

和络舒肝片联合恩替卡韦对活动性代偿期乙肝肝硬化患者的临床疗效

狄书杰， 夏 茜*
(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内科，湖北 武汉 430014)

摘要：目的 观察和络舒肝片联合恩替卡韦对活动性代偿期乙肝肝硬化患者的临床疗效。**方法** 82 例患者随机分为对照组和观察组，每组 41 例，对照组给予恩替卡韦，观察组在对照组基础上加用和络舒肝片，疗程 6 个月。检测临床疗效、HBV DNA 载量、肝脾影像学指标（脾厚度、Dsv、Dpv）、肝纤维化指标（HA、IV-C、PC-Ⅲ、LN）、肝功能指标（ALB、ALT、AST、TBIL）、中医证候评分变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗后，2 组 HBV DNA 载量、肝脾影像学指标、肝纤维化指标、肝功能指标、ALT、AST、TBIL、中医证候评分降低（ $P<0.05$ ），ALB 升高（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ）。**结论** 和络舒肝片联合恩替卡韦可减缓活动性代偿期乙肝肝硬化患者肝脏纤维化速度，改善肝功能，抑制 HBV DNA 病毒复制。
关键词：和络舒肝片；恩替卡韦；活动性代偿期乙肝肝硬化
中图分类号：R287 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2020)06-1486-04
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.06.017

Clinical effects of Heluo Shugan Tablets combined with entecavir on patients with hepatitis B virus-related active compensated liver cirrhosis

DI Shu-jie, XIA Qian*
(Department of Gastroenterology, The Central Hospital of Wuhan Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the clinical effects of Heluo Shugan Tablets combined with entecavir on patients with hepatitis B virus-related active compensated liver cirrhosis. **METHODS** Eighty-two patients were randomly assigned into control group (41 cases) for 6-month administration of entecavir, and observation group (41 cases) for 6-month administration of both Heluo Shugan Tablets and entecavir. The changes in clinical efficacy, HBV DNA loading, liver and spleen imaging indices (spleen thickness, Dsv, Dpv), liver fibrosis indices (HA, IV-C, PC-Ⅲ, LN), liver function indices (ALB, ALT, AST, TBIL) and TCM symptom scores were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate than the control group ($P<0.05$). After the treatment, the two groups displayed decreased HBV DNA loading, liver and spleen imaging indices, liver fibrosis indices, ALT, AST, TBIL and TCM symptom scores ($P<0.05$) and increased ALB ($P<0.05$), especially for the observation group ($P<0.05$). **CONCLUSION** For the patients with hepatitis B virus-related active compensated liver cirrhosis, Heluo Shugan Tablets combined with entecavir can slow down the speed of liver fibrosis, improve liver functions and inhibit the virus copy of HBV DNA.
KEY WORDS: Heluo Shugan Tablets; entecavir; hepatitis B virus-related active compensated liver cirrhosis

乙肝肝硬化是临床发病率最高的肝胆系统疾病之一，主要是由于乙肝病毒感染所致肝细胞广泛变性及坏死，并进一步引起结缔组织增生、残存肝细

胞结节性再生、纤维隔形成、肝小叶结构破坏等病理变化，若不及时治疗则可导致上消化道大量出血等并发症，严重威胁患者生命健康^[1-2]。活动性代

收稿日期：2019-06-19
作者简介：狄书杰（1982—），女，护师，从事消化方面研究。Tel：13971696917
* 通信作者：夏 茜（1982—），女，主管护师，从事消化方面研究。Tel：13971208835

偿期是乙肝肝硬化的主要发病阶段，是指在临床上无明显症状，或仅伴有非特异性症状，而且肝功能检查正常或轻度异常，但在肝脏组织学上已出现明显的病理变化^[3]。目前，对活动性代偿期乙肝肝硬化的治疗方法仍未形成标准化方案，但多数学者认为控制病毒复制是关键，在控制病情发展、防止出现并发症等方面均具有重要的意义^[4]。

尽管抗病毒治疗对乙肝病毒复制水平具有较强的抑制作用，但并不能明显逆转肝硬化进程，并且在改善纤维化程度、提高患者生活质量等方面也不理想^[5]。多项研究表明，中医药可从乙肝肝硬化的多个发病阶段上实施干预，对改善患者肝功能、缓解纤维化病变具有重要作用^[5]，故本研究观察和络舒肝片联合恩替卡韦对活动性代偿期乙肝肝硬化患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017年1月至2018年6月收治于华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院的82例活动性代偿期乙肝肝硬化患者，随机数字表分为对照组和观察组，每组41例。对照组男性33例，女性23例；年龄36~69岁，平均年龄 (66.48 ± 6.74) 岁；乙肝病程2~12年，平均病程 (8.89 ± 0.93) 年；平均总胆红素(TBIL)水平 (61.47 ± 6.27) $\mu\text{mol/L}$ ；平均丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平 (100.28 ± 9.54) U/L；平均白蛋白(ALB)水平 (32.47 ± 3.36) g/L；平均Child-Pugh评分 (9.28 ± 1.18) 分。观察组男性31例，女性25例；年龄34~68岁，平均年龄 (65.83 ± 6.67) 岁；乙肝病程2~11年，平均病程 (8.67 ± 0.90) 年；平均TBIL水平 (62.51 ± 6.15) $\mu\text{mol/L}$ ；平均ALT水平 (99.14 ± 9.04) U/L；平均ALB水平 (31.93 ± 3.21) g/L；平均Child-Pugh评分 (9.18 ± 1.11) 分。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准

(1) 根据《慢性乙型肝炎诊断标准》^[6]，结合影像学及血液学检查结果，诊断为活动性代偿期乙肝肝硬化；(2) 乙型肝炎病毒(HBV)基因检测显示e抗原为阳性，HBV DNA水平 $>1 \times 10^4$ 拷贝/mL；(3) 经医院伦理委员会批准，患者及其直系亲属签署知情同意书。

1.2.2 排除标准

(1) 由于酒精性肝损伤、丙型肝炎、自身免疫性肝炎、血吸虫性肝炎、药物性肝损伤等其他原因所引起的肝硬化；(2) 合并晚

期癌症、严重心脑血管疾病、严重精神疾病；(3) 妊娠或哺乳期妇女；(4) 合并肝肺综合征、严重感染、自发性腹膜炎、上消化道出血、大量腹水、肝性脑病、肝肾综合征；(5) 参与本研究前半年内，接受过其他治疗。

1.3 给药

对照组给予恩替卡韦(江苏正大天晴药业有限公司，国药准字H20100019，批号2016110935、2017060272、2018101295，0.5 mg/片)口服，每次1片，每天1次；观察组在对照组基础上加用和络舒肝片(山东绿因药业有限公司，国药准字Z20043267，批号2016081297、2017030129、2018091495，0.42 g/片)口服，每次5片，每天3次，于饭后用温开水送服。2组疗程均为6个月。

1.4 疗效评价

参考文献[6]报道。(1) 显效，症状消失，肝功能复常，HBV DNA、HBeAg阴转，上述指标均稳定6个月以上；(2) 有效，症状明显减轻或消失，肝功能检查恢复正常或较治疗前异常值下降50%以上，HBV DNA下降 $\geq 2\log_{10}$ ，HBeAg、HBsAg有1项阴转，上述指标均稳定3个月以上；(3) 无效，未达到上述标准。总有效率= $[(\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数}] \times 100\%$ 。

1.5 指标检测

1.5.1 HBV DNA载量

治疗前后采集患者空腹静脉血各5 mL，聚合酶链式反应(PCR法)检测HBV DNA载量。

1.5.2 肝脾影像学指标

治疗前后通过GF-098型彩色多普勒超声仪(美国安得泊生物科技公司，探头频率315 Hz)进行检测，包括脾厚度、脾静脉内径(Dsv)、门静脉内径(Dpv)。

1.5.3 肝纤维化指标

治疗前后采集患者空腹静脉血各5 mL，化学发光法进行检测，包括透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、层粘蛋白(LN)。

1.5.4 肝功能指标

治疗前后采集患者空腹静脉血各5 mL，全自动血液分析仪进行检测，包括白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBIL)。

1.5.5 中医证候评分

治疗前后进行观察，包括体力减退、腹胀、乏力、黄疸、肝掌，严重计为3分，中度计为2分，轻度计为1分，无计为0分。

1.6 统计学分析

通过SPSS 19.0软件进行处理，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料采用卡方检验，率的比较采用Riddit分析，以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/[例(%)]
观察组	18	19	4	37(90.2)*
对照组	12	16	13	28(68.3)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 HBV DNA 载量 治疗后, 2 组 HBV DNA 载量降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 2 组 HBV DNA 载量比较 ($\bar{x}\pm s, n=41$)

Tab. 2 Comparison of HBV DNA loadings between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=41$)

组别	时间	HBV DNA/(IU·mL ⁻¹)
观察组	治疗前	(5.64±0.62)×10 ⁵
	治疗后	(4.24±0.43)×10 ³ ##
对照组	治疗前	(5.68±0.54)×10 ⁵
	治疗后	(5.07±0.47)×10 ² #

注:与同组治疗前比较,## $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

表 4 2 组肝纤维化指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=41$)

Tab. 4 Comparison of liver fibrosis indices between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=41$)

组别	时间	HA/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)	PC-III/(μg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)
观察组	治疗前	374.84±37.82	374.78±36.99	432.84±43.84	325.84±32.73
	治疗后	59.67±5.95##	75.62±7.52##	92.45±9.62##	119.57±11.46##
对照组	治疗前	363.94±38.94	379.83±37.96	435.42±43.85	327.94±33.13
	治疗后	184.68±18.73#	146.84±14.64#	173.74±17.83#	194.69±19.34#

注:与同组治疗前比较,## $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

表 5 2 组肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=41$)

Tab. 5 Comparison of liver function indices between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=41$)

组别	时间	ALB/(g·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)
观察组	治疗前	26.74±2.67	185.84±18.94	263.85±26.79	42.57±4.83
	治疗后	41.18±4.15##	47.94±4.78##	56.79±5.67##	19.04±1.99##
对照组	治疗前	25.99±2.29	188.92±18.32	272.48±26.19	41.72±4.73
	治疗后	35.68±3.53#	88.94±9.01#	88.94±8.36#	27.94±2.82#

注:与同组治疗前比较,## $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

表 6 2 组中医证候评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=41$)

Tab. 6 Comparison of TCM symptom scores between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=41$)

组别	时间	体力减退/分	腹胀/分	乏力/分	黄疸/分	肝掌/分
观察组	治疗前	2.76±0.37	2.56±0.38	2.56±0.40	2.23±0.42	2.11±0.35
	治疗后	1.01±0.17##	0.51±0.06##	0.56±0.18##	0.45±0.17##	0.78±0.09##
对照组	治疗前	2.68±0.34	2.45±0.41	2.78±0.41	2.24±0.46	2.21±0.36
	治疗后	1.64±0.62#	0.98±0.11#	1.35±0.26#	1.34±0.28#	1.61±0.36#

注:与同组治疗前比较,## $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是一种普遍进行性慢性疾病,肝弥

2.3 肝脾影像学指标 治疗后, 2 组脾厚度、Dsv、Dpv 降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 2 组肝脾影像学指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=41$)

Tab. 3 Comparison of liver and spleen imaging indices between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=41$)

组别	时间	脾厚度/mm	Dsv/mm	Dpv/mm
观察组	治疗前	44.72±4.46	11.69±1.23	15.84±1.52
	治疗后	37.63±3.41##	8.73±0.88##	11.67±1.12##
对照组	治疗前	46.71±4.67	11.57±1.22	15.72±1.63
	治疗后	41.47±4.41#	9.83±0.98#	13.25±1.31#

注:与同组治疗前比较,## $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

2.4 肝纤维化指标 治疗后, 2 组 HA、IV-C、PC-III、LN 水平降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 肝功能指标 治疗后, 2 组 ALT、AST、TBIL 水平降低 ($P<0.05$), ALB 水平升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 5。

2.6 中医证候评分 治疗后, 2 组中医证候各评分降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 6。

漫性纤维化、假小叶、再生结节是其主要组织学特征。肝纤维化是由于各种损肝因素所致肝脏内纤维

结缔组织异常增生的病理过程，是各种慢性肝病发展为肝硬化必经的阶段^[7-8]。活动性代偿期乙肝肝硬化是乙肝肝硬化疾病中最常见的一种，若治疗不当易引起失代偿期肝硬化，并进一步导致原发性肝癌等严重后果，威胁患者生命健康^[9-10]。

长期临床实践证实，中医治疗活动性代偿期乙肝肝硬化等肝脏疾病具有较好的效果，在改善患者肝脏功能，缓解患者临床症状等方面均具有显著作用^[11]。和络疏肝胶囊是防治肝纤维化的常用中成药，全方共奏清化湿热、疏肝理气、活血化瘀等功效，临床常用于治疗慢性肝炎、肝硬化等肝脏疾病^[12]。

恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物，可通过与乙肝病毒多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争，降低乙肝病毒对上述底物的利用，从而有效抑制乙肝病毒多聚酶活性，临床常用于治疗病毒复制活跃的慢性成人乙型肝炎^[13-14]。本研究发现，和络疏肝片联合恩替卡韦总有效率显著高于单用恩替卡韦，而 HBV DNA 载量明显更低，提示该制剂可有效提高临床疗效，抑制 HBV 病毒复制；Dpv、脾厚度、Dsv 及肝纤维化指标（HA、IV-C、PC-Ⅲ、LN）显著更低，提示联合用药可使门静脉内径、脾静脉内径缩小，脾脏回缩，同时提高 Child-Pugh 评分，体现了该制剂多途径、多层次、多靶点的综合药理作用^[15]；ALB 水平升高，ALT、AST、TBIL 水平及体力减退、腹胀、乏力、黄疸、肝掌评分显著更低，表明联合用药可明显改善肝脏纤维化、肝功能指标及患者肝脏功能，减缓了肝硬化发展速度。

综上所述，和络舒肝片联合恩替卡韦治疗活动性代偿期乙肝肝硬化疗效确切，可有效减轻患者肝脏炎性及纤维化程度，改善肝脏功能，促进乙型肝炎病毒 DNA 量下降，延缓肝硬化病情发展，提高生存率。

参考文献：

[1] 卢放根，王春兰. 肝硬化失代偿期并发症的主要诱发因素

及预防[J]. 长治医学院学报, 2013, 27(3): 234-237.

[2] 中国中西医结合学会传染病专业委员会, 中国中西医结合学会肝病专业委员会, 中华中医药学会肝胆病分会. HBV 相关慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗推荐意见[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 193-198.

[3] 王贵强, 王福生, 成 军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版) [J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(6): 401-424.

[4] 袁 刚, 胡爱荣, 胡耀仁, 等. 恩替卡韦和阿德福韦酯治疗代偿期乙肝肝硬化临床疗效及远期预后[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(2): 170-174.

[5] 窦永青, 郝彦琴, 李 红, 等. 恩替卡韦分散片与安络化纤丸联合治疗对乙肝肝硬化预后的影响[J]. 临床医药实践, 2017, 26(12): 885-888.

[6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 384-386.

[7] 曾民德. 肝纤维化治疗对策[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(2): 68-69.

[8] 鄢冬梅, 付 巍, 于 杰, 等. 恩替卡韦治疗失代偿期乙肝肝硬化临床疗效分析[J]. 当代医学, 2019, 25(5): 42-44.

[9] Wang L C, Chen E Q, Zhu X F, *et al.* Factors predicting the efficacy of adefovir dipivoxil on treatment-naïve chronic hepatitis B patients at 48 weeks[J]. *Gut Liver*, 2011, 5(4): 478-485.

[10] 苏洪佳, 陈国忠, 彭振西, 等. 健脾散精汤治疗脾虚水停证肝硬化腹水临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2639-2642.

[11] 李 坚, 张志勇, 魏恒明, 等. 完全腹腔镜下乙肝肝硬化门脉高压性巨脾切除术的临床研究[J]. 腹腔镜外科杂志, 2018, 23(8): 561-564.

[12] 王 元, 钟 森, 陈 婧. 和络舒肝胶囊治疗乙型肝炎肝纤维化疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(8): 962-971.

[13] 徐 丽, 吴晓燕, 闫慧梅, 等. 阿德福韦酯联合和络舒肝片对核苷类似物初治慢性乙型肝炎患者肝纤维化治疗的效果评价[J]. 吉林大学学报(医学版), 2011, 37(3): 516.

[14] 杨莎莎, 周 利. 恩替卡韦联合百令胶囊治疗慢性乙型肝炎患者疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 204-207.

[15] 章美元, 韩 真. 拉米夫定、阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗乙肝后肝硬化失代偿期的 2 年疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(2): 166-168.