

六味五灵片联合替比夫定治疗活动性慢性乙型肝炎肝硬化临床疗效观察

卡世全(兰州市第一人民医院 消化肝病科, 兰州 730050)

摘要: 目的 观察六味五灵片联合替比夫定治疗活动性慢性乙型肝炎(CHB)肝硬化的临床疗效。方法 将72例HBV DNA、HBeAg阳性的CHB肝硬化患者随机分为治疗组和对照组, 两组均为36例。治疗组给予六味五灵片联合替比夫定治疗, 对照组单用替比夫定治疗, 疗程均为24周。治疗前后分别检测患者肝功能、慢性HBV标志物、HBV DNA低于检测下限的比率。结果 治疗组血清ALT、AST下降明显, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组HBeAg低于检测下限的比率及HBeAg/抗-HBe血清转换率均高于对照组, 治疗组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 六味五灵片联合替比夫定治疗活动性CHB肝硬化疗效显著, 不良反应发生率小, 疗效优于单一用药组, 是治疗活动性CHB肝硬化的有效方法。

关键词: 肝炎, 乙型; 肝硬化; 六味五灵片; 替比夫定

Clinical effect on combination of Liuweiwuling tablets and telbivudine for patients with cirrhosis induced by active hepatitis B

KA Shi-quan (Department of Gastroenterology and Hepatology, The First People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Liuweiwuling tablet combined with telbivudine in chronic patients with active hepatitis B related cirrhosis. **Methods** Total of 72 patients with active hepatitis B related cirrhosis were randomly divided into two groups, the treatment group ($n = 36$) received Liuweiwuling tablet combined with telbivudine; meanwhile the control group ($n = 36$) received only telbivudine. Both groups were treated for 24 weeks. Liver function, hepatitis B virus markers and undetectable rate of HBV DNA were tested before and after treatment. **Results** Compared with the control group, serum ALT and AST levels in the treatment group decreased significantly and there was statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). The undetectable rate of HBeAg, seroconversion rate of HBeAg/anti-HBe and the total effective rate in the treatment group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Liuweiwuling tablet combined with telbivudine therapy is more effective than telbivudine only for patients with active hepatitis B related cirrhosis and with lower incidence of adverse reactions. This combination therapy is an effective way for treating active hepatitis B related cirrhosis patients.

Key words: Hepatitis B; Liver cirrhosis; Liuweiwuling tablets; Telbivudine

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)发展的结果, 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者肝硬化发生率与感染状态有关。肝硬化的累积发生率与持续高病毒载量呈正相关, HBV DNA是独立于HBeAg和

ALT以外能够独立预测肝硬化发生的危险因素。本院消化肝病科应用中药制剂六味五灵片联合替比夫定治疗慢性活动性CHB肝硬化获得较好疗效, 现将疗效观察结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年03月至2010年03月本院门诊及住院的活动性CHB肝硬化患者72例,

随机分为治疗组和对照组,两组均为36例。治疗组包括男性24例,女性12例,平均年龄 32.8 ± 6.2 岁。对照组包括男性23例,女性13例,平均年龄 35.2 ± 2.3 岁。两组患者性别、年龄、病情等方面差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 疾病诊断依据2000年9月西安第十次全国传染病与寄生虫病学术会议制定的《病毒性肝炎防治方案》^[1]。临床诊断符合慢性CHB,血清HBV标志物HBeAg(+),HBV DNA经聚合酶链反应(PCR)检测为阳性,HBV DNA定量大于正常参考值($> 1 \times 10^3$ 拷贝/ml),且ALT > 2 ULN或长期反复异常的轻中度患者。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准:符合上述诊断标准,年龄17~63岁,无严重并发症。排除标准:对替比夫定发生药物不良反应者,患有其他肝病,未遵医嘱服药或未完成疗程自行中断服药者。

1.4 方法 两组患者均应用替比夫定600 mg,每日1次,连续用药1年。1年后,治疗组加用六味五灵片,每次1.5 g,每日3次;对照组不加用其他药物。两组均治疗24周。

1.5 观察指标 记录患者治疗前后肝功能、血常规、肾功能及慢性HBV标志物(HBsAg、抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc)及HBV DNA情况,观察用药后有无不良反应。

1.6 疗效判定 疗程结束时以显效、有效及无效3级标准评价。显效:主要症状消失或者明显好转,肿大的肝脾缩小或稳定不变,ALT、TBil恢复

正常。有效:主要症状好转或稳定不变,肿大的肝脾稳定不变,达不到以上标准或病情加重。无效:症状加重、病情恶化。显效和有效之和为总有效数。

1.7 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以频数和构成百分率表示(n%),采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血液生物化学指标比较 两组患者治疗前后相比,ALT、AST和TBil水平均显著下降,差异有显著统计学意义, $P < 0.01$ 。治疗后,治疗组患者ALT、AST下降水平显著优于对照组,差异有统计学意义, $P < 0.05$,见表1。

2.2 两组患者治疗后HBV DNA、HBeAg、HBeAg/抗-HBe转换比较 治疗后,治疗组患者血清HBeAg低于检测下限的比率和HBeAg/抗-HBe血清学转换率均明显高于对照组患者,差异有统计学意义, $P < 0.05$,见表2。

2.3 两组患者治疗后临床疗效比较 两组患者治疗后,治疗组在临床显效率、有效率及总有效率均明显优于对照组,差异有统计学意义, $P < 0.05$,见表3。

2.4 不良反应 两组患者治疗过程中未出现与用药相关的不良反应。

3 讨论

HBV感染呈世界性流行,但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织报道,

表 1 两组患者治疗前后肝功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组 (n = 36)	治疗前	202.10 \pm 32.12	202.10 \pm 42.60	45.16 \pm 6.23
	治疗后	36.02 \pm 12.14 ^{ab}	32.12 \pm 26.42 ^{ab}	17.62 \pm 6.82 ^a
对照组 (n = 36)	治疗前	176.32 \pm 23.26	160.30 \pm 52.70	42.52 \pm 6.23
	治疗后	58.12 \pm 12.42 ^a	51.40 \pm 32.10 ^a	20.76 \pm 8.12

注: ^a与治疗前比较, $P < 0.01$; ^b与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗后HBV DNA、HBeAg、HBeAg/抗-HBe变化比较[例(%)]

	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg低于检测下限的比率	HBeAg/抗-HBe血清学转换率
治疗组 (n = 36)	19 (52.80)	23 (63.90) ^a	17 (47.22) ^a
对照组 (n = 36)	14 (38.90)	6 (16.70)	5 (13.90)

注: ^a与对照组比较, $P < 0.05$

全球约20亿人曾感染HBV,其中3.5亿人为慢性HBV感染者,每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌(HCC)^[3,4]。我国现有的慢性HBV感染者约9300万人,其中CHB患者约2000万例^[5]。

《慢性乙型肝炎防治指南》2010年版^[6]指出慢性肝炎治疗的主要目标是清除或抑制HBV,减轻肝细胞炎症和坏死,阻断肝纤维化及肝功能失代偿的发生。

中医学对慢性肝炎有深刻的认识,以辨证和辨病相结合,认为感染CHB为疫毒之邪直袭血中,毒为外感而得,以温热为主,湿热为患,疫邪入里,变迁延难愈,湿热留滞,气郁不行而为淤,故毒瘀是疾病发生的主要原因^[7]。而病程日久,病久必虚,又可导致脏腑不足,气血两亏。六味五灵片以清湿热,解邪毒功效可有效抑制慢性HBV的复制,且抑制作用可持续整个治疗过程,效果持久稳定。根据临床观察,口服六味五灵片半年后,CHB患者血清转氨酶可降至正常,提示该药对慢性HBV具有很好的抑制效果。六味五灵片还能纠正机体“正虚血瘀”所致的肝纤维化,并有效提高降解胶原蛋白的肝组织胶原酶活性和血清蛋白的含量进而促进沉积肝内的结缔组织的降解和肝组织结构恢复正常。孟保利^[8]和程荣贵^[9]所进行的临床研究已经证实六味五灵片用于治疗CHB肝硬化具有很好的疗效。该药还有调节机体免疫力及抗感染保肝功效。

本研究治疗组的总有效率、肝功能指标及病毒学指标改善情况均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明六味五灵片联合替比夫定治疗活动性CHB肝硬化的治疗措施效果较好。治疗过程中仅有少数患者出现轻度不良反应,对症处理后消失。六味五灵片联合替比夫定治疗因各有不同的作用靶点可产生很强的协同抗病毒作

用,防止肝纤维化或有利于增强机体免疫力,是安全有效的。

替比夫定的一项为期2年的全球多中心临床试验表明^[10],HBeAg阳性患者治疗52周时,替比夫定组HBV DNA下降至PCR法检测下限者为60.0%,ALT复常率为77.2%。本研究中替比夫定与六味五灵片联合治疗组的总有效率高达91.6%。由此可推断,CHB患者抗病毒治疗的同时加用抗炎保肝药可显著提高临床疗效。

临床实践表明,六味五灵片可降酶保肝、修复肝细胞、防治肝纤维化、阻断肝硬化、调节机体免疫、重建免疫功能、抑制病毒复制,为CHB肝硬化患者治疗康复的理想选择,值得临床进一步推广应用。

参考文献

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19:56-62.
[2] 王伟岸,岳恒志.消化系统疾病诊治新概念[M].北京:科学技术文献出版社.2003.
[3] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med,2004,350:1118-1129.
[4] World Health Organization. Hepatitis B. (Revised 2008)[EB/OL]. Http://www.who.int/August media centre/factsheets/fs204/en/
[5] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (En91),2009,122:3-4.
[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(2010年版)[J].中华传染病杂志,2011,29:65-80.
[7] 蒋健.中医药防治慢性乙型肝炎的成绩、问题与展望[J].中西医结合肝病杂志,2009,19:129-131
[8] 孟保利.六味五灵片联合阿德福韦酯片治疗乙型肝炎肝硬化100例[J].肝脏,2011,16:356-357.
[9] 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.
[10] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2009,136:486-495.

收稿日期:2012-01-06

表 3 两组患者治疗后临床疗效比较

	显效[例(%)]	有效[例(%)]	无效[例(%)]	总有效率(%)
治疗组(n=36)	17(47.2)	16(44.4)	3(8.3)	91.6 ^a
对照组(n=36)	12(33.3)	17(47.2)	9(25.0)	72.2

注:^a与对照组比较, $P < 0.05$