

当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片 治疗慢性乙型肝炎 60 例

陈 然 彭昭宣 朱晓宁 彭孟云 汪 静*

(西南医科大学附属中医医院肝胆病科, 泸州 646000)

摘要:目的 观察当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。方法 收集2016年1月—2017年1月西南医科大学附属中医医院肝胆病科门诊或住院的慢性乙型肝炎初治患者60例,接受当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片治疗,疗程为24周。分别追踪观察:患者治疗前、治疗2周、4周、8周、12周和24周后血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)的变化及ALT、AST恢复正常时间和HBV DNA转阴时间;患者治疗前及治疗24周后肝硬度测定值(liver stiffness measurement, LSM)变化;安全性指标:三大常规、肾功能等,药物的不良反应。结果 与治疗前相比,患者治疗24周后LSM明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗前相比,患者治疗2周、4周、8周、12周、24周后ALT明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$),ALT恢复正常时间为(76.50±71.25) d;与治疗前相比,患者治疗2周、4周、8周、12周、24周后AST明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$),AST恢复正常时间为(59.50±56.00) d;HBV DNA转阴时间为(50.00±44.75) d;所有患者观察期间未出现特殊不良反应,未出现HBeAg转阴。结论 当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎初治患者疗效显著,可改善患者ALT、AST及LSM。

关键词: 当飞利肝宁片;恩替卡韦分散片;慢性乙型肝炎;中成药疗法;肝胆湿热;黄疸

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2017.23.047

文章编号:1672-2779(2017)-23-0108-03

Dangfei Liganning Tablets Combined with Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B for 60 Cases

CHEN Ran, PENG Zhaoxuan, ZHU Xiaoning, PENG Mengyun, WANG Jing

(Hepatobiliary Department, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University, Sichuan Province, Luzhou 646000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Dangfei Liganning tablets combined with entecavir dispersible tablets in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods** 60 cases of patients with chronic hepatitis B in Department of hepatobiliary outpatient or hospitalization of the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University from January 2016 to January 2017 were selected. 60 cases of newly diagnosed patients received Dangfei Liganning tablets combined with entecavir dispersible tablets treatment for 24 weeks. They were Followed-up as follows: changes in ALT and AST in patients before treatment and treatment for 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks and 24 weeks, and the recovery time of ALT, AST and HBV DNA, changes in Liver stiffness Measurement (LSM) in patients before treatment and treatment for 24 weeks, safety index: routine blood, stool routine, urine routine, renal function, and so on, adverse drug reaction. **Results** Comparing with before treatment, LSM improved significantly after treatment for 24 weeks, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparing with before treatment, patients treated for 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks, 24 weeks later, ALT improved significantly, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The recovery time (day) of ALT was (76.50±71.25). Comparing with before treatment, patients treated for 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks, 24 weeks later, AST improved significantly, and the difference was statistically significant. The recovery time (day) of ALT was (59.50±56.00). The recovery time (day) of HBV DNA was (50.00±44.75). No special adverse reactions occurred during the observation period and no HBeAg negative occurred. **Conclusion** The curative effect of Dangfei Liganning tablets combined with entecavir dispersible tablets in the treatment of chronic hepatitis B is remarkable, and can improve ALT, AST and LSM.

Keywords: Dangfei Liganning tablets; entecavir dispersible tablets; chronic hepatitis B; therapy of Chinese patent drug; hepatocholic hydropsyrexia; jaundice

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由于感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的慢性肝脏炎症,乙型肝炎患者和HBV携带者是本病的主要传染源,HBV可通过多种途径传播,我国主要是家族性传播,其中以母婴垂直传播为主。HBV感染是严重危害人类身体健康及生存质量的疾病,若不积极治疗,可进一步发展导致肝硬化、肝细胞癌,甚至死亡,据估计,全世界约有60亿人,其中20亿人感染过HBV,有3.5亿人患有CHB,由HBV导致的肝衰竭、肝硬化或原发性肝癌的死亡率为100万/年^[1]。CHB发病机制复杂,

目前认为与宿主免疫应答引起的肝细胞损伤有关,但治疗尚无根治药物,只能暂时抑制HBV的活性,控制HBV的复制,而不能彻底清除病毒,对于初治患者,2015年世界卫生组织(WHO)指南^[2]推荐核苷(酸)类似物(NAs)恩替卡韦(ETV)和富马酸替诺福韦二吡啶酯(TDF)为一线用药(A1),2015年亚太肝病研究学会(APASL)指南^[3]仍推荐初治患者选择TDF(A1)、ETV(A1)、阿德福韦酯(ADV)(A2)、替比夫定(LdT)(A2)或拉米夫定(LAM)(A2)治疗,其中ETV和TDF作为一线推荐药物(A1),2017年欧洲肝病学会临床实践指南^[4]推荐ETV、TDF和富马酸替诺福韦艾拉酰胺(TAF)作为一线NAs,目前在我国的恩替卡

*通讯作者 1ywj68@126.com

韦广泛应用于临床。结合中医药在改善肝功能、肝纤维化等方面有其独特的疗效和显著的优势，本研究采用当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片治疗CHB，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集西南医科大学附属中医医院肝胆病科2016年1月—2017年1月门诊或住院的CHB初治患者60例，诊断符合2015年《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[2]。

1.2 纳入标准 ①CHB患者为初治且总胆红素(TBIL)低于34.2 μmol/L；②HBsAg(+)持续超过6个月，HBeAg(+) /HBeAb(+)，HBcAb(+)，若HBeAg(+)，则HBV DNA ≥1×10⁵copies/mL，若HBeAb(+)，则HBV DNA ≥1×10⁴copies/mL，治疗前血清ALT 80~400 IU/L；③中医辨证参照《病毒性肝炎中医辨证标准》^[5]制定，证型：肝胆湿热型。

1.2 排除标准 ①既往使用过NAs、干扰素或免疫调节剂者；②排除合并其他肝病者，如：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，感染HIV病毒等其他传染病者，妊娠或哺乳期妇女。

1.3 脱落标准 ①未完成试验而中途退出者；②未按规定方案治疗，或合并使用其他疗法或药物而无法判定疗效者；③出现不良事件或不良反应者。脱落率应<10%。

1.4 终止标准 ①严重不良事件或不良反应者；②治疗无效者。

1.5 治疗方法 患者口服恩替卡韦分散片(江西青峰药业) 0.5 mg/片，每晚1片，联合当飞利肝宁片(江西心正药业有限公司) 2片/次，3次/d。

1.6 观察指标 (1) 患者治疗前、治疗2周、4周、8周、12周和24周后ALT、AST恢复正常时间和HBV DNA转阴时间及ALT、AST的变化；(2) 患者治疗前及治疗24周后LSM变化；(3) 安全性指标：三大常规、肾功能等，药物的不良反应。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件包进行统计学分析，计数资料以率表示，采用χ²检验；计量资料正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示(偏态分布、分布不明确者用中位数±四分位间距表示)，符合正态分布者，采用t检验，不宜采用t检验者，采用非参数检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例脱落及终止情况 60例患者无脱落、终止病例。

2.2 患者ALT、AST、HBV DNA转阴时间 见表1。

表1 患者ALT、AST、HBV DNA转阴时间
(中位数±四分位间距, d)

组别	ALT	AST	HBV DNA
转阴时间	76.50± 71.25	59.50± 56.00	50.00± 44.75

2.3 治疗前后ALT、AST、LSM比较 患者治疗前、治疗2周、4周、8周、12周和24周后ALT、AST比较及治疗前、治疗24周后LSM比较，见表2。

表2 患者治疗前后ALT、AST、LSM比较
(中位数±四分位间距)

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	LSM(kPa)
治疗前	118.00± 63.75	64.50± 46.50	9.80± 5.68
治疗2 W	98.50± 49.50 ^A	52.50± 26.50 ^A	
治疗4 W	63.50± 44.50 ^A	42.50± 19.50 ^A	
治疗8 W	45.00± 32.75 ^A	23.00± 15.75 ^A	
治疗12 W	34.50± 23.75 ^A	28.00± 12.00 ^A	
治疗24 W	26.00± 14.00 ^A	23.00± 8.75 ^A	6.50± 1.47 ^A

注：与治疗前比较 ^AP<0.05

2.4 患者治疗后HBeAg转阴时间 患者在治疗24周后均未出现HBeAg转阴。

2.5 安全性评价 治疗前后血常规、大便常规、小便常规、肾功能均正常，患者均未出现特殊不良反应。

3 讨论

CHB的发病机制复杂，至今尚未完全阐明，目前认为HBV引起的免疫应答是肝细胞损伤和炎症发生的主要原因，反复炎症刺激是CHB患者病情进展的关键因素。最大限度地长期抑制HBV复制，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，延缓疾病进展和减少并发症的发生是CHB的治疗目标，抗病毒治疗是CHB患者治疗过程中的中心事件，临床中抗病毒治疗药物主要是NAs，目前我国临床上使用的抗病毒药物共5种：LAM、ADV、LdT、ETV和TDF，2015年《慢性乙型肝炎防治指南》中^[2]对初治患者优先推荐ETV、TDF，两者均耐药发生率低并且抗病毒效果显著，目前我国ETV在临床中应用广泛。

根据CHB的发病特点，中医辨证属“肝着”“黄疸”“胁痛”等范畴，其中肝胆湿热证临床常见，湿热毒邪久蕴体内，阻遏中焦，使脾失健运，化热耗气伤阴，久病必虚，则见肝肾阴虚，脾肾阳虚，涉及脏腑肝、脾和肾^[6-7]。当飞利肝宁针对CHB湿热毒邪的病机，能够充分发挥清热解毒、疏肝利胆退黄的功效^[8]。当飞利肝宁主要由水飞蓟、当药组成，药理实验证实当飞利肝宁有保肝，减轻肝细胞损伤，促进肝细胞再生和肝功能恢复等作用^[9]，且对CHB肝纤维化有一定改善作用^[10]。水飞蓟^[11]可清热解毒，疏肝利胆，主治肝胆湿热，水飞蓟中的水飞蓟素可以保护肝细胞膜和降低炎性细胞所致的肝细胞损伤，而其包含的水飞蓟宾也

有较好的抗炎作用^[12]；当药^[11]有清湿热之效，主要用于湿热黄疸，当药化学成分复杂，其包含的獐牙菜苦苷等呋喃萜类与其抗肝脏炎症相关^[13]，研究表明^[14]，獐牙菜苦苷可以明显降低小鼠血清AST、ALT，Saravanan等^[15]研究发现，獐牙菜苦苷可以在动物及细胞水平抑制NF-KBP65、p-IkBa、p-JAK2和p-STAT3蛋白表达，其抗炎作用可能是通过NF-kB/IkBa、JAK2/STAT3信号通路产生的。此次研究结果表明，当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片能减轻肝脏炎症，促进肝功能中ALT、AST恢复，但目前机制尚不清楚，结合文献报道，可能与NF-kB/IkBa、JAK2/STAT3等信号通路相关，此后试验可在分子水平上进一步探明其减轻肝脏炎症的机制。

本研究中引入FibroScan检测患者LSM，FibroScan是一种操作简便、安全、可重复性高的无创检查，能较为准确地识别肝纤维化和肝硬化^[16-17]。有研究表明，当ALT≥400 IU/L时，ALT对LSM的影响较大^[18]，故本次研究中纳入标准选择80~400 IU/L，但临床观察中，我们发现患者ALT<400 IU/L时，ALT对LSM的影响仍较大，随着患者ALT的恢复，患者的LSM也逐渐降至正常范围，对于此类患者LSM的改善是对患者肝脏炎症好转的一种表现；胆红素升高对LSM影响显著^[19]，故本次研究纳入标准选择TBIL<34.2 μmol/L的患者，因纳入研究的患者胆红素升高者人数较少，故未统计胆红素的变化。FibroScan作为一种物理学检测方法，测定时其LSM除受肝脏炎症程度、胆汁淤积影响外，还受其他多种客观因素影响，如肥胖、操作者经验、腹腔积液以及脂肪含量等，所以临床中LSM需与CHB患者的其他检查结果相结合来判读，综合判断患者病情，必要时完善肝脏穿刺活组织检查。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝内大量累积导致肝纤维化的发生，ECM主要来源于激活的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)^[20]，而TGF-β是参与HSC激活的最重要生长因子之一^[21]，有实验显示水飞蓟素具有抑制TGF-β的作用，从而减少HSC的激活，致使ECM生成减少^[22]。另有研究发现，獐牙菜苦苷可以抗四氯化碳诱导的肝纤维化、明显改善肝组织纤维化损伤程度^[23-24]。虽然本研究表明，当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片可改善CHB患者的LSM，但因肝脏炎症对LSM的影响，故此次研究中的LSM不能完全反应当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片对肝纤维化的治疗效果，为更准确地评价当飞利肝宁片联合恩替卡韦分散片对于CHB患者肝纤维化的影响，应在下一步试验中，继

续追踪观察CHB患者肝功能恢复正常后LSM的变化，且此次研究局限于临床观察，为更深层次地了解当飞利肝宁抗纤维化的分子机制，有待于下一步试验的深入研究。

参考文献

- [1] Zhang Q, Xu M, Qu Y, et al. Analysis of the differential expression of circulating microRNAs during the progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4):5647-54.
- [2] 中华医学会肝病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3):389-400.
- [3] 2015 亚太肝病研究会. 世界卫生组织慢性乙型肝炎防治指南速递[J]. 中国全科医学, 2015, 18(21):2598.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(12):370-398.
- [5] 中华中医药学会内科分会. 病毒性肝炎中医辨证标准[A]. 全国第十一届中医肝胆病学术会议论文集[C]. 2004:12-16.
- [6] 黄育华, 徐建良, 李晓东, 等. 慢性乙型肝炎中医病因病机探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(6):371-372.
- [7] 赵磊, 梁茂新. 病毒性肝炎中医辨证标准和诊断探讨[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4):1542-1545.
- [8] 王晓天. 当飞利肝宁胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 43 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(6):368-370.
- [9] 胡万春, 郭宇, 张兰香, 等. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中国医药导刊, 2008, 10(9):1390, 1392.
- [10] 蔡晓明, 李正秋. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 36 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(6):408-409.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [12] 水飞蓟素制剂肝病临床应用专家委员会. 水飞蓟素制剂肝病临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 8(5):517-521.
- [13] 胡若琪, 烧炳宜, 冯毓正, 等. 獐牙菜苦苷对实验大鼠肝病理形态学的影响[J]. 云南中医学院学报, 1991(1):35-38.
- [14] Tian C, Zhang T, Wang L, et al. The hepatoprotective effect and chemical constituents of total iridoids and xanthones extracted from Swertia mussotii Franch[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(1):259-266.
- [15] Saravanan S, Islam V I, Babu N P, et al. Swertiamirin attenuates inflammation mediators via modulating NF-κ B/Ik B and JAK2/STAT3 transcription factors in adjuvant-induced arthritis[J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 56(1):70-86.
- [16] Scott D R, Levy M T. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis[J]. Antivir Ther, 2010, 15(1):1-11.
- [17] Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(11):2589-2600.
- [18] 岳晓粉, 陆伟, 侯伟, 等. 肝脏炎症及胆红素对 FibroScan 诊断慢性乙型肝炎纤维化的影响[J]. 天津医药, 2013, 41(5):426-429, 514.
- [19] Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis[J]. Hepatology, 2008, 48(5):1718-1723.
- [20] Elpek G. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23):7260-76.
- [21] Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis[J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6(1):425-456.
- [22] Muriel P, Moreno MG. Effects of silymarin and vitamins E and C on liver damage induced by prolonged biliary obstruction in the rat[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2004, 94(2):99-104.
- [23] Mihailović V, Mihailović M, Uskoković A, et al. Hepatoprotective effects of Gentiana asclepiadea L. extracts against carbon tetrachloride induced liver injury in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 52(32):83-90.
- [24] Mihailović V, Katanić J, Misić D, et al. Hepatoprotective effects of secoiridoid-rich extracts from Gentiana cruciata L. against carbon tetrachloride induced liver damage in rats[J]. Food Funct, 2014, 5(8):1795-1803.

(本文编辑:李海燕 本文校对:汪静 收稿日期:2017-09-08)