

【临床评价】

异甘草酸镁注射液联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者肝功能和sICAM-1、sFas水平的影响

刘 峰¹, 聂仁丽², 蔡 博¹, 李宝冬¹, 王 珂¹, 孙云秀¹

1. 聊城市第二人民医院 感染性疾病科, 山东 聊城 252600

2. 东营市东营区人民医院 药剂科, 山东 东营 257000

摘 要: **目的** 探讨异甘草酸镁注射液联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 和 Fas 受体 (sFas) 水平的影响。**方法** 选择2017年10月—2020年9月在聊城市第二人民医院治疗的慢性乙型肝炎患者82例为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各41例。对照组口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/次, 1次/d。观察组在对照组基础上静脉滴注异甘草酸镁注射液, 0.1 g 混合 250 mL 生理盐水中, 1次/d, 连续治疗3个月。比较两组肝功能、sICAM-1、sFas水平、不良反应发生率、乙肝病毒的脱氧核糖核酸 (HBV-DNA)、乙型肝炎E抗原 (HBeAg) 转移率。**结果** 治疗后, 两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TbIL) 和甲胎蛋白 (AFP) 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且观察组肝功能水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组sICAM-1、sFas水平均显著低于用药前 ($P < 0.05$); 观察组治疗后sICAM-1、sFas水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组用药期间不良反应发生率无统计学意义; 观察组治疗后HBV-DNA、HBeAg转阴率均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 异甘草酸镁注射液联合恩替卡韦能改善慢性乙型肝炎患者肝功能水平, 能降低sICAM-1、sFas水平, 未增加不良反应发生率, 可提高患者转阴率, 值得推广应用。

关键词: 异甘草酸镁注射液; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 可溶性细胞间黏附分子-1; Fas受体**中图分类号:** R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 07-1449-04**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.012

Effect of Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B and its effect on levels of sICAM-1 and sFAS

LIU Feng¹, NIE Renli², CAI Bo¹, LI Baodong¹, WANG Ke¹, SUN Yunxiu¹

1. Department of Infectious Diseases, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China

2. Department Pharmacy, Dongying District People's Hospital, Dongying 257000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B, and its effect on sICAM-1 and sFas levels. **Methods** A total of 82 patients with chronic hepatitis B from October 2017 to September 2020 in the Liaocheng Second People's Hospital were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group and observation group, with 41 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Dispersible Tablets, 0.5 mg/time, once daily. Patients in the observation group were *iv* administered with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection on the basis of control group, 0.1 g mixed with 250 mL normal saline, once daily. The two groups were treated for 3 months. The liver function level, sICAM-1, sFAS level, incidence of adverse reactions, HBV DNA and HBeAg metastasis rate were compared between two groups. **Results** After treatment, the levels of ALT, AST, TBIL, and AFP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The level of liver function in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of sICAM-1 and sFAS in two groups were significantly lower than before ($P < 0.05$). The levels of sICAM-1 and sFAS in observation group were significantly lower than those

收稿日期: 2021-03-29

基金项目: 山东省科技发展计划项目(2019-1009)

第一作者: 刘 峰(1976—),男,本科,副主任医师,从事传染性疾病诊疗工作。E-mail:wufushengrp@163.com

in control group after treatment ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between two groups. The negative conversion rate of HBV-DNA and HBeAg in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Entecavir combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection can improve the level of liver function in patients with chronic hepatitis B, reduce the levels of sICAM-1 and sFAS, do not increase the incidence of adverse reactions, can improve the negative rate of patients, worthy of application.

Key words: Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection; entecavir; chronic hepatitis B; liver function; sICAM-1; sFAS

慢性乙型肝炎属于是一种传染性疾病,患者乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和(或)乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阳性,并且病程超过半年患者,发病早期症状缺乏典型性,随着病程的延长,临床多表现为乏力、恶心、肝区疼痛等。慢性乙型肝炎具有一定的传染性,可通过母婴、血液等方式传播。乙型肝炎病毒(HBV)并不会对肝细胞造成损伤,但是能引起机体免疫异常,当机体细胞免疫应答时,将会引起肝细胞损伤^[1]。恩替卡韦属于慢性乙型肝炎患者使用较多的抗病毒药物,能明显抑制HBV增殖、复制,延缓疾病的进展,且药物耐药率较低,能长时间控制患者病情^[2]。异甘草酸镁注射液为抗炎保肝药物,不仅能对肝细胞膜发挥保护作用,亦可发挥抗过敏、抗炎等效果^[3]。本研究以慢性乙型肝炎患者为对象,探讨异甘草酸镁联合恩替卡韦在慢性乙型肝炎患者中的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2017年10月—2020年9月在聊城市第二人民医院治疗的慢性乙型肝炎患者82例为研究对象,男48例,女34例;年龄22~67岁,平均 (43.71 ± 4.55) 岁;体质指数(BMI) $19.03 \sim 27.64 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.35 \pm 2.75) \text{ kg/m}^2$ 。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)入组患者均符合慢性乙型肝炎诊断标准^[4],患者HBsAg及乙型肝炎E抗原(HBeAg)呈阳性,且患者伴有肝功能水平异常;(2)符合恩替卡韦、异甘草酸镁药物适应症,均无药物过敏史;(3)基线及随访资料完整。

排除标准:(1)合并其他病毒性肝炎或肝癌者;(2)认知功能异常或伴有自身免疫异常者;(3)具有药物或酒精滥用史者。

1.3 治疗方法

两组给予对症支持干预,叮嘱患者保持清淡饮食,加强患者营养干预,维持机体水、电解质平衡。对照组口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20100019,规格:0.5 mg/片,

批号20170536、20180538、20198831、20205458), 0.5 mg/次,1次/d。观察组在对照组基础上静脉滴注异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字H20140092,规格:10 mL:50 mg,批号:20170081、20180739、20190517、20207251),0.1 g混合250 mL生理盐水中,1次/d。两组连续治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能和甲胎蛋白(AFP)水平 两组治疗前后取外周空腹血3 mL,离心后采用全自动生化分析仪(型号:PUZS-600AB,购自于上海寰熙医疗器械有限公司)测定患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TbIL)水平;采用全自动电化学分析仪(型号:GK-3型,购自于山东国康电子科技有限公司)测定患者AFP水平。

1.4.2 可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、可溶性细胞凋亡因子(sFas)水平 取上述分离的血清标本,采用酶联免疫吸附试验测定两组sICAM-1、sFas水平,试剂盒购自于上海优予生物科技有限公司。

1.4.3 不良反应、HBV DNA、HBeAg转阴率 记录两组用药期间恶心呕吐、血压波动及头晕嗜睡发生率;统计患者两组治疗后HBV DNA(HBV-DNA < 500 copies/mL)、HBeAg转阴变化情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0软件处理,计数资料行 χ^2 检验,采用百分比表示,计量资料行 t 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各41例。对照组男23例,女18例;年龄23~65岁,平均 (43.69 ± 4.53) 岁;病程1~12年,平均 (6.39 ± 1.21) 年;BMI $19.16 \sim 27.23 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.23 \pm 2.69) \text{ kg/m}^2$;疾病严重程度:轻度16例,中度20例,重度5例。观察组男25例,女16例;年龄22~67岁,平均 (43.75 ± 4.59) 岁;病程1~13年,平均 (6.45 ± 1.28) 年;BMI $19.03 \sim 27.64 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.31 \pm 2.73) \text{ kg/m}^2$;疾病严重程度:轻度14例,中度21例,重度6例。

2.2 两组肝功能比较

治疗后,两组 ALT、AST、TbIL 和 AFP 水平均显著降低($P<0.05$);且观察组肝功能水平显著低于对照组($P<0.05$),见表1。

2.3 两组 sICAM-1、sFas 水平比较

治疗后,两组 sICAM-1、sFas 水平均显著低于用

药前($P<0.05$);观察组治疗后 sICAM-1、sFas 水平显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.4 两组不良反应、HBV-DNA、HBeAg 转阴率比较

两组用药期间恶心呕吐、血压波动及头晕嗜睡发生率无统计意义;观察组治疗后 HBV-DNA、HBeAg 转阴率均高于对照组($P<0.05$),见表3。

表1 两组肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of liver function 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)	AFP/(μg·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	185.42±22.05	174.53±17.11	37.11±5.58	54.31±4.67
		治疗后	132.29±10.59*	102.15±12.13*	23.23±4.30*	35.69±4.31*
观察	41	治疗前	184.38±21.56	173.26±16.98	36.39±5.53	53.29±4.63
		治疗后	42.86±4.34**	40.39±5.42**	16.32±3.29**	23.12±3.04**

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2 两组 sICAM-1、sFas 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of sICAM-1 and sFas levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	sICAM-1/(μg·L ⁻¹)		sFas/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	245.98±35.38	201.45±22.29*	133.27±24.43	121.09±18.43*
观察	41	246.79±35.41	183.26±18.73**	132.49±24.19	102.14±12.98**

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 两组不良反应、HBV-DNA 及 HBeAg 转阴率比较

Table 3 Comparison of adverse reactions, HBV-DNA and HBeAg negative rate between two groups

组别	n/例	不良反应						HBV-DNA 转阴		HBeAg 转阴	
		恶心呕吐		血压波动		头晕嗜睡					
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	41	2	4.88	1	2.44	0	0.00	21	51.22	20	48.78
观察	41	1	2.44	0	0.00	1	2.44	32	78.05*	28	68.29*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

恩替卡韦属于一种核苷类药物,能快速抑制 HBV 复制,且药物抗病毒活性较高,不易产生耐药性。恩替卡韦对乙型肝炎病毒多聚酶具有较强的抑制作用,在磷酸化的影响下,药物能转化为具有活性的三磷酸盐,能在较短的时间内减少机体内的病毒数量^[5]。异甘草酸镁注射液属于一种肝细胞保护剂,能发挥抗炎、保护细胞及改善患者肝功能等作用,有助于降低机体血清转氨酶水平,亦可减轻肝组织炎症活动度,可减轻机体肝脏损害,用于各种原因引起的肝功能异常,药物有效成分为单 18α

异构体甘草酸,具有较强的抗炎、免疫抑制、解毒等作用,可稳定肝细胞膜,帮助患者清除机体内的氧自由基,有助于减轻肝细胞的炎症与坏死,促进肝脏细胞的再生与修复^[6-7]。本研究中,治疗后,两组肝功能水平得到明显改善,观察组 ALT、AST、TbIL 及 AFP 水平均低于对照组,提示异甘草酸镁联合恩替卡韦能改善慢性乙型肝炎患者肝功能水平,利于患者恢复。

sICAM-1 属于是一种单链跨膜的免疫球蛋白,能促进 T 细胞受体介导抗原呈递细胞作用,而直接参与机体免疫应答。同时, sICAM-1 亦可协同、激

活细胞免疫,并与淋巴细胞功能相关抗原-1结合,从而有助于改善机体免疫反应。sICAM-1能直接参与慢性乙型肝炎的发生、发展,其表达水平能反映患者的疾病严重程度^[8]。sFas水平属于是一种细胞凋亡抑制因子,能与Fas竞争性结合FasL而阻断FasL引起凋亡信号,从而对细胞凋亡发挥抑制作用^[9]。sICAM-1、sFas在正常人体中表达水平较低或不表达,但是对于慢性乙型肝炎患者,持续的应激反应将会加重病情的发生、发展。本研究中,两组治疗后sICAM-1、sFas水平均低于用药前;观察组治疗后sICAM-1、sFas水平均低于对照组,提示异甘草酸镁注射液联合恩替卡韦能降低慢性乙型肝炎患者sICAM-1、sFas水平。因此,慢性乙型肝炎患者治疗期间,应加强患者sICAM-1、sFas水平测定,评估患者治疗预后,善于根据测定结果调整治疗方案,使得患者的治疗更具科学性。同时,异甘草酸镁注射液与恩替卡韦联合使用安全性较高,能获得远期转阴率。本研究中,两组用药期间不良反应发生率无统计意义;观察组治疗后3个月HBV-DNA、HBsAg转阴率均高于对照组,提示异甘草酸镁注射液联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎能获得理想的远期预后。

综上所述,恩替卡韦基础上联合异甘草酸镁注射液能改善慢性乙型肝炎患者肝功能水平,能降低sICAM-1、sFas水平,未增加不良反应发生率,可提高患者转阴率,值得推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 钟幸容, 刘晓莹. 慢性乙型肝炎患者表面抗原水平与乙型肝炎病毒DNA载量关系分析[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(6): 803-805.
Zhong X R, Liu X Y. Relationship analysis between the HBsAg level and hepatitis B virus DNA load in patients with chronic hepatitis B [J]. Mod Med Health, 2014, 30(6): 803-805.
- [2] 刘 玮, 连晶晶, 李 洁. 恩替卡韦联合治疗对慢性乙型肝炎患者炎症反应, 肝功能及肝纤维化的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(1): 35-39.
Liu W, Lian J J, Li J. Effects of Entecavir Combination Therapy on Inflammatory Response, Liver Function and Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B [J]. Clin Misdiagn Misther, 2019, 32(1): 35-39.
- [3] 过小叶, 朱银芳, 华 忠. 异甘草酸镁注射液治疗慢性乙型肝炎50例疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(1): 98-99.
Guo X Y, Zhu Y F, Hua Z. Effect of magnesium isoglycyrrhizinate injection on 50 cases of chronic hepatitis B [J]. Lab Med Clin, 2011, 8(1): 98-99.
- [4] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2): 137-149.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Journal, Chinese Medical Association General Practice Branch, et al. Guideline for primary care of chronic hepatitis B(2020) [J]. Chin J Gen Pract, 2021, 20(2): 137-149.
- [5] 段树鹏, 侯丽娟, 王宏伟, 等. 参芪肝康片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1099-1103.
Duan S P, Hou L J, Wang H W, et al. Clinical study of Shenqi Gankang Tablets combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(6): 1099-1103.
- [6] 焦记丽. 异甘草酸镁注射液联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(5): 530-532.
Jiao J L. Clinical observation of magnesium isoglycyrrhizinate combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B cirrhosis [J]. Shanxi Med J, 2019, 48(5): 530-532.
- [7] 肖二辉, 胡水旺, 宁会彬, 等. 异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎前后血浆外泌体差异蛋白质组学筛选[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(3): 246-252.
Xiao E H, Hu S W, Ning H B, et al. Differential proteomic screening of plasma exosomes before and after magnesium isoglycyrrhizinate treatment for chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(3): 246-252.
- [8] 严新民, 华映昆, 高建梅, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者血清sICAM-1, TNF α , IL-6与肝脏损伤的相关性观察[J]. 大理医学院学报, 2000, 9(1): 11-13.
Yan X M, Hua Y K, Gao J M, et al. Serum concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1, tumor necrosis factor α and interleukin-6 and its clinical significance in chronic hepatitis B [J]. J Dali Med Coll, 2000, 9(1): 11-13.
- [9] 饶日春, 郑瑞丹, 张阳根, 等. 慢性乙型肝炎患者肝组织Fas的表达与血清sFas水平的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001(S1): 64-65.
Rao R C, Zheng R D, Zhang Y G, et al. Relationship between the expression of Fas in liver tissue and the level of SFas in serum in patients with chronic hepatitis B [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2001(S1): 64-65.

[责任编辑 高 源]