

[文章编号] 1007-0893(2024)12-0050-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.12.015

# 安络化纤丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片 治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的效果

蔡丽娜 张艳培

(解放军联勤保障部队第989医院, 河南 平顶山 467000)

**[摘要]** 目的: 观察在乙型肝炎肝硬化代偿期的临床治疗中, 安络化纤丸和富马酸替诺福韦二吡呋酯片的联合应用效果。方法: 选取解放军联勤保障部队第989医院2020年7月至2023年7月收治的乙型肝炎肝硬化代偿期患者62例, 按照随机信封法分为对照组和观察组, 各31例。对照组采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗, 观察组在对照组基础上联用安络化纤丸治疗。比较两组患者治疗效果、不良反应发生情况、肝功能指标、肝纤维化指标、中医证候积分。结果: 治疗后, 观察组患者HBV-DNA转阴率高于对照组, 差异具有统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组患者血清白蛋白(ALB)水平高于对照组, 血清总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)及谷草转氨酶(AST)水平低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组患者肝纤维化扫描值(LSM)、门静脉内径、脾静脉宽度、脾脏厚度低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组患者各项中医证候积分低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 安络化纤丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗可有效缓解乙型肝炎肝硬化代偿期患者肝功能损伤, 抑制肝纤维化进程, 改善临床症状, 治疗安全性和实用性较高。

**[关键词]** 乙型肝炎; 肝硬化代偿期; 安络化纤丸; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片**[中图分类号]** R 575.2; R 512.6 **[文献标识码]** B

乙型肝炎肝硬化是临床常见肝脏疾病, 目前, 临床针对该病可采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片进行治疗, 该药物作为核苷类似物, 可以有效抑制二磷酸脱氧鸟嘌呤腺苷合成分泌, 进而阻断乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)-脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)增殖复制<sup>[1]</sup>。不过该药物单一应用难以显著抑制肝纤维化进程。而参照中医理论, 乙型肝炎肝硬化代偿期肝纤维化表现多是由于患者脏腑功能不振, 正气不足, 外加湿热浊邪侵袭, 进而表现为肝郁气滞、热毒蕴结成瘀, 因此针对乙型肝炎肝硬化代偿期应从舒肝理气、软坚散结、清热活血、通络化瘀入手<sup>[2]</sup>, 可采用安络化纤丸治疗。笔者为进一步探究安络化纤丸和富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合应用的治疗效果, 特开展本研究, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取解放军联勤保障部队第989医院2020年7月至2023年7月收治的乙型肝炎肝硬化代偿期患者62例, 按照随机信封法分为对照组和观察组, 各31例。对照组男性24例, 女性7例; 年龄39~56岁, 平均(47.12±

2.11)岁; 病程2.3~4.6年, 平均(3.48±0.17)年。观察组男性23例, 女性8例; 年龄38~55岁, 平均(47.07±2.10)岁; 病程2.5~4.4年, 平均(3.46±0.15)年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 诊断标准 西医依据《肝硬化诊治指南》<sup>[3]</sup>确诊; 中医为瘀热互结证<sup>[4]</sup>: 主症表现胁肋疼痛, 神疲乏力, 脘腹胀满, 腹大且硬, 腹壁布满青筋, 肋下触之有肿块, 次症表现口干咽燥, 面色晦暗无光, 胸腹头颈有红点, 食少纳呆, 便溏不爽, 小便赤黄, 伴有舌质暗紫或有瘀斑、瘀点, 脉细涩等。

1.2.2 纳入标准 (1) 患者临床资料完整, 生命体征平稳, 均为乙型肝炎所致肝硬化, 中医为瘀热互结症; (2) 患者意识清晰, 能够准确描述病情, 且可耐受常规检查及治疗; (3) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.3 排除标准 (1) 合并研究使用药物过敏、恶性肿瘤、免疫系统或其他先天性疾病; (2) 治疗前6个月内使用核苷类似物类药物; (3) 在研究未结束之前退出或不配合研究者。

**[收稿日期]** 2024-04-23**[作者简介]** 蔡丽娜, 女, 主治医师, 主要研究方向是肝病及感染的治疗。

### 1.3 方法

两组治疗周期均为 6 个月，研究期间均予以消炎抗病毒等常规治疗，以此为前提，对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片（安徽贝克生物制药有限公司，国药准字 H20173246），0.3 g·次<sup>-1</sup>，1 次·d<sup>-1</sup>；在对照组基础上，观察组口服安络化纤丸（森隆药业有限公司，国药准字 Z20010098），6 g·次<sup>-1</sup>，2 次·d<sup>-1</sup>。

### 1.4 观察指标

观察两组患者治疗效果、不良反应发生情况、肝功能指标、肝纤维化指标、中医证候积分。（1）治疗效果。治疗结束后 1 个月根据疗效评定标准进行评价<sup>[4]</sup>，HBV-DNA 转阴率通过定量聚合酶链反应检测 HBV-DNA 的水平。治疗结束后 1 个月，对患者进行 HBV-DNA 定量检测，如果检测结果低于检测限或者无法检测到 HBV-DNA，则认为 HBV-DNA 转阴。HBV-DNA 转阴率的计算公式为：（治疗前 HBV-DNA 阳性患者数 - 治疗后 HBV-DNA 阳性患者数） / 治疗前 HBV-DNA 阳性患者数 × 100%。（2）不良反应。包括胃肠道不适、头晕头痛和皮疹瘙痒。（3）肝功能指标。治疗开始前、治疗结束后采集两组患者空腹静脉血，离心后取血清，采用两点终点法测定谷丙转氨酶（alanine transaminase, ALT）及总胆红素（total bilirubin, TBIL）水平；采用免疫化学法测定谷草转氨酶（aspartate transaminase, AST）和白蛋白（albumin, ALB）水平<sup>[5]</sup>。（4）肝纤维化指标。治疗前后测定两组肝纤维化扫描值（liver stiffness value, LSM），方法为 Fibro Touch 检查，并使用超声检查两组门静脉内径、脾静脉宽度和脾脏厚度<sup>[6]</sup>。（5）中医证候积分。分别对胁肋疼痛、神疲乏力、脘腹胀满等 3 项主症进行评价，每项赋分 0~5 分，得分越高表明症状越明显<sup>[7]</sup>。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗效果比较

观察组患者 HBV-DNA 转阴率为 83.87% (26/31)，高于对照组的 67.74% (21/31)，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

### 2.2 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者不良反应发生率比较 [n = 31, n (%)]

| 组别  | 胃肠道不适   | 头晕头痛    | 皮疹瘙痒    | 总发生      |
|-----|---------|---------|---------|----------|
| 对照组 | 1(3.23) | 1(3.23) | 1(3.23) | 3(9.68)  |
| 观察组 | 1(3.23) | 2(6.45) | 2(6.45) | 5(16.13) |

### 2.3 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗后，观察组患者血清 ALB 水平高于对照组，血清 TBIL、ALT 及 AST 水平低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标比较 (n = 31,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | TBIL / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | ALT/U·L <sup>-1</sup>     | AST/U·L <sup>-1</sup>     | ALB/g·L <sup>-1</sup>     |
|-----|-----|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 31.02 ± 5.88                               | 46.97 ± 3.18              | 248.27 ± 10.70            | 36.37 ± 0.45              |
|     | 治疗后 | 27.60 ± 2.43                               | 25.28 ± 3.40              | 96.14 ± 8.76              | 45.18 ± 0.34              |
| 观察组 | 治疗前 | 31.33 ± 5.42                               | 46.28 ± 3.11              | 248.32 ± 10.77            | 36.49 ± 0.54              |
|     | 治疗后 | 22.91 ± 1.05 <sup>a</sup>                  | 21.50 ± 2.23 <sup>a</sup> | 75.28 ± 4.57 <sup>a</sup> | 51.22 ± 0.61 <sup>a</sup> |

注：TBIL 一总胆红素；ALT 一谷丙转氨酶；AST 一谷草转氨酶；ALB 一白蛋白。

与对照组治疗后比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

### 2.4 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较

治疗后，观察组患者 LSM、门静脉内径、脾静脉宽度、脾脏厚度低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较 (n = 31,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | LSM/kPa                   | 门静脉内径/cm                 | 脾脏厚度/cm                  | 脾静脉宽度/cm                 |
|-----|-----|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 16.51 ± 2.39              | 1.75 ± 0.22              | 6.10 ± 1.21              | 0.91 ± 0.14              |
|     | 治疗后 | 14.82 ± 1.53              | 0.95 ± 0.17              | 5.21 ± 1.09              | 0.83 ± 0.10              |
| 观察组 | 治疗前 | 16.62 ± 2.52              | 1.60 ± 0.21              | 6.12 ± 1.27              | 0.90 ± 0.16              |
|     | 治疗后 | 10.11 ± 1.44 <sup>b</sup> | 0.68 ± 0.12 <sup>b</sup> | 4.34 ± 0.89 <sup>b</sup> | 0.72 ± 0.09 <sup>b</sup> |

注：LSM 一肝纤维化扫描值。

与对照组治疗后比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.5 两组患者治疗前后中医证候积分比较

治疗后，观察组患者各项中医证候积分低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后中医证候积分比较 (n = 31,  $\bar{x} \pm s$ , 分)

| 组别  | 时间  | 胁肋疼痛                     | 神疲乏力                     | 脘腹胀满                     |
|-----|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 4.17 ± 0.19              | 4.10 ± 0.59              | 4.80 ± 0.53              |
|     | 治疗后 | 2.18 ± 0.15              | 3.23 ± 0.24              | 2.21 ± 0.20              |
| 观察组 | 治疗前 | 4.21 ± 0.24              | 4.09 ± 0.62              | 4.84 ± 0.52              |
|     | 治疗后 | 1.93 ± 0.12 <sup>c</sup> | 2.10 ± 0.20 <sup>c</sup> | 1.76 ± 0.14 <sup>c</sup> |

注：与对照组治疗后比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05。

## 3 讨论

乙型肝炎肝硬化是指乙型肝炎病毒侵入肝脏后，在损害肝细胞，并发炎症反应的基础上产生肝脏纤维组织弥漫性增生，形成结节、假小叶，进而破坏肝脏正常结构和血液供应的全身性传染病，而乙型肝炎肝硬化代偿期则是指患者临床无或较少出现特异性症状，肝功能检查轻度异常，不过肝脏虽能行使正常功能，但肝脏组织学上已有明显病理变化。而既往临床实践显示<sup>[8]</sup>，应该从清除病毒入手治疗乙型肝炎肝硬化代偿期，进而提升

肝功能,抑制肝纤维化进程。而这一结论也与侯艾林等<sup>[9]</sup>学者的研究结果基本一致。

富马酸替诺福韦二吡呋酯片作为核苷酸类逆转录酶抑制药物,服用后可经肠道吸收并降解为替诺福韦双磷酸盐,后经细胞激酶磷酸化可生成替诺福韦二磷酸,并竞争性抑制二磷酸脱氧鸟嘌呤核苷合成分泌,有助于阻断乙型肝炎病毒增殖复制,进而清除致病毒,提高肝功能表现<sup>[10-11]</sup>。不过富马酸替诺福韦二吡呋酯片虽可以在一定程度上拮抗病毒侵袭,但对于机体肝脏功能的提升效果不够显著,无法从脏腑病因上缓解病症,实现肝功能和肝脏炎症的持久自主改善,并抑制肝纤维化。而中医理论认为乙型肝炎肝硬化病因之本在肝脏功能不振,正气亏虚,气血运化失常,其外因之标在病邪侵袭,湿热毒炽盛,最终内外蕴结之下,出现气滞湿盛,湿邪内停于肝,所以中医上将舒肝理气,清热通络,活血化瘀作为治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的第一要点。安络化纤丸作为从地黄、三七、水蛭等药材中提取有效成分制成的中成药制剂,不仅继承了上述药材活血通络、软坚散结、清热化痰、舒肝理气的治疗效果,同时根据现代药理学:地黄中的多糖成分不仅能够增强机体免疫调节能力,还可以刺激造血功能,促进造血干细胞增殖;三七可以减少肝细胞变性坏死,降低ALT与AST活性,拮抗肝纤维化进程,抑制成纤维细胞和胶原增生;水蛭、僵蚕、地龙和大黄能够拮抗血栓形成,改善肝脏局部血液循环,并调节免疫系统,抑制肝纤维化进程;牡丹皮中的丹皮酚和白术,以及郁金提取液可进一步缓解机体氧化应激刺激,减轻自由基损伤;牛黄同样可改善血液微循环,增强造血功能,并促进新陈代谢效率,减轻代谢后产物对肝脏组织的损伤;鸡内金则能够促进淋巴细胞和巨噬细胞增殖分化,搭配其他药材活性成分可辅助阻止肝脏炎症反应,并抑制肝纤维化抗原分泌,降解磷脂酶,最终在消炎和抗感染的同时,提升免疫系统自主防御抵抗能力。本研究中,观察组患者HBV-DNA的转阴率显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。可以看出,采用安络化纤丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗,可提高HBV-DNA转阴率,有效延缓慢性乙型肝炎肝硬化代偿期患者的病程进展。治疗后,观察组患者血清ALB水平高于对照组,血清TBIL、ALT、AST水平及LSM、门静脉内径、脾静脉宽度、脾脏厚度、各项中医证候积分低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。分析其原因,联合方案先以抑制病毒复制,保护肝脏组织,提升肝功能为前提,后从清热解毒、疏肝理气、活血化瘀通络的角度入手,进一步激活肝脏组织细胞免疫效率,并抑制肝纤维化和炎症反应。联合治

疗一方面可以改善肝脏局部血液微循环,并重振肝脏组织细胞活性,有助于实现肝功能提升,另一方面可以激发机体免疫系统功能,减轻肝脏炎症刺激和肝细胞变性坏死程度,进而延缓肝纤维化进程。此外,本研究也显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明中成药制剂安络化纤丸的辅助使用不会过多增加治疗不良影响,甚至从长期来看,随着患者肝功能逐步恢复,可提高机体对药物成分的耐受性,联合方案更为安全。不过本研究样本选取数量不足,随访时间较短,后续仍需探究联合药物治疗效果。

综上所述,在乙型肝炎肝硬化代偿期的临床治疗中,安络化纤丸和富马酸替诺福韦二吡呋酯片的联合应用能够阻断致病毒感染,抑制肝纤维化,进而提升肝功能。

#### [参考文献]

- [1] 刘华梅,张鑫.恩替卡韦与富马酸替诺福韦二吡呋酯抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床效果[J].中外医学研究,2020,18(7):11-13.
- [2] 李朝晖,张晓龙,郭彦清,等.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的效果及对肝功能的影响[J].中国医药导报,2020,17(28):151-154.
- [3] 中华医学会肝病学会.肝硬化诊治指南[J].中华肝病病杂志,2019,27(11):846-865.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 梁冰,殷海艳.恩替卡韦与复方鳖甲软肝片联用对乙型肝炎肝硬化患者肝功能指标的影响[J].中华养生保健,2023,41(6):46-49.
- [6] 袁霞,农军,陈瑞玲,等.Fibro Touch在安络化纤丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗乙型肝炎肝硬化代偿期疗效评价中的应用[J].陕西中医,2021,42(S1):84-85.
- [7] 陈茜,段玉薇,李梦荷,等.虎符铜砭刮痧干预乙型肝炎肝硬化代偿期患者中医证候群及生活质量评价[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(6):490-493.
- [8] 范燕峰.蚁利肝胶囊联合替诺福韦对乙型肝炎肝硬化患者的肝功能及病毒学指标的影响[J].罕少疾病杂志,2022,29(10):57-59.
- [9] 侯艾林,贺汉军,唐剑萍.复方丹参注射液联合替诺福韦酯治疗对乙型肝炎肝硬化失代偿期肝脏硬度及血清Th1/Th2型细胞因子表达的影响[J].中华中医药学刊,2022,40(11):69-72.
- [10] 曹攻华,林欢.富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效及其对淋巴细胞因子的影响[J].临床合理用药杂志,2023,16(6):94-97.
- [11] 张晓庆,李佳楠.富马酸替诺福韦二吡呋酯对乙型肝炎肝硬化血清肝纤维化四项及肝脏瞬时弹性检测肝脏硬度数值的影响[J].中国现代医生,2020,58(4):37-39,43.