.
- [2] 刘壬通, 陈惠文, 罗宜招, 等. 拉米夫定的药理及在慢性乙型肝炎中的应用 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(8): 320-321.
- [3] 刘炉香, 王树民, 应森波. 复方牛胎肝提取物片联合参芪肝康胶囊对慢性乙型肝炎患者纤维化指标及甲胎蛋白的影响 [J]. 新中医, 2016, 48(3): 55-57.
- [4] 陆再英, 种南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-447.
- [5] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识 [J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [7] 孙 蓉, 杨 倩, 黄 伟, 等. 肝功能相关指标在中药肝毒性损伤中作用与毒性相关程度分析 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(6): 82-84.
- [8] 任劲松, 潘修成, 李 丽, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞和 IL-17 检测及其临床意义 [J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(1): 4264-4267.
- [9] 杜维波, 许 洁, 甘建和, 等. 病毒性肝炎患者血清 IL-12 及 IL-18 水平变化的研究 [J]. 临床肝胆病杂志,

- 2002, 18(4): 215-216.
- [10] Wang Z L, Gao S, Li L, *et al.* Demethylation of tumor necrosis factor- α converting enzyme predicts poor prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(4): 457-464.
- [11] 范永熙, 万芙荣. 血清 MMP-13 及 TGF- β 1 检测在慢性肝病中的临床价值 [J]. 检验医学, 2013, 28(9): 809-810.
- [12] 许爱民, 纪 民, 耿平梅. 血清肝纤维化标志物水平与肝组织炎症活动度纤维化程度的相关性分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(3): 175-176.