

中图分类号: R95; R975⁺.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)03-0034-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.008



慢性乙型病毒性肝炎患者肝胆疾病辅助用药应用分析*

林佳媛, 肖莺莺[△]

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

摘要:目的 为临床合理应用肝胆疾病辅助用药提供参考。方法 统计医院2021年肝胆疾病辅助用药总销售金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、药物利用指数(DUI)等,回顾性分析有至少2次肝功能血清学指标监测记录且监测期间固定使用肝胆疾病辅助用药方案和规律配药的慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者的肝功能水平。对影响CHB患者肝功能指标的因素进行单因素分析,对有统计学意义的单因素分析结果进行Logistic多因素回归分析。结果 销售金额和DDDs排名前3位的肝胆疾病辅助用药均为甘草酸二铵肠溶胶囊、熊去氧胆酸胶囊、双环醇片(25 mg);DDC排名前3位的分别为熊去氧胆酸胶囊、双环醇片(25 mg)、双环醇片(50 mg)。所有肝胆疾病辅助用药的DUI均未超过1。有至少2次肝功能血清学指标监测记录且监测期间固定使用肝胆疾病辅助用药方案和规律配药的CHB患者占37.31%(288/772)。单因素分析结果显示,年龄低于40岁,丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平异常,使用含双环醇片方案对CHB患者肝功能指标有显著影响($P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示,ALT水平异常的CHB患者肝功能指标改善更显著($P < 0.05$)。结论 该院感染门诊CHB患者应用肝胆疾病辅助用药相对合理,临床应更多关注ALT水平正常CHB患者的肝胆疾病辅助用药治疗,加强用药监督,确保临床疗效。

关键词:慢性乙型病毒性肝炎;肝胆疾病辅助用药;用药频度;限定日费用;丙氨酸氨基转移酶

Application of Hepatoprotective Drugs for Patients with Chronic Hepatitis B

LIN Jiayuan, XIAO Yingying

(Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200025)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of hepatoprotective drugs in the clinic. **Methods** The consumption sum, defined daily dose system (DDDs), defined daily cost (DDC) and drug utilization index (DUI) of hepatoprotective drugs were analyzed, and the liver function of CHB patients who had at least two monitoring records of liver function serological indicators using a fixed hepatoprotective drugs regimen during the monitoring period with regular dosing were analyzed retrospectively. The univariate analysis was conducted on the factors affecting liver function indicators in CHB patients, and the Logistic regressions analysis was conducted on univariate analysis results with statistical significance. **Results** The top three hepatoprotective drugs in terms of the consumption sum and DDDs were Diammonium Glycylrhizinate Enteric-Coated Capsules, Ursodeoxycholic Acid Capsules, and Bicyclol Tablets (25 mg). The top three drugs in terms of DDC were Ursodeoxycholic Acid Capsules, Bicyclol Tablets (25 mg), Bicyclol Tablets (50 mg). The DUI of all the hepatoprotective drugs did not exceed 1, and 37.31% (288 / 772) of CHB patients had at least two monitoring records of liver function serological indicators who used a fixed hepatoprotective drugs regimen during the monitoring period with regular dosing. The results of the univariate analysis showed that age < 40 years old, abnormal levels of alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST), taking medication regimens containing Bicyclol Alcohol Tablets had a significant impact on liver function indicators in CHB patients ($P < 0.05$). The results of the Logistic regressions analysis showed that patients with abnormal ALT levels had better improvement in liver function ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of hepatoprotective drugs in the infection department of the hospital was relatively reasonable. More attention should be paid clinically to the medication regimens of hepatoprotective drugs for CHB patients with normal ALT, and drug supervision should be strengthened to ensure clinical efficacy.

Key words: chronic hepatitis B; hepatoprotective drugs; defined daily dose system; defined daily cost; alanine aminotransferase

我国慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者约7 000万例,其中慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者为2 000万至3 000万例^[1]。抗HBV治疗是慢性HBV感染者最重要的治疗措施,还有抗炎、抗氧化、保肝、抗纤维化、调节免疫等。HBV感染后导致肝细胞炎性坏死是疾病进展的

重要病理生理过程,抗炎、抗氧化和保肝治疗可减轻肝脏的炎性损伤^[2]。肝胆疾病辅助用药是指能改善肝脏功能、促进肝细胞再生、增强肝脏解毒功能等的一系列用药,包括促细胞再生类、降酶保肝、利胆保肝、抗炎保肝、解毒保肝等的用药^[3]。本研究中回顾性分析了2021年

*基金项目:上海市卫生和计划生育委员会青年课题[20174Y0184]。

第一作者:林佳媛,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)linjiayuan1987@126.com。

[△]通信作者:肖莺莺,女,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理学,(电子信箱)xyy04347@rjh.com.cn。

在我院感染门诊就诊的CHB患者的肝胆疾病辅助用药情况,旨在为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用医院管理信息系统3.0(HIS 3.0)提取2021年在我院感染门诊就诊的CHB患者(包括初诊和复诊)的相关信息,包括患者基本信息(年龄、性别、医疗卡号、就诊日期等),肝胆疾病辅助用药的药品信息(药品名称、数量、规格、药品金额、用法用量等),随访的肝功能血清学指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)]。初诊患者由我院感染科医师根据《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[2](以下简称《指南》)诊断标准,并通过临床、实验室检查确诊;复诊患者的病史资料必须记录既往CHB临床诊断、实验室检查等信息,同时由我院感染科医师进一步诊断和评估病史记录。

1.2 方法

根据限定日剂量(DDD)计算用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、药物利用指数(DUI),分析肝胆疾病辅助用药情况。本研究中,药品的DDD参考世界卫生组织(WHO)推荐值,结合《中华人民共和国药典临床用药须知》^[4]、《陈新谦新编药理学(第18版)》^[5],以及药品说明书中成人平均日剂量确定DDD。DDDs = 药品年消耗总量 / 该药DDD,代表对该药的选择性倾向。DDC = 药品总金额 / 该药DDDs,代表药物价格水平。B/A = 药品销售金额排序 / DDDs排序。B/A接近1,表明销售金额与DDDs同步性良好;B/A < 1,表明药价偏高而使用率偏低;B/A > 1,表明药价偏低而使用率偏高。DUI = DDDs / 实际总用药天数,用于评价药物使用的合理性。DUI接近1,表明用药合理;DUI < 1,表明实际用药量低于常规用药量;DUI > 1,表明实际用药量高于常规用药量。

选取有至少2次肝功能血清学指标监测记录且监测期间固定使用肝胆疾病辅助用药方案和规律配药的CHB患者,比较前后2次的肝功能指标。疗效判定标准^[6]:痊愈,肝功能血清学指标恢复正常;好转,不低于2项肝功能血清学指标恢复正常,或降低至原异常水平的50%以上;无效,肝功能血清学指标无明显变化或指标加重。

1.3 统计学处理

采用Excel 2019软件统计数据,采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。将有统计学意义的因素进行Logistic多因素回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况和肝胆疾病辅助用药处方情况

2021年,我院感染门诊就诊开具肝胆疾病辅助用药的CHB患者共772例,占有开具肝胆疾病辅助用药患者的50.23%(772/1537)。其中,男460例(59.59%),女312例(40.41%),男女比例为1.47:1;平均年龄(46.5 ± 15.0)岁,主要集中于30~69岁(83.55%),其中30~39岁年龄段患者占比最高(31.61%)。

CHB患者肝胆疾病辅助用药总处方1807份,占感染门诊肝胆疾病辅助用药的44.27%(1807/4082)。其中,68.46%的处方开具1种肝胆疾病辅助用药,排前3的单药方案为熊去氧胆酸(20.75%)、双环醇(19.81%)、甘草酸二铵(12.29%);联合用药方案的处方中,二联用药、三联用药、开具超过3种肝胆疾病辅助用药的处方分别占23.24%,4.93%,3.38%。详见表1。

表1 肝胆疾病辅助用药处方联合用药方案(n=1807)

联合方案	联合方案种数	处方量前3种联合方案具体用药	处方量(张)	占比(%)
二联用药	17	双环醇+甘草酸二铵	148	8.19
		熊去氧胆酸+水飞蓟素	66	3.65
		水飞蓟素+双环醇片	34	1.88
三联用药	14	熊去氧胆酸+双环醇片+甘草酸二铵	20	1.11
		水飞蓟素+双环醇片+甘草酸二铵	16	0.89
		熊去氧胆酸+水飞蓟素+多烯磷脂酰胆碱	9	0.50
四联用药	8	熊去氧胆酸+双环醇+多烯磷脂酰胆碱+甘草酸二铵	39	2.16
		水飞蓟素+双环醇+多烯磷脂酰胆碱+甘草酸二铵	6	0.33
		水飞蓟素+双环醇+甘草酸二铵+茵栀黄颗粒	3	0.17
五联用药	2	水飞蓟素+双环醇+多烯磷脂酰胆碱+甘草酸二铵+茵栀黄颗粒	3	0.17
		熊去氧胆酸+水飞蓟素+双环醇+甘草酸二铵+茵栀黄颗粒	1	0.06

2.2 肝胆疾病辅助用药的DDDs,DDC,B/A,DUI

2021年,我院感染门诊的CHB患者主要使用了8种肝胆疾病辅助用药。其中,DDDs排前3的分别为甘草酸二铵肠溶胶囊、熊去氧胆酸胶囊、双环醇片(25 mg),提示临床对这3种药品的选择倾向性大;药品销售金额排前3的分别为熊去氧胆酸胶囊、双环醇片(25 mg)、甘草酸二铵肠溶胶囊。根据DDDs和药品销售金额排序进一步分析B/A,甘草酸二铵肠溶胶囊B/A为3.0,熊去氧胆酸胶囊为0.5,其余药品较接近1;DDC排前3的分别为熊去氧胆酸胶囊、双环醇片(25 mg)、双环醇片(50 mg),

提示这3种品规的药品价格相对偏高;所有肝胆疾病辅助用药的DUI均未超过1,提示实际用量均未高于常规用量。详见表2。

表2 肝胆疾病辅助用药的DDD_s, DDC, B/A, DUI

Tab. 2 DDD_s, DDC, B/A and DUI of hepatoprotective drugs

通用名	规格	年消耗总量(g)	DDD(g)	DDD _s	药品总金额(万元)	DDC(元)	B/A	DUI
复方甘草酸苷片	25 mg×30片	165.00	0.22	733.33	0.58	7.91	1.0	0.64
甘草酸二铵肠溶胶囊	50 mg×63粒	5099.85	0.45	11333.00	10.16	8.96	3.0	0.85
水飞蓟素胶囊	140 mg×10粒	3362.80	0.42	8006.67	8.07	10.08	1.0	0.99
双环醇片	25 mg×18片	1271.70	0.15	8478.00	19.19	22.64	0.7	0.74
双环醇片	50 mg×18片	432.90	0.15	2886.00	5.55	19.23	0.8	0.86
多烯磷脂酰胆碱胶囊	228 mg×24粒	4913.86	1.37	3592.00	3.69	10.27	1.2	0.91
熊去氧胆酸胶囊	250 mg×25片	7762.50	0.75	10350.00	26.49	25.59	0.5	0.98
茵栀黄颗粒	3 g×10袋	15810.00	18.00	878.33	1.02	11.61	1.0	0.70

2.3 门诊CHB患者肝功能指标的影响因素

有至少2次肝功能血清学指标监测记录且监测期间固定使用肝胆疾病辅助用药方案和规律配药的CHB患者占37.31%(288/772)。单因素分析结果显示,年龄、ALT和AST水平及使用含双环醇片的方案对CHB患者肝功能指标有显著影响($P < 0.05$)。详见表3。Logistic多因素分析结果显示,ALT水平异常的CHB患者肝功能指标改善更显著($P < 0.05$)。详见表4。

表3 影响门诊CHB患者肝功能指标的单因素分析结果(例)

Tab. 3 Univariate analysis results of factors affecting liver function of CHB outpatients (case)

因素	例数	无效	显效	χ^2 值	P值
年龄	<40岁/≥40岁	160/128	51/58	109/70	5.46 0.02
性别	男/女	187/101	73/36	114/65	0.32 0.57
支付方式	医保/自费	221/67	86/23	135/44	0.46 0.50
复查间隔	<3个月/≥3个月	147/141	48/61	99/80	3.44 0.06
血清学指标	ALT正常/异常	81/207	45/64	36/143	15.02 0.00
	AST正常/异常	150/138	67/42	83/96	6.19 0.01
	ALP正常/异常	232/56	89/20	143/36	0.13 0.71
	GGT正常/异常	183/105	73/36	110/69	0.89 0.35
	TBil正常/异常	217/71	84/25	133/46	0.28 0.60
用药物程	DBIL正常/异常	178/110	70/39	108/71	0.43 0.51
	<3个月/≥3个月	205/83	80/29	125/54	0.42 0.52
联合用药	1种/≥2种	205/83	77/32	128/51	0.03 0.88
用药方案	复方甘草酸苷(不含/含)	266/22	104/5	162/17	2.32 0.13
	双环醇(不含/含)	106/182	49/60	57/122	5.01 0.03
	水飞蓟素(不含/含)	235/53	85/24	150/29	1.53 0.22
	甘草酸二铵(不含/含)	162/126	69/40	93/86	3.55 0.06
	多烯磷脂酰胆碱(不含/含)	264/24	98/11	166/13	0.71 0.40
	茵栀黄(不含/含)	265/23	102/7	163/16	0.58 0.45
	熊去氧胆酸(不含/含)	249/39	89/20	160/19	3.46 0.06

表4 影响门诊CHB患者肝功能指标的Logistic多因素回归分析结果

Tab. 4 Logistic regressions analysis results of factors affecting liver function of CHB outpatients

因素	回归系数	OR(95%CI)	P值
ALT水平异常	0.756	2.129(1.151, 3.940)	0.016
AST水平异常	0.218	1.243(0.713, 2.168)	0.443
含双环醇的方案	0.218	1.243(0.723, 2.137)	0.431
年龄低于40岁	-0.315	0.729(0.436, 1.219)	0.229

3 讨论

3.1 患者基本情况和肝胆疾病辅助用药处方分析

本研究中CHB男性患者较女性多,与文献[7-8]的报道结果一致;30~39岁年龄段患者占比最高,可能与成年男性的不良生活习惯(抽烟、喝酒)相关,危险因素的暴露机会更大,肝脏负担加重,导致发病率增加^[9]。《肝脏炎症及其防治专家共识》^[10]建议,同时使用的抗炎保肝药物种类一般不宜过多,通常选用1~2种,最多不超过3种,且通常不推荐选用主要成分相同或相似的药物联用。我院感染门诊主要使用的肝胆疾病辅助用药共7种,包括抗炎保肝类药物复方甘草酸苷片、甘草酸二铵肠溶胶囊,解毒保肝类药物水飞蓟素胶囊,降酶保肝类药物双环醇片,促细胞再生类药物多烯磷脂酰胆碱胶囊,利胆保肝类药物熊去氧胆酸胶囊和茵栀黄颗粒,CHB患者的肝胆疾病辅助用药处方以单药为主(68.46%),仅3.38%的患者联合用药超过3种,且联合用药方案中重复用药的不合理情况较少。

3.2 肝胆疾病辅助用药的DDD_s, DDC, B/A, DUI分析

复方甘草酸苷片、甘草酸二铵肠溶胶囊属甘草酸制剂,可用于肝功能异常的病毒性肝炎患者,只要存在肝脏炎性表现(ALT和AST水平异常)即可应用^[11]。甘草酸二铵肠溶胶囊DDD_s排第1位,且DDC低于10元, B/A为3.0,提示甘草酸二铵肠溶胶囊的药价低廉而使用率高,临床更倾向于选择该药,在保证治疗效果的前提下可减轻患者的经济负担。复方甘草酸苷片的DDD_s排最末,且DDC低于10元, B/A为1.0,提示该药的销售金额与DDD_s同步性良好。多烯磷脂酰胆碱是保护肝细胞膜的药物,可用于肝酶异常的CHB患者,出现肝脏炎性表现(ALT, AST, GGT水平异常)时可应用,以改善肝脏生化指标^[12]。多烯磷脂酰胆碱胶囊的DDD_s和药品总金额分别排第5位和第6位, B/A为1.2,提示该药的销售金额与DDD_s同步性较好, DDC接近10元, CHB患者使用该药的负担相对较小。双环醇通过减轻炎症反应和氧化应激性损伤可稳定肝细胞膜和细胞器膜,改善线粒体功能,保护肝细胞核DNA的结构和功能,抑制肝细胞凋亡和坏死,从而达到抗炎、保肝作用。在常规

抗病毒治疗基础上,应用双环醇治疗CHB,可改善血清ALT水平等肝脏生化指标,缓解肝纤维化的形成和进展,且治疗安全性良好^[13]。我院感染门诊因双环醇规格调整,2021年10月4日前开具双环醇片(25 mg),之后调整为双环醇片(50 mg),故双环醇片(25 mg)较双环醇片(50 mg)的DDDs排序更靠前,药品总金额更高,但两者的B/A接近且均小于1.0,提示药价相对偏高而使用率相对偏低。双环醇片25 mg和50 mg 2个规格的DDC均偏高(分别为22.64元和19.23元),规格调整后,双环醇片(50 mg)DDC下降,一定程度上减轻了患者的经济负担。水飞蓟素的保肝作用机制包括抗氧化、抗炎、抗纤维化等,抗病毒药物联合水飞蓟素可改善肝功能及肝纤维化程度,从而延缓和阻止疾病进展^[14]。水飞蓟素胶囊的DDDs排第4位,B/A为1.0,且DDC接近10元,提示该药销售金额与DDDs同步性良好,价格较低。肝胆疾病辅助用药可改善CHB所致胆汁淤积,我院感染门诊配备的利胆保肝药有熊去氧胆酸胶囊和茵栀黄颗粒。熊去氧胆酸胶囊通过亲水性、有细胞保护作用和无细胞毒性的熊去氧胆酸来相对替代亲脂性、去污剂样的毒性胆汁酸,以及促进肝细胞的分泌和调节免疫功能来治疗胆汁淤积性疾病;茵栀黄颗粒对胆汁淤积性肝病有一定治疗作用,但尚需临床积累更多的疗效和安全性研究数据^[15]。熊去氧胆酸胶囊的DDDs和药品总金额分别排第2位和第1位,B/A为0.5,提示该药药价偏高而使用率相对偏低;DDC排第1位,提示该药药价偏高,但其在胆汁淤积性肝病的治疗作用不可替代,需根据临床实际选择是否开具。茵栀黄颗粒DDDs排第7位,提示临床选择该药的倾向小,可能与临床数据较少有关;B/A为1.0,提示该药销售金额与DDDs同步性良好。

所有肝胆疾病辅助用药的DUI均未超过1,提示处方用药量均未超过常规用药量。其中,复方甘草酸苷片的DUI最低(0.64),是由于药品说明书标示“成人通常1次2~3片,1日3次,可依据年龄、症状适当增减”,临床处方习惯根据患者病情开具1~2片,1日3次,故造成DUI偏低,但用法用量均合理。

3.3 门诊CHB患者肝功能水平的影响因素分析

有至少2次肝功能血清学指标监测记录,监测期间使用固定肝胆疾病辅助用药方案且规律配药的CHB患者占37.31%,该比例不高的原因可能为部分患者未长期在我院感染门诊随访和监测肝功能,患者配药不规律,监测期间调整过肝胆疾病辅助用药方案等。单因素分析结果显示,年龄低于40岁、ALT或AST水平异常、使用含双环醇片方案对CHB患者肝功能水平影响较显著($P < 0.05$)。双环醇可提高伴ALT轻度升高的CHB患者ALT的复常率^[16],进一步改善肝功能,综合疗效更

好^[17]。《指南》指出,对于肝组织炎症明显或ALT水平明显升高的患者,可酌情使用抗炎、抗氧化和保肝治疗^[2]。本研究中Logistic多因素回归分析结果显示,ALT异常患者的肝功能水平改善更显著($P < 0.05$),提示对于此类患者给予肝胆辅助用药治疗后,肝功能水平预后更佳。

3.4 本研究的不足

我院感染门诊就诊CHB患者2021年肝胆疾病辅助用药临床用药情况如联合用药数量、DUI、销售金额与DDDs同步性等指标均较合理。此外,临床用药时需更关注ALT水平正常CHB患者的肝胆疾病辅助用药方案并及时调整,确保临床疗效,同时注意临床用药的安全性和经济性,合理用药。但本研究为以诊断为CHB且开具过肝胆疾病辅助用药的门诊患者为研究对象的回顾性研究,样本量小,随访时间短,门诊信息有限,今后拟收集更多病例进行统计分析,或在本研究基础上开展肝胆疾病辅助用药相关的前瞻性研究。同时,本研究中侧重于肝胆疾病辅助用药对CHB患者肝功能水平的影响,未将抗病毒药物对肝功能水平的影响纳入分析,拟在后续研究中加以完善。

参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(2):137-149
- [2] 王贵强,段钟平,王福生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,35(12):2648-2669.
- [3] 李捷伟.肝胆专科临床药师手册[M].上海:上海科学普及出版社,2010:127-230.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知[M].北京:中国医药科技出版社,2015:396-419.
- [5] 陈新谦,金有豫,汤光.陈新谦新编药物学(第18版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:587-604.
- [6] 杨振辉.抗病毒治疗与抗炎保肝药在乙型肝炎中的应用效果研究[J].中国实用医药,2020,15(14):120-122.
- [7] 张清慧,李萌,孔园园,等.2006-2015年上海市松江区乙型病毒性肝炎流行状况及防控效果评价[J].实用预防医学,2017,24(6):716-719.
- [8] 王丽楠,王通,聂莲莲,等.2018-2020年上海某社区慢性乙型病毒性肝炎流行病学特征分析[J].上海医药,2021,42(20):50-53.
- [9] 郭文娟,史国琴,古殿杰,等.某院门诊慢性乙型肝炎单纯购药患者处方调查与分析[J].中国药业,2020,29(14):15-17.
- [10] 王宇明,于乐成.肝脏炎症及其防治专家共识[J].中国实用内科杂志,2014,34(2):152-162.
- [11] 曹武奎,陈天艳,陈永平,等.甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(1):844-852.
- [12] 多烯磷脂酰胆碱肝病临床应用专家委员会.多烯磷脂酰