

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.032

# 紫叶丹胶囊与富马酸丙酚替诺福韦片联合治疗对慢性乙型肝炎患者肝功能、肝纤维化和血清 M-CSF、CTGF、CHI3L1 的影响\*

蒋雨桐<sup>1</sup> 谢学建<sup>1</sup> 王燕<sup>1</sup> 万海军<sup>2</sup> 高茗<sup>1Δ</sup>

(1 中国人民解放军东部战区总医院药剂科 江苏南京 210000; 2 中国人民解放军东部战区总医院消化科 江苏南京 210000)

**摘要 目的:** 观察紫叶丹胶囊与富马酸丙酚替诺福韦片联合治疗对慢性乙型肝炎(CHB)患者肝功能、肝纤维化和血清巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、结缔组织生长因子(CTGF)、壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)的影响。**方法:** 采用随机数字表法将 138 例 CHB 患者分为对照组(富马酸丙酚替诺福韦片治疗)、研究组(对照组基础上与紫叶丹胶囊联合治疗),各为 69 例。对比两组疗效、肝功能指标、血清 M-CSF、CTGF、CHI3L1 水平、肝纤维化指标和不良反应发生率。**结果:** 研究组的临床总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。研究组治疗后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、M-CSF、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、III型前胶原(PC-III)、CTGF、透明质酸(HA)、总胆红素(TBil)、IV型胶原(IV-C)、CHI3L1、层黏蛋白(LN)低于对照组( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率对比组间未见差异( $P>0.05$ )。**结论:** 采用紫叶丹胶囊和富马酸丙酚替诺福韦片联合治疗 CHB 患者,可有效改善其肝功能、肝纤维化程度和血清 M-CSF、CTGF、CHI3L1 水平。

**关键词:** 紫叶丹胶囊;富马酸丙酚替诺福韦片;慢性乙型肝炎;肝功能;肝纤维化;M-CSF;CTGF;CHI3L1

中图分类号:R512.62 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4311-03

## Effects of Combined Treatment of Ziyedan Capsules and Tenofovir Alafenamide Fumarate Tablets on Liver Function, Liver Fibrosis and Serum M-CSF, CTGF and CHI3L1 in Patients with Chronic Hepatitis B\*

JIANG Yu-tong<sup>1</sup>, XIE Xue-jian<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, WAN Hai-jun<sup>2</sup>, GAO Ming<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater of Chinese People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu, 210000, China;

2 Department of Gastroenterology, General Hospital of Eastern Theater of Chinese People's Liberation Army,

Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effects of combined treatment of ziyedan capsules and tenofovir alafenamide fumarate tablets on liver function, liver fibrosis and serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), connective tissue growth factor (CTGF) and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** 138 CHB patients were divided into control group (treated with tenofovir alafenamide fumarate tablets) and study group (combined treatment with ziyedan capsules on the basis of control group) by random number table method, 69 cases in each group. The efficacy, liver function indexes, serum M-CSF, CTGF, CHI3L1 levels, liver fibrosis indexes and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The total clinical effective rate in study group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). Alanine aminotransferase (ALT), M-CSF, aspartate aminotransferase (AST), type III procollagen (PC-III), CTGF, hyaluronic acid (HA), total bilirubin (TBil), type IV collagen (IV-C), CHI3L1 and laminin (LN) in study group were lower than those in control group after treatment ( $P<0.05$ ). There was no difference in the incidence of adverse reactions between two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The combination of ziyedan capsules and tenofovir alafenamide fumarate tablets in the treatment of CHB patients, which can effectively improve the liver function, the degree of liver fibrosis, the levels of serum M-CSF, CTGF and CHI3L1.

**Key words:** Ziyedan capsules; Tenofovir alafenamide fumarate tablets; Chronic hepatitis B; Liver function; Liver fibrosis; M-CSF; CTGF; CHI3L1

**Chinese Library Classification(CLC):** R512.62 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)22-4311-03

### 前言

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的传染性疾病,长期发展可导致肝硬化、肝癌<sup>[1]</sup>。CHB目前

\* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81703351)

作者简介:蒋雨桐(1994-),女,本科,初级药师,研究方向:临床药学,E-mail: Jiangyutong54321@163.com

Δ 通讯作者:高茗(1982-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail: njzygaoming@163.com

(收稿日期:2024-06-18 接受日期:2024-07-15)

尚无统一治疗方案,治疗目标多集中于延缓肝脏进展,改善患者的临床症状<sup>[2]</sup>。富马酸丙酚替诺福韦片是一种逆转录酶抑制剂,具有一定的抗病毒疗效,是治疗 CHB 的常用药物;但也有部分患者使用后效果一般,或者长期使用后不良反应风险高,影响用药依从性,因而需进一步优化治疗方案<sup>[3]</sup>。紫叶丹胶囊由云芝、叶下株、丹参和紫草组成,具有抗 HBV 复制、调节免疫等功效<sup>[4]</sup>。本研究对我院收治的 CHB 患者给予以上两者药物联合治疗,整理报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月期间我院收治的 138 例 CHB 患者。本研究方案获得我院伦理学委员会批准进行。分组方式采用随机数字表法,分为对照组、研究组,各为 69 例。对照组年龄范围 28~60 岁,平均(41.27±4.36)岁;男性 42 例,女性 27 例;肝纤维化分期:F0 期、F1 期、F2 期例数分别为 29 例、25 例、15 例。研究组年龄范围 29~59 岁,平均(41.96±5.27)岁;男性 44 例,女性 25 例;肝纤维化分期:F0 期、F1 期、F2 期例数分别为 26 例、22 例、21 例。两组一般资料对比未见差异( $P>0.05$ ),均衡可比。纳入标准:(1)符合 CHB 诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)临床资料完整,已签署知情同意书;(3)乙肝表面抗原(HBsAg)检测阳性,HBV-DNA 超过检测值下限。排除标准:(1)对研究药物存在过敏反应或禁忌证;(2)其他类型的肝炎病毒感染;(3)肝癌或转移性肝癌;(4)合并心、脑、肾等严重全身性疾病者。

### 1.2 方法

两组均接受富马酸丙酚替诺福韦片 [国药准字 H20203517,规格:25 mg(以丙酚替诺福韦计)]治疗,每日一次,一次一片,口服,需随食物服用。研究组则在上述治疗的基础上结合紫叶丹胶囊(国药准字 Z20110024,规格:每粒装 0.5 g)治疗,口服,一次 5 粒,一日 3 次。两组均连续治疗 6 个月。

### 1.3 疗效判定依据<sup>[6]</sup>

临床总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数。相关症状基本消失,肝功能恢复正常为显效。体征及症状有所缓解,肝功能有所好转为有效。病情逐渐加重状态为无效。

### 1.4 观察指标

治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 6 mL,处理后保存于 -50℃ 冰箱中待检测。

(1)采用全自动生化分析仪(规格:AS-260)测定天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBiL)值。(2)采用全自动化学发光免疫分析仪(型号 MAG-LUMI 800)检测肝纤维化指标:透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PC-III)水平。(3)采用酶联免疫吸附试验检测血清巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、结缔组织生长因子(CTGF)、壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)水平。(4)观察两组用药安全性。

### 1.5 统计学方法

数据处理选择 SPSS23.0 软件。计数资料以 n(%)表示,行卡方检验。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 t 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效对比

对照组显效 21 例,有效 29 例,临床总有效率为 72.46%;研究组显效 28 例,有效 36 例,临床总有效率为 92.75%,组间比较有差异( $P<0.05$ )。

### 2.2 肝功能指标、M-CSF、CTGF、CHI3L1 对比

治疗后,两组 AST、ALT、TBiL、M-CSF、CTGF、CHI3L1 下降,研究组 AST、ALT、TBiL、M-CSF、CTGF、CHI3L1 低于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 肝功能指标、M-CSF、CTGF、CHI3L1 对比( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of liver function, M-CSF, CTGF and CHI3L1 ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBiL( $\mu$ mol/L)	M-CSF(pg/mL)	CTGF(ng/mL)	CHI3L1(ng/mL)
Control group (n=69)	Before treatment	44.52±4.59	74.37±6.10	42.15±4.75	262.23±32.79	39.35±4.38	109.31±13.71
	After treatment	32.69±3.63*	58.19±5.28*	31.26±4.69*	219.23±25.82*	30.35±3.47*	73.68±9.40*
Study group (n=69)	Before treatment	43.98±4.72	74.82±7.25	41.86±6.37	261.49±27.84	38.42±3.74	108.96±12.64
	After treatment	24.31±3.42**	40.33±4.37**	24.34±3.48**	165.37±24.36**	24.32±2.56**	56.79±8.92**

Note: Compared with same group before treatment, \* $P<0.05$ . Compared with control group after treatment, \*\* $P<0.05$ .

### 2.3 肝纤维化指标对比

治疗后,两组 HA、IV-C、LN、PC-III 下降,研究组 HA、IV-C、LN、PC-III 低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 不良反应发生率对比

对照组的不良反应发生率为 17.39%,研究组的为 21.74%,对比未见差异( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

CHB 是由 HBV 所致传染性疾病,HBV 可损伤肝细胞,使肝脏出现变性、炎症及坏死、肝纤维化等,CHB 尚无根治性治

疗方案,以抗病毒、改善肝功能、抑制肝纤维化为主要治疗目标<sup>[7]</sup>。富马酸丙酚替诺福韦片属于新型核苷酸类,通过参与阻碍病毒 DNA 的合成过程,终止 DNA 链,从而抑制 HBV 的复制,但此类抗病毒药物的毒副作用较为明显,部分患者停药后反复及耐药<sup>[8]</sup>。紫叶丹胶囊临床常用于辅助治疗 CHB 患者,有清肝解毒、活血化瘀之功效,对 CHB 患者有较好的疗效<sup>[9]</sup>。

本次研究结果显示,联合治疗可进一步提高临床治疗效果,有助于改善 CHB 患者的肝功能、肝纤维化程度。HA、IV-C、LN、PC-III 均可在一定程度上反映肝纤维化程度<sup>[10]</sup>。ALT、AST、TBiL 则是临床用于反映人体肝功能的指标之一。药理研究证

表 2 肝纤维化指标对比( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of liver fibrosis( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time	HA(ng/mL)	IV-C(ng/mL)	LN(ng/mL)	PC-III(ng/mL)
Control group(n=69)	Before treatment	428.43± 43.22	124.11± 14.39	102.31± 12.96	84.28± 7.92
	After treatment	343.08± 38.73*	91.26± 12.34*	75.32± 8.77*	55.17± 6.83*
Study group(n=69)	Before treatment	427.91± 37.28	125.79± 23.86	101.29± 14.28	83.93± 8.21
	After treatment	272.82± 37.18**	72.34± 10.41**	48.34± 7.22**	41.82± 5.66**

Note: Same as table 1.

实:紫叶丹胶囊中叶下珠可以干预核转录因子- $\kappa$ B、细胞外调节蛋白激酶和内毒素等细胞内信号转导通路,阻滞钙离子通道,最终达到抑制纤维化发展的目的;紫草可抑制D-半乳糖胺诱导的肝损伤模型小鼠ALT、AST的升高,进而可保护肝脏;丹参可通过减少促纤维化型细胞因子的分泌,进而阻碍肝纤维化发生、发展。

由于CHB的长期迁延不愈,导致肝脏组织细胞持续损伤,炎性单核细胞在肝脏趋化聚集,最终在肝内大量沉积。M-CSF可通过多途径调节单核巨噬细胞功能来促进纤维化的进展<sup>[1]</sup>。CTGF能够诱导纤维母细胞基因的表达、诱导成纤维细胞增殖、分化,在肝脏纤维化过程中,其水平迅速升高<sup>[2]</sup>。CHI3L1参与炎症及组织重塑过程,在肝纤维化诊断及分期中可能有重要的参考价值<sup>[3]</sup>。本次研究结果发现,紫叶丹胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗CHB患者,可有效调节血清M-CSF、CTGF、CHI3L1水平。考虑可能与紫叶丹胶囊具有良好的保肝、抗纤维化功效有关<sup>[4]</sup>。另两组不良反应发生率组间对比未见差异,提示两药物联合治疗安全性较好。

综上所述,紫叶丹胶囊和富马酸丙酚替诺福韦片联合治疗CHB,可有效改善患者肝功能、肝纤维化程度和血清M-CSF、CTGF、CHI3L1水平,安全性良好。

#### 参考文献(References)

- [1] Zhang YY, Hu KQ. Rethinking the pathogenesis of hepatitis B virus (HBV) infection[J]. J Med Virol, 2015, 87(12): 1989-1999.
- [2] Neumann-Haefelin C, Thimme R. Chronic hepatitis B virus infection: current and future treatment strategies [J]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2022, 65(2): 238-245.
- [3] Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of

tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2018, 68(4): 672-681.

- [4] 郭平,康超,黄卉.紫叶丹胶囊对二乙基亚硝胺致肝损伤保护作用研究[J].毒理学杂志,2019,33(5):399-402.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [6] James S. Sherlock 肝胆病学(第12版)[M].北京:人民卫生出版社,2014:613-621.
- [7] 赵成燕,刘德亮,任洁雅,等.基于TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路探讨扶正化癥胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效机制[J].现代生物医学进展,2023,23(13):2479-2482,2428.
- [8] 杨梅,刘兴起,郑波.乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2023,38(7):1707-1711.
- [9] 张鑫,刘岩红,钮曦,等.紫叶丹胶囊治疗恩替卡韦经治的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(4):292-295.
- [10] 马德佳,何新发,李燕妮.HA、PC-III、IV-C及LN对肝纤维化的诊断价值[J].广西医学,2011,33(3):312-314.
- [11] Tan-Garcia A, Lai F, Sheng Yeong JP, et al. Liver fibrosis and CD206+ macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy[J]. JHEP Rep, 2019, 2(1): 100062.
- [12] Pi L, Sun C, Jn-Simon N, et al. CCN2/CTGF promotes liver fibrosis through crosstalk with the Slit2/Robo signaling [J]. J Cell Commun Signal, 2023, 17(1): 137-150.
- [13] Li Y, Li C, Zhang L, et al. Serum CHI3L1 as a diagnostic marker and risk factor for liver fibrosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(6): 4090-4096.

(上接第4277页)

- [9] Tarawneh AM, Pasku D, Quraishi NA. Surgical complications and re-operation rates in spinal metastases surgery: a systematic review[J]. Eur Spine J, 2021, 30(10): 2791-2799.
- [10] 伦智法,马超,刘光旺,等.椎板回植微型钛板内固定在胸腰椎椎管内肿瘤切除术中的应用[J].中国骨与关节损伤杂志,2022,37(7):682-685.
- [11] Ali R, Hagan MJ, Shaaya E, et al. Endoscopic Techniques for Spinal

Oncology: A Systematic Literature Review[J]. Int J Spine Surg, 2023, 17(3): 343-349.

- [12] Li Z, Guo L, Zhang P, et al. A Systematic Review of Perioperative Complications in en Bloc Resection for Spinal Tumors [J]. Global Spine J, 2023, 13(3): 812-822.
- [13] Zhao Y, Liu F, Wang W. Treatment progress of spinal metastatic cancer: a powerful tool for improving the quality of life of the patients [J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 563.