

## •肝病专题

# 索非布韦联合利巴韦林在慢性丙型肝炎中的应用研究

陆忠富

(石柱县人民医院感染科, 重庆 409199)

**摘要:** **目的** 研究索非布韦联合利巴韦林对慢性丙型肝炎患者血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将石柱县人民医院 2018 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 82 例慢性丙型肝炎患者分为对照组 (41 例, 利巴韦林治疗) 与观察组 (41 例, 在对照组的基础上联合索非布韦治疗), 两组患者均治疗 3 个月。比较两组患者治疗前后肝功能指标、病毒载量、肝纤维化指标变化, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后两组患者血清 ALT、AST、丙型肝炎病毒核酸 (HCA-RNA) 载量及血清Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、透明质酸 (HA)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C) 水平均较治疗前显著降低, 且观察组较对照组显著降低 (均  $P < 0.05$ ); 治疗期间两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 索非布韦联合利巴韦林可有效抑制慢性丙型肝炎患者体内丙肝病毒复制, 抑制肝纤维化, 从而改善肝功能, 且不增加不良反应。

**关键词:** 慢性丙型肝炎; 索非布韦; 利巴韦林; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶; 肝纤维化

**中图分类号:** R512.6+3

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2021.16.0003.03

慢性丙型肝炎是一种由丙型肝炎病毒感染引起的病毒性肝炎, 临床治疗主要以抑制病毒为主, 而抗病毒药物主要通过抑制影响丙型肝炎病毒生命周期的重要病毒蛋白, 从而阻断丙型肝炎病毒在不同阶段的肝内复制, 发挥抗病毒疗效。利巴韦林属于一种合成的核苷类药物, 具有广谱强效的抗病毒作用, 可有效抑制病毒的复制, 但存在诸多禁忌证, 患者耐受性较差<sup>[1]</sup>。索非布韦是一种核苷类似物聚合酶抑制剂, 可有效抑制丙肝病毒的复制, 且安全性较高<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨索非布韦联合利巴韦林对慢性丙型肝炎患者血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将石柱县人民医院 2018 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 82 例慢性丙型肝炎患者分为对照组与观察组, 各 41 例。对照组中男、女患者分别为 24、17 例; 年龄 24~65 岁, 平均 (42.64±3.87) 岁。观察组中男、女患者分别为 23、18 例; 年龄 25~65 岁, 平均 (42.70±3.91) 岁。两组患者一般资料经比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 组间具有可比性。纳入标

准: 符合《丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)》<sup>[3]</sup> 中的相关诊断标准者; 血清丙型肝炎病毒核酸 (HCA-RNA) 阳性者; 6 个月内未使用免疫抑制剂、抗病毒药物者; 血红蛋白  $> 100 \text{ g/L}$ 、血小板计数  $> 50 \times 10^9/\text{L}$  者等。排除标准: 艾滋病 (HIV)、乙型肝炎病毒 (HBV)、丁型肝炎病毒 (HDV) 感染者及其他原因引起的慢性肝病者; 器官移植者; 失代偿期肝硬化者; 恶性肿瘤者; 重要脏器病变与精神性疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会审核批准, 患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 对照组患者口服利巴韦林片 [国源国药 (广东) 制药有限公司, 国药准字 H44023708, 规格: 20 mg/片] 治疗, 100 mg/次, 3 次/d。观察组患者在对照组的基础上口服索磷布韦片 (Gilead Sciences Ireland UC, 注册证号 H20170365, 规格: 400 mg/片) 治疗, 400 mg/次, 1 次/d。两组患者均治疗 3 个月。

**1.3 观察指标** ①肝功能与病毒载量。分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 的转速离心 5 min, 取血清, 使用全自动生化分析仪检测血清 ALT、AST 水平, 使用荧光定量 PCR 法检测 HCA-RNA 载

**作者简介:** 陆忠富, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 感染科相关疾病的诊治。

[5] 翁远兰, 刘德维, 蔡华英, 等. 舒肝宁联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎病毒性肝炎疗效及负性情绪, 睡眠质量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2775-2777.

[6] 王利平, 高有方. 恩替卡韦联合胸腺肽  $\alpha 1$  治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. 安徽医药, 2018, 22(5): 944-947.

[7] 李珍杰, 李建生, 张金平, 等. 胸腺肽  $\alpha$  联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床分析 [J]. 中华消化杂志, 2015, 35(2): 127-129.

[8] 石磊, 朱瑞雪, 安小翠, 等. 胸腺法新联合恩替卡韦治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效及对患者血清 HA, Ⅳ-C, LN 和免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(22): 4362-4366.

量水平。②肝纤维化水平。血液采集与血清制备方法同①，使用放射免疫分析法检测血清透明质酸（HA）、Ⅳ型胶原（Ⅳ-C）、Ⅲ型前胶原（PCⅢ）水平。③不良反应。统计两组患者头痛、血小板减少、白细胞减少、乏力的发生情况。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据，计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，采用  $t$  检验；计数资料以 [例 (%)] 表示，采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肝功能与病毒载量** 治疗后两组患者血清 ALT、AST 及 HCA-RNA 载量水平均较治疗前显著降低，且观察组较对照组显著降低，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ），见表 1。

**2.2 肝纤维化指标** 治疗后两组患者血清 PCⅢ、HA、Ⅳ-C 水平均较治疗前显著降低，且观察组较对照组显著降低，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ），见表 2。

**2.3 不良反应** 治疗期间两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	头痛	血小板减少	白细胞减少	乏力	总发生
对照组	41	4(9.76)	1(2.44)	2(4.88)	4(9.76)	11(26.83)
观察组	41	1(2.44)	1(2.44)	2(4.88)	2(4.88)	6(14.63)
$\chi^2$ 值						1.855
$P$ 值						$> 0.05$

## 3 讨论

慢性丙型肝炎大多数情况下是因为急性丙型肝炎治疗不及时或者反复发作而演变，其具有一定的传染性，传播途径包括血液、母婴、性行为及生活密切等。慢性丙型肝炎的临床症状表现并不明显，后期随病情加重可能出现黄

疸、食管静脉曲张破裂出血等情况，因此，及时采取有效治疗非常重要。目前，慢性丙型肝炎治疗的主要目的为清除丙肝病毒，以减轻病毒对机体造成的损伤，进而改善患者生活质量。临床常见疗法有抗病毒治疗与对症支持治疗两种，前者应用更为广泛。利巴韦林属于抗非逆转录病毒药物，其见效快，不会与血浆蛋白作用，同时还可以进入红细胞中，进而更为高效地发挥药物作用，但其治疗周期长，且不良反应大，致使患者生活质量水平下降<sup>[4-5]</sup>。

索非布韦是一种丙型肝炎病毒核苷类似物 NS5B 聚合酶抑制剂，可以对丙型肝炎病毒 RNA 聚合酶上的 NS5B 基因起到抑制作用，使丙肝病毒的 RNA 链无法复制，从而起到杀灭病毒的作用，且不会因为病毒基因型差异而存在作用变化<sup>[6]</sup>。本研究结果显示，治疗后观察组患者血清 ALT、AST、HCA-RNA 水平均较对照组显著降低，且治疗期间两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，提示索非布韦联合利巴韦林可有效抑制慢性丙型肝炎患者病毒发展，且不增加不良反应，从而改善肝功能，促进病情恢复。

慢性丙型肝炎患者出现肝纤维化的原因是由于患者没有及时地清除病毒，导致患者肝脏受损状况日益加剧，随着丙肝病毒对肝脏的破坏，肝细胞不断坏死与修复，久而久之导致肝脏出现纤维化，从而进一步加重肝脏的损伤，而肝纤维化是发展为肝硬化、肝癌的必经之路<sup>[7]</sup>。索非布韦联合利巴韦林的治疗周期更短，且其病毒清除率更高，有利于减少病毒对肝脏的损伤，从而抑制肝纤维化的发展<sup>[8]</sup>。本研究结果显示，治疗后观察组患者血清 PCⅢ、HA、Ⅳ-C 水平均较对照组显著降低，提示索非布韦联合利巴韦林可降低慢性丙型肝炎患者体内丙肝病毒水平，从而抑制肝纤维化症状的发展。

表 1 两组患者肝功能与病毒载量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		HCA-RNA(Ig U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	96.46 ± 9.81	42.63 ± 2.97*	112.03 ± 8.71	36.03 ± 6.13*	6.31 ± 3.11	2.83 ± 0.75*
观察组	41	96.91 ± 10.36	37.91 ± 2.94*	111.82 ± 9.15	27.87 ± 5.05*	6.34 ± 3.02	2.00 ± 0.86*
$t$ 值		0.202	7.232	0.106	6.579	0.044	4.657
$P$ 值		$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$

注：与治疗前比，\* $P < 0.05$ 。ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶；HCA-RNA：丙型肝炎病毒核酸。

表 2 两组患者肝纤维化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PCⅢ (μg/mL)		HA(μg/L)		Ⅳ-C(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	111.33 ± 9.06	59.64 ± 4.94*	306.78 ± 41.48	157.90 ± 2.88*	117.69 ± 18.38	99.36 ± 8.14*
观察组	41	110.61 ± 8.37	48.61 ± 3.22*	309.46 ± 40.28	128.61 ± 1.83*	118.01 ± 19.13	81.14 ± 9.51*
$t$ 值		0.374	11.977	0.297	54.963	0.077	9.320
$P$ 值		$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$

注：与治疗前比，\* $P < 0.05$ 。PCⅢ：Ⅲ型前胶原；HA：透明质酸；Ⅳ-C：Ⅳ型胶原。

•肝病专题

# 复方甘草酸苷联合恩替卡韦治疗 慢性乙型肝炎的临床研究

杨庆余

(南京市高淳人民医院感染科, 江苏 南京 211300)

**摘要:** **目的** 探讨复方甘草酸苷联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者总胆红素(TBil)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及免疫功能的影响。**方法** 按照随机数字表法将2019年1月至12月于南京市高淳人民医院进行治疗的100例慢性乙型肝炎患者分为对照组(50例,恩替卡韦治疗)和研究组(50例,在对照组的基础上给予复方甘草酸苷治疗),两组患者均治疗6个月。对两组患者治疗后临床疗效,治疗前后肝功能和免疫功能进行比较。**结果** 治疗后两组患者临床总有效率分别为94.00%、72.00%,研究组较对照组升高;相较于治疗前,两组患者治疗后TBil、AST、ALT水平及外周静脉血CD8<sup>+</sup>百分比均降低,且研究组低于对照组;而两组患者外周静脉血CD4<sup>+</sup>百分比与CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均升高,且研究组较对照组升高(均 $P<0.05$ )。**结论** 复方甘草酸苷联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者,可有效提高临床疗效,改善其肝功能和免疫功能,促进病情恢复。

**关键词:** 慢性乙型肝炎;复方甘草酸苷;恩替卡韦;肝功能;免疫功能

**中图分类号:** R512.6+2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2021.16.0005.03

慢性乙型肝炎作为感染科常见的肝脏疾病之一,其临床表现为腹胀、恶心、肝区疼痛等,对患者的正常生活造成严重影响。恩替卡韦是抗病毒治疗的主要药物,其能够抑制病毒的复制,减轻肝细胞受损情况,但对于改善肝功能效果不佳<sup>[1]</sup>。复方甘草酸苷中的有效成分甘氨酸可对机体内花生四烯酸代谢酶起到阻碍的作用,同时抑制病毒增殖与炎性介质的产生,调节免疫功能,恢复患者肝功能,在临床上已被广泛用于皮肤病、肝病的治疗<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨复方甘草酸苷联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临

床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将2019年1月至12月于南京市高淳人民医院进行治疗的100例慢性乙型肝炎患者分为对照组(50例)和研究组(50例)。对照组患者中男性30例,女性20例;年龄48~69岁,平均 $(52.24\pm3.77)$ 岁;病程1~6年,平均 $(2.23\pm0.31)$ 年。研究组患者中男性29例,女性21例;年龄47~68岁,平均 $(51.29\pm3.71)$ 岁;病程1~5年,平均

**作者简介:** 杨庆余,大学本科,副主任医师,研究方向:感染科相关疾病的诊治。

综上,索非布韦联合利巴韦林可有效抑制慢性丙型肝炎患者体内丙肝病毒,减轻肝纤维化,从而改善肝功能,且不增加不良反应,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] 朱凤,张琼月,张大志.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 联合利巴韦林为基础的治疗方案在中国慢性丙型肝炎治疗中的临床价值[J].中华肝脏病杂志,2018,26(3):173-174,183.
- [2] 王威,夏辉,李兵,等.索非布韦联合达卡他韦对丙肝肝硬化与慢性丙肝疗效[J].现代消化及介入诊疗,2018,23(1):18-21.
- [3] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,29(5):1-19.

- [4] 冯倩嫦,张春兰,许敏,等.索磷布韦联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效[J].热带医学杂志,2020,20(4):512-515.
- [5] 张耀弟.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 联合利巴韦林治疗丙型肝炎失败和复发患者的临床特征及直接抗病毒药物疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2456-2460.
- [6] 刘立,李俊义,杜映荣,等.索非布韦/达拉他韦加利巴韦林治疗丙型肝炎肝硬化的疗效及安全性[J].肝脏,2018,23(7):587-590.
- [7] 陈安,杨振宇,杜锡林,等.索非布韦对治疗慢性丙肝及缓解肝脏纤维化的临床研究[J].山西医科大学学报,2018,49(4):342-346.
- [8] 周坤,张宁,张帆,等.索非布韦联合利巴韦林治疗2a型丙型肝炎肝硬化代偿期患者临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(3):132-133,143.