

当飞利肝宁胶囊联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的临床研究

张 韬, 张丽娟, 韩 丹

新疆医科大学第一附属医院 感染性疾病中心, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: **目的** 探讨当飞利肝宁胶囊联合聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 9 月—2018 年 3 月在新疆医科大学第一附属医院治疗的 82 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 按照治疗方式的不同将患者分为对照组 (43 例) 和治疗组 (39 例)。对照组皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液 180 μ g, 1 次/周。治疗组在对照组治疗基础上口服当飞利肝宁胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的肝功能、肝纤维化指标、乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 和乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 的转阴率。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.31%, 显著高于对照组的 79.07%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和总胆红素 (TBIL) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组肝功能水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组透明质酸 (HA)、IV 型胶原蛋白 (IV-C) 和 III 型前胶原肽 (PCIII) 水平显著降低, 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 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者 HBV DNA 转阴率、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** 当飞利肝宁胶囊联合聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液治疗慢性乙型肝炎疗效显著, 可改善患者肝功能和肝纤维化程度, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 当飞利肝宁胶囊; 聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 肝纤维化

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)05 - 1402 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.029

Clinical study on Dangfei Liganning Capsules combined with peginterferon α -2a in treatment of chronic hepatitis B

ZHANG Tao, ZHANG Li-juan, HAN Dan

Infection Disease Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Dangfei Liganning Capsules combined with Peginterferon α -2a Solution for injection in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Patients (82 cases) with chronic hepatitis B in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from September 2016 to March 2018 were divided into control (43 cases) and treatment (39 cases) groups according to the different treatment methods. Patients in the control group were sc administered with Peginterferon α -2a Solution for injection 180 μ g, once weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Dangfei Liganning Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the liver function, the liver fibrosis indexes, HBV DNA and HbeAg negative rate in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 92.31%, which was significantly higher than 79.07% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, ALT, and TBIL in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the liver function levels 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 HA, IV-C, and PCIII in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the liver fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups

收稿日期: 2019-02-13

基金项目: 新疆重大疾病医学重点实验室开放课题 (SKLIB-XJMDR-2014-2)

作者简介: 张 韬 (1977—), 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事感染性疾病、慢性肝病方面的研究。E-mail: z_tao87@163.com

($P < 0.05$)。After treatment, the negative rates of HBV DNA and HBeAg in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Dangfei Liganning Capsules combined with Peginterferon α -2a Solution for injection has a significant effect in treatment of chronic hepatitis B, can improve the liver function and liver fibrosis degree, which has a certain clinical application value.

Key words: Dangfei Liganning Capsules; Peginterferon α -2a Solution for injection; chronic hepatitis B; liver function; liver fibrosis

慢性乙型肝炎属于临床常见发病率较高的一种慢性传染性疾病, 传染源多为乙肝患者和乙肝病毒携带者, 多通过血液及其制品、母婴、性接触、破损皮肤黏膜等途径进行传播, 容易造成患者肝细胞炎症性损伤和纤维化, 甚至出现肝硬化、肝癌。目前临床主要通过抑制乙肝病毒复制来进行治疗, 常选择核苷酸类似物、干扰素等抗病毒药物。聚乙二醇干扰素 α -2a 是干扰素的一种, 能够抑制病毒复制发挥抗病毒作用^[1-2]。当飞利肝宁胶囊可保护肝细胞结构、维持肝细胞正常功能、减少胶原和脂类沉积于肝脏、降低肝纤维化程度^[3]。本研究选取新疆医科大学第一附属医院治疗的 82 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 探讨当飞利肝宁胶囊联合聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月—2018 年 3 月在新疆医科大学第一附属医院治疗的慢性乙型肝炎患者 82 例作为研究对象, 均符合慢性乙型肝炎诊断标准^[4], 男 44 例, 女 38 例; 年龄 30~72 岁, 平均 (48.2±8.9) 岁; 病程 4~12 年, 平均 (6.8±1.8) 年。

入选标准: 治疗前 3 个月未曾使用过其他抗纤维化、抗病毒、免疫调节药物治疗患者; 患者或其家属自愿接受治疗并签订知情同意书。

排除标准: 排除存在酒精性肝病、严重心血管疾病患者; 排除对本研究所用药物过敏患者; 排除妊娠、哺乳期妇女。

1.2 分组和治疗方法

按照治疗方式的不同将所有患者分为对照组 (43 例) 和治疗组 (39 例)。其中对照组男 23 例, 女 20 例; 年龄 30~70 岁, 平均 (47.6±8.7) 岁; 病程 5~12 年, 平均 (6.9±1.9) 年。治疗组男 21 例, 女 18 例; 年龄 31~72 岁, 平均 (48.3±9.2) 岁; 病程 4~11 年, 平均 (6.7±1.8) 年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予肝功能保护、营养支持等常规治疗。对照组患者皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a 注

射液 (上海罗氏制药有限公司分包装, 规格 180 μ g/0.5 mL/支, 产品批号 20151242、20170314), 180 μ g, 1 次/周。治疗组在对照组治疗基础上口服当飞利肝宁胶囊 (四川美大康药业股份有限公司生产, 规格 0.25 g/粒, 产品批号 150410、161105), 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。

1.3 疗效评价标准^[5]

显效: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 复常, HBV DNA、HBeAg、HBsAg 均转阴; 有效: ALT 复常, HBV DNA 和 HBeAg 阴转, 但 HBsAg 仍阳性; 无效: 未达到上述指标者。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

抽取两组患者空腹静脉血, 使用全自动生化分析仪测定天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、ALT 和总胆红素 (TBIL) 水平; 采用放射免疫法测定透明质酸 (HA)、IV 胶原蛋白 (IV-C) 及 III 型前胶原肽 (PCIII) 水平; HBV DNA 采用荧光定量 PCR 法测定, HBV DNA $< 1 \times 10^3$ copies/mL 为阴性; HBeAg 水平采用电化学发光法测定, HBeAg 检测值 < 1 PEIU/mL 为阴性; 记录两组 HBV DNA、HBeAg 转阴例数。

1.5 不良反应观察

治疗过程中密切观察两组患者是否出现乏力、疼痛、发热、关节酸痛、胃肠道等不良反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 10 例, 有效 24 例, 总有效率为 79.07%; 治疗组显效 19 例, 有效 17 例, 总有效率为 92.31%, 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 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组患者的 AST、ALT 和 TBIL 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, 治疗组肝功能水平明显低

于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后，两组患者的 HA、IV-C 和 PCIII 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 HBV-DNA 阴转和 HBeAg 阴转情况

治疗后，治疗组患者 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

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	43	10	24	9	79.07
治疗	39	19	17	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AST/(U·L ⁻¹)		ALT/(U·L ⁻¹)		TBIL/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	350.56 ± 64.86	252.68 ± 66.85*	428.29 ± 78.09	251.21 ± 42.06*	139.71 ± 20.81	93.57 ± 8.41*
治疗	39	355.45 ± 57.73	202.66 ± 52.16* [▲]	447.66 ± 61.20	185.44 ± 49.96* [▲]	141.92 ± 24.09	66.74 ± 9.24* [▲]

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 两组患者肝纤维化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	HA/(μg·L ⁻¹)		IV-C/(μg·L ⁻¹)		PCIII/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	350.97 ± 20.88	276.80 ± 15.26*	168.02 ± 26.06	128.90 ± 13.98*	232.24 ± 44.98	190.35 ± 25.37*
治疗	39	343.38 ± 31.72	214.04 ± 22.05* [▲]	167.05 ± 25.64	94.06 ± 12.60* [▲]	236.81 ± 46.92	153.22 ± 20.06* [▲]

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 两组患者 HBV-DNA 阴转和 HBeAg 阴转情况比较

Table 4 Comparison on HBV-DNA and HBeAg negative 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	43	12	27.91	11	25.58
治疗	39	25	64.10*	21	53.85*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应比较

治疗期间，对照组发生乏力 1 例，疼痛 1 例，发热 1 例，胃肠道反应 1 例，不良反应发生率为 9.30%；治疗组发生乏力 1 例，发热 1 例，关节酸痛 1 例，不良反应发生率为 7.69%，两组患者不良

反应发生率比较无显著差异。

3 讨论

慢性乙型肝炎是我国常见多发疾病，病情容易出现反复，若病情控制不好，容易发展为肝硬化甚至肝癌。乙肝病毒并不能直接损伤肝细胞，而是通

过其引导的免疫应答机制损伤肝细胞并使得病情加重^[6]。患者经乙肝病毒感染后,乙肝病毒会在患者肝脏内进行复制、繁殖,患者经生活接触、性交等方式又可将乙肝病毒传染给他人。

西医治疗乙肝主要采用抗病毒治疗^[7],通过抑制乙肝病毒的复制以减轻肝细胞损伤,但长期使用西药容易出现耐药性、不良反应、停药后复发等情况。中医认为慢性乙型肝炎属黄疸、积聚、胁痛等范畴,主要病机为湿热毒邪侵袭肝脏,病久则见脾失运化、肝肾俱亏,终致本虚标实、气虚血瘀,当以疏肝解郁、养肝健脾益肾之法治疗,扶正祛邪^[8]。使用中药治疗乙肝,优势突出,尤其是联合西药效果显著^[9-10]。

聚乙二醇干扰素 α -2a 通过在肝脏内与肝细胞表面相应的特异性受体结合诱导酶类表达后抑制病毒复制,发挥抗病毒作用^[11]。当飞利肝宁胶囊取自当药提取物、水飞蓟总黄酮,含当药苷、水飞蓟等成分,可以起到保护肝细胞、稳定细胞结构、显著降酶、抗肝纤维化等作用^[12-13]。本研究发现,治疗组总有效率、HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均显著高于对照组 ($P < 0.05$),提示相较于单纯使用聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗,加用当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙肝患者疗效更佳。

慢性乙型肝炎病情发展的评估指标为肝功能的检测,肝功能与病毒活跃程度、肝细胞炎症相关^[14]。ALT 可以反映肝脏炎症,其水平与肝脏的炎症活动度相关;AST 是细胞内功能酶,主要存在于心肌、肝组织,出现肝功能损伤时,其水平会升高;TBIL 是直接胆红素和间接胆红素的总和,发生肝功能损伤时,TBIL 容易出现代谢障碍;三者可反映肝细胞损伤坏死程度,其水平高低可反映肝脏合成功能。HA 为结缔组织基质成分,IV-C 为内皮细胞合成的基底膜主要结构成分,PCIII 为 III 型胶原前体,三者可用于反映肝纤维化程度,其水平的增高程度与肝纤维化呈正相关^[15]。本研究发现,治疗后治疗组 AST、ALT、TBIL、HA、IV-C、PCIII 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),提示相较于单纯使用聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗,加用当飞利肝宁胶囊能更有效地调节慢性乙肝患者的肝功能和肝纤维化程度。

综上所述,当飞利肝宁胶囊联合聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液治疗慢性乙型肝炎疗效显著,可改善

患者肝功能和肝纤维化程度,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Wang Y X, Zheng S M, Zhang Y, et al. Sustained efficacy of adefovir add-on therapy in chronic hepatitis B patient with a poor virological response to peginterferon α [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(2): 213-217.
- [2] 张兆勤. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(11): 1283-1286.
- [3] 苗祥宇, 徐 丽, 侯瑞军. 当飞利肝宁胶囊联合扶正化痰胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(11): 1796-1799.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 56-62.
- [6] 黄 道, 朱 韧, 张欣欣. 慢性乙型肝炎免疫发病机制及免疫治疗 [J]. *中国病毒学杂志*, 2013, 3(3): 233-237.
- [7] 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.
- [8] 刘海涛, 施家希, 罗 丹, 等. 中医药辨证治疗慢性乙型肝炎用药规律文献研究 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(16): 1421-1425.
- [9] 王虎德. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(9): 1023-1027.
- [10] 王成东. 小柴胡汤联合抗病毒药物在乙肝治疗中的应用探讨 [J]. *实用中西医结合临床*, 2013, 13(7): 11-13.
- [11] 蔡乐斌, 陶 娜. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者疗效及对血清细胞因子和肝纤维化指标的影响 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(5): 532-535.
- [12] 陈焯彬, 姚钦江. 当飞利肝宁胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 36 例 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2015, 25(1): 55-56.
- [13] 季旻游, 褚卫明. 当飞利肝宁联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(1): 67-68.
- [14] 覃小梅, 范宸颖, 李双杰, 等. 慢性乙型肝炎患儿 HBV DNA 载量与肝脏病理、肝功能、肝纤维化血清学指标的相关性分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(3): 472-475.
- [15] 沈贇玲, 陆伦根, 曾民德. 肝纤维化血清学诊断研究进展 [J]. *胃肠病学*, 2007, 12(7): 425-427.