

· 论著 · 腹部 ·

复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b用于老年慢性乙肝中的临床效果

马胜利^{1,*} 郭庆波² 白刘芳³

1.永城市人民医院中西医结合肝病科(河南 永城 476600)

2.永城市人民医院消化科(河南 永城 476600)

3.永城市人民医院重症监护室(河南 永城 476600)

【摘要】目的 探讨分析复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b方案，用于老年慢性乙肝中的效果。方法 于2022年6月至2023年10月期间，选取我院收治的180例老年慢性乙肝患者随机分两组，各90例，对照组予以恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b治疗，观察组则进一步联合复方鳖甲软肝片，对比两组肝功能与肝纤维化、氧化应激反应指标。结果 组间疗效对比，观察组更高($P<0.05$)。与对照组治疗后的肝功能指标相比，观察组更低($P<0.05$)。与对照组治疗后的透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)水平相比，观察组更低($P<0.05$)。与对照组治疗后的超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)相比，观察组更高($P<0.05$)。组间不良反应占比相近($P>0.05$)。结论 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b治疗老年慢性乙肝可提高疗效，促进患者肝功能、肝纤维化指标改善，减轻氧化应激反应，且安全性高。

【关键词】复方鳖甲软肝片；恩替卡韦；序贯治疗；聚乙二醇干扰素 α -2b；老年乙型肝炎

【中图分类号】R512.6+2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.6.030

Clinical Effect of Compound Biejia Ruangan Tablet Combined with Entecavir Sequential Pegylated Interferon α -2b in Elderly Patients with Chronic Hepatitis B

MA Sheng-li^{1,*}, GUO Qing-bo², BAI Liu-fang³.

1.Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hepatology, Yongcheng People's Hospital, Yongcheng 476600, Henan Province, China

2.Department of Digestive, Yongcheng People's Hospital, Yongcheng 476600, Henan Province, China

3.Intensive Care Unit, Yongcheng People's Hospital, Yongcheng 476600, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore and analyze the effect of compound Biejia Ruangan Tablets combined with entecavir sequential pegylated interferon α -2b regimen in the elderly with chronic hepatitis B. **Methods** From June 2022 to October 2023, 180 elderly patients with chronic hepatitis B admitted to our hospital were randomly divided into two groups, 90 cases in each group. The control group was treated with entecavir sequential pegylated interferon α -2b, and the observation group was further combined with Compound Biejia Ruangan Tablet to compare the liver function, liver fibrosis, and oxidative stress reaction indicators of the two groups. **Results** The comparison of therapeutic effects between groups showed that the observation group had a higher efficacy ($P<0.05$). Compared with the liver function indicators of the control group after treatment, those of the observation group were lower ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had lower levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), and type III procollagen (PCIII) after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had higher levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compound Biejia Ruangan Tablet combined with entecavir sequential pegylated interferon α -2b in the treatment of elderly chronic hepatitis B can improve the efficacy, promote the improvement of patients' liver function and liver fibrosis indicators, reduce oxidative stress, and has high safety.

Keywords: Compound Biejia Ruangan Tablets; Entecavir; Sequential Treatment; Polyethylene Glycol Interferon Alpha-2b; Elderly Patients with Hepatitis B

慢性乙型肝炎是当前临床肝病中最为常见的疾病类型之一，指感染乙型肝炎病毒并持续6个月以上而引起病毒性肝炎，该病发病及病情进展与病毒、环境、感染者等因素密切相关，发生后若不及时治疗，可引起肝纤维化、功能衰竭等后果，威胁健康安全^[1]。近年来，在我国人口老龄化加剧的背景下，使得老年慢性乙肝发病率呈逐年上去趋势，而老年人群大多病程较长，病情严重，导致治疗难度加大^[2]。目前，临床针对该病常用恩替卡韦，其能有效抑制乙肝病毒DNA复制，但实践发现单独应用疗效欠佳，停药后复发率高^[3]。聚乙二醇干扰

素 α -2b具有强效、持久的抗病毒作用，抑制病毒DNA复制的作用显著，但不良反应相对较大，有学者将其与恩替卡韦序贯应用，取得了不错的效果^[4]。近年来中西医结合治疗慢性乙肝受到越来越广泛的关注，复方鳖甲软肝片属中药制剂，具有抗肝纤维化等作用，在老年慢性乙肝治疗中已取得一定进展^[5]。鉴于此，为探索更安全、有效的治疗方式，本研究观察复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b的应用价值，现报道如下。

【第一作者】马胜利，男，讲师，主要研究方向：主要从事中西医结合肝病领域研究。E-mail: 15037029777@139.com

【通讯作者】马胜利

1 资料与方法

1.1 一般资料 于2022年6月至2023年10月期间，选取我院收治的180例老年慢性乙肝患者随机分两组，各90例。本研究经医院伦理委员会批准。对照组：男52例，女38例，年龄61~77(67.59±6.84)岁；病程3~13(7.89±0.76)年。观察组：男50例，女40例，年龄63~75(67.71±7.56)岁；病程3~14(8.16±0.63)年。两组一般资料无明显差异(P>0.05)，存在可比性。

纳入标准：西医参照相关指南^[6]中的标准；中医参照相关指导原则^[7]中的标准，证型为瘀血阻络型；年龄≥60岁；病程≥6个月；近6个月未接受过抗病毒治疗；可有效沟通；签署知情同意书。排除标准：合并心脑血管事件；合并其他类型肝病；合并恶性肿瘤；合并肝肾功能不全；非乙型病毒感染；合并自身免疫性疾病；妊娠期、哺乳期妇女；对本研究药物过敏；合并精神疾病；依从性差。

1.2 方法 对照组：予以患者聚乙二醇干扰素α-2b(厦门特宝，国药准字S20160001)180μg/d皮下注射，每周1次，治疗2个月；然后在上述用药基础上加用恩替卡韦(广东东阳光，国药准字H20203197)0.5mg/d口服，治疗1个月；最后单独予以恩替卡韦口服，0.5mg/次，1次/d，治疗3个月。

观察组：在对照组基础上，予以患者口服复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞，国药准字Z19991011)，2g/次，1次/d，持续治疗6个月。

1.3观察指标 (1)评估两组疗效。参照相关指南中的标准进行疗效判定^[8]：治疗后患者症状显著改善或消失，肝相关指标正常，乙型肝炎E抗原(HBeAg)向乙型肝炎E抗体(HBeAb)转变，肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴，判定为显效；症状缓解，肝指标正常，HBV-DNA转阴，但HBeAg未转化为HBeAb，判定为有效；未达上述标准判定为无效。(2)在治疗前后采集两组患者静脉血送检，测定总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转

氨酶(AST)水平，离心时间、速度分别为10min、3500r/min，检测方法为放射免疫法。(3)在治疗前后采集两组患者静脉血离心分离血清测定透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平，血液处理方法、检测方法、仪器厂家与型号同上。(4)在治疗前后采集两组患者静脉血送检，测定(检测方法：酶联免疫吸附法)超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)水平。(5)统计两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0分析，计量、计数资料分别描述为($\bar{x} \pm s$)、例(%），行t、 χ^2 检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 组间疗效对比，观察组更高(P<0.05)，见表1。

表1 两组疗效对比[n(%)]					
组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	90	38(42.22)	45(50.00)	7(7.78)	83(92.22)
对照组	90	31(34.44)	41(45.56)	18(20.00)	72(80.00)
χ^2	-				
P	-				

2.2 两组肝功能对比 治疗前两组ALT、AST及TBIL水平无明显差异(P>0.05)，治疗后观察组更低(P<0.05)，见表2。

2.3 两组肝纤维化对比 治疗前两组指标无明显差异(P>0.05)，治疗后观察组更低(P<0.05)，见表3。

2.4 两组氧化应激对比 治疗前两组指标无明显差异(P>0.05)，与对照组治疗后的SOD、CAT相比，观察组更高(P<0.05)，见表4。

2.5 两组不良反应对比 组间不良反应无明显差异(P>0.05)，见表5。

表2 两组肝功能指标对比

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	391.86±53.71	171.56±42.89 [*]	327.65±40.93	187.43±32.64 [*]	47.89±6.22	32.97±4.38 [*]
对照组	90	389.43±58.94	208.94±46.73 [*]	325.94±38.65	213.58±35.96 [*]	48.06±5.54	37.68±4.79 [*]
t	-	0.289	5.591	0.288	5.108	0.194	6.884
P	-	0.773	0.000	0.774	0.000	0.847	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表3 两组肝纤维化指标对比(μg/L)

组别	n	HA		LN		PCⅢ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	163.82±40.57	94.75±18.96 [*]	148.93±37.64	103.57±21.48 [*]	129.46±25.43	87.63±16.42 [*]
对照组	90	162.46±44.38	116.83±20.54 [*]	147.76±39.52	124.89±23.95 [*]	130.58±23.71	98.64±15.75 [*]
t	-	0.215	7.494	0.203	6.287	0.306	4.591
P	-	0.830	0.000	0.839	0.000	0.760	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表4 两组氧化应激指标对比(U/mL)

组别	n	SOD		CAT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	78.94±7.41	117.98±9.56 [*]	34.79±6.83	63.56±5.41 [*]
对照组	90	79.56±8.33	108.72±13.69 [*]	35.22±7.47	55.48±8.26 [*]
t	-	0.528	5.261	0.403	7.763
P	-	0.599	0.000	0.687	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表5 两组不良反应发生率对比[n(%)]

组别	n	腹泻	皮疹	骨髓抑制	总计
观察组	90	1(1.11)	0(0.00)	2(2.22)	3(3.33)
对照组	90	3(3.33)	1(1.11)	5(5.56)	9(10.00)
χ^2	-				3.214
P	-				0.073

3 讨论

慢性乙肝是老年人群常见慢性疾病之一，具有病情迁延、易反复的特点，尤其是老年人群大多病程长，且伴有多种慢性疾病，疾病复杂程度显著提升，使得临床治疗所面临的困难程度大幅增加，目前该病无特效疗法，多采用抗病毒、保肝护肝等药物治疗。在老年慢性乙肝的药物治疗中，核苷酸类似物、干扰素是主要药物^[8]。恩替卡韦属于新型的鸟嘌呤核苷类衍生物，其能通过对乙型肝炎病毒多聚酶和逆转录酶产生特异竞争性抑制作用，有效阻止病毒核酸的合成，对病毒复制进行快速高效地进行抑制，从而发挥较好的抗病毒作用，具有见效快、乙型肝炎病毒耐药突变低等特点^[9]。聚乙二醇干扰素 α -2b是一种血清学应答高、病毒学应答持久的药物，能通过抗病毒蛋白作用于乙型肝炎病毒的复制及转录，有效抑制HBV-DNA合成，从而发挥直接抗病毒作用，还能通过调节免疫功能提高特异性T细胞功能，放大乙型肝炎病毒感染的肝细胞免疫反应，发挥双重抗病毒作用^[10]。近年来的研究显示恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b治疗慢性乙肝可提高疗效，控制纤维化进程，且不增加不良反应^[11]。

随着临床对中医疗法关注的上升，越来越多研究证实中医在老年慢性乙肝治疗中有显著优势^[12]。中医学上慢性乙肝可归属于“肝积”、“黄疸”等范畴，属虚实夹杂、本虚标实之证，其病机主要为湿热毒邪入体，或疫毒入体，邪毒伏于肝，致气滞血瘀、肝络受阻等，最终病发^[13]。因此，老年慢性乙肝多见瘀血阻络型，治疗当以活血化瘀、益气养血等为原则。复方鳖甲软肝片属于中药制剂范畴，其组方包含鳖甲、当归、黄芪等多味中药材，基于各药材的药性特点，该制剂具备益气养血、活血通络等药理功效，符合慢性乙肝治则^[14]。故本研究在恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b治疗基础上联合复方鳖甲软肝片，以期进一步提高老年慢性乙肝的治疗效果。有研究发现，慢性乙肝发生和病情进展与氧化应激反应有关，乙肝病毒复制过程会对机体造成免疫损害，引起大量自由基释放，影响肝细胞功能平衡，甚至导致肝细胞坏死，加重病情^[15]。SOD、CAT是常见抗氧化因子，氧化应激反应下其水平会明显降低。本研究结果中，治疗后，与对照组相比，观察组疗效更高，ALT、AST、TBIL、HA、LN及PCIII水平更低，SOD、CAT水平更高(P<0.05)，说明复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b治疗可提高疗效，在改善肝功能、控制肝纤

维化上有显著作用，并能减轻机体氧化应激反应。究其原因在于在复方鳖甲软肝片的组方里，鳖甲这一成分具备软坚散结、平肝熄风、养阴清热之功，赤芍具有泻肝火、散瘀血、清热凉血之效，当归能养血和血，三七可清热平肝、消肿散瘀，党参益气养血、补益脾肾，莪术化瘀消肿、破气行血，黄芪补气升阳、固表敛汗，连翘疏风散热、消痈散结等，诸药共奏养气血、清肝火、解毒散结等功效。现代药理研究表明，鳖甲有效成分具有较好的抗肝纤维化、提升机体抵抗力的药理活性；赤芍具有保肝护肝的药理效能，其作用机制在于能够干预肝脏纤维化进程中相关细胞的增殖活动，有效抑制肝脏纤维化细胞的过度繁殖，促进肝细胞增殖；三七中的三七皂苷Rg1可延缓肝纤维化进程；黄芪在肝脏疾病防治中发挥重要作用，其药理成分可通过调节细胞内信号通路、清除自由基等机制，实现抗肝脏纤维化、减轻氧化应激损伤以及保护肝脏细胞等多重功效；连翘中的连翘苷元可促进自由基清除，进而从源头上抑制脂质过氧化反应的发生，并对肝脏纤维化进程起到有效的阻滞作用等。联合复方鳖甲软肝片治疗时能通过上述药理作用增强保护肝脏、改善肝功能、控制肝纤维化进程及抗氧化应激反应等作用，提高治疗效果。本研究还发现，两组不良反应均较少，说明联合复方鳖甲软肝片不会增加不良反应，安全性高。

综上所述，老年慢性乙肝治疗中，应用复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦序贯聚乙二醇干扰素 α -2b可提高疗效，促进患者肝功能、肝纤维化指标改善，减轻氧化应激反应，且安全性高。

参考文献

- [1]何杰. 自拟化肝解毒汤联合恩替卡韦治疗慢性乙肝的临床疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(4): 652-654.
- [2]杨超, 周海英. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合恩替卡韦对老年慢性乙型肝炎肝纤维化患者细胞因子和氧化应激影响研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(8): 851-854, 858.
- [3]余心琦, 黄益澄. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的临床研究[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(4): 619-621.
- [4]姜晓杰, 史婷婷, 韩胆. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦序贯治疗慢性乙型肝炎的效果分析[J]. 中国基层医药, 2023, 30(8): 1211-1215.
- [5]朱建凤. 恩替卡韦和复方鳖甲软肝片联合治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(11): 1084-1088.
- [6]中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [7]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 33.
- [8]张晓艳, 张海涛, 杨立新, 等. 恩替卡韦联合长效干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 35-37.
- [9]杨超, 周海英. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合恩替卡韦对老年慢性乙型肝炎肝纤维化患者细胞因子和氧化应激影响研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(8): 851-854, 858.
- [10]李骁. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合替诺福韦酯对高病毒载量慢性乙肝初治患者血清Mig、RANTES及肝纤维化指标表达的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(1): 165-168.
- [11]李长安, 赵巍峰, 刘淑媛, 等. 核苷类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2b治疗乙型肝炎表面抗原低水平慢性乙型肝炎患者疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(4): 323-329.
- [12]张思淼, 彭清华, 赵晓威, 等. 三棱莪术汤联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚瘀血阻络证的临床观察[J]. 河北中医, 2022, 44(11): 1834-1838.
- [13]林海, 吴悠, 莫琼, 等. 复方黄根颗粒联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎血阻络证临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 142-148.
- [14]郑晓永, 白艳, 张娟. 复方鳖甲软肝片联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(4): 786-790.
- [15]揭中华, 黄志刚, 刘芙蓉. 复方鳖甲软肝片结合替诺福韦对慢性乙型肝炎病毒性肝炎MDA、NO水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 193-196.

(收稿日期: 2024-10-05)(校对编辑: 姚丽娜)