

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.10

扶正化瘀片与恩替卡韦联合治疗乙肝肝硬化的效果及对 HBV-DNA 载量的影响

赵丹

(镇江市第三人民医院药剂科, 江苏镇江 212000)

摘要: **目的** 探讨扶正化瘀片与恩替卡韦联合治疗乙肝肝硬化的临床效果。**方法** 选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月镇江市第三人民医院收治的乙肝肝硬化患者 88 例,按随机数字表法分为 2 组,各 44 例。对照组采用恩替卡韦治疗,观察组采用恩替卡韦和扶正化瘀片治疗,两组均持续治疗 6 个月。比较两组临床疗效、肝功能指标、肝纤维化指标、乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 载量及不良反应。**结果** 观察组总有效率高于对照组,有统计学差异($P<0.05$);观察组治疗后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平分别为(24.42±2.85)U/L、(33.56±3.57)U/L、(21.14±2.75)μmol/L,低于对照组的(28.95±2.97)U/L、(40.42±4.13)U/L、(26.35±2.89)μmol/L,有统计学差异($P<0.05$);观察组治疗后层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)和Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、HBV-DNA 载量分别为(62.82±6.19)ng/mL、(101.14±9.63)ng/mL、(71.15±6.72)ng/mL、(1.05±0.22)log 拷贝/mL,低于对照组的(70.39±6.27)ng/mL、(112.43±9.72)ng/mL、(79.53±7.13)ng/mL、(1.57±0.26)log 拷贝/mL,有统计学差异($P<0.05$);两组不良反应发生率相比,无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 联用扶正化瘀片联合恩替卡韦可提高乙肝肝硬化患者疗效,降低 HBV-DNA 载量,抑制肝损伤进展,安全可靠。

关键词: 乙肝肝硬化; 扶正化瘀片; 恩替卡韦; HBV-DNA 载量; 不良反应

中图分类号: R512.62

Effect of Fuzheng Huayu tablets combined with entecavir in the treatment of hepatitis cirrhosis and its influence on HBV-DNA load

ZHAO Dan

(Department of Pharmacy, Zhenjiang Third People's Hospital, Zhenjiang Jiangsu 212000, China)

ABSTRACT: Objective To explore the clinical effect of Fuzheng Huayu tablets combined with entecavir in the treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** From February 2022 to February 2024, 88 patients with hepatitis B cirrhosis who were admitted to the Zhenjiang Third People's Hospital were selected and divided into two groups according to the random number table, with 44 cases in each group. The control group was treated with entecavir, while the observation group was treated with entecavir and Fuzheng Huayu tablets. Both groups received continuous treatment for 6 months. The clinical efficacy, liver function indexes, liver fibrosis indexes, hepatitis B virus (HBV)-DNA load and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, with statistical difference ($P<0.05$). The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin (TBIL) in the observation group after treatment were (24.42±2.85) U/L, (33.56±3.57) U/L, and (21.14±2.75) μmol/L, respectively, which were lower than those in the control group [(28.95±2.97) U/L, (40.42±4.13) U/L, and (26.35±2.89) μmol/L], with statistical differences ($P<0.05$). The levels of laminin (LN), hyaluronic acid (HA), type IV collagen (IV-C), and HBV-DNA in the observation group after treatment were (62.82±6.19) ng/mL, (101.14±9.63) ng/mL, (71.15±6.72) ng/mL, and (1.05±0.22) log copy/mL, respectively, lower than those in the control group [(70.39±6.27) ng/mL, (112.43±9.72) ng/mL, (79.53±7.13) ng/mL, and (1.57±0.26) log copy/mL], with statistical differences ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Fuzheng Huayu tablets combined with entecavir can improve the curative effect of patients with hepatitis B cirrhosis, reduce the HBV-DNA load, inhibit the progress of liver injury, and is safe and reliable.

Key words: Hepatitis B cirrhosis; Fuzheng Huayu tablets; Entecavir; HBV-DNA load; Adverse reactions

乙型肝炎肝硬化是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引发的慢性进行性肝脏疾病,不仅会严重损害肝脏的正常功能,引发肝功能失代偿,导致腹水、肝性脑病、消化道出血等一系列严重并发症,还可增加肝细胞癌的发病风险,严重威胁患者的生命健康^[1-2]。恩替卡韦作为临床上一线的抗乙肝病毒药物,属于鸟嘌呤核苷类似物,可抑制 HBV 增殖,阻止病情进展^[3-4]。然而,长期单一使用恩替卡韦治疗,部分患者可能出现耐药问题,且其在改善肝脏纤维化等方面的效果存在一定局限性。扶正化瘀片是基于中医理论研制的复方中药制剂,具有扶正补虚、活血化瘀之功效,近年来逐渐应用于肝硬化患者治疗中,并取得一定成效^[5-6]。但联合用药能否更好改善患者肝功能仍需进一步研究。鉴于此,本研究旨在分析乙型肝炎肝硬化予以扶正化瘀片联合恩替卡韦的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月镇江市第三人民医院收治的乙型肝炎肝硬化患者 88 例,按随机数字表法分为 2 组,各 44 例。对照组男 24 例,女 20 例;年龄 32~58 岁,平均(43.68±4.17)岁;病程 1~6 年,平均(3.25±0.47)年;Child-Pugh 分级:30 例 A 级,14 例 B 级;体质量指数 18~27 kg/m²,平均(22.53±1.35)kg/m²。观察组男 25 例,女 19 例;年龄 31~58 岁,平均(43.71±4.21)岁;病程 1~6 年,平均(3.28±0.49)年;Child-Pugh 分级:31 例 A 级,13 例 B 级;体质量指数 18~27 kg/m²,平均(22.55±1.38)kg/m²。两组一般资料相比有可比性($P>0.05$)。本研究经镇江市第三人民医院医学伦理委员会批准(审批号:K20220214),患者对本研究知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合乙型肝炎肝硬化^[7]诊断;HBV-DNA 呈阳性;近期末接受抗病毒等治疗;具有良好沟通理解能力。排除标准:有肝肾功能障碍;合并其他肝脏疾病;伴恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期。

1.3 方法 两组均接受营养支持、护肝等基础治疗,如口服甘草酸二铵肠溶片(生产厂家:安徽省先锋制药有限公司,国药准字:H20174060,规格:50 mg)治疗,150 mg/次,3 次/d;指导多食用高蛋白、富含维生素类食物。对照组口服恩替卡韦(生产厂家:南京正

大天晴制药有限公司,国药准字:H20120038,规格:0.5 mg)治疗;0.5 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上加用扶正化瘀片(生产厂家:上海黄海制药有限公司,国药准字:Z20050546,规格:0.4 g)治疗,1.6 g/次,3 次/d。两组均治疗 6 个月。

1.4 观察指标 治疗前、治疗 6 个月后评价。(1)临床疗效:显效:疾病症状减轻,肝功能复常,稳定 ≥ 3 个月;有效:疾病症状有所改善,肝功能逐渐恢复;无效:未达上述标准。(2)肝功能指标:对比两组丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平,均采集 5 mL 空腹血,分离血清后经全自动生化分析仪(生产厂家:桂林优利特医疗电子有限公司,桂械注准:20172220142,型号:URIT-8020A)测定。(3)肝纤维化指标:对比两组透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)和 IV 型胶原(IV-C)水平,均采集 5 mL 空腹血,分离血清后经全自动生化分析仪(生产厂家:桂林优利特医疗电子有限公司,桂械注准:20172220142,型号:URIT-8020A)测定。(4)HBV-DNA 载量:对比两组 HBV-DNA 载量变化,均采集 5 mL 空腹血,分离血清后经实时荧光定量 PCR 仪(生产厂家:江苏迅睿生物技术有限公司,国械注准:20203220944,型号:MA-1610Q)测定。(5)不良反应:记录头痛、恶心、乏力、腹泻等发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 29.0 软件分析数据,计数资料以百分数表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比 观察组较对照组总有效率高($P<0.05$)(表 1)。

2.2 两组肝功能指标对比 两组治疗后肝功能指标 AST、ALT、TBIL 均明显下降,且观察组较对照组治疗后肝功能更优($P<0.05$)(表 2)。

表 1 两组临床疗效对比[$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	44	25	17	2	42(95.45)
对照组	44	21	15	8	36(81.82)
χ^2					4.062
P					0.044

表 2 两组肝功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AST(U/L)		ALT(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	60.69±5.62	24.42±2.85*	103.65±12.22	33.56±3.57*	46.19±4.65	21.14±2.75*
对照组	44	60.73±5.65	28.95±2.97*	104.29±12.41	40.42±4.13*	47.03±4.68	26.35±2.89*
t		0.033	7.300	0.244	8.336	0.845	8.663
P		0.974	0.000	0.808	0.000	0.401	0.000

与同组治疗前相比,* $P<0.05$ 。AST:天冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸转氨酶;TBIL:总胆红素

2.3 两组肝纤维化指标及 HBV-DNA 载量对比 两组治疗后肝纤维化指标 LN、HA、IV-C、HBV-DNA 均明显下降,且观察组较对照组治疗后肝纤维化指标改善

更明显,HBV-DNA 载量更低($P<0.05$)(表 3)。

2.4 两组不良反应发生率对比 两组不良反应发生率相比无统计学差异($P>0.05$)(表 4)。

表 3 两组肝纤维化指标及 HBV-DNA 载量对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LN(ng/mL)		HA(ng/mL)		IV-C(ng/mL)		HBV-DNA 载量(log 拷贝/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	132.45±12.36	62.82±6.19 *	213.69±21.28	101.14±9.63 *	105.47±10.52	71.15±6.72 *	5.85±1.14	1.05±0.22 *
对照组	44	133.07±12.41	70.39±6.27 *	214.25±21.32	112.43±9.72 *	106.12±10.55	79.53±7.13 *	5.89±1.17	1.57±0.26 *
t		0.235	5.699	0.123	5.473	0.289	5.673	0.162	10.128
P		0.815	0.000	0.902	0.000	0.773	0.000	0.871	0.000

与同组治疗前相比,* $P<0.05$ 。LN:层粘连蛋白;HA:透明质酸。IV-C:IV型胶原

表 4 两组不良反应发生率对比[$n(\%)$]

组别	n	头痛	恶心	乏力	腹泻	总发生
观察组	44	2	3	1	1	7(15.91)
对照组	44	2	1	2	1	6(13.64)
χ^2						20.090
P						0.764

3 讨论

乙肝肝硬化的发病机制较为复杂,主要源于 HBV 持续感染引发的机体免疫反应。HBV 入侵肝细胞后,整合到宿主基因组中,导致肝细胞不断受到免疫细胞攻击。在这一过程中,肝星状细胞被激活,大量合成并分泌细胞外基质,如胶原蛋白等,使得肝脏组织逐渐纤维化,最终发展为肝硬化^[8-10]。肝硬化会引发多方面严重危害,肝脏合成功能受损,导致白蛋白合成减少,出现低蛋白血症,进而引发腹水;凝血因子合成不足,可造成凝血功能障碍,引发出血倾向;肝脏代谢功能紊乱,使得体内毒素无法有效清除,易诱发肝性脑病。同时,在肝硬化过程中,门静脉高压会导致食管胃底静脉曲张,一旦破裂可引发生命性的消化道大出血,危及生命安全。因此,还需及时给予针对性治疗,以便更好改善患者预后。

恩替卡韦作为一种鸟嘌呤核苷类似物,可抑制乙肝病毒多聚酶的活性,阻止病毒 DNA 的合成与复制,实现 HBV 清除,减轻肝脏损伤^[11-12]。但长期使用恩替卡韦治疗存在一定局限性。一方面,部分患者可能会产生耐药性,导致药物疗效降低;另一方面,该药侧重于抑制病毒复制,对于已经形成的肝脏纤维化和肝硬化的改善作用相对有限。本研究中,相比对照组,观察组疗效更优,治疗后肝功能、肝纤维化指标改善更明显,HBV-DNA 载量更低,两组不良反应相当;提示扶正化瘀片联合恩替卡韦疗效更

佳,可抑制患者肝纤维化,减轻肝功能损害。分析原因,扶正化瘀片作为一种复方中药制剂,具有独特的作用机制。从方解来看,丹参为君药,其活血化瘀之力强,能改善肝脏血液循环,抑制血小板聚集,减少肝脏微血栓形成,从而为肝细胞提供良好的血供环境,促进肝细胞修复^[13]。发酵虫草菌粉可补肾益肺、秘精益气,能调节机体免疫功能,减轻免疫损伤对肝脏的破坏,同时增强肝脏的自我修复能力。桃仁为臣药,协助丹参活血化瘀,且能润肠通便,使邪有出路,有助于减轻肝脏负担。松花粉、绞股蓝共为佐药,松花粉可燥湿利水,协助减轻腹水症状;绞股蓝能清热解暑、益气健脾,调节机体代谢功能,增强机体抵抗力。五味子(制)为使药,能收敛固涩、益气生津,可保护肝细胞,降低转氨酶,促进肝细胞的修复与再生。综合全方,扶正化瘀片通过多靶点、多途径发挥作用,不仅能抑制肝星状细胞的活化与增殖,减少细胞外基质的合成与沉积,还能促进肝脏纤维组织的降解与吸收,从而有效逆转肝脏纤维化进程,同时在调节免疫、改善肝功能等方面也发挥着重要作用^[14-15]。由此可见,在恩替卡韦基础上联用扶正化瘀片可产生协同作用,一方面抑制 HBV 的复制,另一方面增强肝脏功能,利于改善患者病情,阻止肝功能减退。

综上所述,联用扶正化瘀片联合恩替卡韦利于减轻患者肝脏损伤,抑制肝纤维化,清除 HBV,安全可行。

参考文献

1 陈鹏兰,陈梓洋,崔亚运,等. 柴苓汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化的临床疗效及对门脉血流动力学和血管内皮生成因子的影响[J]. 中药材, 2020, 43(12):3050-3054.

(下转 47 页)

参考文献

- 1 赵红纪. 自身抗体联合生化检测指标检测在自身免疫性肝炎诊断的临床应用价值[J]. 临床医学工程, 2021, 28(9): 1247-1248.
- 2 朱吉, 王磊, 陈戈, 等. 健脾调肝方联合激素治疗自身免疫性肝炎的疗效及对肝功能的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1282-1285.
- 3 梅玲, 王玥媛, 周后凤, 等. 肿瘤坏死因子 α 抑制剂致药物诱导自身免疫性肝炎的文献分析[J]. 中国药房, 2023, 34(24): 3030-3035.
- 4 王大光, 邓琳琳, 薛红杰. 自拟茵陈三草汤联合熊去氧胆酸胶囊治疗 I 型自身免疫性肝炎 27 例临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(8): 21-24.
- 5 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- 6 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 83-84.
- 7 周炎仪, 阳灿. 雷公藤多甙片联合异甘草酸镁治疗自身免疫性肝炎患者疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(3): 365-368.
- 8 王文荣, 杜园园, 李先法, 等. 自身免疫性肝病继发肾脏损害的临床病理分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(1): 25-28.
- 9 Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, *et al.* An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2024, 80(4): 576-585.
- 10 杨宁, 田思远, 张苗, 等. 熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗伴自身免疫性肝炎特征原发性胆汁性胆管炎的效果分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(3): 72-77.
- 11 王园园. 熊去氧胆酸联合泼尼松及硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎疗效及对血清免疫球蛋白的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(5): 67-69.
- 12 周保仓, 曹亚伟, 刘泉, 等. 肝爽颗粒联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5): 135-138.
- 13 唐文哲, 林芳荣, 王忠玲. 黄芪建中汤加减联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎临床疗效及对肝纤维化的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(2): 187-190.
- 14 余海忠, 李虎业, 夏文英, 等. 糖皮质激素联合腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸治疗药物性急性重度胆汁淤积性肝病的临床疗效[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(6): 872-876.
- 15 王志斌, 聂乐乐. 消炎利胆片联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石术后患者临床效果观察[J]. 天津药学, 2024, 36(4): 57-60.
- (上接 43 页)
- 2 Pun CK, Huang HC, Chang CC, *et al.* Fructooligosaccharides reverses hepatic vascular dysfunction and dysbiosis in rats with liver cirrhosis and portal hypertension[J]. Eur J Clin Invest, 2024, 54(11): e14287.
- 3 李念, 李媛, 赵凯杰, 等. 调肝化纤丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化代偿期疗效分析[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2): 169-172.
- 4 王洁冰, 唐平阳, 张晓兰, 等. 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦抗病毒治疗慢性乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(7): 89-92.
- 5 禹硕, 宋睿, 邓凯, 等. 扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者的疗效[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(3): 371-374.
- 6 胡会芬, 刘雯, 谭林. 富马酸替诺福韦联合扶正化瘀治疗对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化程度及免疫状态的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(4): 686-692.
- 7 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- 8 余雪, 丁春阳, 苏芳静. 乙肝抗纤汤联合恩替卡韦用于乙型肝炎硬化的治疗及对抗氧化指标的变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 44-47.
- 9 Hao S, Xu F, Wu LH, *et al.* Liver fibrosis index-based nomograms for identifying esophageal varices in patients with chronic hepatitis B related cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(45): 121-138.
- 10 Le AK, Yang HI, Yeh ML, *et al.* Development and validation of a risk score for liver cirrhosis prediction in untreated and treated chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis, 2021, 223(1): 139-146.
- 11 Asselah T, Loureiro D, Le Gal F, *et al.* Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Bulevirtide in real-life[J]. Liver Int, 2021, 41(7): 1509-1517.
- 12 陈秋波, 周武娟, 谢艳霞, 等. 恩替卡韦联合复方益肝灵胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎效果[J]. 天津药学, 2021, 33(6): 33-37.
- 13 王柳青, 李雅静, 薛素娟, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 985-989.
- 14 王万娥, 谢夏阳, 翟雪珍, 等. 扶正化瘀片联合抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床疗效及其对肝脏硬度、肝纤维化的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(3): 561-567, 573.
- 15 李菊兰, 张华堂, 郑怡娟, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀片治疗乙型肝炎肝硬化患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(3): 402-405.