

# 肝康宁片联合拉米夫定对慢性乙型肝炎 T 细胞亚群的影响

夏小芳

杭州师范大学附属医院肝病科, 浙江 杭州 310015

[摘要] 目的: 观察肝康宁片联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者肝功能变化及 T 细胞亚群的影响。方法: 将 112 例慢性乙型肝炎患者随机分为 2 组各 56 例, 对照组予拉米夫定治疗, 观察组在对照组的基础上加用肝康宁片治疗; 均连续治疗 6 月, 观察比较 2 组患者治疗前、治疗 3 月、6 月 ALT、AST、TBil、Alb、HBV-DNA 载量及 T 细胞亚群水平变化。结果: 治疗 3、6 月, 2 组 HBV-DNA 载量较治疗前逐渐下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗 6 月观察组 HBV-DNA 载量低于对照组 ( $P < 0.05$ )。2 组治疗 3、6 月 TBil、ALT、AST 水平较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗 6 月 Alb 水平较治疗前升高 ( $P < 0.05$ )。治疗 6 月, 观察组 TBil、ALT、AST 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), Alb 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗 3、6 月, 2 组 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均较治疗改善 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组上述指标改善优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗 6 月, 2 组 CD3<sup>+</sup>水平均较治疗前改善 ( $P < 0.05$ ); 但 2 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 肝康宁片联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效优于单纯西药治疗, 值得临床推广应用。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 拉米夫定; 肝康宁片; 肝功能; T 细胞亚群

[中图分类号] R512.6<sup>2</sup> [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 04-0061-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.04.022

## Effect of Gankangning Tablets Combined with Lamivudine Tablets on T Cell Subsets of Chronic Hepatitis B

XIA Xiaofang

Abstract: Objective: To observe the effect of Gankangning tablets on liver function changes and T cell subsets of patients with chronic hepatitis B. Methods: One-hundred and twelve cases of patients with chronic hepatitis B were divided into two groups randomly, 56 cases in each group. The lamivudine tablets were given in the control group, and Gankangning tablets were given in the observation group based on the treatment of the control group. The treatment in both groups all lasted 6 months. Observed and compared the levels of aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin (TBil), Serum albumin (Alb), HBV-DNA and T cell subsets in both groups, before treatment and 3 and 6 months after treatment. Results: Three and six months after treatment, the HBV-DNA loads in both groups were dropped gradually ( $P < 0.05$  compared with those before treatment). Six months after treatment, the HBV-DNA load in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of TBil, ALT, AST, 3 and 6 months after treatment in both groups, were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); 6 months after treatment, the level of Alb was higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ). The levels of TBil, ALT, AST, 6 months after treatment in the observation were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of Alb was higher ( $P < 0.05$ ). Three and six months after treatment, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in both groups were improved ( $P < 0.05$ ); and the improvement of above indexes in the treatment group were superior to those in the control group ( $P < 0.05$ ). After 6 months of treatment, the levels of CD3<sup>+</sup> in both groups were improved ( $P < 0.05$  compared with those before treatment), while the differences between the two groups were not significant ( $P > 0.05$ ). Conclusion: The clinical effect of Gankangning tablets combined with lamivudine tablets on chronic hepatitis B is superior to effect of western medicine treatment alone, so it is worth popularizing and applying clinically.

Keywords: Chronic hepatitis B; Lamivudine; Gankangning tablet; Liver function; T cell subset

[收稿日期] 2015-11-12

[作者简介] 夏小芳 (1973-), 女, 副主任医师, 研究方向: 肝病的中医药诊治。

慢性乙型肝炎是临床较常见的感染性疾病,其发生发展与机体免疫功能的调控和应答有较为密切的关系<sup>[1]</sup>。据文献报道<sup>[1~2]</sup>,T淋巴细胞亚群调节紊乱可导致乙型肝炎病毒的持续复制及机体不能有效清除病原体,因而在治疗乙型病毒性肝炎的过程中,监测T淋巴细胞亚群对指导临床用药具有较大的意义。笔者在常规治疗的基础上,加用肝康宁片治疗慢性乙型肝炎,取得了较好的临床效果,结果报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 入选病例为2013年7月—2014年12月杭州师范大学附属医院肝病科收治的慢性乙型肝炎患者112例,将其随机分为2组各56例。其中对照组男34例,女22例;年龄12~68岁,平均(38.2±9.8)岁。观察组男35例,女21例;年龄11~69岁,平均(37.9±9.3)岁。2组患者在性别、年龄等方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>及《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》<sup>[4]</sup>相关标准拟定。①既往有乙型肝炎病史或HBeAg阳性超过6月,现HBeAg和(或)HBV-DNA仍为阳性者;②ALT持续或反复升高,经肝组织学检查有肝炎病变者;③面色萎黄,脉沉细或较弱;④进食后出现胃脘胀满、腹胀;⑤四肢乏力、舌苔薄白、食欲不佳等。

1.3 纳入标准 ①符合慢性乙型肝炎临床诊断标准者;②近半年内未使用干扰素、抗病毒药物等治疗者;③同意参加临床研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①甲型、丙型、丁型及戊型病毒性肝炎;②酒精、药物或其它因素导致肝功能异常者;③未按照治疗方案治疗而无法判定临床疗效者;④对药物出现过敏者;⑤合并有心血管、肾脏等严重疾病者。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 拉米夫定片(葛兰素史克制药苏州有限公司)口服,每次1粒,每天1次。

2.2 观察组 在对照组的基础上,加用肝康宁片(陕西步长高新制药有限公司)口服,每次4片,每天3次。

2组均连续治疗6月。

## 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗前及治疗3、6月对患者谷丙转

氨酶(ATL)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)等指标进行检测,同时测定CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA),比较2组临床疗效。检测方法:采用全自动生化分析仪对主要生化指标如ALT、AST、TBil等进行检测;采用流式细胞仪检测血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>;采用实时荧光定量PCR法检测患者血清中HBV-DNA。

3.2 统计学方法 采用SPSS17.0软件对数据进行处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 4 治疗结果

4.1 2组HBV-DNA载量比较 见表1。治疗后3、6月,2组HBV-DNA载量较治疗前逐渐下降( $P < 0.05$ );治疗6月观察组HBV-DNA载量低于对照组( $P < 0.05$ )。

| 组别  | n  | 治疗前       | 治疗3月                   | 治疗6月                   |
|-----|----|-----------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 56 | 5.39±1.15 | 3.57±0.86 <sup>①</sup> | 2.97±0.65 <sup>①</sup> |
| 观察组 | 56 | 5.43±1.17 | 3.42±0.77 <sup>①</sup> | 2.43±0.58 <sup>②</sup> |

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

4.2 2组治疗前后肝功能指标比较 见表2。2组治疗3、6月TBil、ALT、AST水平较治疗前下降( $P < 0.05$ );治疗6月Alb水平较治疗前升高( $P < 0.05$ )。治疗6月,观察组TBil、ALT、AST水平低于对照组( $P < 0.05$ ),Alb水平高于对照组( $P < 0.05$ )。

| 组别            | 时间   | TBI( $\mu$ mol/L)      | ALT(U/L)               | AST(U/L)               | Alb(g/L)              |
|---------------|------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| 对照组<br>(n=56) | 治疗前  | 68.9±17.2              | 113.5±22.6             | 107.3±20.2             | 29.1±5.2              |
|               | 治疗3月 | 45.2±15.6 <sup>①</sup> | 77.2±16.8 <sup>①</sup> | 75.6±15.4 <sup>①</sup> | 32.2±4.9              |
|               | 治疗6月 | 32.7±10.8 <sup>①</sup> | 61.3±9.2 <sup>①</sup>  | 59.4±8.7 <sup>①</sup>  | 33.5±4.7 <sup>①</sup> |
| 观察组<br>(n=56) | 治疗前  | 70.2±16.3              | 115.1±23.4             | 112.4±25.8             | 29.6±4.9              |
|               | 治疗3月 | 35.7±14.8 <sup>①</sup> | 63.7±11.6 <sup>①</sup> | 65.8±10.1 <sup>①</sup> | 34.9±4.7              |
|               | 治疗6月 | 24.5±7.5 <sup>②</sup>  | 52.5±7.4 <sup>②</sup>  | 50.6±8.3 <sup>②</sup>  | 36.2±5.5 <sup>②</sup> |

治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组同时段比较,② $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较 见表3。治疗3、6月,2组CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均较治疗改善( $P < 0.05$ );且治疗组上述指标改善优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗6月,2

组 CD3<sup>+</sup> 水平均较治疗前改善( $P < 0.05$ ); 但 2 组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 2 组治疗前后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | 时间     | CD3 <sup>+</sup> (%)    | CD4 <sup>+</sup> (%)    | CD8 <sup>+</sup> (%)    | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|---------------|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 对照组<br>(n=56) | 治疗前    | 67.35±4.18              | 29.56±4.11              | 37.19±3.84              | 0.79±0.32                          |
|               | 治疗 3 月 | 68.52±4.37              | 32.36±4.26 <sup>①</sup> | 32.69±3.63 <sup>①</sup> | 0.96±0.38 <sup>①</sup>             |
|               | 治疗 6 月 | 71.26±4.52 <sup>①</sup> | 37.4±4.39 <sup>①</sup>  | 27.79±3.21 <sup>①</sup> | 1.32±0.41 <sup>①</sup>             |
| 观察组<br>(n=56) | 治疗前    | 67.18±4.13              | 28.83±4.03              | 38.04±3.79              | 0.83±0.31                          |
|               | 治疗 3 月 | 69.13±4.32              | 37.52±4.46 <sup>②</sup> | 28.55±3.51 <sup>②</sup> | 1.41±0.35 <sup>②</sup>             |
|               | 治疗 6 月 | 71.47±4.47 <sup>①</sup> | 43.17±4.69 <sup>②</sup> | 22.94±3.39 <sup>②</sup> | 1.85±0.39 <sup>②</sup>             |

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组同时段比较,

② $P < 0.05$

## 5 讨论

慢性乙型肝炎患者因乙型肝炎病毒的不断复制, 诱导产生的炎性因子、细胞介质等可对肝脏造成损伤, 若未及时进行有效的干预, 将会导致疾病的进一步转化, 可发展为重型肝炎、肝硬化、肝衰竭等, 甚至肝癌, 已成为严重威胁人类健康的疾病<sup>[5]</sup>。乙型肝炎病毒载量与疾病的发生、发展关系较为密切。据文献报道, 高乙型肝炎病毒载量能够使肝炎患者罹患肝硬化、肝癌的几率成倍增加, 因而乙型肝炎病毒的清除率已成为临床治疗乙型肝炎的重要评价指标之一<sup>[6]</sup>。

机体感染乙型肝炎病毒后主要依靠免疫系统的清除, 以 T 细胞介导的细胞免疫为主, 但是如果机体的免疫应答反应过于强烈, 将会损伤肝细胞。T 细胞主要由 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 三个亚群组成, 其中 CD4<sup>+</sup> 亚群可识别病毒, 辅助性诱导 T 细胞的增殖及促进 B 细胞分泌大量的抗体, 发挥抗乙型肝炎病毒的作用; CD8<sup>+</sup> 亚群能够有效清除乙型肝炎病毒, 其活性的强弱依赖于 CD4<sup>+</sup> 亚群; CD3<sup>+</sup> 亚群功能尚未明确<sup>[7~8]</sup>。临床中常将 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的比值作为评价细胞免疫的重要指标, 如乙型肝炎患者的细胞免疫功能降低, 其 T 细胞亚群将会打破原来的平衡, 导致乙型肝炎病毒的大量复制, 诱发疾病的进展, 因而监测 T 细胞亚群组成, 调节机体的细胞免疫对于治疗慢性乙型肝炎具有较大的临床意义。

肝康宁片由白花蛇舌草、垂盆草、五味子、柴胡、人参等药组成。方中白花蛇舌草清热解毒、消炎散结, 柴胡疏肝解郁、升阳举陷、解表里; 五味子益气生津、收敛固涩; 诸药配伍, 协同发挥清热解毒、活血疏肝的作用, 临床主要用于急慢性肝炎的辅助治疗, 疗效显著<sup>[9]</sup>。现代药理学研究表明, 肝康宁片能够有效降低转氨酶, 改善肝脏的微循环, 保护肝脏, 增强机体的免疫功能, 从而发挥抗肝炎病毒的作用。

观察结果显示, 治疗后观察组患者体内 HBV-DNA 载量明显降低, CD4<sup>+</sup> 亚群升高、CD8<sup>+</sup> 亚群降低、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的比值升高, 效果优于对照组。提示治疗组患者 T 细胞免疫功能改善较对照组明显, 同时肝功能亦得到改善, 从而提高了慢性乙型肝炎的临床治疗效果, 具有较大的借鉴意义。

## [参考文献]

- [1] 黄晶晶, 黄鸿娜, 潘哲, 等. 柔肝化纤颗粒治疗自身免疫性肝炎临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(3): 68-70.
- [2] 姬红波, 宦会娟. 柔肝化纤颗粒联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(8): 62-63.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中国临床医生, 2012, 40(4): 69-70.
- [4] 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行)[J]. 中医杂志, 1992, 15(5): 39-42.
- [5] 刘坤, 杨亚萍, 赵培利, 等. 恩替卡韦治疗慢性重型乙型肝炎患者外周血 T 细胞亚群及肝功能的变化[J]. 河北医药, 2014, 36(14): 2096-2098.
- [6] 杭双熊, 申红玉, 陈敏, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化研究[J]. 重庆医学, 2011, 42(4): 388-390.
- [7] 林建军, 赵冬久, 童美琴, 等. 解毒化瘀疏肝方对慢性乙型病毒性肝炎外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(7): 1747-1749.
- [8] 马素平, 赵文霞, 刘光伟, 等. 健脾清化方对慢性乙型肝炎脾虚湿盛证患者 T 细胞亚群的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(206): 1035-1037.
- [9] 陆海鹏. 肝康宁抗炎免疫作用研究[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(3): 370-371.

(责任编辑: 冯天保)