

【 临床评价 】

复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究

郭振国, 周高东, 陈永永, 黄 咪, 张攸君

安康市人民医院消化内科, 陕西 安康 725000

摘要: **目的** 分析复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。**方法** 以2013年1月—2015年5月陕西省安康市人民医院消化内科诊治慢性乙型肝炎肝纤维化患者92例为研究对象, 根据自愿原则分为观察组($n=45$)和对照组($n=47$), 观察组给予复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗, 对照组仅给予恩替卡韦治疗, 两组均治疗48周, 比较两组的肝功能、肝纤维化、血清炎症因子以及不良反应。**结果** 治疗后, 两组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白/球蛋白(ALB/GLB)和总胆红素(TBIL)均较治疗前显著降低($P<0.05$), 但两组间比较, 差异均无统计学意义。治疗后, 两组的血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核苷酸(HBV DNA)转阴率比较差异无统计学意义。治疗前, 两组的III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)水平比较, 差异无统计学意义; 治疗后, 两组的PCIII、IV-C、HA和LN水平均较治疗前显著降低($P<0.05$), 且观察组的PCIII、IV-C、HA和LN水平均低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组的白介素-6(IL-6)、IL-4、IL-10和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均较治疗前显著降低($P<0.05$), 且观察组的IL-6、IL-4、IL-10和TNF- α 水平均低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。**结论** 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化安全有效, 可显著改善肝功能, 改善肝纤维化程度, 降低患者血清炎症因子水平。

关键词: 慢性乙型肝炎肝纤维化; 恩替卡韦; 复方鳖甲软肝片; 肝功能; 炎症因子

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)03-0351-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.012

Clinical effects of Compound Biejia Ruangan Tablet combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B with hepatic fibrosis

WU Zhen-guo, ZHOU Gao-dong, CHEN Yong-yong, HUANG Mi, ZHANG You-jun

Department of gastroenterology, Ankang people's hospital, Ankang 725000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Compound Biejia Ruangan Tablet (CBRT) combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B with hepatic fibrosis. **Methods** Totally 92 cases of patients with hepatic fibrosis of chronic hepatitis B in Ankang people's hospital from January 2013 to May 2016 were divided into observation group ($n=45$) and control group ($n=47$), patients in observation group were treated with CBRT combined with entecavir, and patients in the control group were treated with entecavir. Treatment was for 48 weeks. The liver function, liver fibrosis, serum inflammatory factors, and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, the ALT, AST, TBIL, and ALB/GLB levels of two group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between two groups after treatment. After treatment, the PCIII, IV-C, HA, LN, IL-6, IL-4, IL-10, and TNF- α levels of two group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the PCIII, IV-C, HA, LN, IL-6, IL-4, IL-10, and TNF- α levels of observation group were significantly lower than those of control group ($P<0.05$); there was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** CBRT combined with entecavir is safe and effective to treat liver fibrosis of chronic hepatitis b, and it could significantly improve liver function, improve the degree of liver fibrosis, and reduce the level of serum inflammatory factors.

Keywords: chronic hepatitis B with hepatic fibrosis; entecavir; Compound Biejia Ruangan Tablet; liver function; serum inflammatory factors

收稿日期: 2016-09-13

作者简介: 郭振国(1975—), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为消化内科。Tel: 15829455502 E-mail: wuzhenguo_197502@medicinepaper.cn

乙型肝炎病毒是我国慢性肝病患者的常见病因,而肝纤维化是慢性乙型肝炎向肝硬化和肝癌发展的关键中间环节,是慢性乙型肝炎向终末期肝硬化发展的必经病理过程^[1]。因此积极的治疗和逆转肝纤维化对于患者病情的控制至关重要,亦是目前临床研究热点^[2]。恩替卡韦是核苷类抗乙型肝炎病毒药,是目前临床治疗慢性乙型肝炎的一线用药^[3]。复方鳖甲软肝片是我国传统医学中用于治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的中成药^[4]。临床研究显示,恩替卡韦和复方鳖甲软肝片联合应用可有效改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者的肝功能和纤维化程度^[5]。而恩替卡韦可降低慢性乙肝患者血清 IL-4、IL-10、IL-6、TNF- α 的水平,改善患者的肝脏炎症状态^[6],但是对于恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片对患者血清相关炎症因子影响的研究少见。因此本研究拟在分析肝功能和肝纤维化程度改善的同时,通过分析患者血清炎症因子,进一步分析恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2013年1月—2015年5月陕西省安康市人民医院消化内科诊治慢性乙型肝炎肝纤维化患者92例为研究对象,所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎肝纤维化的相关诊断标准^[7],知情同意本研究,半年内均未接受过抗病毒药物及免疫调节剂治疗,排除合并其他类型病毒感染者,排除失代偿期肝硬化、肝癌进展期、其他原因导致肝纤维化以及脂肪肝者,排除伴有严重心肾功能障碍、肝性脑病者,排除妊娠及哺乳期妇女。将92例患者根据自愿原则分为观察组和对照组,观察组45例,对照组47例。观察组中男26例,女19例,年龄28~65岁,平均年龄(43.2 $\pm$ 7.6)岁,病程5~15年,平均病程(8.1 $\pm$ 5.3)年;对照组中男29例,女18例,年龄29~65岁,平均年龄(43.8 $\pm$ 7.1)岁,病程5~16年,平均病程(8.8 $\pm$ 5.6)年,两组的年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义,可进行组间对照研究。

1.2 治疗方法

对照组给予恩替卡韦片(南京正大天晴制药有限公司,批号121215、141013,规格0.5 mg/片),每日1次,每次1片。观察组在对照组基础上加用复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司

司,批号121225、140312,规格0.5 g/片),每日3次,每次4片。两组治疗疗程均为48周。

1.3 观察指标

治疗前及治疗后采集患者空腹静脉血5 mL,(1)采用全自动生化分析仪测定肝功能,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白/球蛋白(ALB/GLB)和总胆红素(TBIL);(2)采用聚合酶链式反应检测患者血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核苷酸(HBV DNA)的转阴情况,以100拷贝/mL为检测下限。(3)采用放射免疫法检测患者血清肝纤维化指标,包括III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN);(4)采用酶联免疫吸附法测定患者血清炎症因子水平,包括白介素-6(IL-6)、IL-4、IL-10和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。

1.4 不良反应

观察两组治疗期间发生的与用药相关的不良反应,如恶心、呕吐、胃部不适等。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0进行统计分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能指标及血清 HBV DNA 转阴率比较

治疗前,两组的ALT、AST、TBIL和ALB/GLB比较无统计学差异;治疗后,两组的ALT、AST、TBIL和ALB/GLB均较治疗前显著降低($P < 0.05$);但两组间比较,差异无统计学意义。治疗后,两组HBV DNA转阴率比较差异无统计学意义。见表1。

2.2 两组治疗前后血清肝纤维化指标比较

治疗前,两组的PCIII、IV-C、HA和LN水平比较,差异无统计学意义。治疗后,两组的PCIII、IV-C、HA和LN水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组的PCIII、IV-C、HA和LN水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组的IL-6、IL-4、IL-10和TNF- α 水平比较,差异无统计学意义。治疗后,两组的IL-6、IL-4、IL-10和TNF- α 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组的IL-6、IL-4、IL-10和TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组肝功能指标及血清HBV DNA转阴率比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison on liver function and negative rate of HBV DNA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	ALB/GLB	HBV DNA 转阴率/%
对照	47	治疗前	129.9±66.5	100.8±58.5	22.9±9.6	1.8±0.5	80.85
		治疗后	33.6±20.3*	39.6±22.5*	16.9±3.6*	1.6±0.4*	
观察	45	治疗前	132.6±65.2	102.8±55.3	22.6±8.2	1.8±0.6	82.22
		治疗后	31.9±20.8*	37.5±21.6*	15.2±3.7*	1.5±0.7*	

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment表2 两组治疗前后血清肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on serum liver fibrosis indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	PCIII/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)	HA/(μg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	155.8±92.1	149.2±52.7	252.5±78.6	197.5±35.3
		治疗后	102.5±65.9*	108.7±35.9*	99.4±46.7*	132.7±23.8*
观察	45	治疗前	156.7±87.5	151.1±55.3	251.6±85.3	196.4±36.1
		治疗后	73.6±62.3*#	78.2±26.2*#	67.8±42.7*#	103.1±20.2*#

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 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum inflammatory factors before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	47	治疗前	165.7±26.1	39.1±7.7	91.5±35.3	47.6±5.5
		治疗后	122.5±15.9*	8.7±4.9*	61.6±22.9*	32.8±3.8*
观察	45	治疗前	166.4±27.6	38.2±7.3	92.5±37.5	46.5±6.1
		治疗后	93.6±12.8*#	6.2±3.1*#	46.7±19.8*#	23.1±4.3*#

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 两组治疗期间不良反应发生情况比较

治疗期间, 观察组发生3例恶心, 2例服用复方鳖甲软肝片后出现胃部不适, 不良反应发生率11.11%; 对照组4例治疗初期出现胃部不适, 不良反应发生率为8.51%, 因两组均未做特殊处理, 自行缓解。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。

3 讨论

HBV感染是全球性问题, 目前全球慢性感染的HBV者已约有3.6亿, 其中15%~40%的感染者最终会发展为肝硬化或肝癌等终末期肝病, 而肝纤维化是慢性乙型肝炎终末期进展的关键病理环节, 慢性肝病中约70%的患者伴有肝纤维化, 其中25%在10年内会进展为肝硬化^[8-9]。慢性乙肝肝纤维化发生的机制是HBV感染后, 肝细胞受损, 肝功能下降, 肝组织分泌多种细胞因子和基质, 同时乙肝病

毒感染导致患者肝脏存在持续性的炎症浸润, 最终使肝的星状细胞发生纤维化, 从而促进疾病的发展^[10,11]。但肝纤维化是可逆性的, 因此, 治疗和逆转肝纤维化对与患者病情的控制至关重要, 亦是目前临床研究的热点问题^[3]。

恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物, 其抗乙肝病毒的作用机制是进入体内后被代谢为三磷酸盐, 竞争性抑制乙肝病毒多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷, 抑制乙肝病毒DNA聚合酶的启动、DNA负链的逆转录以及正链的合成, 从而阻碍乙肝病毒的复制^[12]。临床研究显示, 恩替卡韦抗乙肝病毒的活性要优于拉米夫定、阿德福韦等其他核苷类似物, 且对拉米夫定耐药的病毒株仍然有效, 而且具有较高的耐酸性, 因此是目前临床推荐用于慢性乙型肝炎的一线用药^[13]。肝纤维化在中医中属于“胁痛”、“黄疸”、“鼓胀”以及“积聚”范畴, 病因病机多与

“湿、热、毒、淤、虚”有关,复方鳖甲软肝片是由鳖甲(制)、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘等中药研制的首个抗肝纤维化的中药制剂,其可通过调节肝内组织相关基质蛋白的表达,软化肝脏,同时抑制产生细胞基质的星状细胞的活化和增殖功能,最终产生抗肝脏纤维化的作用^[14]。张宁等^[15]对复方鳖甲软肝片的抗肝纤维化作用进行了 Meta 分析,结果显示其可有效降低肝纤维化的 4 项指标。

张瑞凤等^[5]研究证实,与单用恩替卡韦比较,恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化对患者肝功能、乙肝病毒 DNA 定量等指标无显著影响,但可显著改善患者的肝纤维化血清学指标、门静脉内径、血流量和血流速度以及脾脏长径。之后亦有多篇研究证实了以上结果^[16-17]。本研究亦显示,治疗后两组的 ALT、AST、TBIL 和 ALB/GLB 均较治疗前显著降低 ($P<0.05$),但两组间比较,差异均无统计学意义;治疗后,两组的 HBV DNA 转阴率比较差异无统计学意义。该结果提示,复方鳖甲软肝片可能对慢性乙型肝炎肝纤维化患者的肝功能和乙肝病毒抗病毒无明显作用;而治疗后,两组的 PCIII、IV-C、HA 和 LN 水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$),且观察组的 PCIII、IV-C、HA 和 LN 水平均低于对照组 ($P<0.05$),提示复方鳖甲软肝片可有效改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者的肝纤维化血清指标。

虽然目前临床对于恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片对慢性乙型肝炎肝纤维化患者的肝功能和肝纤维化情况研究较多见,但对于两药联合对患者血清炎症因子水平的影响相关研究较少见。而研究显示,血清炎症因子在慢性乙型肝炎患者疾病的发生与发展中发挥重要作用,反应肝脏炎症程度,长期的炎症浸润状态可加速肝纤维化的发展^[18]。本研究结果显示,治疗前,两组的 IL-6、IL-4、IL-10 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义;治疗后,两组的 IL-6、IL-4、IL-10 和 TNF- α 水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$),且观察组的 IL-6、IL-4、IL-10 和 TNF- α 水平均低于对照组 ($P<0.05$),提示复方鳖甲软肝片可协助增强恩替卡韦的降低机体免疫反应,降低血清炎症因子水平的作用,从而改善患者的肝脏炎症状态。但复方鳖甲软肝片单用是否对于慢性乙型肝炎肝纤维化患者的血清炎症因子水平的影响本研究未做考量,还有待进一步研究。同时,本研究还

显示,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。说明恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化不显著增加不良反应,安全有效。

综上所述,恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化安全有效,且可显著降低患者血清炎症因子水平。

参考文献

- [1] 李德珍,南月敏,闫有敏,等.慢性乙型肝炎患者血清 CCL7 与 IL-6、TGF- β 1 表达的关系及其在肝脏炎症/纤维化进展中作用的研究 [J]. 河北医药, 2014(13): 1937-1939.
- [2] 桂秀海,史媛媛.安络化纤丸对慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化患者血清肝纤维化指标的影响 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(10): 1452-1453.
- [3] 张 玥,周植星,江振洲,等.治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(2): 120-124.
- [4] Zhou J, Chen X M, Liu S W, et al. Effects of Biejia Ruangan Tablet-containing serum on matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cultured renal interstitial fibroblasts [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(2): 152-156.
- [5] 张瑞凤,姚云洁,游忠岚,等.复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的观察 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(18): 1961-1963.
- [6] 程海军,成 军,王兰舟,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清 IL-4 和 IL-10 水平变化 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2): 114-115.
- [7] 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 2010 年更新版 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 05(1): 50-60.
- [8] Papastergiou V, Lombardi R, Macdonald D, et al. Global epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) infection [J]. Curr Hep Rep, 2015, 14(3): 171-178.
- [9] 陈 洁,张欣欣.乙型肝炎病毒特征与肝硬化及原发性肝细胞癌关系的研究进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2): 153-155.
- [10] 闫一杰,陈新月.乙肝 e 抗原阴性慢性乙型肝炎的形成机制和临床特点 [J]. 北京医学, 2014, 36(12): 1047-1049.
- [11] Venkatesh S K, Wang G, Seng G L, et al. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. Eur Radiol, 2014, 24(1): 70-78.
- [12] Lo G H. Entecavir treatment reduces hepatic events and

- deaths in chronic hepatitis B patients with cirrhosis: Facts or fiction [J]. Hepatology, 2015, 58(5):1537-1547.
- [13] Chen C H, Lin C L, Hu T H, et al. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation [J]. J Hepatol, 2014, 60(6):1127-34.
- [14] 王传敏, 孟忠吉, 柯昌征, 等. GSH 联合复方鳖甲软肝片治疗代偿期乙型肝炎后肝硬化的疗效分析及对肝纤维化指标和炎性因子水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 651-653.
- [15] 张 宁, 肖小河, 周双男, 等. 复方鳖甲软肝片对乙型肝炎血清纤维化标志物作用的 meta 分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012(6): 524-526.
- [16] 范玲燕, 慎 强, 李红山, 等. 声脉冲辐射力成像评价恩替卡韦、复方鳖甲软肝片联合治疗肝纤维化的疗效研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015(4): 853-855.
- [17] 杨年欢, 袁国盛, 周宇辰, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 96 周的临床疗效 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 775-778.
- [18] 牟 娜, 牟 佳, 李 宁, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血趋化因子和炎症因子的水平 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(7): 968-971.