

恩替卡韦联合复方甘草酸苷治疗代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者的临床研究

张耀武(山西省汾阳医院 感染性疾病科, 汾阳 032200)

摘要: 目的 观察ETV分散片联合复方甘草酸苷治疗代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效并探讨其作用机制, 为进一步提高代偿期活动性乙型肝炎肝硬化临床疗效提供依据。方法 将60例代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者随机分为研究组和对照组, 对照组应用ETV分散片0.5 mg/次, 1次/d, 晨起空腹口服。治疗组在对照组基础上联合复方甘草酸苷片75 mg/次, 3次/d, 口服。两组患者疗程均为48周。比较两组患者治疗前后肝功能、血清肝纤维化指标、肝硬度指标、血清病毒学(HBV DNA、HBeAg及抗-HBe)指标, 运用彩色多普勒超声检查比较肝脏、脾脏和门静脉内径变化。结果 两组患者治疗48周肝功能指标(ALT、AST、ALB、TBil)、血清肝纤维化指标(HA、LN、PCIII、IV-C)和肝硬度指标比较差异均有显著统计学意义(P 均= 0.000); 两组患者治疗前后血清HBV DNA水平比较差异均有显著统计学意义(P 均= 0.000), 但组间比较差异均无统计学意义(P = 0.490、0.630)。对照组治疗48周发生HBeAg低于检测下限的比率为30.8%、血清学转换率23.1%; 治疗组治疗48周发生HBeAg低于检测下限的比率为50.0%、血清学转换率为35.7%。两组患者HBeAg低于检测下限的比率和血清学转换率比较, 差异均有统计学意义(P = 0.029、0.040)。两组患者治疗前后门静脉内径、脾脏长径、脾脏厚度、脾静脉宽度比较差异均无统计学意义(P = 0.830、0.350、0.870、0.490)。结论 ETV联合复方甘草酸苷对代偿期乙型肝炎肝硬化患者治疗有协同作用, 其作用机制可能与抗-HBV、抗肝纤维化、改善肝功能、免疫调节等有关。

关键词: 恩替卡韦; 复方甘草酸苷; 肝炎, 乙型; 肝硬化

Clinical research of ETV combined therapy with compound glycyrrhizin acid treatment for compensatory phase active hepatitis B with cirrhosis

ZHANG Yao-wu (Department of Infectious Diseases, Shanxi Province Fenyang Hospital, Fenyang 032200, China)

Abstract: **Observe** To effect of ETV dispersible tablets combined therapy with compound glycyrrhizin acid treatment for compensatory phase active hepatitis B with cirrhosis and to explore its action mechanism, in order to further improve the compensatory phase active hepatitis B with cirrhosis provide evidence for clinical efficacy. **Methods** Total of 60 patients with compensatory phase active hepatitis B cirrhosis were randomly divided into treatment group (30 cases) and control group (30 cases). Patients in two groups were given ETV dispersible tablets 0.5 mg once time, once-a-day, morning oral on an empty stomach, and patients in treatment group were also applied with joint compound glycyrrhizin glucoside piece of 75 mg once time, 3 times a day at the same time. Patients in both groups were treated for 48 weeks. Observed the changes of two groups before and after treatment in patients with liver function, serum liver fibrosis indexes and liver stiffness index, serum virology (HBV DNA, HBeAg and anti-HBe) indicators. Using the color doppler ultrasound examination compare the inner diameter changes of the liver, spleen, and portal vein diameter. **Results** After 48 weeks, the index of two groups of patients with liver function (ALT, AST, ALB and TBil), serum liver fibrosis indexes (HA, LN, PC III, IV-C) and hepatic hardness index comparison differences had statistical significance (both P = 0.000). Two groups of patients before and after treatment serum HBV DNA level

comparative difference had statistical significance (both $P = 0.000$). But the comparative differences between groups had no statistical significance ($P = 0.490, 0.630$). After 48 weeks, the control group in HBeAg below the detection limit is 30.8%, the ratio of serological conversion rate 23.1%, and the treatment group in HBeAg below the detection limit is 50.0%, the ratio of serological conversion rate of 35.7%. The ratio of two groups of patients with HBeAg below the detection limit and serological conversion rate comparison, difference had statistical significance ($P = 0.029, 0.040$). In two groups before and after treatment in patients with portal vein diameter. The spleen length to diameter, the thickness of the spleen, spleen vein width comparative differences had no statistical significance ($P = 0.830, 0.350, 0.870, 0.490$). **Conclusions** ETV combined compound glycyrrhizic acid glycosides have synergy effect on treatment for patients with compensatory phase of hepatitis B cirrhosis of the liver, its mechanism may be related to anti-HBV, resisting hepatic fibrosis, improving liver function, immune regulation and so on.

Key words: Entecavir; Compound glycyrrhizin; Hepatitis B; Liver cirrhosis

HBV感染是导致肝硬化的主要原因, HBV的持续复制和肝脏炎性反应坏死是肝炎、肝硬化病情进展的决定因素^[1]。抗病毒治疗是乙型肝炎肝硬化最首要和最有效的治疗措施, 针对肝硬化发病机制的不同环节, 联合抗感染、抗氧化、保护肝细胞膜、免疫调节、抗肝纤维化等治疗, 可进一步提高代偿期活动性乙型肝炎肝硬化临床疗效, 逆转肝硬化病情进展。本研究在应用ETV治疗基础上联合复方甘草酸苷对30例代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者进行疗效观察, 并对其作用机制进行探讨, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年9月至2013年6月本院门诊及住院乙型肝炎肝硬化患者60例, 疾病诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[2]。60例患者随机分为治疗组和对照组各30例。治疗组包括男性18例, 女性12例, 平均年龄(41.80 ± 13.60)岁, 病程(6.60 ± 4.20)年。对照组包括男性16例, 女性14例, 平均年龄(42.30 ± 10.60)岁, 病程(6.80 ± 3.60)年。两组患者一般资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①初次抗病毒治疗患者; ②肝功能代偿期, Child-Pugh分级为A级; ③HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^4$ 拷贝/ml; ④4项肝纤维化指标[血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ-C)]中至少2项升高。

1.2.2 排除标准 ①感染人类免疫缺陷病毒或甲型、

丙型、戊型等其他肝炎病毒者; ②合并自身免疫性或胆汁淤积性肝病或酒精、药物性遗传代谢性肝病者; ③已确诊的患有肾病、心脏病、高血压、糖尿病、恶性肿瘤等重大疾病者; ④近6个月内未进行抗肝纤维化药物或免疫调节剂等治疗者。

1.3 方法 对照组应用ETV分散片0.5 mg/次, 每日1次, 晨起空腹口服。治疗组在对照组基础上联合复方甘草酸苷片75 mg/次, 每日3次口服。两组患者疗程均为48周。期间不应用其他抗肝纤维化、抗病毒、免疫调节药物及降酶药物治疗, 用药前向患者交代可能需终生服用ETV并签署知情同意书。

1.4 观察指标 两组患者治疗前及治疗48周均进行肝功能、血清肝纤维化指标、肝硬度指标、血清病毒学(HBV DNA、HBeAg、抗-HBe)检测, 并对肝脏、脾脏和门静脉内径进行超声检查。

1.5 检测方法 肝功能指标采用日立7170A全自动生化分析仪进行检测; 血清HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C采用放射免疫分析测定盒测定; HBV DNA采用荧光定量PCR法进行检测, 仪器为Roche Lightcycler 480, 试剂为Roche公司生产; HBeAg及抗-HBe采用化学发光微粒子免疫检测法, 试剂盒购自美国雅培公司; 肝硬度指标采用法国Echosens公司生产的Fibroscan仪进行检测; 肝脏、脾脏和门静脉内径采用彩色多普勒超声检查。

肝硬度检测操作方法: 患者取仰卧位, 右手置于脑后尽量伸展, 探头位置选择在右腋中线与腋前线间的7~9肋间隙, 探头与皮肤表面垂直, 根据Fibroscan仪确定检查位置, 每例患者进行10次有效

测量,取中位数作为最终结果。

肝纤维化程度判定: F0 (肝硬度值 ≤ 5 kPa), F1 (5 kPa < 肝硬度值 ≤ 7.3 kPa), F2 (7.3 kPa < 肝硬度值 ≤ 9.7 kPa), F3 (9.7 kPa < 肝硬度值 ≤ 12.4 kPa), F4 (12.4 kPa < 肝硬度值 ≤ 17.5 kPa)。

1.6 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计学分析,组间均数比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能比较 两组患者治疗前肝功能(ALT、AST、ALB和TBil)比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。两组患者治疗48周肝功能与治疗前比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),治疗组患者肝功能优于对照组(P 均 < 0.05),见表1。

2.2 两组患者治疗前后HBV DNA水平比较 治疗组治疗前HBV DNA水平(7.10 ± 0.50) \log_{10} 拷贝/ml,治疗后降至(3.40 ± 0.70) \log_{10} 拷贝/ml;对照组治疗前HBV DNA水平(7.00 ± 0.62) \log_{10} 拷贝/ml,治疗后降至(3.50 ± 0.90) \log_{10} 拷贝/ml。治疗组治疗前后比较, $t = 23.560$, $P = 0.000$;对照组治疗前后比较, $t = 17.540$, $P = 0.000$;两组患者治疗前后HBV DNA水平组内分别比较,差异均有显著统计学意义(P 均 < 0.01)。两组患者治疗前HBV DNA

水平比较, $t = 0.690$, $P = 0.490$;治疗后比较, $t = 0.470$, $P = 0.630$,组间比较差异均无统计学意义。

2.3 两组患者治疗前后血清HBeAg低于检测下限的比率及血清学转换率比较 对照组治疗后HBeAg低于检测下限的比率为30.80% (4/13),其血清学转换率为15.40% (2/13)。治疗组治疗后HBeAg低于检测下限的比率为50.00% (7/14),其血清学转换率为35.70% (5/14),见表2。

2.4 两组患者治疗前后血清肝纤维化及肝硬度指标比较 治疗组治疗前后血清肝纤维化及肝硬度指标均明显优于对照组, P 均 < 0.05 ,差异均有统计学意义,见表3。

2.5 两组患者治疗前后彩色多普勒超声检查比较 两组患者治疗前后肝实质回声均增强、增粗,分布不均匀的程度均有不同程度减轻,但两组患者治疗前后门静脉内径、脾脏长径、脾脏厚度、脾静脉宽度比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表4。

3 讨论

HBV相关肝硬化(HBV-LC)的流行病学研究表明HBV复制是HBV-LC病情进展的关键因素,若不积极控制HBV复制,病程将由代偿期(肝功能Child A级)进一步发展为失代偿期(肝功能Child-Pugh B级和Child-Pugh C级),HCC发生风险明显增大,因而对HBV-LC患者进行抗病毒治疗意义重

表1 两组患者治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBil (μ mol/L)
治疗组 (n=30)	治疗前	169.30 \pm 36.20	176.20 \pm 33.70	26.30 \pm 1.40	67.90 \pm 17.90
	治疗后	20.20 \pm 12.70 ^a	44.30 \pm 14.40 ^b	41.80 \pm 1.60 ^c	22.60 \pm 12.10 ^d
	t	21.290	19.710	39.930	11.480
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组 (n=30)	治疗前	168.70 \pm 32.30	174.20 \pm 31.20	25.60 \pm 1.60	66.90 \pm 22.10
	治疗后	34.10 \pm 13.60	63.40 \pm 14.50	37.90 \pm 1.40	33.50 \pm 10.50
	t	21.040	17.640	31.690	7.480
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗后比较,^a $t = 4.090$, $P = 0.000$; ^b $t = 5.120$, $P = 0.000$; ^c $t = 10.050$, $P = 0.000$; ^d $t = 3.730$, $P = 0.000$

表2 两组患者治疗前后HBeAg低于检测下限的比率及血清学转换率比较

		HBeAg阳性例数(例)	HBeAb阳性例数(例)	HBeAg低于检测下限例数(例)	HBeAg血清学转换例数(例)
对照组 (n=30)	治疗前	13	16	-	-
	治疗后	9 ^a	18 ^b	3 ^c	2 ^d
治疗组 (n=30)	治疗前	14	14	-	-
	治疗后	7	19	10	8

注:与对照组治疗后比较,^a $\chi^2 = 0.341$, $P = 0.386$; ^b $\chi^2 = 0.070$, $P = 0.500$; ^c $\chi^2 = 4.810$, $P = 0.029$; ^d $\chi^2 = 4.320$, $P = 0.040$

表 3 两组患者治疗前后肝纤维化指标及肝硬度指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

		PCIII ($\mu\text{g/L}$)	IV-C ($\mu\text{g/L}$)	LN ($\mu\text{g/L}$)	HA ($\mu\text{g/L}$)	肝硬度指标 (kPa)
治疗组 (n = 30)	治疗前	268.40 \pm 38.90	198.30 \pm 24.30	172.70 \pm 32.60	386.40 \pm 25.60	9.40 \pm 0.20
	治疗后	148.60 \pm 23.30 ^a	85.60 \pm 16.80 ^b	99.40 \pm 26.30 ^c	145.20 \pm 16.90 ^d	7.20 \pm 0.10 ^e
	<i>t</i>	14.470	20.900	9.590	43.070	10.100
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组 (n = 30)	治疗前	259.69 \pm 32.80	190.50 \pm 24.30	170.80 \pm 22.80	380.40 \pm 24.90	9.60 \pm 0.20
	治疗后	173.70 \pm 24.20	106.80 \pm 16.50	126.60 \pm 25.30	169.20 \pm 23.30	8.10 \pm 0.10
	<i>t</i>	11.520	15.610	7.110	33.920	36.740
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：与对照组治疗后比较，^a*t* = 4.070, *P* = 0.000; ^b*t* = 4.930, *P* = 0.000; ^c*t* = 4.020, *P* = 0.000; ^d*t* = 4.570, *P* = 0.000; ^e*t* = 34.860, *P* = 0.000

表 4 两组患者治疗前后超声检查结果比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)

		门静脉内径	脾脏长径	脾脏厚度	脾静脉宽度
治疗组 (n = 30)	治疗前	1.55 \pm 0.14	13.50 \pm 0.80	5.25 \pm 0.19	0.70 \pm 0.18
	治疗后	1.51 \pm 0.16 ^a	13.10 \pm 0.30 ^b	5.20 \pm 0.11 ^c	0.65 \pm 0.19 ^d
	<i>t</i>	1.030	2.560	1.250	10.50
	<i>P</i>	0.310	0.010	0.220	0.30
对照组 (n = 30)	治疗前	1.54 \pm 0.18	13.20 \pm 0.60	5.23 \pm 0.29	0.69 \pm 0.15
	治疗后	1.52 \pm 0.19	13.00 \pm 0.50	5.19 \pm 0.31	0.62 \pm 0.14
	<i>t</i>	0.420	1.400	0.520	1.870
	<i>P</i>	0.680	0.170	0.610	0.070

注：与对照组治疗后比较，^a*t* = 0.220, *P* = 0.830; ^b*t* = 0.940, *P* = 0.350; ^c*t* = 0.170, *P* = 0.870; ^d*t* = 0.700, *P* = 0.490

大^[3]。肝硬化的累积发生率与持续高病毒载量呈正相关，最大限度地快速、长期抑制HBV的复制有利于肝功能的整体恢复^[4,5]。目前国内外对HBV DNA阳性的肝硬化患者进行抗病毒治疗已达成共识。最新国内外乙型肝炎防治指南均指出代偿期乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗是首要治疗，并指出ETV是优先选择的药物^[6]。ETV为鸟嘌呤核苷类似物，在细胞内可转化为三磷酸盐，与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争性抑制HBV的复制，是高效选择性HBV多聚酶抑制剂，有显著的抗病毒作用且耐药率低^[7]。本研究中两组患者均应用国产ETV分散片治疗48周且治疗前后肝功能、血清肝纤维化指标、肝硬度指标、HBV DNA水平均有明显改善，差异均有统计学意义 (*P*均< 0.05)，进一步说明乙型肝炎肝硬化代偿期患者抗病毒治疗的重要性与必要性。目前国内外文献对进口ETV研究较多，本研究结果与进口ETV治疗乙型肝炎肝硬化的报道基本一致^[7]，同时也表明国产ETV分散片与进口ETV具有同等疗效。

乙型肝炎肝硬化基本病理特征为肝细胞炎症坏死、增生和纤维化，因此除抗HBV治疗外，抗感染和抗氧化、逆转肝纤维化、调节免疫和改善肝功

能亦是治疗重点。复方甘草酸苷主要成分是β-甘草酸，辅以半胱氨酸及甘氨酸复合而成。β-甘草酸通过类固醇样作用抑制磷脂酶A2的活性、抑制补体经典途径的激活而产生抗感染效应，同时具有保护肝细胞膜、调节免疫、抑制HBV复制等药理作用^[8]；甘氨酸及半胱氨酸能减轻或抑制长期大量应用甘草酸引起的假性醛固酮增多症和电解质代谢异常，起到协同作用。ALT、AST、ALB和TBil是临床最常用于反映肝细胞损伤的敏感指标；HBeAg低于检测下限的比率及血清学转换率是临床用于衡量抗病毒治疗过程中免疫调节的指标。本研究结果显示，ETV分散片联合复方甘草酸苷较单用ETV分散片组对肝功能有显著改善作用，提示复方甘草酸苷有良好的保肝、抗感染作用；对HBeAg低于检测下限的比率及血清学转换率有明显提高作用，提示复方甘草酸苷具有免疫调节的功能；但对血清HBV DNA水平变化无明显的影响。

肝纤维化是慢性肝病演变为肝硬化过程中的必经阶段，因此抗肝纤维化治疗成为控制代偿期活动性乙型肝炎肝硬化病情进展的重要环节。肝组织活检是诊断肝纤维化的金标准，但其为创伤性操

作,不易被患者及家属所接受,作为常规诊断方法在临床尚不普及,故本研究采用有效且无创性诊断方法。当病情进展为肝硬化时,肝组织细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成大于降解,引起肝内纤维结缔组织过度沉积,同时肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被激活,在多种因子参与下使ECM的合成增加^[9],引起血清HA、LN、PCIII、IV-C的升高。研究^[10]表明,上述指标与肝纤维化程度呈正相关,故目前临床上常用其反映肝纤维化的进展程度。近年来,国外将Fibroscan广泛用于HCV致肝纤维化患者的研究,多项临床研究^[11,12]发现其与肝组织活检具有良好的相关性,几乎接近肝组织活检对肝纤维化诊断水平,而且具有可重复、无创性的优势,因此目前认为肝硬度检测能较好地评价肝纤维化程度。应用彩色多普勒超声对肝脏、脾脏和门静脉内径进行检查,动态观察其改善程度更能从形态上说明肝硬化逆转情况。基础研究显示,复方甘草酸苷可明显抑制I、III型前胶原的表达而降低肝纤维化程度,抑制肝星状细胞的增殖而降低胶原产生等^[13-15]。本研究结果显示,ETV分散片联合复方甘草酸苷可显著降低肝硬化患者体内HA、LN、PCIII、IV-C水平,治疗前后肝硬度值也有显著性差异,且明显优于单独应用ETV分散片组;同时彩色多普勒超声检查肝实质回声增强、增粗,分布不均匀的程度也有不同程度减轻。表明复方甘草酸苷具有较好的抗肝纤维化的作用。但彩色多普勒超声检查提示患者门静脉内径和肝脏、脾脏大小,前后对比差异无统计学意义,考虑可能与治疗时间较短有关。

综上所述,ETV分散片联合复方甘草酸苷对代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者治疗有协同作用,对肝功能、血清肝纤维化指标、肝硬度指标、血清病毒学指标均有改善,其作用机制可能与抗HBV、

抗肝纤维化、改善肝功能、免疫调节等有关,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 周俊卿,李红.乙型病毒性肝炎后肝硬化患者的心理护理[J].临床误诊误治,2011,24:104-105.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.
- [3] 于乐成,何长伦,汪茂荣.乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的研究进展[J].实用肝脏病杂志,2010,13:245-248.
- [4] Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis[J]. Annu Rev Immunol,1995,13:29-60.
- [5] Yoshida M. Recent advances in the treatment of fulminant hepatitis B[J]. Nippon Rinsho,2004,62(S8):280-283.
- [6] 王思望,严有望.慢性乙型肝炎的抗病毒治疗进展[J].医药导报,2011,30:735-738.
- [7] 李纯平,邓丽宁,候宏波,等.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J].疑难病杂志,2011,10:211-212.
- [8] Kunlada H. Longterm treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Oncology,2002,62(suppl1):94-100.
- [9] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:446-447.
- [10] 丁红兵,陈永鹏,冯筱榕,等.慢性乙型肝炎肝纤维分期与血清肝纤维标志物的相关性分析[J].中华肝脏病杂志,2001,9:78-80.
- [11] De Ledingham V, Castera L, Foucher J, et al. Repeated liver stiffness measurement using fibroscan for the follow-up of untreated HCV patients and for the evaluation and monitoring of histological response in HCV responders: a prospective longitudinal study[J]. Hepatology,2005,42:656A.
- [12] Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases[J]. Hepatology,2005,42:838-845.
- [13] 钟建平.复方甘草酸苷联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标的影响[J].医药导报,2007,26:1431-1433.
- [14] 杨宝山,马英骥,陈立艳,等.复方甘草酸苷对小鼠暴发性肝功能衰竭保护作用及机制研究[J].中华传染病杂志,2005,23:19-23.
- [15] Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of glycyrrhiza sp. And its bioactive compounds[J]. Phytother Res,2008,22:709-724.

收稿日期:2013-10-09