

• 消化内科专题

慢性乙型肝炎肝硬化以复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗的效果分析

王彬彬

(丹江口市第一医院感染科, 湖北 十堰 442700)

【摘要】目的 探讨复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化的效果, 为提升该疾病的临床治疗效果、改善患者预后提供依据。**方法** 按照随机数字表法将 2019 年 1 月至 2022 年 6 月丹江口市第一医院收治的慢性乙型肝炎肝硬化患者 75 例, 分为对照组 (38 例, 恩替卡韦治疗) 与观察组 (37 例, 恩替卡韦+复方鳖甲软肝片治疗)。两组患者均连续用药 6 个月, 比较两组患者乙肝病毒 DNA 定量 (HBV-DNA) 和不良反应发生率, 治疗前后肝功能和肝纤维化指标。**结果** 与治疗前比, 治疗 1~6 个月后两组患者 HBV-DNA 水平均逐渐降低, 且不同时间点观察组均更低 ($P<0.05$); 治疗后两组患者层粘连蛋白、透明质酸、人 III 型前胶原及丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶均低于治疗前, 且观察组均低于对照组 ($P<0.05$)。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** 慢性乙型肝炎肝硬化患者在常规西药抗病毒的同时, 联合使用中药复方鳖甲软肝片的效果显著, 患者肝功能得以改善, 并延缓肝纤维化进展, 且安全性良好。

【关键词】 复方鳖甲软肝片; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝功能; 肝纤维化

【中图分类号】 R512

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.03.0013.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.03.005

肝硬化患者易引发多种并发症, 包括肝性脑病、脓毒症、腹水、肝肾综合征、消化道出血、癌变等, 病理阶段容易发展为肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖, 严重者会导致多脏器功能衰竭而死亡。慢性乙型肝炎肝硬化, 在疾病确诊后, 需为患者实施积极的药物治疗, 保护患者肝功能, 避免肝纤维化的快速发展, 进而发展为肝癌^[1-2]。目前临床上以抗病毒为慢性乙型肝炎的主要治疗方式, 但单独采用核苷酸类似物进行抗病毒治疗, 有一定的局限性, 且患者易出现耐药性, 会影响疾病治疗效果。中医学认为需要从肝脾论治慢性乙型肝炎肝硬化, 治疗原则以疏肝理气、益气健脾、活血化瘀等为主, 肝郁为甚侧重于疏肝理气, 邪气盛而正气充足时则侧重于软坚散结, 脾虚为重侧重于益气健脾^[3]。慢性乙型肝炎肝硬化患者多受到湿热之邪内蕴, 导致肝络气滞血瘀、瘀血久留成块, 因此在治疗的过程中, 应用软坚散结、活血化瘀的药物, 可促使气血畅通, 将患者的肝纤维化程度减轻^[4]。复方鳖甲软肝片作为中成药, 以鳖甲、莪术为主, 可发挥软坚散结、益气养血、化瘀解毒的功效, 在多种肝脏疾病治疗中, 均取得不错的效果^[5]。在慢性乙型肝炎肝硬化治疗中, 为患者增加使用复方鳖甲软肝片是否可取得理想的效果, 还需

要开展更多的研究分析, 鉴于此, 设立本研究, 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丹江口市第一医院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月收治的 75 例慢性乙型肝炎肝硬化患者分为两组。对照组 (38 例) 患者年龄 40~76 岁, 平均 (52.60 ± 9.65) 岁; 男、女性分别为 25、13 例; 病程 1~5 年, 平均 (2.05 ± 0.86) 年。观察组 (37 例) 患者年龄 42~75 岁, 平均 (52.15 ± 10.24) 岁; 男、女性分别为 23、14 例; 病程 1~5 年, 平均 (2.10 ± 0.92) 年。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: ①符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[6] 中慢性乙型肝炎肝硬化的诊断标准及《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[7] 中“胁痛”的诊断标准; ②出现乏力、纳差、小便发黄、浮肿、肋肋隐痛等症状表现; ③瘀血阻络、气血亏虚兼热毒未尽证; ④患者可接受复方鳖甲软肝片、恩替卡韦治疗; ⑤研究近 1 周末接受过其他治疗。排除标准: ①合并其他肝脏疾病; ②对本研究用药过敏; ③合并精神障碍。本研究经丹江口市第一医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 对照组患者按照 0.5 mg/次, 1 次/d 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); 观察组患者在对照组的基础上联合复方鳖甲软肝片 (内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司, 国药准字 Z19991011, 规格: 0.51 g/片) 口服治疗, 2.04 g/次, 3 次/d。两组患者均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标 ①乙肝病毒 (HBV) DNA 定量。于治疗后 1、3、6 个月检测两组患者 HBV-DNA 水平。用荧光定量 PCR 法检测乙肝病毒 DNA 定量, 采集患者空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清检测。②肝功能检测。血液采集和血清制备方法同①, 以全自动生化分析仪 [Beckman Coulter, Inc., 国械注进 20172222461, 型号: 700 AU] 检测两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶。③肝纤维化指标。血液采集和血清制备方法同①, 采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清层粘连蛋白、透明质酸、人Ⅲ型前胶原。④不良反应。记录两组患者治疗期间眩晕、疲劳、恶心呕吐、腹部不适等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据, 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验, 多时间点间比较采用重复测量方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 HBV-DNA 比较 两组治疗后 1~6 个月 HBV-DNA 水平较治疗前逐渐降低, 观察组更低, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 1。

表 1 两组患者 HBV-DNA 比较 (IU/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	38	5.32±0.88	5.02±0.82	4.10±0.55 ^{*#}	3.58±0.40 ^{*#▲}
观察组	37	5.60±0.95	4.10±0.65 [*]	3.15±0.49 ^{*#}	2.55±0.38 ^{*#▲}
<i>t</i> 值		1.325	5.392	7.903	11.435
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比, ^{*}*P*<0.05; 与治疗 1 个月比, [#]*P*<0.05; 与治疗 3 个月比, [▲]*P*<0.05。HBV-DNA: 乙肝病毒 DNA 定量。

2.2 两组患者肝功能指标比较 治疗 6 个月后两组患者丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶均低于治疗前, 且观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 2。

2.3 两组患者肝纤维化指标比较 治疗 6 个月后两组患者层粘连蛋白、透明质酸、人Ⅲ型前胶原均低于治疗前, 且观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 观察组患者不良反应总发生率较对照组低, 但差异无统计学意义 (*P*>0.05), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	眩晕	疲劳	恶心呕吐	腹部不适	总发生
对照组	38	1(2.63)	1(2.63)	1(2.63)	1(2.63)	4(10.53)
观察组	37	1(2.70)	1(2.70)	0(0.00)	1(2.70)	3(8.10)
χ^2 值						0.130
<i>P</i> 值						>0.05

3 讨论

恩替卡韦是慢性乙型肝炎肝硬化治疗的一线药物, 临床上将其作为治疗该疾病的常用药物, 该药物作为脱氧鸟

表 2 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	丙氨酸氨基转移酶 (U/L)		总胆红素 (μmol/L)		天冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	153.60±32.46	116.20±28.45 [*]	48.65±10.20	41.88±6.32 [*]	215.30±32.65	137.45±26.30 [*]
观察组	37	155.60±25.25	82.20±20.65 [*]	47.90±8.28	31.60±3.26 [*]	215.20±28.35	85.58±12.35 [*]
<i>t</i> 值		0.297	5.909	0.349	8.817	0.014	10.884
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, ^{*}*P*<0.05。

表 3 两组患者肝纤维化指标比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	层粘连蛋白		透明质酸		人Ⅲ型前胶原	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	83.65±6.80	76.40±5.29 [*]	72.92±7.65	66.20±5.26 [*]	70.20±9.32	65.20±5.25 [*]
观察组	37	82.70±6.35	64.20±4.88 [*]	71.40±6.32	55.50±5.28 [*]	69.65±6.23	61.30±5.90 [*]
<i>t</i> 值		0.625	10.374	0.937	8.791	0.300	3.026
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, ^{*}*P*<0.05。

嘧啶核苷类似物,其通过与HBV逆转录的自然底物去氧鸟粪核苷三磷酸(dGTP)相同的位点进行竞争性结合,对前基因信使RNA负链的逆转录予以抑制,防止HBV-DNA正链的合成,将DNA链的延伸终止,进而抑制病毒复制^[8]。此外,恩替卡韦安全性高,不易产生耐药性,患者对药物的耐受性好,基本可完成整个周期的治疗。临床上在对慢性乙型病毒性肝炎进行治疗时,若单独采用核苷酸类似物进行抗病毒治疗,有一定的局限性,且患者易出现耐药性,容易对疾病治疗效果产生影响。

从中医上讲,慢性乙型病毒性肝炎属“胁痛”“黄疸”“虚劳”等范畴,致病病机为肝病日久,肝阴耗伤,气机郁滞,肝病及脾,导致脾胃运化功能失司,随着病情进展,使得患者机体的肝胆脾胃均受到影响,虚实夹杂。复方鳖甲软肝片中鳖甲具有软坚散结、滋阴潜阳的功效,冬虫夏草有补益肺肾,益精填髓之效;三七、赤芍可通络止痛、活血散瘀;党参、当归、黄芪能健脾补中、活血化瘀、补益气血;连翘、板蓝根能散瘀痛、清热毒,莪术止痛消积、破血逐瘀,紫河车养血益气,诸药合用实现软坚散结、益气养血、化瘀解毒的功效,在驱邪的同时,该药物不会损耗机体的正气,因此,复方鳖甲软肝片是一种治疗慢性肝炎肝纤维化和早期肝硬化的高效药物。

本研究中,慢性乙型肝炎肝硬化患者加用药物复方鳖甲软肝片后HBV-DNA低于对照组,提示慢性乙型肝炎肝硬化患者在临床治疗中,联合复方鳖甲软肝片能更好地降低HBV-DNA,抑制病毒复制。肝纤维化是一个动态的病理进程,伴随着多种细胞因子和细胞外基质的变化。本研究中,治疗后观察组患者丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶及层粘连蛋白、透明质酸、人Ⅲ型前胶原均均低于对照组,提示恩替卡韦与中药鳖甲软肝片联用可以显著改善慢性乙型肝炎肝硬化患者的肝功能,同时减轻患者肝脏纤维化的严重程度。中药鳖甲软肝片具有显著抗肝纤维化作用,减轻肝组织损伤,恩替卡韦对HBV有明显的抑制作用;两药合用,能达到较好的疗效^[9]。现代药理研究显示,黄芪总黄酮能降低促炎因子水平,以减少肝纤维化的发生^[10];三七总皂苷能通过抑制Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3(JAK2/STAT3)通路信号转导,以减少肝星状细胞增殖,逆转肝纤维化,并改善患者的肝功能^[11];冬虫夏草的有效成分冬虫夏草多糖可显著降低胶原Ⅰ、Ⅲ的表达,减少脂质过氧化物水平,抑制胶原沉积,缓解肝纤维化的进程,减轻肝细胞损伤程度^[12]。本研究中,观察组患者的不良反应总发生率低于对照组,但差异无统计学意义,提示慢性乙型肝炎肝硬化患者在常规西药抗病毒的同时,联合使用中药复方鳖甲软肝片安全性良好。复方鳖甲软肝片具有化瘀解毒、破行血气、滋阴减阳的功

效,其药性温和,疗效显著,联合用药,安全性良好^[13]。

综上,慢性乙型肝炎肝硬化患者在常规西药抗病毒的同时,联合使用中药复方鳖甲软肝片的效果显著,患者肝功能得以改善,并延缓肝纤维化进展,安全性良好。但是本研究观察时间较短,且样本量有限,需要进一步增加样本量深入探讨中西医治疗联合治疗的确切效果和具体作用机制。

参考文献

- [1] 王娟,李会师,梁乐,等.慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的影响因素分析及预测模型构建[J].胃肠病学和肝病学杂志,2022,31(7):752-757.
- [2] 付广双,申思华,王茉莉,等.恩替卡韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎及其肝硬化的效果比较[J].中国医药导报,2021,18(35):121-124.
- [3] 彭梦楠,卓永祥,林明,等.基于肝脾相关理论的乙型肝炎肝硬化辨证用药规律数据挖掘[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(3):238-241.
- [4] 刘立,李俊义,刘春云,等.富马酸替诺福韦酯联合肝爽颗粒对乙型肝炎肝硬化门静脉系统血流动力学的影响[J].昆明医科大学学报,2021,42(11):134-139.
- [5] 白月,张辉,王小娟.恩替卡韦分别联合软肝颗粒、复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化代偿期活动期效果研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(4):375-379.
- [6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019版)[J].中华传染病杂志,2019,37(12):711-736.
- [7] 刘成海,危北海,姚树坤.肝硬化中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合消化杂志2011,19(4):277-279.
- [8] LEE S W, CHOI J, KIM S U, et al. Entecavir versus tenofovir in patients with chronic hepatitis B: Enemies or partners in the prevention of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(3): 402-412.
- [9] 田昊,官雪莲,丁坤.恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗HBsAg阳性失代偿期肝硬化患者的疗效分析[J].国际医药卫生导报,2023,29(10):1404-1408.
- [10] 李艳,伊航,蔡轶伦,等.黄芪总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响[J].中成药,2019,41(7):1710-1713.
- [11] 王京凯,王艳春,王振宇.三七总皂苷对肝纤维化小鼠转化生长因子β-1及重组人SMAD家族成员3的调控作用研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(10):1163-1166.
- [12] 胡贤达,周菲,黄雪,等.冬虫夏草中虫草多糖的药理研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(6):224-229.
- [13] 郑晓永,白艳,张娟.复方鳖甲软肝片联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(4):786-790.