参芪肝康片对慢性乙型肝炎患者的疗效及免疫功能的影响

魏晓霞，段树鹏，朱 斌*
（新乡医学院第一附属医院感染科，河南卫辉 453199）

摘要：目的 探讨参芪肝康片对慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）患者的疗效及免疫功能的影响。**方法** 选取2017年1月至2019年12月于新乡医学院第一附属医院感染科住院治疗的182例CHB患者作研究对象，随机分为对照组（n = 91）和观察组（n = 91）。对照组给予马来酸恩替卡韦片，一日1次，每次0.5 mg；观察组在对照组的基础上给予口服参芪肝康片，一日3次，每次2.1 g。两组患者均治疗6个月。比较两组患者临床疗效、肝功能［谷草酸氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferanse，ALT）、肝纤维化［层粘连蛋白（laminin，LN）、透明质酸（hualuronic acid，HA）、Ⅲ型前胶原（Ⅲ procollagen，PCⅢ）、Ⅳ型胶原（Ⅳ collagen，Ⅳ-C）、T淋巴细胞亚群（$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$）、细胞因子水平［干扰素（interferon，IFN）-γ、白介素（interleukin，IL）-2、IL-4、IL-10］及不良反应发生率的差异。**结果** 与对照组比较，观察组总有效率显著升高，差异具有统计学意义（P = 0.014）。治疗后，两组ALT、AST、LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-C、$CD8^+$细胞、IL-4和IL-10水平均显著降低（P < 0.05），而$CD4^+$细胞、$CD4^+/CD8^+$比值、IFN-γ和IL-2均显著升高（P < 0.05），且与对照组相比，观察组ALT、AST、LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-C、$CD8^+$细胞、IL-4和IL-10水平降低更为显著（P < 0.05），而$CD4^+$细胞、$CD4^+/CD8^+$比值、IFN-γ及IL-2升高更为显著（P < 0.05）。两组治疗期间不良反应发生率分别为13.19%和12.08%，差异无统计学意义（P = 0.823）。**结论** 参芪肝康片辅助治疗CHB安全有效，能显著改善患者的肝功能并减轻肝纤维化，促进辅助性T1细胞免疫应答及增强免疫功能。

关键词：慢性乙型肝炎；参芪肝康片；肝功能；肝纤维化；T淋巴细胞亚群；临床疗效；不良反应
中图分类号：R512.6$^+$2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）07-0868-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.010

Impact of Shenqi Gankang tablets on clinical efficacy and immune function in the treatment of chronic hepatitis B

WEI Xiaoxia, DUAN Shupeng, ZHU Bin*
(*Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453199, Henan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the impact of Shenqi Gankang tablets on clinical efficacy and immune function in the treatment of chronic hepatitis B (CHB). ***Methods*** A total of 182 patients with CHB from Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University between January 2017 to December 2019 were collected. All patients were randomly divided into control group (n=91) and observation group (n=91). The control group was given entecavir maleate tablets, 0.5 mg/time, one time/d and the observation group was additional given Shenqi Gankang tablets, 2.1 g/time, 3 times/d on the basis of the control group. Two groups were treated for 6 months. The differences of clinical efficacy, liver function index (AST、ALT), liver fibrosis index (LN、HA、PCⅢ, Ⅳ-C), T lymphocyte subsets index ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), cytokine levels index (IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-10) and incidence of adverse reactions between two groups were compared after treatment. ***Results*** The total effective rates in the observation group was significantly higher than control group (P=0.014). After treatment, the ALT, AST, LN, HA, PCⅢ, Ⅳ-C, $CD8^+$ cells, IL-4, IL-10 of two groups

收稿日期：2022-03-08
作者简介：魏晓霞，副主任医师，研究方向：肝癌的基础与临床。
通信作者：朱斌，主任医师，研究方向：病毒性肝炎的基础与临床。

were significantly reduced, while $CD4^+$ cells, $CD4^+/CD8^+$ ratio value, IFN-γ, IL-2 were significantly increased, with statistically significant differences between two groups before and after treatment ($P<0.05$). After treatment, the ALT, AST, LN, HA, PCⅢ, Ⅳ-C, $CD8^+$ cells, IL-4, IL-10 of the observation group were significantly lower than that of the control group, while $CD4^+$ cells, $CD4^+/CD8^+$ ratio value, IFN-γ, IL-2 were higher than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in control and observation group was 13.19% and 12.08%, respectively. There was no significant difference between the two groups ($P=0.823$). ***Conclusion*** Shenqi Gankang tablet is safe and effective in the treatment of CHB, and it could significantly improve liver function and alleviate the degree of liver fibrosis. Shenqi Gankang tablet can also promote Th1 cell immune response and enhance immune function.

Key words: chronic hepatitis B; Shenqi Gankang tablet; liver function; liver fibrosis; T lymphocyte; clinical efficacy; adverse reaction

慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）是感染乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）后导致的一种慢性炎症性肝脏疾病，HBV 持续感染能诱导机体免疫功能紊乱 [1]。研究显示，CHB 患者体内均存在不同程度的 T 淋巴细胞亚群失衡和细胞免疫功能紊乱现象 [2]，而机体免疫功能紊乱是 CHB 患者体内病毒难以清除及病情逐渐进展的主要原因 [3]。目前，CHB 治疗主要以抗病毒药物为主，但单一药物使用临床疗效较差，近来中药联合抗病毒药物治疗 CHB 已经成为趋势，中药辅助治疗后能够显著提高疗效和改善肝纤维化程度 [4]。参芪肝康片具有祛湿清热及调和肝脾之功效，主要用于治疗急慢性肝脏疾病 [5]。本研究通过采用参芪肝康片联合恩替卡韦治疗 CHB，探讨其临床疗效及对细胞免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于新乡医学院第一附属医院感染科住院治疗的 182 例 CHB 患者作为研究对象。患者纳入标准：① CHB 诊断符合 2015 年中华医学会肝病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南（2015 更新版）》[6]；② HBV-DNA 阳性，血清乙型肝炎 e 抗原阳性；③中途治疗无退出且临床资料完整。患者排除标准：① CHB 急性加重者；② 自身免疫性肝病、药物性肝损伤、脂肪肝及肝癌患者等；③近期内合并严重感染、血液系统疾病者；④ 3 个月内采用激素、免疫抑制剂等治疗者；⑤对参芪肝康片过敏者；⑥哺乳、妊娠及精神类疾病者。

按照随机数字表分组，将患者分为对照组（$n=91$）和观察组（$n=91$）两组，其中对照组中男 50 例（54.9%）、女 41 例（45.1%），平均年龄为（53.81±11.09）岁，平均病程为（10.86±2.32）年；观察组中男 48 例（52.7%）、女 43 例（47.3%），平均年龄为（52.86±10.73）岁，平均病程为（11.54±2.07）年。两组患者在性别、年龄及病程等基线资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。所有患者均知情同意且签署知情同意协议书，研究已通过医院伦理委员会批准（20161220）。

1.2 治疗方法

对照组给予口服抗病毒药物马来酸恩替卡韦片（0.5 mg×7 片，170320，正大天晴药业集团股份有限公司）治疗，一日 1 次，每次 0.5 mg；观察组在对照组治疗的基础上口服参芪肝康片（0.42 g/ 片，160825、170218、180614，江苏黄河药业股份有限公司），一日 3 次，每次 2.1 g。两组疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

患者治疗前后血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）水平均经我院检验科全自动生化分析仪检测。层粘连蛋白（laminin，LN）、透明质酸（hualuronic acid，HA）、Ⅲ型前胶原（procollagenⅢ，PCⅢ）、Ⅳ型胶原（Ⅳ collagen，Ⅳ-C）由我院检验科采用放射免疫法检测。$CD4^+$ 细胞百分

比（%）、$CD8^+$细胞百分比（%）及$CD4^+/CD8^+$细胞比值由我院中心实验室采用流式细胞仪（BD公司，美国）检测。干扰素（interferon，IFN）-γ、白介素（interleukin，IL）-2、IL-4和IL-10细胞因子水平采用酶联免疫吸附分析（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒检测（均购自Abcam公司），所有操作步骤均按照试剂盒说明书进行。记录两组患者不良反应的发生情况。

疗效评价标准如下。显效：6个月后，患者临床症状显著缓解且肝功能改善≥50%；有效：患者临床症状轻度缓解，肝功能改善在30%～50%；无效：患者临床症状无缓解且肝功能改善＜30%。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/总例数×100%。

1.4 统计学分析

统计学分析采用SPSS22.0软件。计量资料符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；不符合正态分布采用中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数检验；计数资料以频数（n）和构成比（%）表示，组间比较采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

与对照组相比，观察组总有效率显著升高，差异有统计学意义（$\chi^2=6.022$，$P=0.014$），见表1。

表1 两组患者临床疗效的比较［n（%）］

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups［n（%）］

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组（n=91）	64（70.33）	10（10.99）	17（18.68）	81.32
观察组（n=91）	71（78.02）	14（15.38）	6（6.59）	93.41*

注：与对照组相比，*$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$

2.2 ALT和AST比较

治疗后，两组患者血清ALT和AST水平同治疗前相比均显著降低（$P<0.05$）；与对照组相比，观察组患者降低更加明显，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表2 两组患者ALT和AST水平的比较

（$\bar{x}\pm s$，单位：U/L）

Table 2 Comparison of serum ALT and AST levels between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: U/L）

组别	时间	ALT	AST
对照组（n=91）	治疗前	194.31±22.84	189.36±20.21
	治疗后	46.07±3.59*	47.17±4.25*
观察组（n=91）	治疗前	188.47±20.34	185.67±24.27
	治疗后	35.22±4.27*#	37.01±3.97*#

注：与治疗前相比，*$P<0.05$；与对照组相比，#$P<0.05$

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$; *vs* the control group, #$P<0.05$

2.3 LN、HA、PCⅢ及Ⅳ-C水平比较

与治疗前相比，治疗后两组患者血清LN、HA、PCⅢ及Ⅳ-C水平均明显下降（$P<0.05$），且观察组较对照组相比降低更加明显，差异均具有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

2.4 T淋巴细胞比较

治疗后观察组患者外周血$CD4^+$和$CD4^+/CD8^+$比值均明显高于本组治疗前和对照组治疗后，$CD8^+$细胞低于本组治疗前和对照组治疗后，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表4。

2.5 IFN-γ、IL-2、IL-4和IL-10细胞因子水平比较

治疗后，两组患者血清IFN-γ及IL-2水平均显著升高（$P<0.05$），且与对照组相比，观察组患者升高更明显（$P<0.05$）；治疗后两组患者血清IL-4和IL-10水平均显著降低（$P<0.05$），且与对照组相比，观察组患者降低更明显（$P<0.05$），见表5。

2.6 不良反应比较

两组患者治疗期间发生的不良反应以消化道症状、皮肤过敏及神经系统症状为主，对照组和观察组不良反应发生率分别为13.19%和12.08%，差异无统计学意义（$\chi^2=0.049$，$P=0.823$）。

3 讨论

CHB患者肝脏的损伤及慢性炎症状态是宿主免疫应答与HBV共同作用所致，HBV感染机体后诱

表 3 两组患者 LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-C 水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of serum LN, HA, PCⅢ and Ⅳ-C levels between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	LN/ng·ml^{-1}		HA/ng·ml^{-1}		PCⅢ/pg·ml^{-1}		Ⅳ-C/ng·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=91）	72.47±10.17	42.58±7.11*	261.25±35.49	155.85±22.34*	75.71±20.41	60.28±12.76*	75.22±10.49	51.27±8.56*
观察组（n=91）	73.49±10.24	34.27±5.38*	265.69±30.25	122.35±14.02*	73.18±18.49	50.75±8.35*	76.93±9.22	42.15±7.34*
t值	0.674	8.891	0.908	12.116	0.876	5.961	1.168	7.715
P值	0.501	＜0.001	0.365	＜0.001	0.382	＜0.001	0.244	＜0.001

注：与治疗前相比，*P＜0.05

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05

表 4 两组患者 T 淋巴细胞水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of T lymphocyte levels between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	$CD4^+$/%		$CD8^+$/%		$CD4^+/CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=91）	34.11±6.01	37.25±5.55*	30.43±4.38	28.04±4.21*	1.14±0.25	1.33±0.13*
观察组（n=91）	35.52±5.63	39.87±5.83*	31.22±4.57	25.37±5.62*	1.15±0.23	1.59±0.18*
t值	1.633	3.105	1.191	3.627	0.281	11.170
P值	0.104	0.002	0.235	＜0.001	0.779	＜0.001

注：与治疗前相比，*P＜0.05

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05

表 5 两组患者 IFN-γ、IL-2、IL-4 和 IL-10 水平的比较（$\bar{x}\pm s$，单位：pg/ml）

Table 5 Comparison of serum IFN-γ, IL-2, IL-4 and IL-10 levels between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: pg/ml）

组别	IFN-γ		IL-2		IL-4		IL-10	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=91）	43.26±7.23	51.81±7.77*	124.43±22.08	186.37±20.14*	25.63±5.22	19.33±3.26*	160.26±18.63	120.25±14.29*
观察组（n=91）	42.85±6.35	62.87±8.56*	120.39±20.47	237.49±18.52*	24.17±5.39	16.27±2.85*	162.57±20.45	98.35±15.87*
t值	0.406	9.126	1.279	17.823	1.856	6.741	0.796	9.783
P值	0.685	＜0.001	0.202	＜0.001	0.065	＜0.001	0.427	＜0.001

注：与治疗前相比，*P＜0.05

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05

导机体产生针对 HBV 等多种抗原表位的特异性细胞免疫应答，T 淋巴细胞属于机体的主要免疫细胞，分为 $CD4^+$和 $CD8^+$ T 淋巴细胞，与免疫应答的启动、HBV 的清除与否以及肝脏炎症损伤程度密切相关[7-8]。多项研究结果显示，CHB 患者均存在不同程度的细胞免疫功能紊乱现象，表现为外周血 $CD4^+$细胞数量降低，而 $CD8^+$细胞数量增高[2,9]，且 $CD4^+/CD8^+$比值与 HBV 病毒复制量呈明显正相关[9]。

参芪肝康片是由茵陈、党参及水飞蓟等多味中药制成的复方中药制剂，具有减轻炎症和改善肝功能的作用，对急、慢性肝炎临床效果显著，但是治疗机制尚不清楚[5]。本研究结果显示，与单独采用恩替卡韦治疗相比，采用参芪肝康片辅助治疗 CHB 后，总体临床疗效显著升高，且 $CD4^+$细胞及 $CD4^+/CD8^+$比值均显著升高，而 $CD8^+$细胞显著下降，提示参芪肝康片治疗 CHB 临床疗效明确，可能机制与改善机体 $CD4^+$及 $CD8^+$细胞数量有关。此外，检测患者治疗前后的肝功能及肝纤维化指标后发现，

参芪肝康片对改善CHB患者的肝功能和肝纤维化也有显著作用。

$CD4^+$细胞属于一个不均一的亚群，主要分为辅助性T(Th，Th)1和Th2细胞，IFN-γ和IL-2属于Th1型细胞因子，IL-4和IL-10属于Th2型细胞因子[10]。研究显示[11]，HBV感染后机体免疫功能会发生显著变化，机体正常情况下Th1/Th2维持动态平衡，而CHB患者Th细胞亚群由Th1占优势逐渐偏移向Th2占优势，由于Th1细胞功能低下，使HBV被清除能力下降，引起持续感染和造成肝细胞损伤，致CHB患者向肝硬化及肝癌方向逐渐进展。高慧等[12]发现CHB患者经过治疗后IFN-γ水平显著升高，而IL-4水平显著降低，机体Th2细胞免疫应答向Th1细胞偏移。楚玉兰等[13]进一步证实，CHB、乙肝肝硬化及肝癌患者血清IFN-γ水平逐渐降低，而IL-4水平逐渐升高，且IFN-γ与CHB患者的病程呈现显著负相关性（$r = -0.358$，$P < 0.001$），而IL-4水平与CHB患者的病程呈显著正相关性（$r = 0.312$，$P < 0.001$），说明Th1/Th2细胞平衡紊乱在CHB的病情进展中具有重要作用，因此，积极逆转Th1向Th2免疫应答也成为治疗CHB的新方法。

本研究结果显示，应用参芪肝康片治疗后CHB患者血清IFN-γ和IL-2水平显著升高，而IL-4和IL-10水平显著降低，说明参芪肝康片能够抑制Th2细胞免疫应答，增强Th1细胞免疫应答，使得Th2向Th1偏移。叶鹏等[14]也同样发现CHB患者经过治疗后Th1细胞免疫应答增强而Th2细胞免疫应答降低，这一结果与本研究结果基本一致。

在用药安全性上，两组患者用药期间出现的不良反应以消化道症状、皮肤过敏反应及神经系统反应为主，但均为轻度且对症处理后均可明显缓解，总体不良反应发生率两组间差异无统计学意义，提示参芪肝康片辅助治疗CHB安全性较高。

4 结论

综上所述，参芪肝康片辅助治疗CHB安全有效，能显著改善患者肝脏的损伤情况，主要治疗机制可能与纠正细胞免疫功能失衡有关。

参考文献：

[1] 刘亚男, 余追, 姚兰. B细胞与T细胞在乙型肝炎病毒感染免疫调控中的作用[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(5): 338-342.

[2] 李彩东, 陈锡莲, 田鹏飞, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血中T淋巴细胞亚群和$CD4^+$ $CD25^+$调节性T淋巴细胞的表达水平与HBV DNA定量的相关分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 541-545.

[3] Ma XJ, Chen XF, Chen WL, *et al*. Study on the distribution of $CD8^+$ memory T cell subsets and IFN-γ level during the spontaneous clearance of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(20): 4675-4679.

[4] 邬振国, 周高东, 陈永永, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 351-355.

[5] 张国强, 朱豫萌, 贾玉枝, 等. 参芪肝康片在慢性肝病治疗中的作用[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2016, 16(76): 196-197.

[6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.

[7] Bertoletti A, Le Bert N. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infection[J]. Gut Liver, 2018, 12(5): 497-507.

[8] Nascimbeni M, Pol S, Saunier B. Distinct $CD4^+$ $CD8^+$ double-positive T cells in the blood and liver of patients during chronic hepatitis B and C[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e20145.

[9] 杨伟荣, 陈伟杰, 凌慧琪. 慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能的变化与病毒复制的关系[J]. 海南医学, 2019, 30(3): 284-286.

[10] Yoneyama H, Kawasaki S, Matsushima K. Regulation of Th1 and Th2 immune responses by chemokines[J]. Springer Semin Immunopathol, 2000, 22(4): 329-344.

[11] Saxena R, Kaur J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(11): 1572-1580.

[12] 高慧, 肖芙蓉, 许小珍, 等. 自拟抗纤方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的疗效及对患者Th1/Th2细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(11): 864-867.

[13] 楚玉兰, 顾洪立, 兰继, 等. 慢性乙型肝炎及后期肝病患者外周血T淋巴细胞亚群标志的研究[J]. 实用预防医学, 2016, 23(7): 873-876.

[14] 叶鹏, 王志杰, 廖化波. 苦参素辅助治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(8): 621-624.

（编辑：刘玲玲）