

# 当飞利肝宁对慢性乙型肝炎患者血清 TGF - $\beta_1$ 的影响及临床疗效观察

周亚龙 褚卫明

(江苏省无锡市第五人民医院 江苏 无锡 214005)

**【摘要】 目的** 观察当飞利肝宁胶囊联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎患者血清 TGF -  $\beta_1$  的影响及临床疗效。  
**方法** 选取本院收治的 56 例慢性乙型肝炎患者随机分为试验组和对照组各 28 例,试验组予当飞利肝宁加阿德福韦酯联合治疗,分别予当飞利肝宁胶囊 1.0 g/次 3 次/d 口服,加阿德福韦酯 10 mg/次 1 次/d 口服;对照组予阿德福韦酯 10 mg/次 1 次/d 口服。分别在治疗前及治疗 12、24 个月收集患者血清,观察 2 组患者 ALT 及其复常率、TGF -  $\beta_1$  水平、HBV DNA 载量的改变,评估安全性和疗效。  
**结果** 在治疗 12 个月时试验组的 ALT 值与对照组相比有显著性差异( $P < 0.05$ ),而在 24 个月时 2 组 ALT 值及 ALT 复常率比较均无显著性差异( $P$  均  $> 0.05$ );TGF -  $\beta_1$  在治疗 12、24 个月后均明显下降( $P$  均  $< 0.05$ ),而且试验组都明显低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ );治疗后 HBV DNA 载量都明显下降,试验组病毒载量要低于对照组,2 组无显著性差异( $P > 0.05$ )。  
**结论** 当飞利肝宁胶囊联合阿德福韦酯可以有效改善慢性乙型肝炎患者肝功能,延缓疾病进展。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎;当飞利肝宁胶囊;阿德福韦酯;转化生长因子 -  $\beta_1$

**【中图分类号】** R512.62 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1008 - 8849(2013)18 - 1973 - 02

慢性乙型肝炎是我国临床常见的慢性传染性疾病,疾病过程中常伴随肝脏炎症纤维化,导致疾病进展。研究表明,TGF -  $\beta_1$  是最重要的促肝纤维化因子,血清 TGF -  $\beta_1$  水平可反映肝纤维化的程度及活动情况,因此减少 TGF -  $\beta_1$  可以延缓肝纤维化发生<sup>[1-4]</sup>。当飞利肝宁治疗肝炎在保护受损肝细胞、稳定细胞膜、减轻肝脏炎症纤维化等方面有较好的临床疗效<sup>[5]</sup>。本研究以中西医结合治疗为原则用当飞利肝宁联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎,效果良好,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选择 2011 年 1 月—2012 年 7 月就诊于我院的慢性乙型肝炎患者 56 例,诊断标准符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》制定的病毒性肝炎诊断标准<sup>[6]</sup>。HBsAg 阳性持续超过 6 个月,伴抗 HBc 总抗体和 IgG 抗体阳性;HBV DNA  $\geq 1 \times 10^5$  copies/mL,治疗前血清 ALT 80 ~ 320 IU/L。排除前 3 个月内曾应用过干扰素或免疫调节剂者,或同时存在酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病者,或合并肝硬化或疑有肝细胞癌者,或感染 HIV、HAV、HCV、HDV 病毒者,或妊娠或哺乳期妇女。男 30 例,女 26 例;年龄 26 ~ 58(36.2  $\pm$  8.7) 岁。将 56 例患者随机分为 A、B 2 组各 28 例,2 组间患者年龄、性别、病程、病原分型、分度等指标比较均无显著性差异( $P$  均  $> 0.05$ )。

**1.2 治疗方法** A 组予阿德福韦酯 10 mg/次 1 次/d;B 组予当飞利肝宁胶囊 1.0 g/次 3 次/d 口服,加阿德福韦酯 10 mg/次 1 次/d 口服。2 组治疗时间均为 24 个月。阿德福韦酯购自福建广生堂药业,当飞利肝宁胶囊购自四川美大康药业有限公司。

**1.3 观察指标** 分别在治疗前和治疗 12、24 个月采集血清,

采用 AU5400 肝功能生化分析仪检测肝功能及血清 ALT 复常率,real-time PCR 法检测 2 组患者治疗前后 HBV DNA 拷贝量的改变(试剂盒购自上海科华),采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测 TGF -  $\beta_1$  的改变(试剂盒购自武汉博士德生物工程公司)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件包进行数据统计,符合正态分布的计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清生化指标** 入组统计患者均完成 24 个月的治疗,治疗期间无死亡及严重药物不良反应而退出治疗者。2 组患者经过治疗 ALT 均有显著好转,在治疗 12 个月时有显著性差异( $t = 0.38$ ,  $P = 0.05$ ),且 B 组无过多的不良反应发生。2 组 ALT 复常率在 12、24 个月时无显著性差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 ALT 及 ALT 复常率的比较

组别	n	ALT/(IU/L)			ALT 复常/例(%)	
		治疗前	治疗 12 个月	治疗 24 个月	治疗 12 个月	治疗 24 个月
A 组	28	179.22 $\pm$ 49.82	77.40 $\pm$ 28.17	63.96 $\pm$ 19.19	17(61)	19(68)
B 组	28	175.89 $\pm$ 57.47	64.81 $\pm$ 31.60	57.19 $\pm$ 23.64	18(64)	19(68)
$t/\chi^2$		0.47	0.38	1.72	0.86	2.29
$P$		0.64	0.04	0.09	0.27	0.18

**2.2 2 组患者治疗前后 TGF -  $\beta_1$  比较** 治疗 12 个月和 24 个月后,A 组和 B 组患者血清 TGF -  $\beta_1$  均有显著下降( $P$  均  $< 0.05$ ),2 组有显著性差异( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 2 组患者治疗前后 HBV DNA 载量比较** 治疗 12、24 个月患者的 HBV DNA 载量均较治疗前显著降低( $P$  均  $< 0.05$ ),

[通信作者] 褚卫明 E-mail: john313216@gmail.com

表2 2组患者治疗前后 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较(  $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

组别	n	治疗前	治疗12个月	治疗24个月
A组	28	371.96 ± 48.65	265.81 ± 46.37	213.96 ± 31.79
B组	28	361.81 ± 53.19	246.19 ± 48.93	190.19 ± 31.63
t		1.34	2.92	4.32
P		0.19	0.01	0.00

且2组比较无显著性差异(P > 0.05)。见表3。

表3 2组患者治疗前后 HBV DNA 载量比较(  $\bar{x} \pm s$ , lgcopies/mL)

组别	n	治疗前	治疗12个月	治疗24个月
A组	28	6.23 ± 0.86	3.64 ± 0.81	2.96 ± 0.34
B组	28	6.18 ± 0.85	3.31 ± 0.87	2.65 ± 0.51
t		1.99	1.57	1.24
P		0.06	0.08	0.07

### 3 讨论

慢性乙型肝炎(CHB)由于HBV持续复制可导致肝脏慢性炎症,并发肝纤维化、肝硬化甚至可以导致癌变。抗病毒治疗是主要手段,研究表明抑制血清HBV DNA水平至低于10<sup>4</sup>~10<sup>5</sup> copies/mL的水平可以改善这种血清学和病毒学应答水平,是治疗CHB的主要目标<sup>[6]</sup>。

阿德福韦酯作为单磷酸腺苷类似物对HBV甚至拉米夫定耐药的HBV显示出良好的抑制作用,在临床中应用广泛,但由于其肾毒性,使其安全使用剂量受到限制,单用起效较慢,联合应用核苷类药物费用昂贵。当飞利肝宁以天然植物当药的提取物和水飞蓟总黄酮配精制而成,含有龙胆苦苷、龙胆碱、獐牙菜苦苷、当药苷、齐墩果酸和水飞蓟素等为纯天然中药制剂,为抗肝炎的有效成分复方,近年研究发现其有抗肝纤维化作用<sup>[7]</sup>。

本研究对2组患者ALT、HBV DNA载量、TGF-β<sub>1</sub>等指标进行监测,结果表明,2组患者经过治疗后ALT和HBV DNA载量都有所改善,且随时间延长而明显好转,在治疗12个月时试验组的ALT值较对照组显著改善(P < 0.05),说明当飞利肝宁有降低转氨酶的作用,与文献[5]报道一致。在治疗24个月时试验组与对照组相比转氨酶水平有降低的趋势,但是两者比较无显著性差异(P均 > 0.05),2组间ALT复常率比较均无显著性差异,分析其原因,一是阿德福韦酯等核苷类抗病毒作用是无疑的;二是由于阿德福韦酯单用抗病毒作用起效较慢,故在12个月时,联用当飞利肝宁组患者的转氨酶水平显著低于阿德福韦酯单用组患者;三是阿德福韦酯剂量受限导致抗病毒作用显效慢;四是说明当飞利肝宁降低转氨酶的作用是建立在稳定细胞膜、保护肝细胞的基础上,而长期联合抗病毒药物治疗使细胞病毒载量降低,减少病毒损害肝细胞而显著降低转氨酶。本研究中HBV DNA载量也是随着治疗过程而显著降低,B组患者要比A组降低得多,但是

统计学上无显著性差异。有文献指出当飞利肝宁有一定的抗病毒作用[5],与本研究也有相同之处,当然这与有些研究结论并不一致<sup>[8]</sup>。治疗12个月和24个月后2组患者TGF-β<sub>1</sub>含量均减少,且试验组患者的血清TGF-β<sub>1</sub>含量要显著低于对照组。TGF-β<sub>1</sub>是目前已知的最重要的致肝纤维化的细胞因子之一,且与慢性乙型肝炎的病变程度和肝损的严重程度一致,对病情及预后判断有重要意义<sup>[1]</sup>。

本研究中发现治疗前患者血清中TGF-β<sub>1</sub>水平明显高于正常值,经过抗病毒治疗后TGF-β<sub>1</sub>水平有显著降低,且试验组患者的TGF-β<sub>1</sub>水平与对照组患者有显著性差异。说明与对照组相比,试验组可更有效地降低患者血清TGF-β<sub>1</sub>水平,这可能与文献[7]报道的当飞利肝宁具有抗肝纤维化作用有关,推测当飞利肝宁通过影响TGF-β<sub>1</sub>表达产生疗效,其确切药理机制有待于进一步研究。阿德福韦酯的抗病毒疗效毋庸置疑,但是联合当飞利肝宁治疗CHB可以更好地发挥中西医结合治疗CHB的优势,尤其是当飞利肝宁在多方面保护肝细胞,可明显降低转氨酶、稳定细胞膜,而且可以降低脂肪在肝细胞中沉积,改善能量代谢,减少脂类代谢而抗肝纤维化<sup>[5,7-8]</sup>。此外,本研究中2组的不良反应发生率比较无显著性差异。

本研究结果表明当飞利肝宁联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎在降低转氨酶、抗肝纤维化、保护肝细胞功能方面有良好作用,另外当飞利肝宁在一定程度上可能有抗病毒作用,且安全性好。

### [参考文献]

- [1] 游晶,袁丽芳,陈红英,等. TGF-β<sub>1</sub>与慢性乙型肝炎的关系[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(8):869-872
- [2] 过建春,包剑锋,陈群伟,等. 血清和肝组织TGF-β<sub>1</sub>与慢性乙型肝炎肝纤维化的关系[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2008,22(5):354-357
- [3] 闫子国. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2007,2(2):97-98
- [4] 郑颖俊,张来,占柏林,等. 丹叶胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(9):771-773
- [5] 杨道坤,高海丽,申保生,等. 当飞利肝宁胶囊对慢性乙型肝炎患者T细胞免疫学的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,16(6):349
- [6] 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版)[J]. 中华肝病杂志,2011,19(1):13-24
- [7] 覃后继,何延专,周耀南,等. 当飞利肝宁联合苦参素抗肝纤维化123例临床观察[J]. 中医杂志,2006,47(12):910-914
- [8] 王灵台,王育群,巫善明,等. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎100例临床观察总结[J]. 中医杂志,2003,45(6):421

[收稿日期] 2012-12-20