多烯磷脂酰胆碱胶囊辅助治疗慢性乙型肝炎有效性的真实世界研究Δ

朱宝强[1,2*]，胡　琪[3]，刘　强[3,4]，王美丁[4]，龙恩武[1,4#]（1.四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院药学部/个体化药物治疗四川省重点实验室，成都　610072；2.成都市双流区第一人民医院/四川大学华西空港医院药学部，成都　610200；3.成都中医药大学附属医院药剂科，成都　610072；4.西南医科大学药学院，四川 泸州　646000）

中图分类号　R975；R969.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2505-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.11

摘　要　目的　评价多烯磷脂酰胆碱胶囊（PPC）辅助治疗慢性乙型肝炎（CHB）的有效性。**方法**　回顾性收集2017年1月1日—2022年12月31日于四川省医学科学院·四川省人民医院门诊就诊并诊断为CHB，使用保肝药物联合抗病毒药物治疗或单独使用抗病毒药物治疗，且在门诊进行长期随访的患者资料。通过倾向性评分匹配的方法平衡混杂因素后，比较真实医疗条件下PPC联合抗病毒方案对比单纯抗病毒治疗方案（即PPC+抗病毒组对比抗病毒组）、PPC+甘草酸二铵肠溶胶囊（DGC）联合抗病毒治疗方案对比DGC联合抗病毒治疗方案（即PPC+DGC+抗病毒组对比DGC+抗病毒组）治疗CHB的有效性。**结果**　最终纳入在抗病毒治疗方案基础上使用保肝药物的CHB患者382例（使用DGC、PPC、两药联合方案的分别有221、63、98例）和单纯抗病毒治疗的患者400例。经倾向性评分匹配后，PPC+抗病毒组和抗病毒组患者各有47例；治疗后，PPC+抗病毒组患者的丙氨酸转氨酶（ALT）水平较同组治疗前和同期抗病毒组均显著降低（$P<0.05$），而两组患者的ALT复常率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。PPC+DGC+抗病毒组和DGC+抗病毒组患者各有74例；治疗后，两组患者的ALT水平均较同组治疗前显著降低，且PPC+DGC+抗病毒组患者的ALT水平显著低于同期DGC+抗病毒组，ALT复常率显著高于DGC+抗病毒组（$P<0.05$）。**结论**　在使用抗病毒药物治疗CHB的基础上，联合PPC辅助治疗具有明显的降酶优势；此外，与DGC联合抗病毒方案相比，DGC与PPC的双保肝药物联合抗病毒方案在保肝和降酶方面的效果更优。

关键词　多烯磷脂酰胆碱胶囊；保肝药物；慢性乙型肝炎；丙氨酸转氨酶；倾向性评分匹配；真实世界研究

Real-world study on the efficacy of Polyene phosphatidylcholine capsules as adjunctive therapy for chronic hepatitis B

ZHU Baoqiang[1,2], HU Qi[3], LIU Qiang[3,4], WANG Meiding[4], LONG Enwu[1,4][1. Dept. of Pharmacy/Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital/the Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Shuangliu District/West China (Airport) Hospital of Sichuan University, Chengdu 610200, China; 3. Dept. of Pharmacy, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 4. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the effectiveness of Polyene phosphatidylcholine capsules (PPC) as adjuvant therapy for chronic hepatitis B (CHB). **METHODS** Retrospective data were collected from the patients diagnosed with CHB, treated with hepatoprotective drugs combined with antiviral drugs or antiviral drugs alone, and underwent long-term follow-up in the outpatient department of Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital from January 1, 2017 to December 31, 2022. After balancing confounding factors through propensity score matching, the effectiveness of PPC combined with antiviral therapy versus antiviral therapy alone (PPC+antiviral group versus antiviral group) and PPC+Diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules (DGC) combined with antiviral therapy versus DGC combined with antiviral therapy (PPC+DGC+antiviral group versus DGC+antiviral group) as therapy for CHB were compared under real medical conditions. **RESULTS** Totally 382 patients with CHB who received hepatoprotective agents based on antiviral therapy (221, 63 and 98 patients who received DGC, PPC and combination therapy, respectively) and 400 patients who received antiviral therapy alone were

Δ**基金项目**　四川省科技计划项目（No.2021YFS0197）；四川省医学科学院·四川省人民医院临床研究及转化基金（No.2017LY16）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：zbq160911@163.com

＃**通信作者**　主任药师，博士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：dragon984169@126.com

ultimately included. After propensity score matching, there were 47 patients each in the PPC+antiviral group and the antiviral group, respectively; after treatment, the alanine transaminase (ALT) levels in the PPC+antiviral group were significantly reduced compared to before treatment and the antiviral group at the same time ($P<0.05$), while there was no statistically significant difference in the ALT normalization rate between the two groups ($P>0.05$). There were 74 patients each in the PPC+DGC+antiviral group and the DGC+antiviral group, respectively; after treatment, the ALT levels of patients in both groups were significantly reduced compared to before treatment, the ALT levels of PPC+DGC+antiviral group were significantly lower than those in the DGC+antiviral group at the same time, and the ALT normalization rate was significantly higher in the PPC+DGC+antiviral group than that in the DGC+antiviral group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Based on using antiviral drugs to treat CHB, adjuvant therapy combined with PPC has a significant advantage in reducing liver enzymes; in addition, compared with the DGC combined antiviral regimen, the dual hepatoprotective drug of DGC and PPC combined with an antiviral regimen has better effects on liver protection and reduction of liver enzymes.

KEYWORDS Polyene phosphatidylcholine capsule; hepatoprotective drug; chronic hepatitis B; alanine transaminase; propensity score matching; real-world study

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)是指乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)检测为阳性、病程超过6个月且伴有慢性肝炎表现的临床综合征[1]。作为传播广泛、致病率高的重要病原体之一,HBV可侵袭人体肝脏,引发一系列肝脏疾病(包括肝纤维化、肝硬化等),甚至可增加肝细胞癌恶性进展的风险[2]。临床实践表明,当处于活动性状态时,CHB患者可表现为丙氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)反复升高,提示其肝脏正不断受到病原体攻击[3]。

多烯磷脂酰胆碱胶囊(Polyene phosphatidylcholine capsules,PPC)是肝细胞膜修复保护类保肝药物的代表,可加速肝细胞再生、维持肝细胞膜稳定性,具有辅助降酶的作用[4]。在我国,含PPC的辅助抗病毒方案和含PPC的保肝药物联合辅助抗病毒方案已成为CHB临床辅助治疗的重要选择之一。尽管上述方案已应用多年,但仍缺乏基于真实医疗环境的疗效证据。开展真实世界研究,可进一步评估药物方案在实际诊疗中的疗效,有助于CHB临床辅助治疗方案的选择及合理应用。基于此,本研究借助真实世界研究的方法,评估了两种含PPC用药方案[PPC+抗病毒治疗方案、PPC+甘草酸二铵肠溶胶囊(Diammonium glycyrrhizinate enteric-coated capsules,DGC)+抗病毒治疗方案]治疗CHB的有效性,以期为CHB的临床用药选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究回顾性收集2017年1月1日—2022年12月31日于四川省医学科学院·四川省人民医院门诊就诊并诊断为CHB,使用保肝药物联合抗病毒药物治疗或单独使用抗病毒药物治疗,且在门诊进行长期随访的患者资料。根据该院上述时间段门诊处方的分析结果(表1)发现,PPC和DGC的使用量较大,故本研究比较了在真实医疗条件下PPC联合抗病毒方案对比单纯抗病毒方案(即PPC+抗病毒组对比抗病毒组)、PPC+DGC联合抗病毒方案对比DGC联合抗病毒方案(即PPC+DGC+抗病毒组对比DGC+抗病毒组)治疗CHB的疗效。本研究方案经该院医学伦理委员会批准,编号为伦审(研)2023年第522号。

表1 该院2017—2022年门诊保肝药物使用情况分析

保肝药物种类数	保肝药物使用方案	处方数(n=3 679)	占比/%
1种	复方甘草酸苷胶囊	280	7.61
	DGC	1 552	42.19
	PPC	1 048	28.49
	水飞蓟素片	126	3.42
2种	复方甘草酸苷胶囊+PPC	39	1.06
	复方甘草酸苷胶囊+水飞蓟素片	7	0.19
	DGC+PPC	584	15.87
	DGC+水飞蓟素片	33	0.90
	PPC+水飞蓟素片	7	0.19
3种	PPC+水飞蓟素片+复方甘草酸苷胶囊	1	0.03
	PPC+DGC+复方甘草酸苷胶囊	2	0.05

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

本研究的纳入标准如下:(1)确诊为CHB,且ALT水平高于40 U/L;(2)在治疗期间,抗病毒组患者仅接受抗病毒药物治疗,DGC+抗病毒组、PPC+抗病毒组、PPC+DGC+抗病毒组患者在抗病毒组的基础上分别联用DGC、PPC、DGC+PPC,用法用量不限;(3)在使用保肝药物和(或)抗病毒药物时进行肝功能检查,同时在疗程结束半个月内来院复查并再次进行肝功能检查,疗程根据药物规格、用法用量及随访就诊方案计算而得;(4)年龄≥18岁。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准如下:(1)合并有肿瘤、肝硬化、其他病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝损伤、人类免疫缺陷病毒感染、精神障碍、认知障碍疾病、严重心脑血管疾病者;(2)妊娠期妇女。

1.3 治疗方法

抗病毒组患者只接受抗病毒药物(包括恩替卡韦、富马酸丙酚替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、阿德福韦酯、替比夫定、聚乙二醇干扰素,下同)治疗,DGC+抗病毒组、PPC+抗病毒组、PPC+DGC+抗病毒组患者在抗病毒

组的基础上分别联用DGC[国药准字H20040628，规格50 mg，正大天晴（广州）医药有限公司，下同]、PPC[国药准字H20059010，规格为228 mg，赛诺菲（北京）制药有限公司，下同]、DGC+PPC。

1.4 数据收集与提取

本研究同时采用计算机导出和手动提取筛选两种方式完成患者临床数据的收集工作。首先，通过计算机筛查门诊诊断中包含CHB的患者资料，排除合并症为CHB的患者资料；进一步提取单独使用抗病毒药物、联合使用抗病毒药物及保肝药物的患者的临床数据（包括基本信息、用药信息、检验信息）。随后，基于该院医院信息系统、PASS临床药学管理系统、美康智慧药学服务系统，结合患者就诊记录和就诊情况，对数据进行手动筛选，最终完成数据的收集和提取工作。具体收集的临床数据包括——（1）患者基本信息：病例ID、年龄、性别、是否合并代谢性疾病（包括糖尿病、脂肪肝、高血压、高脂血症）；（2）患者用药信息：所用抗病毒药物/保肝药物的种类、数量、疗程，是否合并使用保肝中成药（如当飞利肝宁胶囊、五酯胶囊、益肝灵片、肝爽颗粒、复方鳖甲软肝片等）；（3）患者检验信息：考虑到患者使用保肝药物的条件为HBV感染继发性肝功能损伤，综合该院临床专家意见和用药可及性，本研究将患者肝功能损伤程度作为平衡其基线水平的重要变量，同时收集其治疗前的HBV DNA定量检测结果、乙型肝炎e抗原（hepatitis B e antigen，HBeAg）标志物检测结果及肝功能指标[包括ALT、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TBil）]数据，同时收集患者复查时的ALT水平。

1.5 评价指标

考虑到CHB相关防治指南将ALT作为该病分期和肝功能评估的重要指标[5]，故本研究将治疗前后的ALT变化情况和ALT复常率[即ALT恢复至正常水平（0～40 U/L）的患者占比]作为评估保肝药物有效性的结局指标。

1.6 数据处理与统计分析

本研究在数据收集阶段已保证了患者基线和治疗后肝功能检查数据的完整性；对于合并症、病毒学检验数据等协变量，当存在缺失值时，使用SPSS 26软件的“多重插补”功能进行填充[6]，默认插补次数为5次。

采用Excel 2021、SPSS 26软件对数据进行统计分析。对于连续型变量，符合正态分布的数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用配对样本t检验（组内）或独立样本t检验（组间）；不符合正态分布的数据以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Wilcoxon非参数秩和检验。对于分类变量，以例数和率表示，采用χ^2检验、Fisher确切概率法（无序分类变量）或Wilcoxon非参数秩和检验（有序分类变量）。检验水准$\alpha=0.05$。

倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）是真实世界研究常用的数据统计方法，可将试验组和对照组的变量特征进行匹配，以减少混杂因素的影响[7]。本研究利用PSM方法匹配各组患者的基线数据，包括年龄、性别、是否合并代谢性疾病（糖尿病、高血压、高脂血症、脂肪肝）、合并代谢性疾病种类数、基线肝功能指标（ALT、AST、TBil）、HBV DNA定量检测结果（阴性/阳性）、HBeAg检测结果（阴性/阳性）、抗病毒药物种类、是否合用保肝中成药、疗程。本研究采用R Studio软件的“MatchIt”包进行PSM，采用最邻近匹配法进行1∶1匹配以消除混杂偏倚，卡钳值设置为0.03。

2 结果

2.1 数据筛选

本研究共纳入接受保肝药物辅助治疗的CHB患者1 820例，经筛选，最终纳入符合纳入与排除标准的患者382例，其中DGC+抗病毒组221例、PPC+抗病毒组63例、DGC+PPC+抗病毒组98例。本研究通过计算机初筛单独接受抗病毒药物治疗的CHB患者，结合纳入接受保肝药物辅助治疗的患者人数，为满足PSM所需样本量，最终按纳入与排除标准选择400例患者，作为抗病毒组。本研究的筛选流程见图1。

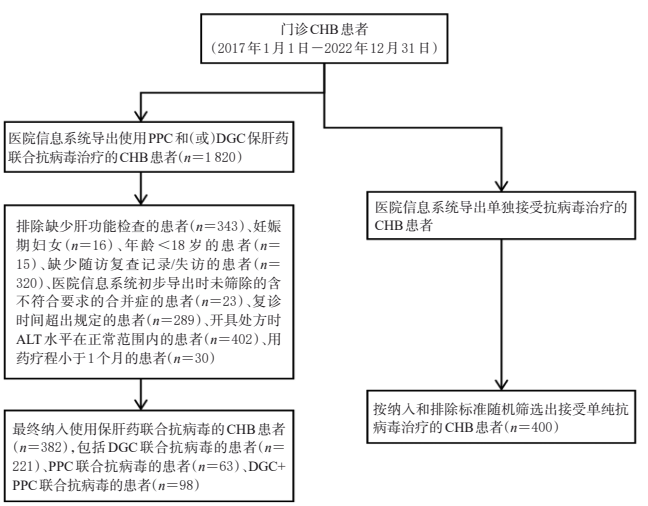


图1 本研究临床数据的筛选流程

2.2 数据缺失及多重插补情况

经筛选后，本研究发现，HBeAg标志物检测缺失84例（占10.74%）。选择年龄、性别、合并症、HBV DNA检测结果、ALT、AST、TBil基线数据作为预测变量，基于Logistic回归原理进行多重插补，得到5个新数据集（填充率均为100%），其中对于HBeAg标志物检测阳性的填充数分别为48、34、43、42、42个。对此二分类变量进行整合，基于5次插补结果的众数进行填充，共填充HBeAg标志物检测阳性47例、HBeAg标志物检测阴性37例，填充前后HBeAg标志物检测阳性人数在各组完整有效数据人数中的占比未发生明显变化（DGC+抗病

毒组：54.0%和55.7%；PPC+抗病毒组：25.5%和28.6%；PPC+DGC+抗病毒组：50.0%和48.0%；抗病毒组：47.2%和48.3%），以用于后续PSM。

2.3 PSM

本研究共进行2次PSM，分别比较了PPC+抗病毒治疗对比单纯抗病毒治疗、PPC+DGC联合抗病毒治疗对比DGC联合抗病毒治疗在降低ALT和ALT复常率方面的有效性。

在PPC+抗病毒组与抗病毒组的比较（表2）中，PSM前，两组患者的年龄、ALT、是否合并高脂血症、HBeAg检测结果、HBV DNA检测结果比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；PSM后，两组共匹配到47对患者（94例）数据，上述变量组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。在PPC+DGC+抗病毒组与DGC+抗病毒组的比较（表3）中，PSM前，两组患者的年龄、抗病毒药物种类、是否使用保肝中成药比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；PSM后，两组共匹配到74对患者（148例）数据，上述变量组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4 有效性评价

2.4.1 PPC联合抗病毒治疗对比单纯抗病毒治疗

治疗前，两组患者的ALT水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，抗病毒组患者的ALT水平与同

表2 PPC+抗病毒组和抗病毒组患者基线资料比较

基线资料	PSM前				PSM后			
	抗病毒组（n=400）	PPC+抗病毒组（n=63）	χ^2/Z	P	抗病毒组（n=47）	PPC+抗病毒组（n=47）	χ^2/Z	P
性别/例（%）			0.319	0.572			0.468	0.494
男	293（73.25）	44（69.84）			35（74.47）	32（68.09）		
女	107（26.75）	19（30.16）			12（25.53）	15（31.91）		
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	34.00（29.00，47.00）	44.00（31.00，52.50）	2.605	0.009	37.00（32.00，47.50）	41.00（28.50，53.00）	0.537	0.594
抗病毒药物种类/例（%）			4.025	0.259			－	0.917
恩替卡韦	260（65.00）	48（76.19）			32（68.09）	35（74.47）		
替诺福韦二吡呋酯	44（11.00）	6（9.52）			6（12.77）	4（8.51）		
富马酸丙酚替诺福韦	59（14.75）	7（11.11）			7（14.89）	6（12.77）		
替比夫定	37（9.25）	2（3.17）			2（4.26）	2（4.26）		
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	85.00（68.00，109.00）	71.00（55.50，86.50）	−4.824	<0.001	67.00（59.00，76.00）	74.00（61.00，88.00）	1.528	0.127
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	49.00（39.75，66.00）	55.00（38.00，72.50）	0.695	0.488	43.00（36.00，52.50）	51.00（36.00，65.50）	1.324	0.187
TBil[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	15.80（12.20，20.62）	14.10（10.70，20.25）	−1.206	0.228	15.80（10.75，21.95）	14.10（10.85，20.25）	−0.571	0.568
合并代谢性疾病种类/例（%）			－	0.186			－	1.000
0种	345（86.25）	49（77.78）			38（80.85）	37（78.72）		
1种	45（11.25）	11（17.46）			8（17.02）	8（17.02）		
2种	8（2.00）	3（4.76）			1（2.13）	2（4.26）		
3种	2（0.50）	0（0）			0（0）	0（0）		
合并高血压/例（%）			0.434	0.510			0	1.000
否	380（95.00）	58（92.06）			44（93.62）	43（91.49）		
是	20（5.00）	5（7.94）			3（6.38）	4（8.51）		
合并高脂血症/例（%）			5.022	0.025			0	1.000
否	392（98.00）	58（92.06）			45（95.74）	44（93.62）		
是	8（2.00）	5（7.94）			2（4.26）	3（6.38）		
合并脂肪肝/例（%）			0	1.000			0	1.000
否	393（98.25）	62（98.41）			46（97.87）	46（97.87）		
是	7（1.75）	1（1.59）			1（2.13）	1（2.13）		
合并糖尿病/例（%）			0.168	0.682			0	1.000
否	368（92.00）	57（90.48）			43（91.49）	43（91.49）		
是	32（8.00）	6（9.52）			4（8.51）	4（8.51）		
HBeAg检测结果/例（%）			8.497	0.004			0	1.000
阴性	207（51.75）	45（71.43）			31（65.96）	31（65.96）		
阳性	193（48.25）	18（28.57）			16（34.04）	16（34.04）		
HBV DNA检测结果/[例（%）]			8.258	0.004			0.044	0.834
阴性	164（41.00）	38（60.32）			28（59.57）	27（57.45）		
阳性	236（59.00）	25（39.68）			19（40.43）	20（42.55）		
使用保肝中成药/例（%）			0.145	0.704			0.949	0.330
否	301（75.25）	46（73.02）			38（80.85）	34（72.34）		
是	99（24.75）	17（26.98）			9（19.15）	13（27.66）		
疗程/例（%）			－	0.729			－	0.503
1个月	229（57.25）	39（61.90）			34（72.34）	30（63.83）		
2个月	105（26.25）	17（26.98）			11（23.40）	12（25.53）		
3个月	64（16.00）	7（11.11）			2（4.26）	5（10.64）		
4个月	2（0.50）	0（0）			0（0）	0（0）		

－：Fisher确切概率法。

表3　PPC+DGC+抗病毒组和DGC+抗病毒组患者的基线资料比较

基线资料	PSM前				PSM后			
	DGC+抗病毒组(n=221)	PPC+DGC+抗病毒组(n=98)	χ^2/Z	P	DGC+抗病毒组(n=74)	PPC+DGC+抗病毒组(n=74)	χ^2/Z	P
性别/例(%)			2.815	0.093			1.834	0.176
男	151(68.33)	76(77.55)			53(71.62)	60(81.08)		
女	70(31.67)	22(22.45)			21(28.38)	14(18.92)		
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	34.00(29.00,44.00)	37.00(31.00,47.00)	2.043	0.041	34.00(29.25,44.75)	35.00(30.00,43.75)	0.169	0.867
抗病毒药物种类/例(%)			10.723	0.013			−	0.833
恩替卡韦	169(76.47)	82(83.67)			66(89.19)	64(86.49)		
替诺福韦二吡呋酯	9(4.07)	9(9.18)			3(4.05)	4(5.41)		
富马酸丙酚替诺福韦	22(9.95)	5(5.10)			3(4.05)	5(6.76)		
替比夫定	21(9.50)	2(2.04)			2(2.70)	1(1.35)		
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	142.00(97.00,213.00)	121.00(80.00,204.75)	−1.082	0.279	158.00(116.00,213.75)	131.00(80.00,225.00)	−1.206	0.228
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	69.00(49.00,102.00)	71.00(48.25,103.25)	0.503	0.615	73.50(52.00,99.00)	73.50(52.25,105.50)	−0.134	0.895
TBil[$M(P_{25},P_{75})$]/(μmol/L)	18.30(13.80,23.60)	17.45(12.90,23.55)	−0.374	0.709	18.95(14.48,24.30)	17.40(12.75,24.20)	−0.959	0.339
合并代谢性疾病种类/例(%)			−	0.064			−	0.539
0种	206(93.21)	85(86.73)			68(91.89)	64(86.49)		
1种	13(5.88)	10(10.20)			5(6.76)	7(9.46)		
2种	1(0.45)	3(3.06)			1(1.35)	3(4.05)		
3种	1(0.45)	0(0)			0(0)	0(0)		
合并高血压/例(%)			1.617	0.203			0.257	0.612
否	217(98.19)	93(94.90)			73(98.65)	71(95.95)		
是	4(1.81)	5(5.10)			1(1.35)	3(4.05)		
合并高脂血症/例(%)			−	0.224			0.507	0.477
否	220(99.55)	96(97.96)			74(100)	72(97.30)		
是	1(0.45)	2(2.04)			0(0)	2(2.70)		
合并脂肪肝/例(%)			0	1.000			0	1.000
否	216(97.74)	96(97.96)			71(95.95)	72(97.30)		
是	5(2.26)	2(2.04)			3(4.05)	2(2.70)		
合并糖尿病/例(%)			1.176	0.278			0.473	0.492
否	213(96.38)	91(92.86)			71(95.95)	68(91.89)		
是	8(3.62)	7(7.14)			3(4.05)	6(8.11)		
HBeAg检验结果/例(%)			1.616	0.204			2.199	0.138
阴性	98(44.34)	51(52.04)			30(40.54)	39(52.70)		
阳性	123(55.66)	47(47.96)			44(59.46)	35(47.30)		
HBV DNA检验结果/例(%)			1.100	0.294			3.772	0.052
阴性	68(30.77)	36(36.73)			18(24.32)	29(39.19)		
阳性	153(69.23)	62(63.27)			56(75.68)	45(60.81)		
使用保肝中成药/例(%)			22.996	<0.001			0.039	0.843
否	118(53.39)	80(81.63)			58(78.38)	57(77.03)		
是	103(46.61)	18(18.37)			16(21.62)	17(22.97)		
疗程/例(%)			−	0.709			−	0.914
1个月	142(64.25)	57(58.16)			47(63.51)	44(59.46)		
2个月	56(25.34)	30(30.61)			17(22.97)	21(28.38)		
3个月	21(9.50)	10(10.20)			9(12.16)	8(10.81)		
4个月	2(0.90)	1(1.02)			1(1.35)	1(1.35)		

−：Fisher确切概率法。

组治疗前比较差异无统计学意义(P>0.05)，而PPC+抗病毒组患者的ALT水平较同组治疗前显著降低(P<0.05)，且PPC+抗病毒组显著低于同期抗病毒组(Z=−2.784，P=0.006)。治疗后，抗病毒组和PPC+抗病毒组分别有13、22例患者ALT复常，两组患者的ALT复常率比较，差异无统计学意义(χ^2=3.687，P=0.055)。结果见表4、表5。

2.4.2　PPC+DGC联合抗病毒治疗对比DGC联合抗病毒治疗

治疗前，两组患者的ALT水平比较，差异无统计学

表4　PPC+抗病毒组和抗病毒组患者治疗前后的ALT变化情况比较[$M(P_{25},P_{75})$，U/L]

组别	n	治疗前	治疗后	Z	P
抗病毒组	47	67.00(59.00,76.00)	59.00(39.00,77.00)	−1.789	0.074
PPC+抗病毒组	47	74.00(61.00,88.00)	42.00(29.00,55.00)[a]	−4.689	<0.001

a：与同期抗病毒组比较，P<0.05。

表5　PPC+抗病毒组和抗病毒组患者的ALT复常情况比较[例(%)]

组别	n	未复常	复常
抗病毒组	47	34(72.34)	13(27.66)
PPC+抗病毒组	47	25(53.19)	22(46.81)

意义（$P>0.05$）；治疗后，两组患者的ALT水平均较同组治疗前均显著降低（$P<0.05$），且PPC+DGC+抗病毒组显著低于同期DGC+抗病毒组（$Z=-2.399$，$P=0.016$）。治疗后，DGC+抗病毒组、PPC+DGC+抗病毒组分别有17、30例患者ALT复常，后者的ALT复常率显著高于前者（$\chi^2=5.269$，$P=0.022$）。结果见表6、表7。

表6　DGC+抗病毒组和PPC+DGC+抗病毒组患者治疗前后的ALT变化情况比较[$M(P_{25},P_{75})$，U/L]

组别	n	治疗前	治疗后	Z	P
DGC+抗病毒组	74	158.00(116.00,213.75)	66.50(41.00,90.25)[a]	−7.300	<0.001
PPC+DGC+抗病毒组	74	131.00(80.00,225.00)	45.00(33.50,76.75)[a]	−6.765	<0.001

a：与同期DGC+抗病毒组比较，$P<0.05$。

表7　DGC+抗病毒组和PPC+DGC+抗病毒组患者的ALT复常情况比较[例（%）]

组别	n	未复常	复常
DGC+抗病毒组	74	57(77.03)	17(22.97)
PPC+DGC+抗病毒组	74	44(59.46)	30(40.54)[a]

a：与DGC+抗病毒组比较，$P<0.05$。

3　讨论

ALT水平是划分CHB分期、判断肝损伤严重程度的重要指标[5]，基于其临床价值，本研究选取ALT变化情况和ALT复常率作为有效性判定指标。在试验设计方面，本研究在筛选协变量时，考虑了可能影响CHB进展及肝损伤严重程度的多种因素，如年龄[8]、性别[9]、合并代谢性疾病[10-11]可能会对CHB的发生、进展造成重要影响，而肝功能检查、HBV DNA病毒载量和HBeAg标志物检测结果则可反映患者的肝功能水平及HBV在体内的活跃程度[5]。同时，CHB患者使用抗病毒药物种类、疗程和是否使用保肝中成药这3个关键的药物因素也在PSM后得以平衡，保证了组间基线资料的可比性。

PSM后的组间比较结果显示，与单纯抗病毒方案相比，联用PPC可显著降低患者的ALT水平，但两种方案在ALT复常方面的作用相当；与保肝药物联合抗病毒方案相比，联用PPC可进一步降低患者的ALT水平，且在ALT复常方面的效果更优。既往研究结果显示，CHB相关肝脏炎症损伤与机体免疫应答[12]、炎症因子释放[13]、胞内氧化应激[14]等多种机制存在关联。PPC含有大量的不饱和脂肪酸基团，可通过维持生物膜的完整性和功能来修复肝细胞膜，加速其再生，从而维持肝细胞膜的稳定性[15]；同时，该药可抑制炎症因子和核因子κB信号通路，减少白细胞介素1β和肿瘤坏死因子α的表达，抑制转化生长因子β_1和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的表达，从而调节氧化平衡[16-17]。此外，包含DGC在内的甘草酸制剂也被证实可通过减少白细胞介素、肿瘤坏死因子α等炎症趋化因子的表达[18]，提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性[19]来发挥抗炎、抗氧化作用，从而缓解肝损伤。这可能是联用PPC后，抗病毒方案、保肝药联合抗病毒方案降酶效果更优的原因。

既往真实世界研究结果也对PPC等保肝药辅助治疗CHB的有效性进行了评价，肯定了PPC的保肝作用：Fan等[20]使用真实世界研究的方法评价了PPC、还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁单独或联合使用等治疗方案在各种肝病治疗中的效果，结果显示，PPC可降低病毒性肝炎患者的ALT水平；Xu等[4]评价了PPC、还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁单独用于CHB的疗效，结果显示，3种药物均可降低患者的ALT、AST等肝功能指标水平。与现有文献相比，本研究在平衡患者CHB病程进展、用药情况等混杂因素的前提下，进一步为保肝药物的辅助治疗提供了相关的证据支持；此外，本研究还对比了双保肝药物联合抗病毒方案与单一保肝药物联合抗病毒方案的疗效，提供了更为全面的保肝药物疗效证据。

本研究利用真实世界医疗数据，针对PPC辅助抗病毒药物在降低ALT方面的疗效进行了评估，具有以下创新性：（1）为PPC联合抗病毒方案在真实医疗环境中是否具有降酶效果提供了相关证据；（2）开展了双保肝药联合抗病毒方案对比单一保肝药联合抗病毒方案的研究，为临床补充了相关证据。但本研究尚存在一定局限性：（1）本研究回顾性分析了门诊医疗数据，安全性数据尚不足，故未能对保肝药物联合抗病毒辅助治疗CHB的安全性进行评价；（2）保肝药物种类繁多，不同地区、不同医院所用品种存在差异，本研究仅有单家医院数据，尚无法对其他保肝药物进行分析；（3）由于本研究纳入、排除标准的限定，部分患者被排除在外，加之单家医院样本量有限，故可能存在匹配对数损失。未来本课题组拟收集相关安全性数据，开展大样本的多中心研究，以充分评价保肝药物联合抗病毒治疗在CHB中的应用价值。

综上所述，在使用抗病毒药物治疗CHB的基础上，联合PPC辅助治疗具有明显的降酶优势；此外，与DGC联合抗病毒方案相比，DGC与PPC的双保肝药物联合抗病毒方案在保肝和降酶方面的效果更优。

参考文献

[1] 睢淑莹，周一康，杨男，等. 中成药治疗慢性乙型肝炎的临床综合评价[J]. 中国药房，2023，34(5)：513-519.
SUI S Y，ZHOU Y K，YANG N，et al. Clinical comprehensive evaluation of Chinese patent medicine for the treatment of chronic hepatitis B[J]. China Pharm，2023，34(5)：513-519.

[2] PATMORE L A，KATWAROE W K，VAN DER SPEK D，et al. Association between the presence of metabolic comorbidities and liver-related events in patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol，2023，21(12)：3089-3096.e1.

[3] 陈梅，谢志红. 果糖注射液滴注对2型糖尿病合并慢性

乙肝患者血糖的影响[J]. 糖尿病新世界，2022，25(14)：67-70.
CHEN M，XIE Z H. Effects of fructose injection on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with chronic hepatitis B[J]. Diabetes N World，2022，25(14)：67-70.

[4] XU J H，FAN Y N，YU Y Y，et al. A multicenter real-world study evaluating the hepatoprotective effect of polyene phosphatidylcholine against chronic hepatitis B[J]. Front Med，2022，9：842098.

[5] 尤红，王福生，李太生，等. 慢性乙型肝炎防治指南：2022年版 [J]. 实用肝脏病杂志，2023，26(3)：457-478.
YOU H，WANG F S，LI T S，et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B：version 2022 [J]. J Pract Hepatol，2023，26(3)：457-478.

[6] 贺全浩，廖方通，彭粲杰，等. 机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术与腹腔镜前列腺癌根治术术后疗效对比分析：倾向性评分匹配队列研究[J]. 重庆医科大学学报，2023，48(8)：940-944.
HE Q H，LIAO F T，PENG C J，et al. A comparative analysis of the efficacy of robotic vs. laparoscopic radical prostatectomy：a propensity score matching cohort study [J]. J Chongqing Med Univ，2023，48(8)：940-944.

[7] KANE L T，FANG T L，GALETTA M S，et al. Propensity score matching：a statistical method[J]. Clin Spine Surg，2020，33(3)：120-122.

[8] 王娟霞，陈馨悦，魏世博，等. 慢性乙型肝炎患者肝脏炎症程度预测模型的研究[J]. 中国实用内科杂志，2023，43(5)：390-395.
WANG J X，CHEN X Y，WEI S B，et al. Prediction model for inflammation degree in chronic hepatitis B patients：a retrospective study[J]. Chin J Pract Intern Med，2023，43(5)：390-395.

[9] 朱琪，刘银环，程变巧，等. 慢性乙型肝炎病毒携带者肝纤维化的相关因素分析[J]. 厦门大学学报（自然科学版），2021，60(5)：912-916.
ZHU Q，LIU Y H，CHENG B Q，et al. Analysis of factors related to liver fibrosis in chronic hepatitis B virus carriers [J]. J Xiamen Univ Nat Sci，2021，60(5)：912-916.

[10] 明艳. 慢性乙型肝炎病毒感染与代谢综合征研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2017，31(5)：500-502.
MING Y. Relationship between hepatitis B virus infection and metabolic syndrome[J]. J Chin Pract Diagn Ther，2017，31(5)：500-502.

[11] 乔月芹，李俊英，匡湧，等. 慢性乙型肝炎患者肝纤维化的代谢影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志，2016，26(17)：3889-3891.
QIAO Y Q，LI J Y，KUANG Y，et al. Metabolism-related influencing factors for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Nosocomiology，2016，26(17)：3889-3891.

[12] HU J，CHENG J J，TANG L D，et al. Virological basis for the cure of chronic hepatitis B[J]. ACS Infect Dis，2019，5(5)：659-674.

[13] ZHONG S H，ZHANG T L，TANG L B，et al. Cytokines and chemokines in HBV infection[J]. Front Mol Biosci，2021，8：805625.

[14] POPA G L，POPA M I. Oxidative stress in chronic hepatitis B：an update[J]. Microorganisms，2022，10(7)：1265.

[15] FENG T T，YANG X Y，HAO S S，et al. TLR-2-mediated metabolic reprogramming participates in polyene phosphatidylcholine-mediated inhibition of M1 macrophage polarization[J]. Immunol Res，2020，68(1)：28-38.

[16] CAO M B，LI X L，ZHANG B Y，et al. The effect of polyene phosphatidyl choline intervention on nonalcoholic steatohepatitis and related mechanism[J]. Am J Transl Res，2016，8(5)：2325-2330.

[17] IKEDA R，ISHII K，HOSHIKAWA Y，et al. Reactive oxygen species and NADPH oxidase 4 induced by transforming growth factor β1 are the therapeutic targets of polyenylphosphatidylcholine in the suppression of human hepatic stellate cell activation[J]. Inflamm Res，2011，60(6)：597-604.

[18] SUN Z G，ZHAO T T，LU N，et al. Research progress of glycyrrhizic acid on antiviral activity[J]. Mini Rev Med Chem，2019，19(10)：826-832.

[19] RICHARD S A. Exploring the pivotal immunomodulatory and anti-inflammatory potentials of glycyrrhizic and glycyrrhetinic acids[J]. Mediators Inflamm，2021，2021：6699560.

[20] FAN J G，LI Y，YU Z，et al. Effectiveness and economic evaluation of polyene phosphatidyl choline in patients with liver diseases based on real-world research[J]. Front Pharmacol，2022，13：806787.

（收稿日期：2024-03-13　修回日期：2024-08-29）
（编辑：张元媛）