

# 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床研究

周利军, 张旭力, 吕俊, 周容华 (湖北省武穴市第一人民医院, 武穴市 435400)

**摘要:** 目的 观察六味五灵片联合阿德福韦酯(ADV)治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效及安全性。方法 采用随机、双盲、双模拟方法, 选择CHB患者156例, 按照1:1比例随机分为治疗组与对照组各78例。治疗组给予六味五灵片联合ADV治疗, 对照组单用ADV治疗。两组均给予常规保肝、对症、支持治疗, 疗程均为48周, 观察患者治疗前后临床症状、肝功能及HBV DNA变化。结果 治疗后, 两组患者临床症状、肝功能及HBV DNA指标均有所改善, 且治疗组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。结论 六味五灵片联合ADV治疗慢性乙型肝炎临床疗效显著, 且安全性良好。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 六味五灵片; 阿德福韦酯

## Effect of Liuweiwuling tablets combined with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B patients

ZHOU Li-jun, ZHANG Xu-li, LV Jun, ZHOU Rong-hua (Wuxue First People's Hospital of Hubei Province, Wuxue 435400, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical effect and security of Liuweiwuling tablets and adefovir dipivoxil (ADV) for chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods** Multicentre, randomized, double-blind and double simulation and control method was adopted in the study. Total of 156 patients with CHB was randomly divided into two groups: treatment group ( $n = 78$ ) were treated with Liuweiwuling tablets combined with ADV; control group ( $n = 78$ ) were treated only with ADV. Both groups were treated for 48 weeks. The clinical symptoms, liver function and HBV DNA undetectable ratio were analyzed. **Results** The clinical symptoms, liver function and HBV DNA undetectable ratio of treatment group were better than that in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Liuweiwuling tablets combined with ADV has a positive curative effect on CHB patients.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Liuweiwuling tablets; Adefovir dipivoxil

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起, 是一种临床和病理学的综合征<sup>[1]</sup>, 也是我国最常见且危害最严重的慢性传染病之一。据统计, 我国慢性HBV携带率为7.18%(约9300万例), CHB患者约为2000万例。目前, 临床上用于治疗CHB的药物多为抗感染及抗病毒类药物, 降酶作用较弱, 且容易发生耐药<sup>[1]</sup>。因此, 寻找切实有效的方法及药物至关重要。本研究采用六味五灵片联合阿德福韦酯(adefovur dipivoxil, ADV)治疗慢性

乙型病毒性肝炎, 取得了一定疗效, 现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2005年10月至2008年6月本院收治的CHB患者156例, 按照1:1比例采用随机数字表法分为治疗组和对照组各78例。治疗组包括男性56例, 女性22例, 年龄38~75岁, 平均年龄( $60 \pm 0.2$ )岁, 病史10个月至22年, 平均病史( $5.8 \pm 0.4$ )年。对照组包括男性52例, 女性26例, 年龄36~72岁, 平均年龄( $58 \pm 0.5$ )岁, 病史9个月至28年, 平均病史( $6.2 \pm 0.4$ )年。两组性别、年龄、病程等一般资料比较,  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准 两组患者均经病史、生物化学检查、HBV血清学检测、HBV DNA、基因型和变异检测、超声、病理学检查以及临床表现确诊为CHB, 疾病诊断依据《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》诊断标准<sup>[1]</sup>。入选患者均有不同程度的疲乏、恶心、纳呆、腹胀、肝区不适等症状, 肝功能指标异常, HBV DNA为阳性。

1.3 方法 治疗组给予ADV口服, 每次10 mg, 每日1次, 同时加服六味五灵片, 每次1.5 g, 每日3次, 连服12周。治疗组自第13周起, 六味五灵片剂量每4周递减, 连服8周, 即第13~16周, 每次1.5 g, 每日2次; 17~20周, 每次1.0 g, 每日2次; 自第21周起, 六味五灵片剂量减为每次1.0 g, 每日1次, 连服至疗程结束。对照组仅口服ADV, 每次10 mg, 每日1次。两组均给予常规保肝、对症、支持治疗, 疗程均为48周, 疗程结束后均继续口服ADV。

1.4 观察指标 观察并记录两组患者治疗前后临床症状、ALT、AST、TBil及HBV DNA变化情况。

1.5 疗效评价 显效: 疲乏、腹胀、肝区不适等症状消失, 门静脉内径、脾静脉内径和脾厚度恢复正常, ALT、AST恢复正常, HBeAg、HBV DNA均低于检测下限。有效: 疲乏、腹胀、肝区不适等症状明显减轻, 门静脉内径、脾静脉内径

和脾厚度缩小, ALT和AST较治疗前分别下降75%和50%, 病毒载量下降且HBeAg未低于检测下限。无效: 未达到上述标准。显效率+有效率=总有效率。

1.6 统计学处理 所有数据均采用SPSS 13.0统计软件进行处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 $t$ 检验; 计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗后, 两组患者临床症状均得到缓解, 其中治疗组总有效率为84.6% (66/78), 对照组总有效率为56.4% (44/78), 两组总有效率比较,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义, 见表1。

2.2 两组患者治疗前后肝功能变化情况 两组患者治疗前肝功能比较差异无统计学意义; 治疗48周, ALT、AST及TBil均有不同程度下降, 且治疗组治疗后的下降幅度明显大于对照组,  $P < 0.05$ , 两组差异有统计学意义, 见表2。

2.3 两组患者治疗后HBV DNA及HBeAg低于检测下限比率的比较 治疗48周后, 治疗组有61.54%的患者HBV DNA水平低于检测下限, 与对照组比较,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义。两组患者治疗后HBeAg低于检测下限的比率比较,  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义, 见表3。

表 1 两组治疗48周临床疗效比较[例(%)]

	显效	好转	无效	总有效率
治疗组 (n = 78)	30 (38.5)	36 (46.1)	12 (15.4)	66 (84.6) <sup>a</sup>
对照组 (n = 78)	16 (20.5)	28 (35.9)	34 (43.6)	44 (56.4)

注: <sup>a</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗后肝功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )
治疗组 (n = 78)	治疗前	386.5 $\pm$ 182.6	198.6 $\pm$ 86.3	46.3 $\pm$ 17.6
	治疗后	28.5 $\pm$ 16.8 <sup>a</sup>	26.6 $\pm$ 15.6 <sup>a</sup>	15.6 $\pm$ 9.6 <sup>a</sup>
对照组 (n = 78)	治疗前	365.4 $\pm$ 178.6	176.4 $\pm$ 75.8	28.4 $\pm$ 16.8
	治疗后	46.7 $\pm$ 18.8	48.6 $\pm$ 16.5	28.3 $\pm$ 17.2

注: <sup>a</sup>与对照组治疗后比较,  $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗后HBV DNA及HBeAg低于检测下限比率的比较[例(%)]

	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg低于检测下限的比率
治疗组 (n = 78)	48 (61.54) <sup>a</sup>	16 (20.51) <sup>b</sup>
对照组 (n = 78)	32 (41.03)	7 (8.97)

注: <sup>a</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>与对照组比较,  $P > 0.05$

2.4 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)均无临床意义的变化,且未发生与药物相关的不良反应。

### 3 讨论

CHB是我国肝炎后肝硬化的主要病因之一,HBV持续复制导致肝脏炎性坏死是疾病发生、发展的关键因素,而抗病毒和抗肝纤维化是治疗慢性乙型肝炎的重点和关键<sup>[1,2]</sup>。ADV是一种单磷酸腺苷的无环核苷类似物,在细胞激酶的作用下,被进一步磷酸化为有活性的代谢产物——阿德福韦二磷酸盐,其对野生和耐药变异的HBV均具有强抗-HBV活性,可抑制肝细胞炎症及减轻坏死,对降低肝硬化、肝癌的发生起积极作用<sup>[3]</sup>。但因其疗效缓慢,对尽快减轻肝脏组织炎性坏死及纤维化、恢复肝功能及改善预后等方面仍具有一定的局限性<sup>[4]</sup>。

中医认为,CHB属于“胁痛”、“臌胀”等范畴,“湿热相搏”为其主要病机,故临床治疗多采用扶正和祛邪相结合的治疗原则。本研究在应用抗病毒药物ADV的同时,还加入了抗肝损伤中成药六味五灵片,使乙型肝炎患者的肝功能指标、HBV DNA低于检测下限比率及临床疗效明显优于单用ADV的对照组( $P < 0.05$ ),且治疗过程中未出现任何药物不良反应。可见,六味五灵片在协同抗病毒药物ADV治疗的同时,可获得更高的肝功能复常率。六味五灵片由五味子、女贞子、连翘、苣荬菜及灵芝孢子粉等中药组成,富含微量元素和多种生物因子,可有效地清除引起肝细胞氧化损伤的过氧化物和自由基,改善肝脏微循环障碍,在一定条件下转换为血管修复因子,不仅能修复已受损的肝细胞,还具备提高肝细胞再生的功能<sup>[5,6]</sup>。现代中药药理研究表明,本处方中的各味中药对慢性肝损伤均有积极的改善作用<sup>[7-11]</sup>。五味子对慢性肝损伤大鼠有保肝降酶作

用<sup>[12]</sup>;女贞子、连翘、苣荬菜、莪术中均含齐墩果酸等有效成分,有保肝、利尿等作用<sup>[13]</sup>;连翘、苣荬菜对多种病菌、病毒有抑制作用<sup>[14]</sup>;灵芝孢子粉能增强机体免疫力,减轻CCl<sub>4</sub>所致的肝损伤、降酶,减轻肝小叶细胞浸润,促进肝细胞再生作用<sup>[15]</sup>;莪术是改善微循环障碍最好的药物之一。

综上所述,应用六味五灵片联合ADV治疗CHB可明显提高疗效,两者有协同作用,具有改善症状、护肝、降酶、抗病毒等作用,且疗效持久稳定,安全性好,暂未发现明显不良反应,值得临床进一步推广应用。

### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 中华肝病杂志, 2011,19:13-24.
- [2] 白茜, 赵桂珍. 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性 [J]. 世界华人消化杂志, 2008,16:5-9.
- [3] 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76例 [J]. 中西医结合消化杂志, 2010,18:53-54.
- [4] 严福建, 陈士森, 高建伟, 等. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 中国肝病杂志(电子版), 2011,3:16-18.
- [5] 吴继良. 六味五灵片抗肝纤维化临床疗效观察 [J]. 中国肝病杂志(电子版), 2011,3:8-10.
- [6] 安琪, 范红, 彭伟. 肝纤维化的药物治疗研究进展 [J]. 中国现代医生, 2009,47:35-36.
- [7] 吴云. 六味五灵片治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 中国肝病杂志(电子版), 2011,3:6-9.
- [8] 吴贻琛, 朱冰, 游绍莉. 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, 2007,20:55-56.
- [9] 程贵荣. 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] 程敏, 胡正海. 女贞子的生物学和化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2010,41:1219-1221.
- [11] 温博栋, 邱建波. 苣荬菜的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2010,30:1852-1853.
- [12] 赵松峰, 阚全程. 六味五灵片对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2011,27:137-140.
- [13] 陈正国. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察 [J]. 中国肝病杂志(电子版), 2011,3:17-19.
- [14] 韩军, 苏淑慧, 王春平, 等. 六味五灵片治疗慢性肝损伤的疗效研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17:266-267.
- [15] 辛绍杰, 韩晋, 丁晋彪, 等. 六味五灵片治疗慢性乙型肝炎多中心随机对照研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2009,19:7-9.

收稿日期: 2012-08-29