

参芪肝康片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

段树鹏, 侯丽娟, 王宏伟, 宋新文*

新乡医学院第一附属医院 感染科, 河南 新乡 453100

摘要: **目的** 探讨参芪肝康片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者的临床疗效。**方法** 选取2017年6月—2019年6月于新乡医学院第一附属医院感染科住院治疗的114例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,按照住院时间和治疗方式差异随机将患者分为对照组($n=57$)和观察组($n=57$)。对照组口服抗病毒药物马来酸恩替卡韦片,0.5 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上口服参芪肝康片治疗,2.1 g/次,3次/d。两组疗程均为6个月。观察两组患者的临床疗效,比较两组治疗前后的肝功能指标、Th17细胞频率、Treg细胞频率、Th17/Treg细胞频率比值、白细胞介素-17(IL-17)、转化生长因子- β (TGF- β)水平以及不良反应发生率。**结果** 治疗后,对照组和观察组总有效率分别为77.19%和92.98%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,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)水平均显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$);与对照组相比,观察组治疗后血清ALT、AST和TBIL均显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者Th17细胞频率、Th17/Treg细胞频率比值、IL-17水平均显著下降,而Treg细胞频率及TGF- β 水平均显著升高($P<0.05$);与对照组相比,治疗后观察组Th17细胞频率、Th17/Treg细胞频率比值、IL-17水平显著下降,而Treg细胞频率及TGF- β 水平均显著升高($P<0.05$)。对照组和观察组两组患者不良反应发生率分别为10.53%和14.04%,两组不良反应率相比较无显著差异。**结论** 参芪肝康片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎安全有效,能显著改善肝功能,并降低血清炎症因子水平,可能与影响Th17、Treg细胞频率及降低Th17/Treg细胞频率比值有关。

关键词: 参芪肝康片; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 肝功能; T淋巴细胞; 炎症因子; 不良反应

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)06-1099-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.021

Clinical study of Shenqi Gankang Tablets combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

DUAN Shupeng, HOU Lijuan, WANG Hongwei, SONG Xinwen

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shenqi Gankang Tablets combined with entecavir in treatment chronic hepatitis B. **Methods** A total of 114 patients with chronic hepatitis B from Xinxiang Medical University between June 2017 to June 2019 were collected. Patients (114 cases) with chronic hepatitis B in the department of infectious diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from June 2017 to June 2019 were selected as the research objects, and the patients were randomly divided into the control group ($n = 57$) and the observation group ($n = 57$) according to the differences in length of stay and treatment methods. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Maleate Tablets, 0.5 mg/time, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Shenqi Gankang Tablets on the basis of control group, 2.1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. The clinical efficacy in two groups was observed, and the liver function indicators, Th17 cell frequency, Treg cell frequency, Th17/Treg cell frequency ratio, IL-17, TGF- β levels, and the incidence of adverse reactions before and after treatment were compared in two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the control group and observation group was 77.19% and 92.98%, respectively, the difference between two groups was statistically

收稿日期: 2020-03-04

基金项目: 河南省医学科技攻关计划普通项目(201303106)

第一作者: 段树鹏(1980—),男,河南延津人,医学学士,副主任医师,研究方向为慢性乙型肝炎及肝硬化的免疫学发病机制及临床治疗。

Email: doctorduan198@163.com

*通信作者: 宋新文 E-mail: sxw1762@126.com

significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of ALT, AST and TBIL in two groups were significantly decreased after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the control group, the serum levels of ALT, AST and TBIL in the observation were significantly decreased after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, Th17 cell frequency, Th17/Treg frequency ratio, and IL-17 levels in two groups were decreased significantly, while Treg cell frequency and TGF- β levels were increased significantly ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, Th17 frequency, Th17/Treg cell frequency ratio, and IL-17 level in the observation group significantly decreased, while the levels of Treg cell frequency and TGF- β were significantly increased ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group and the observation group were 10.53% and 14.04%, respectively, there was no significant difference between two groups. **Conclusion** Shenqi Gankang Tablets combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B is safe and effective, which can significantly improve liver function, and reduce the level of serum inflammatory factors, which may be related to the influence of Th17 and Treg cell frequency, and the reduction of Th17/Treg cell frequency ratio.

Key words: Shenqi Gankang Tablets; entecavir; chronic hepatitis B; liver function; T lymphocyte; inflammatory factor; adverse reactions

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B Virus, HBV)感染后导致的一种慢性炎症性肝脏疾病,大多患者可逐渐进展为肝硬化及肝癌,临床预后往往较差,死亡率较高。CHB治疗主要通过抑制或消除体内HBV复制从而减少其对肝细胞的损伤^[1]。研究发现^[2-3],机体遭受HBV感染后,机体免疫系统通过与HBV之间产生复杂的相互作用最终介导免疫性肝损伤,免疫功能紊乱在CHB的发病机制中也扮演了重要作用,靶向免疫疗法也开启了治疗CHB的序幕^[4]。恩替卡韦是治疗CHB的一线抗病毒药物,能够抑制HBV的复制,促使患者发生HBeAg血清学转换,其治疗机制也可能与改善CHB患者的免疫功能有关^[5]。参芪肝康片是由多味中药制成的复方中药制剂,具有祛湿清热及调和肝脾之功效,可用于慢性肝病的临床治疗^[6]。本研究通过采用参芪肝康片联合恩替卡韦片治疗CHB,探讨其治疗的有效性、安全性以及CHB患者免疫功能的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月—2019年6月于新乡医学院第一附属医院感染科住院治疗的114例慢性乙型肝炎患者作为研究对象。其中男58例,女56例;年龄46~61岁,平均年龄(52.14±12.31)岁,病程7~13年,平均病程(10.21±2.45)年。

纳入标准:(1)慢性乙型肝炎诊断符合“2015年中华医学会肝病学会分会制定的慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)^[1]”;(2)完成6个月治疗疗程,且中途治疗无退出;(3)临床资料完善。

排除标准:(1)慢性乙型肝炎近期急性加重者;(2)合并恶性肿瘤、丙型肝炎、自身免疫性肝病、

药物性肝损伤等;(3)近3月采用激素、免疫抑制剂等治疗等;(4)对参芪肝康片过敏者;(5)哺乳、妊娠及精神类疾病者。

1.2 药物

参芪肝康片由江苏黄河药业股份有限公司生产,国药准字Z20080109,规格:0.42 g/片,产品批号170218。马来酸恩替卡韦片由正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字H20120039,规格0.5 mg/片,生产批号170320。

1.3 分组和治疗方法

按照住院时间和治疗方式差异随机将患者分为对照组($n=57$)和观察组($n=57$),其中对照组中男30例,女27例;年龄46~60岁,平均年龄(52.86±12.09)岁;病程7~12年,平均病程(9.86±1.26)年。观察组中男28例,女29例;年龄46~61岁,平均年龄(51.02±11.45)岁;病程7~13年,平均病程(10.53±1.95)年。两组患者在性别、年龄、病程等基线资料上比较均无显著差异,所有患者均知情同意且签署知情同意协议书。

对照组口服抗病毒药物马来酸恩替卡韦片,0.5 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上口服参芪肝康片治疗,2.1 g/次,3次/d。两组疗程均为6个月。

1.4 疗效评价标准^[1]

显效:患者临床症状显著缓解且肝功能改善 $\geq 50\%$;有效:患者临床症状轻度缓解,肝功能改善在30%~50%;无效:患者临床症状无缓解且肝功能改善 $< 30\%$ 。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能水平 采用全自动生化分析仪检测

两组治疗前后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平。

1.5.2 Th17、Treg 细胞频率及 Th17/Treg 细胞频率比值 两组患者治疗前后均空腹抽取外周静脉血3 mL于抗凝管中,外周血单个核细胞(PBMC)采用 Ficoll 淋巴细胞分离液梯度离心获得,采用 FACSCalibur 流式细胞仪(美国, BD 公司)检测 Th17、Treg 细胞频率并计算 Th17/Treg 细胞频率比值。

1.5.3 血清炎症因子 IL-17、转化生长因子-β(TGF-β)水平 两组患者于治疗前后采用 ELISA 检测试剂盒(美国, R&D 公司)检测血清中 IL-17 和 TGF-β 水平,具体操作步骤根据试剂盒中说明书进行操作,每份样品设置 3 个复孔,每份样品最终数值为 3 个复孔的均值。

1.6 不良反应

治疗期间,观察两组患者不良反应的发生情况,如消化道症状、皮肤过敏、头痛、眩晕等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,同组治疗前后采用配对样本 *t* 检验;计数资料以百分比表示,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 34 例,有效 10 例,总有效率为 77.19%;观察组显效 41 例,有效 12 例,总有效

率为 92.98%。与对照组比较,观察组总有效率显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较

与治疗前相比,两组治疗后 ALT、AST 和 TBIL 均显著降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,观察组治疗后血清 ALT、AST 和 TBIL 均显著降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 Th17、Treg 细胞频率和 Th17/Treg 细胞频率比值及 IL-17、TGF-β 水平的比较

治疗后,两组患者 Th17 细胞频率、Th17/Treg 细胞频率比值、IL-17 水平均显著下降,而 Treg 细胞频率及 TGF-β 水平均显著升高($P < 0.05$);治疗后,与对照组相比,观察组患者 Th17 细胞频率、Th17/Treg 细胞频率比值、IL-17 水平均显著下降,而 Treg 细胞频率及 TGF-β 水平均显著升高($P < 0.05$),见表 3、4。

2.4 两组患者不良反应的比较

两组患者治疗期间发生的不良反应主要为消

表 1 两组患者临床疗效的比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	57	34	10	13	77.19
观察	57	41	12	4	92.98*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of 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/(μmol·L ⁻¹)
对照	57	治疗前	182.25±20.18	179.54±19.37	120.47±19.55
		治疗后	46.25±7.46*	39.32±6.89*	36.49±5.33*
观察	57	治疗前	179.78±21.07	180.44±20.39	122.73±18.72
		治疗后	35.83±9.72**	25.46±5.21**	25.43±4.67**

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 Th17、Treg 细胞频率和 Th17/Treg 细胞频率比值的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Th17, Treg cell frequency and Th17/Treg cell frequency ratio between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Th17/%		Treg/%		Th17/Treg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	57	2.36±0.27	1.72±0.16*	3.39±0.64	5.74±1.21*	0.71±0.14	0.31±0.11*
观察	57	2.42±0.35	1.38±0.14**	3.43±0.59	6.69±1.35**	0.68±0.12	0.20±0.08**

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

化道症状、皮肤过敏反应及头痛、眩晕等,未观察到其他不良反应的发生,两组患者不良反应发生率分

别为 10.53% 和 14.04%。不良反应发生率相比较,差异无统计学意义,见表 5。

表 4 两组 IL-17、TGF- β 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of IL-17 and TGF- β levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-17/(pg·mL ⁻¹)		TGF- β /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	57	293.14±22.01	185.69±17.22*	135.17±21.25	210.62±16.28*
观察	57	289.31±24.88	104.27±13.24*	141.27±22.01	304.54±30.49*

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 两组患者不良反应发生率的比较
Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	消化道症状/例	皮肤过敏反应/例	头痛/例	眩晕/例	发生率/%
对照	57	1	2	3	0	10.53
观察	57	3	2	2	1	14.04

3 讨论

HBV 感染机体后可导致肝脏发生不同程度的炎症反应,当炎症反应剧烈时能发生急性重症乙型肝炎,而炎症反应较弱时,患者常常无自觉症状,仅仅发生轻微的肝损伤,机体内 HBV 若不能被彻底清除,病情可逐渐迁延成 CHB 或无症状 HBV 携带者^[2]。随着病情进一步进展,CHB 患者从肝脏从起初的炎症状态逐渐发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等,因此,抑制 HBV 复制并减轻肝脏炎症损伤是临床上治疗 HBV 首选措施。机体特异性细胞免疫,尤其是 Th17 和 Treg 两种 CD4⁺T 细胞在抗 HBV 病毒免疫应答的病理生理过程中发挥着显著作用^[7]。Th17 和 Treg 细胞均属于 CD4⁺T 淋巴细胞, Th17 细胞介导免疫炎症反应,而 Treg 细胞介导免疫炎症抑制^[8]。近年来认为 Th17/Treg 失衡在 CHB 的发病机制中发挥了重要作用^[9-10]。Th17 及其分泌的细胞因子 IL-17 可加重肝脏的炎症反应,而 Treg 细胞及其分泌的主要细胞因子 TGF- β 可抑制炎症反应^[9],当 Th17/Treg 平衡偏向 Th17 时, Th17 细胞释放的大量炎症因子 IL-17 能加重肝细胞的炎症损伤^[9-10]。胡萍等^[11]证实 CHB 患者 Th17 细胞频率及 Th17/Treg 细胞频率比值显著升高,而 Treg 细胞频率显著降低。恩替卡韦为一种鸟嘌呤核苷类似物,通过显著抑制 CHB 患者体内 HBV 的复制从而成为一线抗病毒治疗用药,此外,恩替卡韦对 CHB 患者的免疫功能也具有一定影响,刘肄辉等^[12]研究结果显示,CHB 患者 Th17/Treg 细胞频率比值显著升高,且与肝脏损伤程度呈现显著正相关性,当采用恩替卡韦治疗后

Th17/Treg 细胞频率比值显著下降,肝功能较治疗前明显恢复。宋春辉等^[13]研究同样证实恩替卡韦能够显著降低 CHB 患者 Th17 细胞频率且提高 Treg 细胞频率,同时发现 Th17/Treg 细胞频率比值改变与血清 HBeAg 消失有关。因此,我们认为 Th17、Treg 细胞在一定程度上可能参与了 CHB 的发病机制,且 Th17/Treg 平衡也可能是治疗 CHB 的一项靶点。

多项研究结果显示^[14-15],除常规西药外,结合中成药辅助治疗 CHB 的临床疗效显著,CHB 患者免疫功能低下,中成药通过改善机体免疫状态并降低血清中炎症介质从而抑制肝脏的炎症起到治疗作用。参芪肝康片是由茵陈、党参、水飞蓟、五味子、当归、黄芪、刺五加浸膏等制成的复方中药制剂,具有减轻炎症和改善肝功能的作用,治疗慢性肝炎临床效果显著^[6]。本研究结果显示,与对照组单独使用恩替卡韦比较,当采用参芪肝康片辅助治疗 CHB 累计 6 个月后,总体临床疗效显著升高,高达 92.98%。因此上述结果提示我们参芪肝康治疗 CHB 临床疗效明确。ALT 和 AST 主要是反映肝细胞损伤的严重程度, TBIL 反映肝细胞对游离胆红素的摄取或结合发生障碍,在一定程度上反映肝实质损害程度,本研究同样发现参芪肝康片能显著降低 CHB 患者 ALT、AST 和 TBIL 水平,提示参芪肝康片对促进 CHB 患者肝脏损伤的恢复具有一定作用。本研究发现,观察组治疗后 CHB 患者 Th17 细胞频率和血清中 IL-17 水平均显著降低,而 Treg 细胞频率和血清中 TGF- β 水平显著升高, Th17/Treg 平衡向 Treg 方向漂移, Treg 细胞及其分泌的抗炎因子可能对减

轻CHB患者肝脏的炎症具有显著作用。在用药安全性上,本研究系统观察了两组患者治疗期间可能出现的不良反应,用药期间出现的不良反应以消化道症状如恶心呕吐、皮肤过敏反应及神经系统反应如头痛及眩晕等为主,但均为轻度且对症处理后均可明显缓解,总体不良反应发生率两组间无显著差异,提示参芪肝康片辅助治疗CHB安全性较高。

综上所述,参芪肝康片联合恩替卡韦治疗CHB安全有效,能显著改善患者肝脏的损伤情况,主要治疗机制可能平衡Th17/Treg有关。

参考文献

- [1] 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(2015 更新版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [2] 廖桂婵,彭颖,张小勇.肝细胞介导的天然免疫应答参与控制乙型肝炎病毒感染[J].实用肝脏病杂志,2019,22(5):617-619.
- [3] Bertolotti A, Le Bert N. Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection [J]. Gut Liver, 2018, 12(5): 497-507.
- [4] Gehring A J, Protzer U. Targeting innate and adaptive immune responses to cure chronic HBV infection [J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 325-337.
- [5] 袁宇慧,程辉.恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响[J].解放军预防医学杂志,2016,34(5):712-714.
- [6] 张国强,朱豫萌,贾玉枝,等.参芪肝康片在慢性肝病治疗中的作用[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(76):196-197.
- [7] Yang X, Li J, Liu J, et al. Relationship of Treg/Th17 balance with HBeAg change in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving telbivudine antiviral treatment: A longitudinal observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(23): e7064.
- [8] Knochelmann H M, Dwyer C J, Bailey S R, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity [J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(5): 458-469.
- [9] Mou H, Wu S, Zhao G, et al. Changes of Th17/Treg ratio in the transition of chronic hepatitis B to liver cirrhosis and correlations with liver function and inflammation [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 2963-2968.
- [10] 马海霞,李嘉,刘勇钢,等.肝内调节性T淋巴细胞与辅助性T淋巴细胞17平衡在不同阶段慢性乙型肝炎病毒感染患者中的作用[J].中华传染病杂志,2018,36(3):133-138.
- [11] 胡萍,王芳,周星. Th1/Th2、Treg/Th17细胞平衡在慢性乙型肝炎发病机制中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3070-3073.
- [12] 刘肆辉,冯慧,刘莉,等.慢性乙型肝炎炎症反应中Th17/Treg的变化及恩替卡韦对其的影响[J].中华全科医学,2018,16(11):1847-1850.
- [13] 宋春辉,杨斌,陈黎明,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者时调节性T细胞和Th17细胞比率变化及与e抗原消失的关系[J].第二军医大学学报,2011,32(1):5-8.
- [14] 郭振国,周高东,陈永永,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临床研究[J].药物评价研究,2017,40(3):351-355.
- [15] 丁慎华,张斌.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[J].现代药物与临床,2019,34(2):504-508.