

肝康宁片联合替诺福韦治疗病毒性肝炎的临床研究

刘义文¹, 廖春娇^{2*}, 黄顺东¹

1. 荆州市第二人民医院 肝病二科, 湖北 荆州 434000

2. 荆州市第二人民医院 检验科, 湖北 荆州 434000

摘要: **目的** 探讨肝康宁联合替诺福韦治疗病毒性肝炎的临床疗效。**方法** 选取2017年5月—2018年5月在荆州市第二人民医院治疗的病毒性肝炎患者84例, 根据就诊号分为对照组(42例)和治疗组(42例)。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 300 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组基础上口服肝康宁片, 5 g/次, 3次/d。两组患者均连续治疗12周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肝功能、肝纤维化和细胞因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为80.95%和97.62%, 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)、总胆汁酸(TBA)、白细胞介素-18(IL-18)、降钙素原(PCT)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、透明质酸(HA)、III型前胶原N端肽(PC-III)、IV型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)水平明显降低, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组患者上述指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肝康宁联合替诺福韦治疗病毒性肝炎不仅可以改善患者肝功能和肝纤维化, 还可以降低机体炎性反应、增加机体免疫力。

关键词: 肝康宁片; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 病毒性肝炎; 肝功能; 肝纤维化; 免疫功能

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)05-1398-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.028

Clinical study on Gankangning Tablets combined with tenofovir in treatment of viral hepatitis

LIU Yi-wen¹, LIAO Chun-jiao², HUANG Shun-dong¹

1. NO.2 Department of Hepatology, the Second People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou 434000, China

2. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou 434000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Gankangning Tablets combined with tenofovir in treatment of viral hepatitis. **Methods** Patients (84 cases) with viral hepatitis in the Second People's Hospital of Jingzhou from May 2017 to May 2018 were divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups based on visiting number. Patients in the control group were administered with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, 300 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Gankangning Tablets on the basis of the control group, 5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function, the liver fibrosis and cytokine levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.95% and 97.62%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ALT, AST, TBIL, TBA, HA, LN, PC-III, IV-C, IL-18, TNF- α , PCT, MIF and MMP-13 levels in two groups were significantly decreased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gankangning Tablets combined with tenofovir in treatment of viral hepatitis can effectively improve the liver function and liver fibrosis, reduce the inflammatory reaction, improve the immune function.

Key words: Gankangning Tablets; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; viral hepatitis; liver function; liver fibrosis; immune function

收稿日期: 2018-10-15

作者简介: 刘义文(1984—), 男, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病、肝病。E-mail: lyw258@qq.com

*通信作者 廖春娇, 研究方向为临床检验。E-mail: 476867082@qq.com

病毒性肝炎是指由病毒所导致的一类肝脏传染病,具有传染性强,传播途径复杂、发病率高等特点,以食欲减退、乏力、肝脏肿大、肝功能异常等为主要临床表现,若控制不及时,可发展为肝硬化,甚至发展为肝癌,严重者可导致死亡^[1]。替诺福韦酯具有抑制 HIV-1 反转录酶和 HBV 反转录酶的活性^[2]。肝康宁片具有清热解毒、活血疏肝、健脾祛湿等功效^[3]。因此,本研究对病毒性肝炎患者采用肝康宁片联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 5 月—2018 年 5 月在荆州市第二人民医院进行治疗的 84 例病毒性肝炎患者为研究对象,所有患者均符合病毒性肝炎诊断标准^[4],且取得知情同意,其中男 44 例,女 40 例;年龄 28~69 岁,平均年龄(42.34±1.27)岁;病程 1~8 年,平均病程(3.57±1.34)年。该研究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)伴有恶性肿瘤及全身感染性疾病者;(6)伴有精神疾病者;(7)妊娠及哺乳期女性;(8)伴消化道溃疡、穿孔及出血者;(9)中途退出治疗方案者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

富马酸替诺福韦二吡呋酯片由成都倍特药业有限公司生产,规格 300 mg/片,产品批号 170307;肝康宁片由陕西步长高新制药有限公司生产,规格 1.0 g/片,产品批号 170209。

1.3 分组及治疗方法

根据住院奇偶号分为对照组(42 例)和治疗组(42 例),其中对照组男 23 例,女 19 例;年龄 28~68 岁,平均年龄(42.25±1.16)岁;病程 1~8 年,平均病程(3.46±1.27)年。治疗组男 21 例,女 21 例;年龄 28~69 岁,平均年龄(42.46±1.35)岁;病程 1~8 年,平均病程(3.62±1.45)年。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组者均给以保肝、营养支持、抗病毒等基本治疗。对照组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片,300 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服肝

康宁片,5 g/次,3 次/d。两组均连续治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:经治疗,相关症状显著改善,肝功能较前改善≥50%;有效:经治疗,相关症状有所改善,30%≤肝功能较前改善<50%;无效:未达到上述标准。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 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,保存上清于-20 ℃待测,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,所有试剂均购于上海远慕生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.2 肝纤维化指标 于治疗前后取外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,保存上清于-20 ℃待测,采用 ELISA 法检测白细胞介素-18(IL-18,上海心语生物科技有限公司)、降钙素原(PCT,上海钰博生物科技有限公司)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF,北京方程生物科技有限公司)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α,上海基免实业有限公司)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13,上海恒远生物科技有限公司)水平,所以操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 细胞因子水平 于治疗前后取外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,保存上清于-20 ℃待测,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)、层黏连蛋白(LN)水平,所有试剂均购于上海晶抗生物工程有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

比较两组过敏、呼吸困难、胃肠道不适、肾功能损伤等药物相关不良反应。

1.7 统计学分析

采用统计软件为 SPSS 18.0,肝功能、炎性细胞因子、肝纤维化指标的比较采用 *t* 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效 26 例,有效 8 例,无效 8 例,有效率为 80.95%;治疗组患者显效 35 例,有效 6 例,无效 1 例,有效率为 97.62%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组 ALT、AST、TBIL、TBA 水平比同组治疗前均明显降低, 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肝功能指标明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组患者 HA、LN、PC-III、IV-C 水平比治疗前均明显降低, 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肝纤维化指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-18、TNF- α 、PCT、MIF 和 MMP-13 水平明显降低, 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上述细胞因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

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/%	有效率/%
对照	42	26	8	8	80.95
治疗	42	35	6	1	97.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 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	42	治疗前	152.79 $\pm$ 14.40	158.96 $\pm$ 25.78	107.39 $\pm$ 14.32	42.89 $\pm$ 11.68
		治疗后	52.63 $\pm$ 3.43*	62.74 $\pm$ 5.42*	35.24 $\pm$ 3.59*	16.45 $\pm$ 1.24*
治疗	42	治疗前	152.75 $\pm$ 14.38	158.93 $\pm$ 25.74	107.35 $\pm$ 14.27	42.87 $\pm$ 11.64
		治疗后	40.26 $\pm$ 3.32* [▲]	50.14 $\pm$ 5.36* [▲]	20.27 $\pm$ 3.48* [▲]	8.04 $\pm$ 1.15* [▲]

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 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 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	42	治疗前	253.71 $\pm$ 65.52	165.87 $\pm$ 32.79	197.92 $\pm$ 43.35	174.51 $\pm$ 43.69
		治疗后	107.49 $\pm$ 20.32*	119.45 $\pm$ 21.42*	123.85 $\pm$ 30.76*	122.84 $\pm$ 15.53*
治疗	42	治疗前	253.65 $\pm$ 65.48	165.82 $\pm$ 32.75	197.86 $\pm$ 43.27	174.47 $\pm$ 43.65
		治疗后	86.34 $\pm$ 20.25* [▲]	101.27 $\pm$ 21.34* [▲]	94.53 $\pm$ 30.62* [▲]	90.24 $\pm$ 15.43* [▲]

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 4 两组细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-18/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	PCT/(μ g·L ⁻¹)	MIF/(ng·mL ⁻¹)	MMP-13/(ng·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	57.56 $\pm$ 12.49	27.47 $\pm$ 6.38	1.75 $\pm$ 0.36	11.49 $\pm$ 6.35	248.97 $\pm$ 30.41
		治疗后	48.37 $\pm$ 8.38*	20.63 $\pm$ 4.19*	0.79 $\pm$ 0.09*	7.82 $\pm$ 0.47*	223.42 $\pm$ 14.24*
治疗	42	治疗前	57.53 $\pm$ 12.46	27.43 $\pm$ 6.36	1.72 $\pm$ 0.34	11.46 $\pm$ 6.37	248.93 $\pm$ 30.36
		治疗后	41.24 $\pm$ 8.35* [▲]	15.54 $\pm$ 4.15* [▲]	0.13 $\pm$ 0.08* [▲]	3.53 $\pm$ 0.42* [▲]	201.35 $\pm$ 14.17* [▲]

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

2.5 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

病毒性肝炎是一种传染性疾病,其病因是肝炎病毒感染导致肝脏发生病理性改变,主要临床症状表现为食欲减退、上腹部不适、乏力及恶心等,部分患者常出现不同程度的黄疸、发热或肝功能损伤,甚至发展为慢性化或肝硬化等^[1]。替诺福韦酯是一种一磷酸腺苷的开环核苷磷化二酯结构类似物,进入机体后先水解成替诺福韦,经过磷酸化,转变成二磷酸替诺福韦,再同5-三磷酸脱氧腺苷发生竞争,在同DNA整合后终止DNA链,最终发挥抑制HIV-1反转录酶和HBV反转录酶的活性^[2]。肝康宁片是由白花蛇舌草、丹参、郁金、五味子、青木香、虎杖、白术、人参、三七、垂盆草、柴胡及甘草等制成的中药制剂,具有清热解毒、活血疏肝、健脾祛湿等功效^[3]。

IL-18 作为炎症介质,在内毒素诱导的作用下可加重对肝细胞损害^[6]。TNF- α 为促炎细胞因子,在炎症反应中起着启动因子的作用^[7]。PCT 是降钙素的前体蛋白,其水平的增高可有效反应机体炎症反应^[8]。MIF 在肝炎和肿瘤的发生及发展中有重要作用,其水平同肝损伤有着密切关系^[9]。本研究,经治疗两组血清 IL-18、TNF- α 、PCT、MIF、MMP-13 水平同治疗前对比均明显降低,而治疗组降低的更为明显,说明病毒性肝炎患者采用肝康宁联合替诺福韦治疗,可显著降低机体炎症反应。此外,经治疗,对照组有效率为 80.95%,显著低于治疗组的 97.62%。经治疗,两组 ALT、AST、TBIL、TBA 的表达与治疗前相比均明显降低,而治疗组降低的更明显。经治疗,两组 HA、LN、PCIII、IV-C 表达水平同治疗前对比均明显降低,而治疗组降低的

更明显,说明肝康宁联合替诺福韦治疗病毒性肝炎效果显著。

综上所述,病毒性肝炎患者采用肝康宁同替诺福韦共同治疗,不仅可以改善患者肝功能,还可以降低机体炎性细胞因子水平、抑制肝纤维化进展、促进机体免疫力增加,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 丁天然, 卢洪洲. 替诺福韦抗病毒感染最新研究进展 [J]. 世界临床药物, 2014, 35(8): 453-457.
- [3] 夏小芳. 肝康宁片联合拉米夫定对慢性乙型肝炎 T 细胞亚群的影响 [J]. 新中医, 2016, 48(4): 61-63.
- [4] 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]. 中华内科杂志, 2005, 44(9): 702-703.
- [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] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Heinrichs D, Knaul M, Offermanns C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) exerts antifibrotic effects in experimental liver fibrosis via CD74 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(42): 17444-17449.