

肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

高海丽, 杨道坤*, 梁海军, 王新伟, 王燕平, 陈宝鑫

新乡医学院第一附属医院 感染科, 河南 新乡 453100

摘要: **目的** 探讨肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2017年6月—2019年1月于新乡医学院第一附属医院感染科就诊的150例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 所有患者随机将分为对照组 ($n=75$) 和观察组 ($n=75$)。对照组口服马来酸恩替卡韦片, 1片/次, 1次/d; 观察组在对照组治疗的基础上口服肝达康胶囊, 8粒/次, 3次/d。两组均治疗48周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组的肝功能水平、乙肝病毒的脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 和乙型肝炎E抗原 (HBeAg) 转阴率、白细胞介素-17 (IL-17) 和白细胞介素-23 (IL-23) 水平。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为97.33%, 显著高于对照组的84.00%, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和总胆红素 (TBIL) 水平均显著降低 ($P<0.05$), 观察组治疗后患者血清ALT、AST和TBIL水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗24和48周后, 观察组HBV DNA转阴率显著高于同期对照组, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗48周后, 观察组HBeAg血清学转换率显著高于同期对照组, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清IL-17和IL-23水平均显著降低 ($P<0.001$), 且观察组患者治疗后血清IL-17和IL-23水平显著低于对照组 ($P<0.01$)。**结论** 肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效确切, 且安全性较高, 值得在临床进一步推广使用。

关键词: 肝达康胶囊; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 乙肝病毒的脱氧核糖核酸; 乙型肝炎E抗原; 白细胞介素-17; 白细胞介素-23

中图分类号: R975 文章编号: 1674-6376 (2020) 09-1827-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.027

Clinical study of Gandakang Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

GAO Haili, YANG Daokun, LIANG Haijun, WANG Xinwei, WANG Yanping, CHEN Baoxin

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

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Gandakang Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** A total of 150 patients with chronic hepatitis B who visited the department of infectious diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from June 2017 to January 2019 were selected as the study subjects, and all the patients were randomly divided into the control group ($n=75$) and the observation group ($n=75$). Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Maleate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Gandakang Capsules on the basis of control group, 8 grains/time, three times daily. Both groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacy in two groups was observed, and the liver function, HBV-DNA and HBeAg negative conversion rate, IL-17 and IL-23 levels were compared simultaneously. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 97.33%, which was significantly higher than 84.00% of the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum ALT, AST and TBIL in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), while the levels of serum ALT, AST and TBIL in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After 24 and 48 weeks of treatment, the HBV-DNA negative conversion rate in the observation group was significantly higher than that in the control group during the same period, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 48 weeks of treatment, the HBeAg serological conversion rate in the observation group was significantly higher than that in the control group during the same period,

收稿日期: 2020-05-30

基金项目: 河南省科技发展计划项目(182102311234)

第一作者: 高海丽(1977—), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向为肝纤维化的免疫学发病机制及临床治疗。E-mail: ghl1021@yeah.net

*通信作者: 杨道坤 Email: xyyfydk@sina.com

with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-17 and IL-23 in two groups were significantly decreased ($P < 0.001$), and the levels of serum IL-17 and IL-23 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Gandakang Capsules combined with entecavir is effective and safe in treatment of chronic hepatitis B, which is worthy of further promotion and use in clinic.

Key words: Gandakang Capsules; entecavir; chronic hepatitis B; liver function; HBV DNA; HBeAg; IL-17; IL-23

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙肝病毒(HBV)感染导致的一种慢性炎症性肝脏疾病,部分患者可进展为肝硬化及肝癌等^[1]。恩替卡韦对HBV多聚酶具有显著的抑制作用,能阻断肝脏损伤和肝纤维化的发生,具有起效快、疗效好、耐药低等优点^[1-2]。近年来,中成药联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎优势显著,能显著提高单独使用恩替卡韦的临床疗效,更好的减轻肝脏损伤程度,且未增加不良反应的发生风险^[3-4]。肝达康胶囊是临床上常用的辅助治疗慢性乙型肝炎的中成药。研究显示^[5],肝达康治疗慢性乙型肝炎临床疗效显著,能显著降低血清白细胞介素-22(IL-22)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的表达水平,在一定程度上还能逆转肝纤维化。本研究选取新乡医学院第一附属医院感染科患者作为研究对象,系统评价肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者的临床疗效并探讨其相关机制,为临床抗病毒方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月—2019年1月新乡医学院第一附属医院就诊的150例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,男70例,女80例;年龄35~59岁,平均 (45.22 ± 8.25) 岁;病程6~14年,平均 (10.89 ± 1.44) 年。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)慢性乙型肝炎诊断符合中华医学会肝病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[1]中的标准;(2)乙型肝炎E抗原(HBeAg)阳性者乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV DNA) $\geq 20\ 000$ IU/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)高于正常上限的2倍以上;(3)临床资料完整。

排除标准:(1)慢性乙型肝炎治疗前和治疗期间急性加重者;(2)其他类型的病毒性肝炎、合并自身免疫性肝炎、肝硬化、肝癌及风湿免疫性疾病等;(3)治疗前1月内采用激素、免疫抑制剂等治疗等。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机将分为对照组($n=75$)和观察组($n=75$)。对照组中男36例,女39例;年龄35~59

岁,平均年龄 (46.81 ± 7.36) 岁;病程6~13年,平均病程 (9.36 ± 1.85) 年;观察组中男34例,女41例;年龄35~58岁,平均年龄 (44.53 ± 7.93) 岁;病程6~14年,平均病程 (11.58 ± 1.72) 年。两组患者在性别、年龄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订知情同意协议书。

对照组口服马来酸恩替卡韦片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20120039,规格:0.5 mg/片,生产批号:170320,180425),1片/次,1次/d;观察组在对照组治疗的基础上口服肝达康胶囊(吉林敖东延边药业股份有限公司,国药准字Z19980085,规格:0.3 g/粒,产品批号170513、180226),8粒/次,3次/d。两组均治疗48周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价标准^[6] 显效:患者临床症状及体征基本消失,肝功能指标恢复正常,肝纤维化指标恢复正常或下降超过50%以上;有效:患者临床症状及体征基本缓解,肝功能指标显著缓解,肝纤维化指标恢复正常或下降超过25%以上;无效:患者临床症状、体征、肝功能指标、肝纤维化指标恢复不明显。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 肝功能水平 采用全自动生化分析仪进行检测两组患者治疗前后血清ALT、AST和总胆红素(TBIL)水平。

1.4.3 HBV-DNA和HBeAg转阴率 采用PCR法检测HBV-DNA表达情况,HBV-DNA转阴率=HBV-DNA转阴例数/总例数;采用电化学发光法检测HBeAg水平,HBeAg血清学转换是指HBeAg消失,乙型肝炎E抗体(HBeAb)转阳,HBeAg血清学转换率=发生HBeAg血清学转换例数/总例数

1.4.4 血清细胞因子水平 两组患者治疗前后采用ELISA法检测血清中白细胞介素-17(IL-17)和白细胞介素-23(IL-23)细胞因子水平,所有ELISA试剂盒购买自R&D公司(美国),操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.5 统计学分析

统计学分析采用SPSS 22.0软件。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 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,观察组总有效率为97.33%,显著高于对照组的84.00%,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,两组血清ALT、AST和TBIL水平均显

著降低($P < 0.05$),观察组治疗后血清ALT、AST和TBIL水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

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	75	45	18	12	84.00%
观察	75	51	22	2	97.33%*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

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	75	治疗前	202.34±18.63	205.93±20.55	135.86±20.55
		治疗后	45.27±5.29*	48.07±4.95*	36.59±6.27*
观察	75	治疗前	199.32±20.94	207.43±19.46	136.42±18.29
		治疗后	34.74±4.67**	35.77±5.27**	25.14±4.03**

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

2.3 两组HBV-DNA和HBeAg转阴率比较

治疗24和48周后,观察组HBV-DNA转阴率显著高于同期对照组($P < 0.05$);治疗48周后,观察组HBeAg血清学转换率显著高于同期对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组HBV-DNA和HBeAg转阴率比较

Table 3 Comparison of HBV-DNA and HBeAg negative conversion rates between two groups

组别	n/例	观察时间	HBV-DNA转阴		HBeAg血清学转换	
			n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	75	治疗12周	42	56.00	4	5.33
		治疗24周	51	68.00	8	10.67
		治疗48周	58	77.33	18	24.00
观察	75	治疗12周	43	57.33	5	6.67
		治疗24周	62	82.67*	12	16.00
		治疗48周	70	93.33*	30	40.00*

与对照组治疗同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group at the same period

2.4 两组血清IL-17和IL-23水平比较

治疗后,两组患者血清IL-17和IL-23水平均显著降低($P < 0.001$),且观察组患者治疗后血清IL-17和IL-23水平显著低于对照组($P < 0.01$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

对照组治疗期间发生恶心呕吐2例,皮肤过敏反应1例,不良反应发生率为4.00%;观察组治疗期间发生恶心呕吐1例,皮肤过敏反应3例,不良反应发生率为5.33%,两组患者不良反应发生率相比较无显著差异。两组患者均给予对症处理后可缓解,

表4 两组患者IL-17和IL-23水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of IL-17 and IL-23 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	IL-23/(pg·mL ⁻¹)
对照	75	治疗前	305.69±20.46	186.24±14.82
		治疗后	125.02±16.14*	96.36±9.43*
观察	75	治疗前	314.23±21.59	190.55±16.39
		治疗后	86.23±10.57**	56.32±7.08**

与同组治疗前比较: * $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.01$

* $P < 0.001$ vs same group before treatment; ** $P < 0.01$ vs control group after treatment

两组患者治疗期间均未发生严重的不良反应。

3 讨论

中国属于乙肝大国,据估计,中国人群中HBsAg流行率为5%~6%,其中慢性乙型肝炎患者为2 000~3 000万例^[7]。慢性乙型肝炎不仅属于传染性疾病,也是肝硬化及肝癌发病的重要因素,若慢性乙型肝炎患者未经正规治疗,肝硬化年发生率为2%~10%,肝细胞肝癌年发生率为0.5%~1.0%,代偿期肝硬化5年生存率高达14%~35%^[8]。因此,慢性乙型肝炎的防治已经成为各级医疗机构的重要工作。HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者HBV病毒复制率往往较高,抗病毒治疗是首要的治疗原则。HBV-DNA和HBeAg均为HBV复制的标志,HBV-DNA转阴率和HBeAg血清学转换率是评价抗病毒治疗疗效的关键指标^[1]。

恩替卡韦属于指南中推荐的治疗慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物,国内研究结果显示^[9-10],单独

使用恩替卡韦治疗CHB后48周HBV-DNA转阴率为62.5%~89.5%,而中成药联合恩替卡韦后能显著增加抗病毒治疗疗效,HBV-DNA转阴率高达92%。肝达康胶囊是含有柴胡、白芍、白术等多味中药制成的复方中药制剂,属于感染科常用的治疗慢性乙型肝炎的中成药之一,临床中常常采用肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎^[11]。

ALT、AST和TBIL是反映慢性乙型肝炎患者肝功能的常见指标。本研究结果发现,治疗后,观察组患者ALT、AST和TBIL水平显著低于对照组,提示肝达康胶囊辅助治疗能显著减轻慢性乙型肝炎患者的肝脏损伤情况,更好的改善肝功能。对于治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者,抗病毒疗效也是临床医生时常关注的重点,通过动态随访两组患者HBV-DNA转阴率和HBeAg血清学转换率后发现,在治疗12周后,两组上述2项指标相比均无显著差异;在第24周和48周,观察组HBV-DNA转阴率显著高于对照组;在第48周,观察组HBeAg显著高于对照组,提示肝达康胶囊联合恩替卡韦能增加抗病毒疗效,长期用药能持续性抑制HBV病毒复制,减轻肝脏损伤。

近年来研究认为,Th17细胞及其分泌的细胞因子IL-17与CHB患者肝脏炎症损伤有关^[12]。研究发现,血清IL-17随着慢性乙型肝炎患者体内HBV-DNA病毒载量的增加而增加^[13-15]。另一方面,IL-23/IL-17信号通路与慢性乙型肝炎发病机制较为密切,IL-17主要是由Th17细胞分泌,而IL-23与Th17细胞成熟、增殖及诱导其分泌IL-17有关^[16]。Wang等^[17]发现,IL-23在慢性乙型肝炎患者血清及肝脏组织中均表达上调。本研究发现,两组患者治疗后IL-17和IL-23水平均显著降低,而观察组血清中IL-17和IL-23明显低于对照组,提示肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗可降低慢性乙型肝炎患者血清中炎症因子IL-17和IL-23水平有关。本研究发现,肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗长达48周,出现的不良反应仅仅为消化道症状和皮肤过敏反应,对症处理后均可缓解,且两组均未发生显著的不良反应,两组不良反应发生率也无显著差异,提示安全性较高。

肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效确切,且安全性较高,值得在临床进一步推广使用。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.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] 龙玲,姚云清,汪燕,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒携带者疗效的免疫学观察[J].重庆医学大学学报,2018,43(7): 961-968.
- [3] 侯志君,张景豪,凌琪华,等.茵栀清肝汤联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2018,28(6): 328-330.
- [4] 巨煜华,李发旺,陈旭文.恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J].昆明理工大学学报:自然科学版,2019,44(2): 81-85.
- [5] 王文华,彭期兵,夏平,等.肝达康片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(9): 2756-2760.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002: 143-150.
- [7] Liu J, Liang W N, Jing W Z, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.
- [8] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors [J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352.
- [9] 杨素芳.肝苏颗粒联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者肝纤维化及乙型肝炎病毒-DNA转阴率的影响[J].新乡医学院学报,2012,29(7): 527-528, 531.
- [10] 任维鑫,柳梅,焦健.恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎48周疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2014,17(2): 184-185.
- [11] 党贵玲,董蕙,杜洪亮,等.HPLC法测定肝达康胶囊中药药苷的含量[J].中国社区医师,2017,19(6): 8.
- [12] Bao S X, Zheng J M, Shi G F. The role of T helper 17 cells in the pathogenesis of hepatitis B virus-related liver cirrhosis (Review)[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 3713-3719.
- [13] 冯爱东,刘莲,杨莉,等.乙型肝炎病毒携带者病毒复制水平与外周血中TH17和Treg细胞相关细胞因子的关系[J].河北医科大学学报,2015,36(12): 1428-1431.
- [14] 赵秀娟,金大鹏,张小云,等.慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清TLR4、TGF- β 1和IL-17水平及其临床意义[J].实用肝脏病杂志,2018,21(4): 581-584.
- [15] 杜文军,韩绍磊,徐燕,等.白细胞介素-17肝内表达与慢性乙型肝炎病毒感染所致肝纤维化的相关性[J].中华传染病杂志,2010,28(6): 359-363.
- [16] Revu S, Wu J, Henkel M, et al. IL-23 and IL-1 β drive human Th17 cell differentiation and metabolic reprogramming in absence of CD28 costimulation [J]. Cell Rep, 2018, 22(10): 2642-2653.
- [17] Wang Q H, Zhou J J, Zhang B, et al. Hepatitis B virus induces IL-23 production in antigen presenting cells and causes liver damage via the IL-23/IL-17 Axis [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(6): e1003410.