

Clinical effect and quality of life of liver tablets combined with entecavir in chronic hepatitis B liver fibrosis

Yanting Fan¹ Jihong An^{2*}

1. Inner Mongolia University of Science and Technology and Baotou Medical College, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Objective This study aims to compare the clinical efficacy of entecavir alone and its combination in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis disease, and to observe the effect of this combination regimen on patient quality of life. **Methods** 50 patients with chronic hepatitis B liver fibrosis in the outpatient clinic from December 2022 to December 2024: one group was combined with entecavir (25 patients), and the other group was only used entecavir (25 patients). Observed for 48 weeks, including scores of TCM symptoms, HBV-DNA levels, and key indicators reflecting liver function status ALT, AST. And record the occurrence of all adverse events. Finally, the quality of life was improved with the help of the WHOQOL-BRFE scale. **Conclusion** The combination of orthostatic stasis tablet and entecavir can inhibit viral replication more effectively, relieve or improve clinical symptoms, and have a significant positive effect on improving the overall quality of life of patients.

Keywords

positive stasis tablet; entecavir; chronic hepatitis B; liver fibrosis; quality of survival

扶正化瘀片联合恩替卡韦治疗慢性乙肝肝纤维化的临床疗效观察及生存质量研究

樊艳婷¹ 安纪红^{2*}

1. 内蒙古科技大学包头医学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

目的 本研究旨在探讨比较单独使用恩替卡韦和其联合扶正化瘀片在治疗慢性乙肝肝纤维化疾病的临床疗效, 并观察这种联合治疗方案对患者生存质量的影响。**方法** 选取自2022年12月到2024年12月期间在门诊符合纳入标准慢性乙型肝炎肝纤维化患者50例, 随机分配为两组: 一组扶正化瘀片与恩替卡韦联合(25人), 另一组仅使用恩替卡韦(25人)。观察48周, 包括中医症状的评分、HBV-DNA水平以及反映肝功能状态的关键指标ALT、AST。并记录下所有不良事件的发生情况。最后, 借助《WHOQOL-BRFE》量表来评估患者的生活质量改善程度。**结论** 扶正化瘀片与恩替卡韦联合使用可更有效地抑制病毒复制, 使临床症状得到缓解或改善, 并且对提升患者的整体生存质量有着显著的积极作用。

关键词

扶正化瘀片; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 生存质量

1 引言

据世界卫生组织(WHO)发布的统计资料, 至2019年, 全球乙肝表面抗原携带者的比例达到3.8%, 大约2.96亿人遭受慢性HBV感染的影响, 每年约有82万人死亡于HBV

感染后疾病出现的肝衰竭、肝硬化及肝癌等并发症^[1], 值得注意的是, 原发性肝癌已成为全球恶性肿瘤第六大常见的类型, 并且是第三大癌症致死原因^[2]。在我国, 当前乙肝表面抗原携带者占总人口的6.1%, 慢性HBV感染者总数约为8600万人。

乙型肝炎病毒作为一种DNA病毒, 常常导致持续性^[3]慢性感染, 也是肝癌和肝硬化的主要原因^[4]。根据血清学分类, HBV可被划分为4个主要血清型及其下的9个亚型; 从基因层面来看, 则可以区分为8个主要类型(标记为A至H), 以及数量众多的亚型。我国B型与C型最常见^[5]。

《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》指出, 由慢

【作者简介】 樊艳婷(1994-), 女, 中国内蒙古乌兰察布人, 本科, 从事感染与肝病研究。

【通讯作者】 安纪红(1968-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事感染与肝病研究。

性乙型肝炎引起的肝硬化应考虑实施抗病毒治疗。对于初次接受治疗的个体推荐使用高效且低耐药性的药物。肝纤维化的发生是可能由多种因素导致,比如病毒侵袭、长期饮酒过量等,这些因素会导致肝脏内部平衡失调。从结构上看,肝窦逐渐经历毛细血管化的转变,而肝小叶及其周边区域则出现纤维组织的异常增生与累积;功能上,则表现为肝脏效能下降及门静脉压力升高^[6]。作为从肝病发展到肝硬化过程中的关键环节,肝纤维化对于预测肝脏疾病的发展趋势具有重要意义^[7]。

2 资料与方法

2.1 一般资料

选取自2022年12月到2024年12月期间在门诊接受治疗的慢性乙型肝炎肝纤维化50名患者。入选标准:(1)年龄介于18至65岁之间的男、女患者;(2)患者需满足《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》提出的诊断条件,即持续超过六个月HBsAg和/或HBV DNA阳性,并伴有ALT酶水平异常或存在肝脏组织学变化;(3)受试者必须同意接受扶正化癍片加恩替卡韦或者仅使用后作为治疗方案;(4)能够签署知情同意书并承诺遵守研究规定,定期参与后续随访。排除标准:(1)因非本研究涉及因素导致肝损害者;(2)对任何成分过敏者;(3)正处于哺乳期或妊娠期的女性。

2.2 治疗方法

单药组给予由福建广生堂药业股份有限公司生产的恩替卡韦分散片(批准文号:H20110172),剂量为0.5毫克,每日一次,清晨空腹服用。联合治疗组给予恩替卡韦和上海黄海制药有限责任公司提供的扶正化癍片(批准文号:Z20050546),扶正化癍片服用方法:四片/日三次,餐后服用。观察48周。

2.3 观察指标

(1)临床表现:包括腹胀、乏力、胁痛、纳差临床症状。依据2002年版郑筱萸《中药新药临床研究指导原则》所设定的量化标准评分。

(2)肝功能的生化指标检测,利用院内生化实验室配备的罗氏生化仪(生产厂家:上海罗氏诊断产品公司),以评估患者的ALT、AST酶水平变化。

(3)HBV-DNA:利用荧光定量PCR技术进行扩增分析(设备提供者:新加坡爱普拜斯,型号:ABI7500),以测定高灵敏度的HBV-DNA水平。

(4)生存质量评估:利用世界卫生组织的生存质量简量表《WHOQOL-BREF》来测定。

(8)安全性:治疗过程中,患者可能会出现如腹部不适、恶心及头晕等副作用,使治疗中断。

2.4 统计学方法

在本此研究中,采用SPSS 27.0这一专业软件完成数据的整理与深度分析工作。正态分布的定量数据,用平均

值±标准差的形式;而对于偏离正态分布的数据集,则选择了非参数方法中的秩和检验来进行评估。至于定性资料方面,借助通过卡方检验来进行科学的统计处理。组间分析用t检验。当 $P<0.05$,差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组基线比较

搜集并整理了50例随访病患的资料,整个治疗阶段参与患者无一人退出。单独用药组有25名患者,男性占12名,女性为13名,平均年龄为(47.40±10.43)岁;联合用药组有25名患者,男性15名,女性10名,平均年龄为(45.40±9.46)岁。研究入组的患者,无论是性别构成、年龄段分布、临床症状综合评分、HBV-DNA载量、ALT与AST酶值、门静脉宽度测量值、肝脏硬度评估值还是HA、LN、PC-III、IV-C等指标,在两组间都未体现出统计学上的明显区别($P>0.05$)。

表1 两组不同患者的基线情况比较

	联合用药组 (n=25)	单药组 (n=25)	P值
男性/女性(例)	15/10	12/13	0.395
平均年龄(岁)	45.40±9.46	47.40±10.43	0.481
乏力(分)	2.72±1.81	1.76±1.85	0.068
腹胀(分)	2.24±1.76	2.16±1.28	0.763
食欲(分)	2.48±1.75	2.32±0.94	0.774
胁痛(分)	1.36±1.25	1.60±1.29	0.507
临床症状(总积分)	8.80±5.29	7.76±3.52	0.418
HBV-DNA(log ₁₀ IU/ml)	5.74±2.97	5.89±3.04	0.846
AST(U/L)	135.20±6.74	138.48±9.54	0.087
ALT(U/L)	141.64±11.26	138.48±12.66	0.356
社会	10.72±3.20	11.04±3.32	0.625
环境	14.54±1.14	14.18±0.96	0.239
心理	13.84±1.05	13.63±0.98	0.438
生理	12.69±0.98	12.23±0.76	0.073

3.2 临床症状积分疗效比较

在对组内数据进行分析时,无论是联合用药组还是单药组,患者在治疗后,其临床症状评分相较于治疗前均有所降低,达到了统计学上的显著水平($P值<0.05$)。在组间进行分析比较中,采用联合用药方案组表现出比单药组治疗更好的症状评分,这一差异在统计学层面具有显著意义($P值<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后肝功能水平变化

在对组内数据进行分析后,观察到治疗干预导致两组患者体内的ALT与AST酶值相较于治疗前均有所降低,并且这种变化达到了统计学意义上的显著性($P值<0.05$)。在组间进行分析比较中,采用联合用药方案的患者其ALT与AST酶值明显低于单独使用一种药物治疗的患者,这一差异在统计学层面具有显著意义($P值<0.05$)。

表2 两组不同患者临床症状(积分)比较

		治疗前	治疗后	组内 P	组间 P
乏力	单药组	1.76 ± 1.85	1.04 ± 1.02	0.007	0.008
	联合用药组	2.72 ± 1.81	0.32 ± 0.75	0.001	
食欲	单药组	2.32 ± 0.94	1.28 ± 1.14	0.001	0.018
	联合用药组	2.48 ± 1.75	0.64 ± 0.95	0.001	
腹胀	单药组	2.16 ± 1.28	0.72 ± 0.97	0.001	0.041
	联合用药组	2.24 ± 1.76	0.16 ± 0.55	0.001	
胁痛	单药组	1.60 ± 1.29	0.72 ± 0.98	0.002	0.018
	联合用药组	1.36 ± 1.25	0.16 ± 0.55	0.001	
总分	单药组	7.76 ± 3.52	3.76 ± 2.33	0.001	0.001
	联合用药组	8.80 ± 5.29	1.36 ± 1.60	0.001	

表3 两组不同患者的生化指标 ALT、AST 比较

		治疗前	治疗后	组内 P	组间 P
ALT	单药组	138.48 ± 12.66	47.96 ± 10.40	0.001	0.001
	联合用药组	141.64 ± 11.26	39.56 ± 10.61	0.001	
AST	单药组	138.48 ± 12.66	54.88 ± 13.84	0.001	0.001
	联合用药组	135.20 ± 6.74	39.76 ± 10.61	0.001	

3.4 两组患者治疗前后 HBV-DNA 复制水平比较

经过治疗, 两组患者血清的 HBV-DNA 载量值相较于治疗前均有所降低, $P < 0.05$, 这种变化在统计学上具有显著性, 即现抗病毒治疗有效果。在组间进行分析比较中, 联合用药组的 HBV-DNA 下降幅度显著大于单药组, 这一差异在统计学层面具有显著意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表4 两组不同患者 HBV-DNA 复制水平比较

		治疗前 (log 10 IU/ml)	治疗后 (log 10 IU/ml)	组内 P	组间 P
DNA	单药组	5.89 ± 3.04	3.13 ± 2.31	0.001	0.001
	联合用药组	5.74 ± 2.97	2.03 ± 1.12	0.001	

3.5 两组患者生存质量评分

治疗后, 两组患者的生存质量评分均显著提升 ($P < 0.05$)。特别是采用联合用药方案的患者, 其生活质量评分相较于单药组表现出更为明显的提高, 且这一差异也达到了统计学上的显著水平 ($P < 0.05$)。由此可以推断, 联合给药方案在改善患者生存状态方面发挥了关键作用。

表5 两组不同患者治疗前后生存质量评分比较

		治疗前	治疗后	组内 P	组间 P
社会	单药组	11.04 ± 3.32	14.56 ± 2.55	0.001	0.009
	联合用药组	10.72 ± 3.20	16.16 ± 1.40	0.001	
心理	单药组	13.63 ± 0.98	15.97 ± 0.45	0.001	0.002
	联合用药组	13.84 ± 1.05	16.52 ± 0.61	0.001	
环境	单药组	14.18 ± 0.96	16.68 ± 1.05	0.001	0.001
	联合用药组	14.54 ± 1.14	18.84 ± 1.25	0.001	
生理	单药组	12.23 ± 0.76	14.68 ± 0.60	0.001	0.007
	联合用药组	12.69 ± 0.98	15.32 ± 0.89	0.001	

3.6 安全性评价

在全程治疗期间, 两组患者均未报告严重的不良反应, 表明采用恩替卡韦配合扶正化癥片的联合用药方案对慢性乙型肝炎导致的肝纤维化安全性方面有较好的评价。

4 讨论

4.1 在抗病毒及抗肝纤维化的意义

HBV-DNA 水平是衡量乙型肝炎病毒复制活动及其传染能力的关键指标, 其浓度的高低直接体现了病毒当前的活跃状态。通过监测 HBV-DNA 的具体数值变化, 能够精确判断乙肝病毒的繁殖情况、传染力强弱及抗病毒疗法的效果^[8]。利用恩替卡韦、丙酚替诺福韦(富马酸盐)、艾米替诺福韦等抗病毒药物进行治疗, 可以有力遏制病毒繁衍, 缩减体内病毒载量, 从而减轻病毒对肝脏的侵袭。随着病毒复制活动减弱, 肝脏内的炎症反应也会相应减小, 导致肝细胞损伤程度减轻。这种改善有助于恢复或维持正常的肝脏功能, 减少由慢性乙型肝炎引发的各种肝脏疾病, 并阻止疾病进程从慢性感染向更严重的阶段转变。肝纤维化作为从慢性肝病进展到肝硬化过程中的一个过渡期^[9], 在抗病毒策略之外加入针对纤维化的干预措施对于全面管理肝脏健康同样至关重要^[10]。

4.2 在抗病毒、抗肝纤维化治疗的药物选择

根据慢性乙型肝炎防治指南, 对于肝纤维化阶段的患者, 长期抗病毒治疗是至关重要的并优先考虑选用那些抗病毒能力强且耐药风险较低的药物。本研究将恩替卡韦作为首选的抗病毒药物进行使用。它凭借与三磷酸脱氧鸟苷之间的竞争性结合, 迅速遏制 HBV-DNA 在体内繁衍^[11]。这种机制显著减少了肝细胞表面的靶向抗原数量及血清中的病毒载量, 还有效地缓解了肝脏炎症反应, 阻止了肝脏炎症和坏死状况的进一步恶化, 从而实现了保护肝脏、改善临床症状、以及提高患者生活质量等多重治疗目标^[12]。中医理论认为, 肝纤维化的病理机制在于正气虚弱导致血液淤积, 其中血瘀为病症的表现形式, 而虚损则是根本原因。当人体正气不足时, 尤其是肝阴亏损, 会导致机体机能下降, 并最终引发瘀血阻塞经络的现象, 长此以往还会造成肝肾阴精的损耗, 这反映了疾病更深层次的变化。从病理学角度来看, 肝纤维化表现为肝外基质(ECM)过度沉积以及肝窦毛细血管化现象, 这些变化逐渐导致肝细胞数量减少和功能减退, 同时伴随着肝窦壁结构的损伤。

结合恩替卡韦的抗病毒特性和扶正化癥在对抗纤维化进程中的积极作用, 两者共同应用能够显著提升治疗效果, 有能够延缓或扭转肝纤维化的发展过程, 提升患者生存质量。

参考文献

- 1 尤红, 王福生, 李太生, et al. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(03): 457-78.
- 2 管宇帆, 甘雨, 安家泽. 青年肝癌发病特征及危险因素的思考[J]. 空军军医大学学报, 2024, 45(01): 101-5.

- 3 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(01): 97-102.
- 4 LI Q, SUN B, ZHUO Y, et al. Interferon and interferon-stimulated genes in HBV treatment [J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 1034968.
- 5 许晶瑶, 谢韬, 姚文清. 发展中国家乙型肝炎流行、预防和控制 [J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(01): 31-4.
- 6 徐列明, 刘平, 沈锡中, et al. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1286-95.
- 7 韩霞. 内毒素在肝硬化患者病情演变中的重要性及干预价值 [D], 2014.
- 8 MIAO Z, ZHANG S, OU X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection [J]. *The Journal of infectious diseases*, 2020, 221(10): 1677-87.
- 9 TAN-GARCIA A, LAI F, YEONG J P S, et al. Liver fibrosis and CD206+ macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy [J]. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 2020, 2(1): 100062.
- 10 WU Z C, LIU X Y, LIU J Y, et al. Preparation of Betulinic Acid Galactosylated Chitosan Nanoparticles and Their Effect on Liver Fibrosis [J]. *International journal of nanomedicine*, 2022, 17: 4195-210.
- 11 冯伟伟. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化的疗效分析 [J]. *婚育与健康*, 2024, 30(03): 67-9.
- 12 唐芬, 柳贞夷. 恩替卡韦治疗乙肝及乙肝相关性疾病的临床应用现状 [J]. *华夏医学*, 2020, 33(05): 176-80.