

甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化的疗效

刘翔¹, 李君², 许芳¹, 张婷¹

(马鞍山市人民医院, 1. 药事科; 2. 感染性疾病科, 安徽 马鞍山 243000)

【摘要】目的: 探讨甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化的疗效。**方法:** 选取93例CHB肝纤维化患者为研究对象, 根据治疗方案不同分为联合组($n=46$)和对照组($n=47$)。对照组患者予以恩替卡韦治疗(0.5 mg/次, 1次/d, 连用12个月); 联合组患者在对照组治疗基础上加服甘草酸二胺肠溶胶囊(150 mg/次, 3次/d, 连用3个月)。比较两组患者疗效及治疗后肝功能指标[门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)]、HBV-DNA、肝脏硬度值(LSM)、AST/血小板比率指数(ARPI)、4因子结合的纤维化指数(FIB-4)、肝纤四项和血清炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平及不良反应发生情况。**结果:** 联合组患者总有效率高于对照组(89.13% vs. 74.47%, $P<0.05$)。治疗后, 联合组患者ALT、ALP、AST、HBV-DNA和LSM、ARPI、FIB-4、IL-6、hs-CRP水平均低于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 对于CHB肝纤维化患者, 甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦治疗能够更有效地缓解炎症, 改善肝纤维化, 延缓病情进展, 且安全性好, 值得临床推广。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 恩替卡韦; 甘草酸二胺肠溶胶囊; 炎症反应

【中图分类号】 R575.2 **【文献标志码】** A

Efficacy of diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules combined with entecavir in the treatment of CHB liver fibrosis

LIU Xiang¹, LI Jun², XU Fang¹, ZHANG Ting¹

(1. Department of Pharmaceutical Division; 2. Department of Infectious Diseases, Ma'anshan People's Hospital, Ma'anshan 243000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) liver fibrosis. **Methods:** A total of 93 patients with CHB liver fibrosis were divided into control group ($n=46$) and combined group ($n=47$) according to different methods. The control group was treated with entecavir (0.5 mg/time, 1 time/d, for 12 months), and the combined group was treated with diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules (150 mg/time, 3 times/d, for 3 months) on the basis of the control group. The curative effect, liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT)], HBV-DNA, liver stiffness value (LSM), AST/platelet ratio index (ARPI), 4 factor binding fibrosis index (FIB-4), liver fibrosis four items, serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)] and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the combined group was 89.13%, which was higher than 74.47% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of ALT, ALP, AST, HBV-DNA, LSM, ARPI, FIB-4, IL-6, and hs-CRP in the combined group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups of ($P>0.05$). **Conclusion:** For patients with CHB liver fibrosis, diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules combined with entecavir can more effectively alleviate inflammation, improve liver fibrosis, delay the progress of the disease, and have good safety, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Entecavir; Diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules; Inflammatory response

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致的

传染性疾病。据统计, 每年因HBV感染而死亡的人数达到约88万, 且逐年增多, 成为全球重要的公共

卫生问题^[1]。肝纤维化是 CHB 病情进展的病理基础,其首要治疗措施在于控制 HBV 复制、抑制肝脏炎症^[2]。恩替卡韦作为新一代的核苷类药物,是目前临床治疗 CHB 肝纤维化的一线药物,但长期应用会引起胃肠道反应,且由于肝纤维化形成机制复杂,单一靶点用药疗效有限^[3]。甘草酸二胺肠溶胶囊是一种由中药甘草提取而来的制剂,具有抗病毒和抗炎保肝等多重药理作用^[4]。已有研究^[5]证实,甘草酸二胺肠溶胶囊能够改善 CHB 患者肝功能,但目前关于其联合恩替卡韦对 CHB 肝纤维化疗效的报道尚少。本研究旨在探讨甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 11 月至 2022 年 6 月马鞍山市人民医院收治的 93 例 CHB 肝纤维化患者为研究对象,根据治疗方案不同分为联合组($n=46$)与对照组($n=47$)。本研究获院伦理委员会审核批准,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)诊断为 CHB,参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》诊断标准^[2];(2)符合肝纤维化诊断标准^[6];(3)年龄 18~70 岁;(4)精神、智力正常;(5)近 6 个月内未进行任何相关治疗。排除标准:(1)其他病因所致的病毒性肝炎;(2)合并其他类型的肝纤维化;(3)合并严重心肺肾功能障碍者;(4)伴严重感染者;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)合并严重精神异常者;(7)合并严重血液系统疾病者;(8)失访者。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, \text{例}]$

组别	男/女	年龄(岁)	CHB 病程(年)	S1/S2 肝纤维化(例)	肝硬度值(m/s)
对照组($n=47$)	27/20	44.56±9.41	9.37±2.36	19/28	8.39±1.42
联合组($n=46$)	29/17	43.76±8.78	9.54±2.49	20/26	8.42±1.36
t/χ^2 值	0.304	0.424	0.338	0.089	0.104
P 值	0.581	0.673	0.736	0.765	0.917

1.2 方法

对照组予以恩替卡韦(齐鲁制药有限公司)口服,0.5 mg/次,1 次/d,连续服用 12 个月;丙氨酸氨基转移酶(ALT)超过两倍正常值上限者予以谷胱甘肽片(重庆药友制药有限责任公司)口服,0.4 g/次,3 次/d,连续服用 1 个月。联合组患者在对照组基础上予以甘草酸二胺肠溶胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司)服用,150 mg/次,3 次/d,连续服用 3 个月。

1.3 观察指标

(1)疗效^[7]:临床症状得到明显缓解,肝功能基本恢复为显效;临床症状得到好转,肝功能指标异常减少 50% 为有效;未达到以上标准为无效。总有效率=显效率+有效率。(2)肝功能指标:治疗前和治疗后采用自动生化分析仪(日立 7020 型)检测 ALT、碱性磷酸酶(ALP)和门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。(3)HBV-DNA 及肝脏硬度值(LSM):治疗前和治疗后,HBV-DNA 采用聚合酶链式反应(PCR)测定,检测下限为 1 000 U/mL;LSM 采用超声诊断仪,利用 Fibrotouch 瞬时弹性成像技术测定。(4)肝纤维化指标:治疗前和治疗后采用化学发光法测定,包括 AST/血小板比率指数(ARPI)、4 因子结合的纤维化指数(FIB-4)和血清肝纤 4 项[透明质酸(HA)、III 型前胶原氨基末端肽(PIIP)、层粘连蛋白(LN)和 IV 型胶原(CIV)],其中 ARPI=AST(U/L)/血小板计数($\times 10^9/L$),FIB-4=(年龄 \times AST(U/L))/血小板计数($\times 10^9/L$) \times ALT(U/L)1/2。(5)炎症因子水平:治疗前和治疗后酶联免疫吸附法白细胞介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。(6)不良反应发生情况:胃肠道不适等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

联合组患者治疗的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=47$)	13(27.66)	22(46.81)	12(25.53)	35(74.47)
联合组($n=46$)	21(45.65)	21(45.65)	4(8.70)	42(89.13)
χ^2 值				4.626
P 值				0.031

2.2 两组患者肝功能指标比较

治疗前,两组患者 ALT、AST 和 ALP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 ALT、AST 和 ALP 水平均降低($P<0.05$),且联合组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表3 两组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	ALT	AST	ALP
对照组($n=47$)			
治疗前	89.54 ± 9.36	87.31 ± 8.64	105.62 ± 10.36
治疗后	47.23 ± 6.12*	50.23 ± 6.13*	70.23 ± 9.41*
联合组($n=46$)			
治疗前	91.29 ± 10.25	88.51 ± 9.23	107.12 ± 12.31
治疗后	54.91 ± 6.75*	44.78 ± 5.45*	61.41 ± 7.89*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	5.751	4.528	4.893
$P_{\text{治疗后}}$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比。

2.3 两组患者 HBV-DNA 和 LSM 水平比较

治疗前,两组患者 HBV-DNA 和 LSM 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 HBV-DNA 和 LSM 水平均降低($P < 0.05$),且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者 HBV-DNA 和 LSM 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HBV-DNA (copy/mL)	LSM (m/s)
对照组($n=47$)		
治疗前	5.49 ± 0.93	8.39 ± 1.42
治疗后	1.63 ± 0.51*	7.84 ± 1.01*
联合组($n=46$)		
治疗前	5.54 ± 0.87	8.42 ± 1.36
治疗后	1.36 ± 0.41*	7.26 ± 1.25*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	2.810	2.464
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.006	0.016

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比。

2.4 两组患者肝纤维化指标比较

治疗前,两组患者 APRI、FIB-4 及肝纤4项水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 APRI、FIB-4 及肝纤4项水平均降低($P < 0.05$),且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	APRI	FIB-4	HA ($\mu\text{g/L}$)	LN ($\mu\text{g/L}$)	PCIII ($\mu\text{g/L}$)	IV-C (g/L)
对照组($n=47$)						
治疗前	1.53 ± 0.48	2.11 ± 0.52	118.54 ± 25.76	97.25 ± 19.17	28.36 ± 6.45	114.58 ± 19.36
治疗后	1.14 ± 0.39*	1.82 ± 0.45*	99.75 ± 16.41*	90.41 ± 10.36*	23.45 ± 5.23*	93.78 ± 14.65*
联合组($n=46$)						
治疗前	1.56 ± 0.52	2.13 ± 0.58	120.16 ± 23.45	99.12 ± 17.24	29.12 ± 4.36	116.79 ± 18.24
治疗后	0.89 ± 0.26*	1.61 ± 0.37*	84.78 ± 15.13*	84.78 ± 9.42*	17.16 ± 4.51*	80.64 ± 10.36*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	3.629	2.455	4.571	2.740	6.205	4.984
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.001	0.016	<0.001	0.007	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比。

2.5 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6、hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 IL-6、hs-CRP 水平均降低($P < 0.05$),且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表6。

表6 两组患者炎症因子水平比较比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照组($n=47$)		
治疗前	14.76 ± 2.23	9.42 ± 2.31
治疗后	12.87 ± 2.68*	7.23 ± 1.39*
联合组($n=46$)		
治疗前	14.89 ± 2.34	9.51 ± 2.14
治疗后	10.23 ± 2.41*	6.26 ± 1.08*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	4.992	3.752
$P_{\text{治疗后}}$ 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组患者出现胃肠道不适4例(8.51%),联合组出现胃肠道不适6例(13.04%),

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

肝纤维化作为 CHB 病情进展的重要病理改变,可诱发肝硬化甚至肝癌的发生,故积极抗病毒和抗纤维化干预是抑制 CHB 进展的关键^[8]。恩替卡韦作为新型的核苷类似物,能够有效抑制 HBV 多聚酶的启动,发挥抗病毒作用,促进肝纤维化修复,但由于肝纤维化机制复杂,单一药物治疗对肝纤维化的改善有限^[9]。

本研究结果显示,联合组患者治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$),且联合组患者治疗后 HBV-DNA、LSM、ALT、AST 和 ALP 水平低于对照组($P < 0.05$),表明甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦治疗 CHB 能够提高疗效,更有效控制 HBV 复制,降低 LSM,保护肝功能。甘草酸二胺肠溶胶囊是一种甘草酸制剂,其中甘草酸为中药甘草的主要成分,具有抗病毒、调节免疫和抗炎保肝等多种药理作用。研究^[10]证实,甘草酸苷具有强力的病毒抑制作用,能

够在病毒复制早期对病毒的吸附产生抑制作用,控制病毒的复制。甘草酸二胺肠溶胶囊能够通过上调 γ 干扰素 mRNA 的表达以及抑制肿瘤坏死因子 α mRNA 的表达,进而通过调节免疫和减轻炎症诱导等而产生抗病毒作用^[11];此外,甘草酸二胺肠溶胶囊还能够减轻 HBV 对干细胞的破坏,发挥抗纤维化作用^[12]。因此,甘草酸二胺肠溶胶囊的使用能够有效抑制病毒复制,发挥 CHB 治疗作用。研究^[13]显示,甘草酸二胺肠溶胶囊治疗 CHB 有确切疗效,能够抑制机体炎症反应,增强免疫功能,支持了本研究结果。

肝活检目前仍是肝纤维化评估的金标准,但属于有创操作,不宜作为肝纤维化进展的动态评估手段。近年已开发出几种肝纤维化非侵入性无创评估模型,如 APRI、FIB-4 等。研究^[14]表明,APRI、FIB-4 联合血清肝纤 4 项能够提高肝纤维化评估的准确度。本研究结果显示,治疗后,联合组 APRI 和 FIB-4 水平和肝纤 4 项水平低于对照组($P < 0.05$),表明甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦可更有效地改善患者肝纤维化,抑制肝纤维化的进展。

CHB 肝组织病理改变主要为肝脏慢性炎症和肝纤维化。肝脏慢性炎症是肝纤维化的始动因素,能够诱发、加重肝纤维化,而肝纤维化的形成又可通过肝内微环境而促进肝脏慢性炎症加重^[15]。因此缓解肝脏炎症是抑制 CHB 进展的关键。IL-6 是一种促炎因子,能够诱导中性粒细胞活化,在肝脏炎症反应过程中有着重要介导作用^[16]。hs-CRP 是典型的炎症因子,研究显示^[17],血清 hs-CRP 水平与肝炎症活动度、肝纤维化程度密切相关,可作为 CHB 病情评估的有效手段。本研究结果显示,治疗后,联合组血清 IL-6、hs-CRP 水平低于对照组($P < 0.05$),表明甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦能够有效降低 CHB 患者血清炎症因子,缓解炎症反应。甘草酸的药理作用之一即为抗炎,能够通过花生四烯酸的代谢产生抑制作用,减少细胞色素 C 的释放,使前列腺素、白三烯的表达减少,从而发挥抗炎作用^[18]。因此,甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦能够增强抗炎作用。本研究还显示,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明联合用药并不会增加不良反应。

综上,甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化疗效显著,能够有效减轻炎症,改善肝纤维化,保护肝功能。

参考文献

- [1] Graber-Stiehl I. The silent epidemic killing more people than HIV, malaria or TB[J]. Nature, 2018, 564(7734): 24-26.
- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会,尤红,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 10001-10022.
- [3] Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: a review[J]. The Journal of American Medical Association, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [4] 席加喜,向淑麟,张华君,等.阿比多尔联合甘草酸二胺肠溶胶囊治疗新冠肺炎的临床观察[J].中国医院药学杂志, 2020, 40(12): 1287-1290.
- [5] 杨婷,李慧,徐佳,等.益生菌联合甘草酸二胺肠溶胶囊治疗 CHB 肝纤维化的效果及对肝生化、炎症反应、肝纤维化指标的影响[J].中西医结合肝病杂志, 2022, 32(9): 815-819.
- [6] 徐列明,刘平.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J].现代医药卫生, 2019, 30(15): 2424.
- [7] 唐龙,邓永琼,王鸿,等.无创肝纤维化模型对慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J].中国全科医学, 2020, 23(27): 3408-3415.
- [8] 徐诗雨,郭惠婕,刘揭,等.肝纤维化治疗靶标研究进展[J].医学综述, 2020, 26(10): 1930-1934.
- [9] 吴立兵,申力军,楚金东,等.肝纤维化诊断及治疗研究进展[J].中国实用医药, 2019, 14(10): 189-191.
- [10] 袁媛,陈洁,邓兰,等.复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者 IL-17、IL-6、TGF- β 、MMP-2 表达的影响[J].检验医学与临床, 2020, 17(6): 751-754, 757.
- [11] 付新亮,范迪,刘乙兴,等.甘草酸二胺抗流感病毒的作用机制[J].中国兽医学报, 2020, 40(2): 330-335.
- [12] 何剑,阳学风.甘草酸二胺肠溶胶囊联合硫普罗宁肠溶片治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2019, 35(9): 833-835.
- [13] 高慧,惠桃.补肝肾膏方穴位贴敷联合甘草酸二胺肠溶胶囊治疗乙型肝炎肝纤维化临床研究[J].陕西中医, 2018, 39(12): 1719-1721.
- [14] 吴方雄,闫蓉,高保华,等. RPR FIB-4 APRI 及 AAR 对 107 例慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断准确性比较[J].中国实用内科杂志, 2019, 39(3): 249-253.
- [15] Long T, Liu Z, Shang J, et al. Polygonatum sibiricum polysaccharides play anti-cancer effect through TLR4-MAPK/NF- κ B signaling pathways[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 111: 813-821.
- [16] Zhang F, Yao S, Yuan J, et al. Elevated IL-6 receptor expression on CD4+ T cells contributes to the increased Th17 responses in patients with chronic hepatitis B[J]. Virology Journal, 2011, 8: 270.
- [17] 王敏,康燕能,梁惠卿,等.慢性乙型肝炎患者血清超敏 C 反应蛋白与肝组织病理及中医证型的关系[J].中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1620-1623.
- [18] Li JY, Cao HY, Liu P, et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review[J]. BioMed Research International, 2014, 2014: 872139.

(收稿日期:2023-01-05

修回日期:2023-03-05)