

· 论著 ·

多烯磷脂酰胆碱胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及对炎症因子的影响

张玉华 秦建增 杜世奇*

中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院消化肝病科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨临床医治慢性乙型肝炎时,联合使用恩替卡韦、多烯磷脂酰胆碱的作用及临床价值。**方法** 以随机数字表法将2018年3月至2020年3月我院收治的116例慢性乙型肝炎患者分组,对照组58例,给予恩替卡韦治疗;观察组58例,给予联合恩替卡韦、多烯磷脂酰胆碱胶囊方案,对两组乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率,治疗前、治疗48周后肝功能、炎症因子变化及安全性予以观察。**结果** 观察组治疗24周、36周、48周后HBV-DNA转阴率分别为67.24%、74.14%、91.38%,与对照组(63.79%、70.69%、86.21%)比较无明显差异($P>0.05$);治疗前,总胆红素(TBIL)、血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)水平组间比较无明显差异($P>0.05$),治疗后,观察组各指标水平较同期对照组下降更明显($P<0.05$);治疗前,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-17(IL-17)、血清白介素-6(IL-6)水平组间比较无明显差异($P>0.05$),观察组各指标水平较同期对照组下降更明显($P<0.05$);不良反应发生率观察组、对照组分别为10.34%、6.90%,无明显差异($P>0.05$)。**结论** 慢性乙型肝炎患者接受多烯磷脂酰胆碱胶囊与恩替卡韦联合治疗,效果良好,且能促进肝功能恢复,有效降低炎症因子水平,安全性高,值得推广。

【关键词】 慢性乙型肝炎;多烯磷脂酰胆碱;恩替卡韦;炎症因子

【中图分类号】 R512.6+2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.013

Efficacy of Polyene Phosphatidylcholine Capsules Combined with Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B and Its Influence on Inflammatory Factors

ZHANG Yu-hua, QIN Jian-zeng, DU Shi-qi*.

Department of Gastroenterology and Hepatology, the 988th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effect and clinical value of combined use of entecavir and polyene phosphatidylcholine in the clinical treatment of chronic hepatitis B. **Methods** According to the random number table method, 116 patients with chronic hepatitis B who were treated in our hospital from March 2018 to March 2020 were divided into groups, 58 patients in the control group were treated with entecavir, and 58 patients in the observation group were treated with entecavir combined with The eneposphatidylcholine capsule regimen was used to observe the negative rate of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA), the changes of liver function, inflammatory factors and safety before and after 48 weeks of treatment in the two groups. **Results** The negative rates of HBV-DNA in the observation group after 24 weeks, 36 weeks and 48 weeks of treatment were 67.24%, 74.14% and 91.38% respectively, compared with 63.79%, 70.69% and 86.21% in the control group, there was no significant difference ($P>0.05$); before treatment, the levels of total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT) and serum aspartate aminotransferase (AST) were compared between groups, and there was no significant difference ($P>0.05$). During the same period, the control group had a more significant decrease ($P<0.05$); before treatment, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17 (IL-17) and serum interleukin-6 (IL-6) were compared between the groups. There was a significant difference ($P>0.05$), and the level of each index in the observation group decreased more significantly than that in the control group ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group were 10.34% and 6.90%, respectively, with no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The combined treatment of polyene phosphatidylcholine capsules and entecavir in patients with chronic hepatitis B has a good effect, and can promote the recovery of liver function and reduce the level of inflammatory factors more effectively. It is safe and worthy of promotion.

Keywords: Chronic Hepatitis B; Polyene Phosphatidylcholine; Entecavir; Inflammatory Factor

肝病对人们身心健康有严重损失,慢性乙型肝炎为其中之一,若未及时予以有效治疗,可造成肝纤维化,最终发展至肝硬化甚至肝癌^[1]。临床较常对慢性乙型肝炎患者实行抗病毒疗法,是可以抑制病情发展重要方法,恩替卡韦作为第四代核苷类抗病毒药物,在乙肝治疗中较为常用,但其作用机制较为单一,在减轻炎症,改善肝功能方面存在不足。研究认为,抗炎保肝药物在改善慢性乙型肝炎患者症状,抑制肝纤维化方面有积极意义^[2]。在慢性乙型肝炎治疗中,关于具体抗炎保肝药物的选择,目前尚无统一标准。多烯磷脂酰胆碱

胶囊在各类肝病治疗中有积极作用,为增强慢性乙型肝炎治疗效果,本研究将其与恩替卡韦联合应用于我院患者,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2020年3月解放军联勤保障部队第九八八医院收治的慢性乙型肝炎116例患者。以随机数字表法分为观察组、对照组,每组58例。观察组:男33例,女25例;年龄21~68岁,平均年龄(43.16 $\pm$ 7.08)岁;病程6~43

【第一作者】张玉华,女,主治医师,主要研究方向:消化肝病治疗。E-mail: 462794723@qq.com

【通讯作者】杜世奇,男,副主任医师,主要研究方向:传染病,消化,肝病。E-mail: 857786607@qq.com

个月, 平均病程(25.81±4.93)个月; 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量3.4~7.1lgIU/mL, 平均(5.22±0.93)lgIU/mL; 乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)检测: 阳性31例, 阴性27例。对照组: 男37例, 女21例; 年龄18~65岁, 平均年龄(44.71±7.32)岁; 病程9~40个月; 平均(26.03±4.87)个月; HBV-DNA载量3.1~7.5lgIU/mL, 平均(5.26±0.91)lgIU/mL; HBeAg: 阳性30例, 阴性28例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 有可比性。研究经伦理委员会审查批准。

纳入标准: 年龄≥18岁; 符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中疾病诊断标准^[3]; 初治患者; 依从性良好; 可接受随访; 对本研究知情且同意。排除标准: 伴癌症类型疾病者; 伴其他类型肝病者; 对本研究药物过敏; 肺心、肾、等器官功能严重不全; 伴血液类型疾病者; 精神功能存在异常者; 合并其他病原微生物感染; 处于哺乳期或妊娠期女性。

1.2 方法 对照组给予恩替卡韦片(生产厂家: 中美上海施贵宝制药有限公司 批准文号: H20052237 规格: 0.5mg/片), 0.5mg/次, 口服, 1次/天。观察组恩替卡韦片剂量、服用方法与对照组一致, 并加用多烯磷脂酰胆碱胶囊[生产厂家: 赛诺菲(北京)制药有限公司; 批准文号: H20059010及规格228mg/粒], 228mg/次, 口服, 3次/天。两组连续给药48周, 用药后每12周随访1次。

1.3 观察指标 (1)HBV-DNA转阴率: 采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)法对治疗24周、36周、48周后两组患者HBV-DNA水平予以测定, 仪器采用StepOne型荧光定量PCR仪(美国ABI公司), HBV-DNA水平低于检测下限则为阴性。(2)肝功能指标: 采集治疗前、治疗48周后两组患者3mL空腹肘静脉血, 经离心处理(离心半径、速率、时间分别为8cm、3000r/min、10min)后分离血清, 采用AU5800型全自动生

化仪(美国贝克曼库尔特公司)对谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平予以测定。(3)炎症因子: 采集治疗前、治疗48周后两组患者3mL空腹肘静脉血, 经离心处理(离心半径、速率、时间分别为: 10cm、2500r/min、12min)后分离血清, 用酶联免疫方案检测白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)白介素-17(IL-17)水平, 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。(4)不良反应: 记录不良反应(如腹泻、恶心等)发生情况。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验; 计数资料以[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组HBV-DNA转阴率比较 观察组治疗24周、36周、48周后HBV-DNA转阴率分别为67.24%、74.14%、91.38%, 与对照组(63.79%、70.69%、86.21%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表1。

表1 两组患者治疗24周、36周、48周后HBV-DNA转阴率比较[n(%)]

组别	治疗24周后	治疗36周后	治疗48周后
观察组(n=58)	39(67.24)	43(74.14)	53(91.38)
对照组(n=58)	37(63.79)	41(70.69)	50(86.21)
χ^2	0.153	0.173	0.780
P	0.696	0.678	0.377

2.2 两组肝功能指标比较 治疗前, 血清AST、ALT、TBIL水平组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗48周后, 两组上述指标水平平均较治疗前明显下降, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表2。

表2 两组患者治疗前、治疗48周后血清AST、ALT、TBIL水平比较

组别	AST(U/L)		ALT(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
	治疗前	治疗48周后	治疗前	治疗48周后	治疗前	治疗48周后
观察组(n=58)	76.53±8.72	38.44±5.02 ^a	102.46±9.85	41.93±5.68 ^a	29.68±4.73	18.57±2.94 ^a
对照组(n=58)	75.91±8.68	45.13±5.67 ^a	101.72±9.81	49.47±6.15 ^a	29.15±4.66	22.36±3.08 ^a
t	0.384	6.728	0.405	6.859	0.608	6.779
P	0.702	0.000	0.686	0.000	0.545	0.000

注: ^a表示与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。下同。

2.3 两组炎症因子比较 治疗前, 血清IL-6、IL-17、TNF- α 水平组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗48周后, 两

组上述指标水平平均较治疗前明显下降, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表3。

表3 两组患者治疗前、治疗后血清IL-6、IL-17、TNF- α 水平比较

组别	IL-6(pg/mL)		IL-17(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗48周后	治疗前	治疗48周后	治疗前	治疗48周后
观察组(n=58)	97.63±8.91	39.24±5.16	31.68±4.95	12.54±2.31	45.36±5.47	16.83±2.72
对照组(n=58)	96.95±8.87	44.79±5.22	31.47±4.91	15.38±2.75	45.02±5.51	20.14±2.89
t	0.412	5.759	0.229	6.022	0.334	6.352
P	0.681	0.000	0.819	0.000	0.739	0.000

2.4 两组不良反应比较 不良反应发生率观察组、对照组分别为10.34%、6.90%，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表4。

表4 组间不良反应情况统计对比[n(%)]

组别	腹泻	头痛	恶心	眩晕	发生率
观察组(n=58)	1(1.72)	1(1.72)	2(3.45)	2(3.45)	6(10.34)
对照组(n=58)	0(0.00)	2(3.45)	1(1.72)	1(1.72)	4(6.90)
χ^2					0.438
P					0.508

3 讨论

慢性乙型肝炎是因机体感染HBV病情所诱发的肝炎症性疾病，病毒可通过免疫应答引起肝细胞损伤及坏死，影响肝功能。数据显示，我国目前慢性HBV感染者达7000万，已给家庭及社会造成较大负担^[4]。慢性乙型肝炎需及时诊治，抗病毒是治疗关键，目前临床主要抗病毒药物为核苷类及干扰素。恩替卡韦是治疗慢性乙型肝炎的一线核苷类抗病毒药，其具有较强抗病毒疗效，且发生耐药性的可能性较小，毒副作用轻。机体服用恩替卡韦药物之后，磷酸化会发生作用，而后使转变为三磷酸盐，活性良好，进而对HBV多聚酶活性(即多聚酶启动、DNA正链合成、形成前基因组mRNA逆转录负链反应)进行抑制，达到终止病毒复制目的，从而发挥抗病毒效果^[5-6]。但单纯应用恩替卡韦药物方案治疗慢性乙型肝炎实施治疗的，仍存在不足，可考虑与抗炎保肝药物相结合。

大豆内的磷脂是烯磷脂酰胆碱药物组成部分，1,2-二亚酰磷脂胆碱是其主要活性成分，进入人体后，该药物大部分经小肠吸收入血，然后到达并蓄积于肝脏。多烯磷脂酰胆碱能够损伤的肝脏细胞组织膜、细胞器膜产生修复作用，利于膜功能恢复，增加膜稳定性与流动性，从而使内质网、线粒体、高尔基体功能改善，达到肝保护作用。同时，多烯磷脂酰胆碱可抑制细胞色素P450 2E1的活性，减少自由基；另一方面，多烯磷脂酰胆碱可调节肝脏磷脂酰胆碱与磷脂酰乙醇胺比值，减轻氧化应激及炎症反应^[7-8]。由于多烯磷脂酰胆碱在保肝、抗炎方面有确切效果，因此可运用于脂肪性肝病、酒精性肝病、病毒性肝炎、药物性肝损伤等肝脏疾病的辅助治疗中。

关于慢性乙型肝炎应用多烯磷脂酰胆碱药物方案后，是否对抗病毒效果有所增益，临床尚存在不同观点，有报道发现，应用烯磷脂酰胆碱药物进行治疗后，可更有效降低HBV的DNA载量^[9]，但另一项报道显示，烯磷脂酰胆碱胶囊与抗病毒药物联用后，HBV DNA转阴率并未有明显提升^[10]。本研究以恩替卡韦、多烯磷脂酰胆碱联合方案对患者实施治疗，结果显示，观察组治疗后HBV的DNA转阴率与对照组无明显差异，可能与恩替卡韦具有较强抗病毒作用有关，但观察组治疗后AST、ALT、ALB均明显低于同期对照组，表明烯磷脂酰胆碱胶囊可达到良好的肝功能改善效果。在慢性乙型肝炎的发病过程中，炎症因子已被证实起到了重要参与作用^[11-12]。有报道发现，肝细胞损伤后，可释放多种炎症因子，导致肝星形细胞被持续激活，加快肝纤维化进程^[13]。

因此，在慢性乙型肝炎治疗中，降低炎症因子水平具有重要意义。IL-6主要由活化的单核细胞分泌，是一种具有多种生物学效应的炎症细胞因子，TNF- α 是由单核细胞、巨噬细胞产生的促炎因子，肝炎病毒可激活巨噬细胞，从而大量释放TNF- α ，有报道显示，IL-6、TNF- α 可反映慢性乙型肝炎患者病情严重程度^[14]。IL-17由Th17细胞分泌，其对粒细胞生成有调控作用，可诱导多种炎症因子、基质金属蛋白酶及趋化因子的表达，加重组织细胞浸润、破坏，促进肝脏炎症反应^[15]。本研究结果显示，治疗后观察组上述指标水平相较于同期对照组，下降更明显，提示多烯磷脂酰胆碱联合恩替卡韦能有效降低炎症因子水平，可能与多烯磷脂酰胆碱胶囊可发挥较好抗炎作用有关。安全性方面，本研究中少数患者存在轻度的头痛、恶心等不良反应，患者机体对此程度不良反应有良好耐受性，且二组患者的不良反应发生率间差异不明显，表明多烯磷脂酰胆碱联合恩替卡韦是较安全用药方案。

综上所述，多烯磷脂酰胆碱联合恩替卡韦能显著改善慢性乙型肝炎患者肝功能，降低患者炎症因子水平，且安全性良好，具有较高临床价值。

参考文献

- [1] Tang L, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: A review[J]. JAMA J Am Med Assoc, 2018, 319(17): 1802.
- [2] 沈斌, 杨鑫骥, 蒋利亚, 等. 多属性效用理论在抗炎保肝治疗慢性乙型肝炎药物经济学评价中的应用[J]. 中国基层医药, 2018, 25(22): 2903-2906.
- [3] 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年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [4] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2): 137-149.
- [5] Cai S, Cao J, Yu T, et al. Effectiveness of entecavir or telbivudine therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection pre-treated with interferon compared with de novo therapy with entecavir and telbivudine[J]. Medicine, 2017, 96(22): e7021.
- [6] Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja J L, et al. Effectiveness and safety of entecavir or tenofovir in a spanish cohort of chronic hepatitis B patients: Validation of the Page-B score to predict hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(3): 784-793.
- [7] 多烯磷脂酰胆碱肝病临床应用专家委员会. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(6): 331-338.
- [8] Pan W, Hao W T, Xu H W, et al. Polyene phosphatidylcholine inhibited the inflammatory response in LPS-stimulated macrophages and ameliorated the adjuvant-induced rat arthritis[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(9): 4206-4216.
- [9] 高翔, 张帆, 兰昱, 等. ADV联合多烯磷脂酰胆碱治疗CHB及对细胞因子影响[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(10): 1018-1022.
- [10] 徐健. 恩替卡韦联合多烯磷脂酰胆碱治疗乙型肝炎肝硬化疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(5): 620-622.
- [11] 曾龙秀, 肖朝文, 孙江阳, 等. 慢性乙型肝炎患者炎症因子表达水平及IL-23/IL-17信号通路的活性变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(10): 1512-1516.
- [12] 赵小丽, 高鹏, 刘俊华, 等. 乙型病毒性肝炎患者血清炎症因子及趋化因子表达及意义[J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(2): 152-155.
- [13] 顾妍秋, 原永芳. 肝纤维化与炎症细胞因子介导的相关信号通路的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(9): 1670-1674.
- [14] 熊伟, 费润欢, 周克湘, 等. 乙型肝炎肝硬化患者血清sICAM-1、IL-6、IL-18及TNF- α 水平的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3321-3324.
- [15] 陈万义, 张庆民. 血清AFU、IL-17、CRP在乙型病毒性肝炎患者中的检测价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(19): 2797-2799, 2802.

(收稿日期: 2021-05-10)