

化痰消脂方对慢性乙型肝炎并发非酒精性脂肪性肝病患者抗病毒治疗疗效的影响

李知玉, 何清, 敖飞健, 黄珊, 唐奇远, 唐蔚, 张斌 (深圳市第三人民医院, 深圳 518112)

摘要: 目的 观察化痰消脂方对慢性乙型肝炎(CHB)并发非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者干扰素抗病毒治疗疗效的影响, 并探讨其相关机制。方法 随机将62例患者分成治疗组和对照组, 各31例。治疗组给予化痰消脂方联合干扰素治疗, 对照组单用干扰素治疗, 观察两组患者治疗前后HOMA-IR、HBV DNA定量、HBV-M的变化及超声显示的脂肪肝改善情况。结果 治疗组患者脂肪肝改善率、病毒应答率明显高于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), HOMA-IR明显降低($P < 0.01$)。结论 化痰消脂方能明显提高CHB并发NAFLD患者的抗病毒应答率, 其机制可能与改善此类患者脂肪肝及胰岛素抵抗状况有关。

关键词: 治疗应用; 肝炎, 乙型, 慢性; 脂肪肝, 酒精性

Clinical effect on Huatanxiaozhi decoction in treating chronic hepatitis B patients complicated with non-alcoholic fatty liver disease

LI Zhi-yu, HE Qing, AO Fei-jian, HUANG Shan, TANG Qi-yuan, TANG Wei, ZHANG Bin (*The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China*)

Abstract: Objective To observe whether Huatanxiaozhi decoction can impact the efficacy of antiviral therapy of chronic hepatitis B (CHB) patients who concurrently suffered from NAFLD. **Methods** Total of 62 patients were randomly divided into two groups: control group ($n = 31$) and treatment group ($n = 31$). The patients in the control group were treated with interferon only, while the others with interferon plus Huatanxiaozhi decoction. The serum parameters, such as HBV marker, level of HBV DNA, HOMA-IR were analysed, and the improvement of fatty liver in ultrasound were observed. **Results** Compared with the control group, the rate of fatty liver improvement and the virus response is much higher in the treatment group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), while the level of HOMA-IR reduced significantly ($P < 0.01$). **Conclusions** Huatanxiaozhi decoction can promote the viral response rate of chronic hepatitis B patients who concurrently suffered from NAFLD, the probable mechanism is its positive effect on insulin resistance (IR) which made the fatty liver improved.

Key Words: Therapeutic use; Hepatitis B, chronic; Fatty liver, alcoholic

抗病毒治疗可降低慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝硬化、肝细胞癌的发病率已成共识。影响慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗疗效的因素很多, 是否并发非酒精性脂肪性肝病

(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)可能是重要的影响因素之一。本文通过观察62例CHB并发NAFLD的患者的抗病毒治疗疗效并进行随访分析, 旨在探索提高此类患者抗病毒疗效的有效措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年1月至2011年12月本院住院诊断为CHB并发NAFLD患者62例, 其中男

基金项目: 深圳市科技计划项目(201003135)

通讯作者: 何清 Email: heqingjoe@163.com

性48例,女性14例,采用抽签方式随机分为治疗组和对照组,每组31例。患者治疗前超声均提示为脂肪肝,其中治疗组轻、中、重度分别为17、10、4例,对照组分别为19、9、3例。治疗组平均年龄35.3岁,平均病程6.1年;对照组平均年龄34.2岁,平均病程5.9年,两组年龄、性别、病程、生化指标、HBV标志物、HBV DNA定量差异均无统计学意义,有可比性($P > 0.05$)。

1.2 疾病诊断标准 患者半年内均未进行抗病毒治疗,未并发丙型肝炎、HIV感染、自身免疫性肝病、药物性肝损伤,无酗酒史。CHB诊断参照2000年(西安)全国传染病与寄生虫病学会制定的《病毒性肝炎防治方案》^[1],且参照2005年CHB防治指南符合抗病毒治疗指征的患者[HBeAg阳性者,HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml,HBeAg阴性者HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml,筛选时ALT水平为 $(2\sim 10) \times \text{ULN}$,年龄18~65岁]。NAFLD诊断根据饮酒史、临床表现、肝脏超声确定符合2006年中华医学会肝脏病分会、脂肪肝和酒精性肝病学组修订的《非酒精性脂肪性肝诊疗指南》^[2]。非酒精性脂肪肝程度判定:①轻度:光点细密,近场回声增强,远场回声轻度衰减,血管结构清晰;②中度:光点细密,前场回声增强,远场回声明显衰减,血管结构不清;③重度:光点细密,前场回声明显增强,远场回声显著衰减,血管结构不能辨认。

1.3 排除标准 妊娠或哺乳期妇女,失代偿期肝病(Child-Pugh评分 > 5),并发甲型、丙型、丁型肝炎和(或)HIV感染,酒精性脂肪性肝病。有其他慢性肝病,有精神病史或自身免疫性疾病史如甲状腺疾病。

1.4 方法 两组患者均在知情同意情况下开始应用普通或长效 α 干扰素抗病毒治疗1年,治疗期间均忌烟酒,清淡饮食,适度运动。其中治疗组前6月在干扰素基础上加用中药化痰消脂方(主要成分:生黄芪30 g,白术20 g,茯苓15 g,半夏10 g,陈皮15 g,泽泻30 g,丹参30 g,荷叶10 g,生山楂15 g,车前草15 g),随证加减。

1.5 观察指标 观察两组患者治疗前后症状;采用美国贝克曼全自动生化分析仪(BACMAN CX-5)及贝克曼试剂盒检测治疗前后血清ALT、AST、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等指标;治疗前后测定空腹胰岛素含量(FINS),采用稳态模式评估胰岛素抵抗指数[HOMA-IR = $\lg(\text{FINS} \times \text{FPG}/22.5)$];应用美国Abbott试剂盒检测治疗前后乙型肝炎病毒标志物,包括HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb IgM和HBcAb IgG;应用实时PCR定量检测法测定HBV DNA,其检测下限为 5.0×10^2 拷贝/ml;应用美国麦迪逊SD-8000型彩色多普勒超声诊断仪观察治疗前后脂肪肝影像学变化。

1.6 疗效评价

1.6.1 抗病毒疗效判断标准 参照2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》,显效(完全应答):ALT复常,HBV DNA、HBsAg、HBeAg均低于检测下限;部分应答(有效):ALT复常,HBV DNA、HBeAg低于检测下限,但HBsAg仍为阳性;无应答(无效):ALT未复常,HBV DNA、HBeAg、HBsAg均高于检测下限。总有效率为显效率与有效率之和。

1.6.2 脂肪肝疗效判断标准 彩色多普勒超声示脂肪肝消失为治愈,由重度变为中、轻度,或中度变为轻度为好转,无明显变化为未愈。治愈率=治愈例数/总例数。

1.7 统计学处理 采用SPSS 11.0软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后脂肪肝改善情况 两组患者治疗后,治疗组彩色多普勒超声未提示脂肪肝10例,轻、中、重度各14、6、1例,即治愈10例,无效11例,总有效率为64.5%,对照组彩色多普勒超声未提示脂肪肝3例,轻、中、重度各21、5、2例,即治愈3例,无效22例,总有效率为29.0%,两组治疗后总有效率比较,差异有统计学

意义, $P < 0.01$, 见表1。

2.2 两组患者治疗后病毒学应答率比较 两组患者治疗后, 治疗组显效(完全应答)6例, 有效(部分应答)15例, 无效(无应答)10例; 对照组, 显效(完全应答)3例, 有效(部分应答)9例, 无效(无应答)19例。两组总有效率比较, 差异有统计学意义, $P < 0.05$, 见表2。

2.3 两组患者治疗前后HOMA-IR变化 两组患者HOMA-IR比较, 治疗组治疗后较治疗前明显降低, 差异有显著统计学意义, $P < 0.01$; 对照组治疗前后差异无统计学意义, $P > 0.05$, 见表3。

3 讨论

近年来, 随着居民生活水平普遍提高, NAFLD的发病率呈明显上升趋势, 已成为仅次于病毒性肝炎的第二大慢性肝病^[3]。CHB是我国常见疾病之一, CHB与脂肪肝重叠存在的情况在临床上很常见, Altıparmak等^[4]对164例慢性乙型肝炎患者进行肝组织活检, 发现64例(39%)有肝细胞脂肪变; 施军平等^[5]对2553例慢性乙型肝炎患者(轻度1721例、中度607例、重度225例)进行肝

组织活检, 发现378例(14.81%)伴有肝细胞脂肪变。

引起肝细胞脂肪变的原因很多, 如大量饮酒、肥胖、药物及糖尿病等, 这些同样也是慢性乙型病毒性肝炎患者肝脂肪变发生发展的重要因素, 尤其是胰岛素抵抗(IR)及其相关的代谢综合征^[4]。目前的研究认为, NAFLD患者存在IR, 且IR是NAFLD的发病机制^[6]。当存在IR时, 肝脏摄取脂肪增加, 肝细胞内脂质氧化酶CYP2E1、CYP4A表达增加, 并可直接刺激肝星状细胞合成并分泌结缔组织生长因子, 肝细胞脂肪转运出肝脏能力受损, 肝细胞内脂肪堆积; IR相关激素表达增加, 其介导代谢和免疫功能紊乱, 共同促进肝脏脂肪化、炎性坏死。各种原因所致脂肪肝可促进胰岛β细胞分泌胰岛素, 并且脂肪堆积的肝细胞会加重机体的IR^[7]。

曾有研究者针对CHB并发NAFLD患者的肝组织病理进行研究发现, 并发NAFLD可能是患者肝纤维化加重的因素之一^[8], 方红龙等^[9]研究发现并发NAFLD的CHB患者更容易发生肝硬化。因此对

表 1 两组患者治疗前后脂肪肝改善情况

		未见脂肪肝(例)	轻度(例)	中度(例)	重度(例)	治愈率(%)	总有效率(%)
治疗组(n = 31)	治疗前	0	16	10	5		
	治疗后	10	14	6	1	32.26 ^a	64.52 ^b
对照组(n = 31)	治疗前	0	19	9	3		
	治疗后	3	21	5	2	9.68	29.03

注: 与对照组比较, ^a $\chi^2 = 4.76$, $P < 0.05$; ^b $\chi^2 = 7.84$, $P < 0.01$

表 2 两组患者治疗后病毒应答率比较[例(%)]

	显效	有效	无效	总有效率
治疗组(n = 31)	6(19.35)	15(48.39)	10(32.26)	21(67.74) ^a
对照组(n = 31)	3(9.68)	9(29.03)	19(61.29)	12(38.71)

注: ^a与对照组比较, $\chi^2 = 5.25$, $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后HOMA-IR变化情况

		HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	t	P
治疗组(n = 31)	治疗前	0.59 ± 0.18	4.66	< 0.01
	治疗后	0.37 ± 0.18		
对照组(n = 31)	治疗前	0.61 ± 0.16	1.89	> 0.05
	治疗后	0.52 ± 0.17		

于CHB并发NAFLD患者,在治疗CHB的同时应特别重视代谢综合征相关疾病的治疗,这对预防NAFLD的发生及延缓CHB向肝硬化甚至肝癌进展均有十分重要的意义。

众多循证医学证据表明,干扰素和核苷(酸)类似物为最有效的抗HBV药物,对于年轻、首次进行抗病毒治疗及无干扰素禁忌症患者,干扰素是首选的抗病毒药物。既往研究证实,高基线的ALT水平和低基线的病毒载量是影响抗病毒治疗结果的独立影响因素^[10]。有不少研究显示,伴有肝细胞脂肪变的慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者对于干扰素治疗的SVR(持续应答率)较无肝细胞脂肪变的CHC患者明显降低^[11,12]。对于肝细胞脂肪变及IR是否影响干扰素治疗CHB的抗病毒疗效目前尚无相关报道。本研究通过对62例CHB并发NAFLD患者治疗观察发现,治疗组患者经过干扰素联合化痰消脂方治疗后,病毒应答率明显高于单用干扰素组,同时脂肪肝明显改善,HOMA-IR明显降低。而既往研究发现,化痰消脂方能够显著改善CHB并发NAFLD患者的血脂、腰臀比及体重指数并改善患者脂肪肝^[13],本研究发现化痰消脂方可以改善CHB并发NAFLD患者的HOMA-IR,因此推测化痰消脂方能改善患者脂肪肝可能与改善患者的IR水平有关。同时联用化痰消脂方组患者病毒学应答率明显高于对照组,提示改善患者的IR水平可能提高患者的抗病毒治疗效果。因目前观察样本数较少,结论尚需进一步扩大样本及长期随访进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- [2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14:161-163.
- [3] 徐成润, 张闽峰, 郑瑞丹, 等. 4200例肝脏活检组织病理与临床分析[J]. 肝脏,2008,13:115-117.
- [4] Altıparmak E, Koklu S, Yallıncı M, et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2005,11:3056-3059.
- [5] 施军平, 范建高. 肝细胞脂肪变与乙型肝炎相关性研究进展[J]. 国际消化病杂志,2008,28:100-105.
- [6] 于丰彦, 陈向阳, 牛丽华, 等. 非酒精性脂肪肝与胰岛抵抗相关因素的分析[J]. 肝脏,2007,12:249-250.
- [7] Velenti L, Fracanzani AL, Donqiovanni P, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology,2002,122:274-280.
- [8] 李知玉, 何清, 唐奇远, 等. 79例ALT正常慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特点及其影响因素的研究[J]. 中华实验与感染病杂志,2011,5:465-469.
- [9] 方红龙, 吴金明, 张雪琴. 非酒精性脂肪性肝病对慢性乙肝患者肝脏炎症及纤维化程度的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2011,20:121-123.
- [10] Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Hepatic steatosis has no impact on the outcome of treatment in patients with chronic hepatitis B infection[J]. J Clin Gastroenterol,2007,41:513-517.
- [11] Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Tsamantas AC, et al. Liver steatosis is an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis C[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2005,17:149-153.
- [12] Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa 22b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C[J]. Hepatology,2003,38:75-85.
- [13] 李知玉, 吴其恺, 何清, 等. 健脾化痰祛瘀中药联合干扰素治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2010,3:222-224.

收稿日期: 2012-02-07