

六味五灵片联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察

高爱华, 王新丽, 姜清河, 张凤朝(沧州市传染病医院, 沧州市 061001)

摘要: **目的** 探讨恩替卡韦(ETV)联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者的疗效。**方法** 102例HBeAg阳性CHB患者随机分为两组, 联合治疗组50例每日服用ETV 0.5 mg, 六味五灵片1.5 g, 每日3次; 对照组52例每日服用ETV 0.5 mg。分别观察服药第12、24、52周时肝肾功能、血清HBeAg及HBV DNA水平。**结果** 治疗52周结束时联合治疗组和对组ALT复常率分别为88%和69.23% ($P < 0.01$); HBeAg/HBeAb血清学转换率分别为34%和25% ($P < 0.05$)。**结论** 联合治疗组在ALT复常及HBeAg/HBeAb血清学转换方面均优于对照组, 六味五灵片联合恩替卡韦可以起到很好的协同抗病毒的作用。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 六味五灵片; 恩替卡韦

Clinical observation on influence of Liuweiwuling tablets combined with entecavir on chronic hepatitis B patients with HBeAg positive

GAO Ai-hua, WANG Xin-li, JIANG Qing-he, ZHANG Feng-chao (Cangzhou Infectious Diseases Hospital, Cangzhou 061001, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effects of Liuweiwuling tablets in combination with entecavir (ETV) on chronic hepatitis B patients with HBeAg positive. **Methods** Total of 102 chronic hepatitis B patients with HBeAg positive were randomly divided into treatment group and control group: the control group were treated with ETV (0.5 mg/d) for 52 weeks; while the treatment group were treated with Liuweiwuling tablets, besides the ETV (0.5 mg/d) therapy for 52 weeks. The liver and kidney function, serum HBeAg and HBV DNA were observed at the 12, 24, 52 weeks. **Results** The ALT recovery rate of treatment group and control group were 88%, 69.23% at 52 weeks respectively, there were significant statistical differences between the two groups ($P < 0.01$); the seroconversion rate of HBeAg/HBeAb are 34%, 25%, respectively ($P < 0.05$). **Conclusions** The liver function index and the seroconversion rate of HBeAg/HBeAb in treatment group are better than control group, Liuweiwuling tablets in combination with ETV has a great cooperative effect on inhibiting hepatitis B virus for chronic hepatitis B patients with HBeAg positive.

Key words: Hepatitis B, chronic; Liuweiwuling tablets; Entecavir

恩替卡韦(entecavir, ETV)是一种核苷类似物抗病毒药物, 通过抑制乙型肝炎病毒DNA (hepatitis B virus, HBV) 聚合酶的反转录酶活性来抑制HBV DNA合成, 目前已广泛应用于乙型肝炎的治疗。六味五灵片适用于肝肾不足、邪毒瘀热互结证型的慢性肝病, 具有重建机体免疫功能、促进肝脏解毒、提高肝脏代谢等功效。本研究旨在观察两药联合治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎

炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2008年6月至2010年8月门诊CHB患者102例, 疾病诊断符合2000年中华医学会西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》标准^[1]。筛选乙型肝炎病史半年以上且HBV DNA及HBeAg阳性、ALT ≥ 2 ULN、TBil $< 51.3 \mu\text{mol/L}$, 6个月内未接受免疫调节剂及抗病毒治疗的患者, 并排除肝硬化失代偿期、肝癌及合并其他病毒性肝炎和自身免疫性疾病。

1.2 分组 入选患者随机分成ETV加六味五灵片组(联合治疗组)50例,ETV组(对照组)52例。其中联合治疗组男性38例,女性12例,年龄18~48岁,平均年龄35岁;对照组男性40例,女性12例,年龄19~45岁,平均年龄36岁。两组患者年龄、性别、病程等因素相似,具有可比性($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 联合治疗组给予ETV(百时美施贵宝产品)0.5mg,每日1次,联合六味五灵片(山东世博金都药业产品)1.5g,每日3次;对照组单用ETV治疗,剂量及用法与联合治疗组一致。两组治疗时间均为52周。

1.4 疗效观察 在治疗前、治疗4周、12周、24周、36周、52周监测肝肾功能、血清HBeAg和HBV DNA水平。在治疗期间,观察患者的临床症状、体征及药物不良反应并详细记录。

1.5 检测方法 血清HBV标志物用美国雅培化学发光半定量法,HBV DNA用PCR法,试剂盒由深圳凯杰公司提供,<1000拷贝/ml为阴性。

1.6 统计学处理 采用Fisher精确概率法和 χ^2 检

验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗4周、52周血清ALT复常率 102例患者治疗前ALT均 ≥ 2 ULN,治疗4周和治疗52周时联合治疗组ALT复常率均高于对照组,并且两组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

2.2 治疗12周、24周、52周血清HBV DNA低于检测下限的比率比较 所有患者治疗前血清HBV DNA均 $\geq 10^5$ 拷贝/ml,随着治疗时间的延长,联合治疗组和对照组血清HBV DNA低于检测下限的比率均有不同程度的提高,但两组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 血清HBeAg低于检测下限比率的比较 随着治疗时间的延长,联合治疗组和对照组的血清HBeAg低于检测下限的比率均有不同程度的提高,但联合治疗组与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 血清HBeAb高于检测上限的比率比较 随着治疗时间的延长,联合治疗组和对照组血清HBeAb高于检测上限的比率均有不同程度的提高,联合

表 1 两组治疗4周、52周血清ALT复常率比较[例(%)]

	治疗4周	治疗52周
联合治疗组(n = 50)	32 (64.00) *	44 (88.00) *
对照组(n = 52)	16 (31.10)	36 (69.23)

注: *与对照组比较 $P < 0.01$

表 2 两组治疗12周、24周、52周血清HBV DNA低于检测下限的比率比较[例(%)]

	治疗12周	治疗24周	治疗52周
联合治疗组(n = 50)	15 (30.00)	26 (52.00)	34 (68.00)
对照组(n = 52)	15 (28.84)	28 (53.84)	37 (71.00)

注: 与对照组比较 $P > 0.05$

表 3 两组治疗12周、24周、52周血清HBeAg低于检测下限的比率比较[例(%)]

	治疗12周	治疗24周	治疗52周
联合治疗组(n = 50)	16 (32.00)	26 (52.00)	23 (46.00)
对照组(n = 52)	15 (28.85)	22 (42.30)	25 (48.07)

注: 与对照组比较 $P > 0.05$

表 4 两组治疗12周、24周、52周血清HBeAb高于检测上限的比率比较[例(%)]

	治疗12周	治疗24周	治疗52周
联合治疗组 (n = 50)	9 (18.00)	10 (20.00)	17 (34.00) *
对照组 (n = 52)	10 (19.23)	11 (21.15)	13 (25.00)

注: *与对照组比较 $P < 0.05$

治疗组52周时HBeAb高于检测上限的比率优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

2.5 安全性与不良反应 治疗组治疗前后各项实验室指标(血常规、尿常规、便常规、肾功能、心电图)均未见有临床意义的变化, 且未发生与药物有关的不良反应。

3 讨论

乙型肝炎病毒复制诱导机体产生的免疫病理反应是CHB患者病情反复波动的主要原因^[2], 因此抗病毒治疗是CHB的主要治疗措施。但减轻肝组织炎症坏死及肝纤维化, 延缓和阻止疾病进展, 恢复肝脏功能, 减少和防止肝脏失代偿, 改善预后, 仍是CHB治疗的重要方法^[3], ETV为治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的安全强效且具有高耐药基因屏障的药物。

六味五灵片由五味子、女贞子、连翘、莪术、苣荬菜、灵芝孢子粉六味中药科学组方而成。组方严格按照中医的君、臣、佐、使组方原则, 使整体效果更佳明显。组方中五味子^[4]是很好的降酶药物, 具有保护和修复肝细胞, 清除脂质过氧化物和自由基的作用; 女贞子^[5]具有滋阴补肾的作用; 苣荬菜^[6]是很好的抗感染保肝药材, 具有清热解毒的功效, 有效成分含有齐墩果酸, 能起到很好的抗肝纤维化作用; 莪术^[7]可以活血化瘀, 改善肝脏微循环; 灵芝孢子粉具有很好的免疫调节的功效, 能诱导机体产生内源性干扰素, 提高机体的抗病毒作用。组方中五味子、连翘和败酱草^[8]均具有抑制HBsAg的作用, 因此六味五灵片用于治疗CHB不仅可降酶保肝, 还可以起到很好的协同抗病毒作用。六味五灵片可通过多种机制改善肝损伤^[9,10], 改善肝脏生化功能, 减轻慢性肝损伤所致的肝组织炎症反应, 降低转化生长因子

TGF- β 的释放, 阻止肝星状细胞的活化, 促进细胞外基质蛋白的降解, 降低肝脏内胶原蛋白的沉积, 从而阻断或逆转肝纤维化^[11,12]。

六味五灵片联合ETV联合组的肝功能复常率及血清HBeAg/HBeAb转换率疗效优于单用ETV对照组。患者临床症状改善及转氨酶下降方面联合组明显优于对照组。治疗期间患者生活质量改善且不良反应轻微。说明两者联合治疗CHB具有协同作用, 可提高疗效, 能更好地改善肝功能并更持久地免疫重建及稳定病情, 提高患者生存质量和生存率。本研究所应用药物无严重不良反应, 耐受性好, 可提高远期疗效。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19: 56-62.
- [2] Mindikoglu AL, Regev A, Schiffer R. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4: 1076-1081.
- [3] 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝病杂志, 2005, 13: 881-923.
- [4] 齐彦, 郭丽新, 周迎春. 五味子对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的作用研究[J]. 中医药学报, 2009, 37: 26-27.
- [5] 邱蓉丽, 李璘. 中药女贞子化学与药理研究进展[J]. 中药材, 2007, 30: 891-894.
- [6] 陈平, 王飞, 陈海燕. 败酱草研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2004, 20: 728-729.
- [7] 江远, 熊丽. 莪术治疗肝病的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15: 127-129.
- [8] 尹常建. 肝病用药十讲[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.
- [9] 韩军, 苏淑慧, 陈菊梅. 六味五灵片治疗慢性肝损伤的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17: 266-267.
- [10] 吴贻琛, 朱冰, 游绍莉, 等. 六味五灵片治疗慢性乙型肝炎近期疗效分析[J]. 传染病信息, 2007, 20: 116-117.
- [11] 修丹, 宋凯. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 肝脏, 2010, 15: 230-231.
- [12] 程荣贵. 六味五灵片治疗肝炎后肝硬化疗效分析[J]. 中华临床医学研究杂志, 2008, 14: 1498-1499.

收稿日期: 2010-11-13