

肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗乙型肝炎的临床研究

来艳君¹, 张晨², 林红¹, 罗改莹^{3*}

1. 西安市第九医院 检验科, 陕西 西安 710054
2. 西安市第九医院 感染性疾病科, 陕西 西安 710054
3. 西安市第五医院 检验科, 陕西 西安 710082

摘要: **目的** 探讨肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺片治疗乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 4 月—2017 年 4 月在西安市第九医院进行治疗的乙型肝炎患者 82 例作为研究对象, 根据用药的差别将患者分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组口服复方二氯醋酸二异丙胺片, 40 mg/次, 3 次/d; 治疗组在对照组基础上口服肝喜乐片, 40 mg/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 周。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后的 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分、肝功能指标、血清学指标、HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 82.93%、97.56%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 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) 和总胆汁酸 (TBA) 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肝功能指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清降钙素原 (PCT)、白细胞介素-18 (IL-18)、白细胞介素-22 (IL-22)、基质金属蛋白酶-13 (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 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺片治疗乙型肝炎可有效改善患者肝功能, 降低机体炎症反应, 促进 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴, 提高患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肝喜乐片; 复方二氯醋酸二异丙胺片; 乙型肝炎; CLDQ 量表评分; 肝功能; HBV-DNA 转阴率; HBeAg 转阴率

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)04 - 1202 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.069

Clinical study on Ganxile Tablets combined with compound diisopropylamine dichloroacetate in treatment of hepatitis B

LAI Yan-jun¹, ZHANG Chen², LIN Hong¹, LUO Gai-ying³

1. Department of Clinical Laboratory, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China
2. Department of Infectious Diseases, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China
3. Department of Clinical Laboratory, Xi'an No.5 Hospital, Xi'an 710082, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Ganxile Tablets combined with Compound Diisopropylamine Dichloroacetate Tablets in treatment of hepatitis B. **Methods** Patients (82 cases) with hepatitis B in Ninth Hospital of Xi'an from April 2016 to April 2017 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups according to the difference of medication. Patients in the control group were *po* administered with Compound Diisopropylamine Dichloroacetate Tablets, 40 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ganxile Tablets on the basis of the control group, 40 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and CLDQ scores, SF-36 scores, liver function indexes, serological indexes, and the negative rate of HBV-DNA and HBeAg in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.93% and 97.56%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CLDQ and SF-36

收稿日期: 2018-10-09

作者简介: 来艳君 (1978—), 女, 陕西西安人, 副主任技师, 本科, 研究方向为临床检验。E-mail: 402212439@qq.com

*通信作者 罗改莹 (1978—), 女, 陕西高陵人, 副主任技师, 本科。E-mail: 1109107091@qq.com

scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, CLDQ and SF-36 scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, TBIL, and TBA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PCT, IL-18, IL-22, and MMP-13 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the negative rates of HBV-DNA and HBeAg in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ganxile Tablets combined with Compound Diisopropylamine Dichloroacetate Tablets in treatment of hepatitis B can effectively improve the liver function of patients, reduce the inflammatory reaction, promote negative transformation of HBV-DNA and HBeAg, and improve the quality of life of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Ganxile Tablets; Compound Diisopropylamine Dichloroacetate Tablets; hepatitis B; CLDQ scores; liver function; negative rate of HBV-DNA; negative rate of HBV-DNA

乙型肝炎为全球范围内流行最为广泛的一种传染性疾病,其发病率高、病情迁延难愈、易复发,临床上以乏力、食欲减退、厌油等为主要表现,如果治疗不及时,可发展为肝硬化、肝衰竭,甚至转变肝癌等疾病,对患者生命健康造成严重危害^[1]。复方二氯醋酸二异丙胺具有改善肝细胞功能、改善肝脏能量代谢、促进受损肝细胞修复等作用^[2]。肝喜乐片具有降低丙氨酸氨基转移酶,保护和促进肝细胞再生功能^[3]。因此,本研究选取西安市第九医院治疗的82例乙型肝炎患者作为研究对象,采用肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺片进行治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2017年4月西安市第九医院治疗的82例乙型肝炎患者为研究对象,其中男50例,女32例;年龄26~65岁,平均(41.72±1.36)岁;病程1~9年,平均(3.63±1.25)年。

纳入标准:(1)符合乙型肝炎诊断标准^[4];(2)均取得知情同意;(3)均获得医院伦理委员会批准。

排除标准:(1)正在接受其他方案进行治疗者;(2)对研究药物过敏者;(3)伴有门静脉高压症者;(4)伴有严重肝肾功能不全者;(5)伴有精神疾病者;(6)妊娠、哺乳期女性;(7)其他类型肝炎者;(8)中途退出治疗方案者;(9)伴有消化道出血者;(10)未取得知情同意者。

1.2 分组和治疗方法

根据用药的差别将患者分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组男26例,女15例;年龄

26~64岁,平均(41.63±1.28)岁;病程1~9年,平均(3.52±1.16)年。治疗组男24例,女17例;年龄26~65岁,平均(41.87±1.45)岁;病程1~9年,平均(3.78±1.39)年。两组基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均进行抗病毒、护肝治疗。对照组口服复方二氯醋酸二异丙胺片(丹东医创药业有限责任公司生产,规格20 mg/片,产品批号160305),40 mg/次,3次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服肝喜乐片(哈尔滨东方制药有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号160312),40 mg/次,3次/d。两组患者均治疗12周。

1.3 疗效评价标准^[5]

显效:经治疗患者临床症状明显改善,肝功能改善≥50%;有效:经治疗患者临床症状有所改善,30%≤肝功能改善<50%;无效:经治疗患者临床症状、肝功能均没有改善,甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 CLDQ量表评分 CLDQ量表分为6个类别,共29个问题,每个问题由7个项目组成,计1~7分,得分越高则生活质量越好^[6]。

1.4.2 SF-36量表评分 SF-36量表总共8个维度,每项100分,得分越高则健康状况越好^[7]。

1.4.3 肝功能指标 于治疗前后取外周静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,上清保存于-20 ℃待测。使用全自动生化分析仪测定两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和总胆汁酸(TBA)水平。

1.4.4 血清学指标 于治疗前后取外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 上清保存于-20 ℃待测, 采用 ELISA 法检测降钙素原 (PCT, 上海美旋生物科技有限公司)、白介素-18 (IL-18, 上海生工技术有限公司)、白介素-22 (IL-22, 上海基免实业有限公司)、基质金属蛋白酶-13 (MMP-13, 上海江莱生物科技有限公司) 水平, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.4.5 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率 采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA, HBV-DNA < 10³ copies/mL 为阴性; 采用化学发光法测定 HBeAg 含量, 检测值 ≥ 1.0 s/co 时为阳性。

1.5 不良反应观察

治疗期间, 比较两组患者嗜睡、头痛、口渴、食欲不振等药物相关不良反应。

1.6 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0, 计量资料比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 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 25 例, 有效 9 例, 总有效率为 82.93%; 治疗组显效 33 例, 有效 7 例, 总有效率为 97.56%, 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 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分比较

治疗后, 两组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分均显著高于对照组, 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

治疗后, 两组 ALT、AST、TBIL 和 TBA 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肝功能指标均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	25	9	7	82.93
治疗	41	33	7	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 CLDQ 量表评分、SF-36 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on CLDQ scores and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CLDQ 量表评分		SF-36 量表评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	3.27 ± 0.34	5.31 ± 0.42*	65.79 ± 12.77	82.35 ± 15.76*
治疗	41	3.24 ± 0.32	7.75 ± 0.46* [▲]	65.76 ± 12.75	92.64 ± 15.82* [▲]

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group 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	154.86 ± 15.67	165.59 ± 30.48	118.81 ± 16.52	43.76 ± 12.85
		治疗后	58.79 ± 3.52*	64.92 ± 5.32*	37.65 ± 5.34*	18.39 ± 1.35*
治疗	41	治疗前	154.82 ± 15.64	165.56 ± 30.46	118.76 ± 16.49	43.73 ± 12.82
		治疗后	41.35 ± 3.45* [▲]	50.27 ± 5.24* [▲]	20.34 ± 5.28* [▲]	8.13 ± 1.27* [▲]

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

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

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 PCT、IL-18、IL-22、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 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

治疗后, 治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率显著高于对照组, 两组转阴率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	PCT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-18/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-22/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-13/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	41	治疗前	1.63 \pm 0.45	58.65 \pm 13.76	87.97 \pm 12.66	254.41 \pm 31.49
		治疗后	0.76 \pm 0.08*	49.24 \pm 9.87*	72.48 \pm 8.35*	226.48 \pm 15.34*
治疗	41	治疗前	1.61 \pm 0.43	58.62 \pm 13.72	87.94 \pm 12.64	254.37 \pm 31.45
		治疗后	0.14 \pm 0.05* [▲]	43.15 \pm 9.83* [▲]	51.32 \pm 8.24* [▲]	205.24 \pm 15.23* [▲]

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

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

表 5 两组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率比较

Table 5 Comparison on the negative rate of HBV-DNA and HBeAg between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴情况		HBeAg 转阴情况	
		n/例	转阴率/%	n/例	转阴率/%
对照	41	33	80.49	21	51.22
治疗	41	39	95.12*	34	82.93*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无明显药物不良反应发生。

3 讨论

乙型肝炎是因机体受 HBV 感染而引起的, 其发病与机体免疫应答有关, 临床治疗主要在于阻断 HBV 复制, 减轻肝细胞坏死、延缓肝失代偿, 阻断其向肝硬化、肝癌进展, 从而提高患者生存质量^[8]。

复方二氯醋酸二异丙胺可增加肝细胞氧摄取, 促进乳酸氧化, 降低血液乳酸水平, 改善机体的酸碱代谢平衡, 补充能量, 从而改善肝细胞的能量代谢, 还能改善肝脏机能, 促进受损肝细胞的修复, 提高组织细胞呼吸功能、氧利用率^[2]。肝喜乐片是由齐墩果酸、刺五加浸膏、五味子浸膏、碳酸、硬脂酸镁等制成的复方制剂, 具有降低谷丙转氨酶, 保护和促进肝细胞再生功能^[3]。因此, 本研究对乙型肝炎患者采用肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺片治疗。治疗后, 对照组总有效率为 82.93%, 显著低于治疗组的 97.56% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ALT、AST、TBIL、TBA

水平均显著下降, 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CLDQ 量表评分、SF-36 评分均显著增高, 且治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。说明肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺片治疗乙型肝炎效果显著。

PCT 是降钙素的前体蛋白, 其水平的增高可有效反映机体炎症反应^[9]。IL-18 作为炎症因子, 可通过内毒素诱导干细胞损害^[10]。IL-22 由 Th17 分泌, 可激活 T 细胞, 并可促进多种促炎因子表达, 引起相关组织损伤, 使肝脏炎症持续存在, 促进 HBV 在患者体内复制^[11]。血清 MMP-13 水平增加常提示肝损伤较重, 并趋向肝纤维化发展^[12]。本研究中, 治疗后, 两组血清 PCT、IL-18、IL-22、MMP-13 水平均明显降低, 且治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明乙型肝炎患者采用肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺片治疗可有效降低机体炎症反应。

综上所述, 肝喜乐片联合复方二氯醋酸二异丙胺片治疗乙型肝炎可有效改善患者肝功能, 降低机体炎症反应, 促进 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴, 提高患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

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]. 中华肝病杂志, 2005, 13(8): 626-627.
- [2] 刘 红. 复方二氯醋酸二异丙胺治疗慢性病毒性肝炎合并脂肪肝临床观察 [J]. 中外医疗, 2011, 30(11): 135.
- [3] 李中原. “肝喜乐”治疗病毒性肝炎 181 例临床疗效观察 [J]. 中医药信息, 1987(4): 11-12.
- [4] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-447.
- [5] 王 鑫, 张 华, 元唯安, 等. 慢性乙型肝炎中医疗效评价标准文献研究的现状与思考 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(3): 58-60.
- [6] Mahmoudi H, Jafari P, Alizadeh-Naini M, *et al.* Validity and reliability of persian version of chronic liver disease questionnaire (CLDQ) [J]. *Qual Life Res*, 2012, 21(8): 1479-1485.
- [7] 任晓晖, 刘朝杰, 李宁秀, 等. 用 SF-36 量表评价慢性病患者生命质量 [J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(2): 250-253.
- [8] 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]. 中华肝病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [9] 雷开良. 慢性肝炎患者血清中降钙素原、C-反应蛋白和 IL-10 的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(8): 914-916.
- [10] 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.
- [11] 岑 瑜, 陈 梅, 苏思标. IL-22 在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中表达的临床分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6): 734-735.
- [12] 范永熙, 万芙蓉. 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.