

阿德福韦酯联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察

董晋瑛¹, 董晋钢² (1.太原市第三人民医院, 太原 030012; 2.山西省人民医院, 太原 030012)

摘要: 目的 观察阿德福韦酯(ADV)联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的疗效和安全性。方法 76例乙型肝炎代偿期肝硬化患者随机分为单用ADV的对照组及ADV + 安络化纤丸联合治疗的治疗组, 两组患者疗程均为48周, 治疗后观察两组患者肝功能、HBV及肝纤维化指标。结果 治疗48周, 联合治疗组肝功能均有好转, ALT、ALB及TBil与治疗前比较($P < 0.05$), 差异均有统计学意义。联合治疗组治疗后血清HBV DNA、HBeAg低于检测下限的比率及HBeAg/抗HBe转换率较治疗前升高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。联合治疗组肝纤维化各项指标下降值与对照组比较更显著($P < 0.05$), 差异均有统计学意义; 其治疗后超声检测脾脏厚度及长径与治疗前比较均有减低, 下降幅度与对照组比较更显著($P < 0.05$)。结论 ADV联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化有明显抗纤维化作用, 其疗效优于单用ADV。

关键词: 肝硬化; 肝炎, 乙型; 阿德福韦酯

Clinical efficacy of adefovir dipivoxil combined with anluohuaxian pills on treating compensated cirrhosis patients with chronic hepatitis B

DONG Jin-ying¹, DONG Jin-gang² (1.The Third Renmin Hospital of Taiyuan, Taiyuan 030012, China; 2.Shanxi Province People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) combined with Anluohuaxian pills in treating HBV related compensated cirrhosis. **Methods** Total of 76 patients with compensated cirrhosis of hepatitis B virus infection were randomly assigned to treatment group (using ADV combined with Anluohuaxian pills) and control group (only using ADV). The treatment lasted 48 weeks. And the liver function and index of HBV and liver fibrosis were observed after treatment. **Results** For treatment group, at week 48, the liver function were all better than before, and there were statistically significant difference in ALT, ALB and TBil between before and after treatment ($P < 0.05$). Also there were statistically significant difference in HBV DNA negative rate, HBeAg negative rate and HBeAg seroconversion rate between before and after treatment ($P < 0.01$). The decreased value of index of liver fibrosis were more obvious than those of the control group ($P < 0.05$). The decreased value in ultrasonic inspection and measurement of spleen thickness and size of the treatment groups were more obvious than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** ADV combined with Anluohuaxian pills in treatment HBV related-active cirrhosis can obviously anti-fibrosis and is better than solely using ADV.

Key words: Liver cirrhosis; Hepatitis B; Adefovir dipivoxil

ADV是新一代核苷类似物, ADV作为DNA合成所需的核苷酸(dATP)的替代底物, 通过竞争病毒多聚酶而进入合成中的DNA, 但由于阿德福韦并不含3'-羟基, 其后核苷酸不再能够连接, 迫使病毒DNA链的合成终止。因此, 服用ADV后, 由

于对病毒DNA链有终止作用, 从而使HBV DNA复制终止^[1-3]。目前, 虽然临床上对于治疗乙型肝炎应用ADV较为广泛, 但在治疗乙型肝炎肝硬化中还应用尚少。本文针对乙型肝炎代偿期肝硬化患者分别应用ADV联合安络化纤丸、单用ADV治疗, 分析其疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年6月至2012年12月本院收治的乙型肝炎代偿期肝硬化患者76例,随机分为联合治疗组(40例)及对照组(36例)。联合治疗组包括男性27例,女性13例,年龄35~78岁,平均年龄46.4岁,病程5~35年,平均病程(7.80 ± 3.36)年。对照组包括男性24例,女性12例,年龄36~75岁,平均年龄43.4岁,病程4~30年,平均病程(6.80 ± 4.26)年。两组在性别、年龄、症状、体征、病程、HBeAg阳性或阴性率等方面比较,差异无统计学意义(P 均> 0.05)。疾病诊断依据《病毒性肝炎防治方案》^[4]。

1.2 排除标准 排除合并其他病毒感染、合并代谢性和自身免疫性肝病、既往接受过抗病毒治疗的患者。

1.3 方法 联合治疗组患者应用ADV 10 mg/次,每日1次,口服;安络化纤丸6 g/次,每日3次,口服。对照组患者单用ADV 10 mg/次,每日1次,口服。两组患者疗程均为48周,且根据病情需要给予保肝及对症治疗。

1.4 观察指标 治疗前及治疗过程中,每4周检测1次肝功能,每12周检测1次HBV标志物(ELISA法)和HBV DNA定量(荧光定量PCR法),并适时检测血常规和肾功能等。记录两组患者肝功能变化

情况、血清HBeAg低于检测下限的比率、HBeAg/抗-HBe血清学转换率及HBV DNA低于检测下限的比率。根据中华医学会《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[5],分别于治疗前后检测血清透明质酸(HA)、III型前胶原(PC-III)、IV型前胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)(化学发光法)等指标。通过超声检查门静脉内径、脾脏厚度及长径。

1.5 统计学处理 应用SPSS软件进行统计学分析,数据计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验及 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床症状改善情况 治疗48周,两组患者临床症状如乏力、纳差、腹胀、肝区疼痛均明显减轻,部分患者上述症状消失。

2.2 两组患者治疗前后肝功能变化情况 联合治疗组治疗前后比较ALT、ALB、TBil差异均有统计学意义($P = 0.005, 0.006, 0.035$);对照组治疗前后比较ALT、ALB、TBil差异均有统计学意义($P = 0.006, 0.007, 0.038$)。联合治疗组治疗后ALT、TBil、ALB与对照组治疗后比较,差异均无统计学意义($P = 0.256, 0.352, 0.363$),见表1。

2.3 两组患者治疗前后病毒学指标变化比较 两组患者HBV DNA、HBeAg低于检测下限的比率及

表1 两组患者治疗前后肝功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别		ALT (U/L)	TBil (μ mol/L)	ALB (g/L)
联合治疗组 (n=40)	治疗前	200.1 ± 100.2 ^a	23.3 ± 11.8 ^b	38.2 ± 5.6 ^c
	治疗后	60.3 ± 34.7 ^d	14.7 ± 4.1 ^e	42.6 ± 6.5 ^f
对照组 (n=36)	治疗前	199.6 ± 90.3 ^g	26.3 ± 13.4 ^h	36.4 ± 6.4 ⁱ
	治疗后	58.7 ± 35.8	16.4 ± 5.1	40.5 ± 6.8

注:与联合治疗组治疗后比较,^a $P = 0.005$,^b $P = 0.035$,^c $P = 0.006$;与对照组治疗后比较,^d $P = 0.256$,^e $P = 0.352$,^f $P = 0.363$;与对照组治疗后比较,^g $P = 0.006$,^h $P = 0.038$,ⁱ $P = 0.007$

表2 两组患者治疗前后病毒学指标变化比较[例(%)]

组别		HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg低于检测下限的比率	HBeAg/抗-HBe低于检测下限的比率
联合治疗组 (n=40)	治疗前	4 (10.0) ^a	9 (22.5) ^b	10 (25.0) ^c
	治疗后	30 (75.0) ^d	22 (55.0) ^e	19 (47.5) ^f
对照组 (n=36)	治疗前	4 (11.1) ^g	7 (19.4) ^h	9 (25.0) ⁱ
	治疗后	26 (72.2)	18 (50.0)	13 (36.1)

注:与联合治疗组治疗后比较,^a $\chi^2 = 5.41$,^a $P = 0.0082$;^b $\chi^2 = 9.90$,^b $P = 0.0069$;^c $\chi^2 = 34.50$,^c $P = 0.0053$ 。与对照组治疗后比较,^d $\chi^2 = 1.15$,^d $P = 0.324$;^e $\chi^2 = 0.19$,^e $P = 0.538$;^f $\chi^2 = 0.10$,^f $P = 0.65$ 。与对照组治疗后比较,^g $\chi^2 = 2.52$,^g $P = 0.022$;^h $\chi^2 = 2.81$,^h $P = 0.016$;ⁱ $\chi^2 = 3.23$,ⁱ $P = 0.018$

HBeAg/抗HBe血清学转换率的比较, 差异均无统计学意义 ($P = 0.538, 0.324, 0.656$)。联合治疗组治疗前后HBV DNA、HBeAg低于检测下限的比率及HBeAg/抗-HBe血清学转换率的比较, 差异均有统计学意义 ($P = 0.0082, 0.0069, 0.0053$), 见表2。

2.4 两组患者治疗前后肝纤维指标变化比较 联合治疗组治疗后HA、PC-III、IV-C、LN均低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P = 0.0043, 0.0056, 0.0041, 0.0034$); 对照组治疗后HA、PC-III、IV-C、LN均低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P = 0.0062, 0.0081, 0.0078, 0.0075$)。两组患者治疗后HA、IV-C、PC-III、LN比较, 差异均有统计学意义 ($P = 0.0065, 0.0057, 0.023, 0.034$), 见表3。

2.5 两组患者治疗前后超声影像学测定肝脾观察指标变化比较 联合治疗组治疗前后门静脉内径、脾脏厚度及长径比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.037, 0.039, 0.041$); 对照组治疗前后门静脉内径、脾脏厚度及长径比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.040, 0.043, 0.045$)。联合治疗组与对照组治疗后门静脉内径、脾脏厚度及长径比较, 差异均有统计学意义 ($P = 0.022, 0.036$), 见表4。

2.6 不良反应 治疗期间多数患者未发现不良反应, 个别患者在疗程开始出现腹泻3~4次/日, 未经处理, 自行缓解。

3 讨论

HBV感染晚期发生失代偿期肝硬化并发症多、病情反复、预后极差^[6]。肝硬化是肝实质细胞广泛破坏、变性、坏死与再生, 纤维组织增生, 以致结构紊乱^[7]。祖国传统医学认为肝硬化: “瘀血”, “症积痞块”, 属血瘀证范畴^[8]。肝硬化由此出现各种临床症状和体征, 其机体的免疫系统随之下, 长期持续发展, 可能造成部分患者转变成肝癌, 严重影响生活质量和危及生命。患者感染乙型肝炎病毒后, 会引起代偿期肝硬化, 病毒常会复制并持续存在, 造成患者肝细胞炎症坏死, 激活肝脏中的储脂细胞转化为纤维母细胞, 进一步产生大量纤维结缔组织^[9]。患者肝纤维化到一定程度, 会导致肝脏正常结构和功能部分丧失, 进一步发展成为肝硬化。因此, 在临床研究中寻找一种能够阻止或逆转肝纤维化的有效药物, 对于患者的治疗有非常重要的意义。而目前普遍采用的抗病毒治疗就是防止肝纤维化甚至肝硬化的重要手段。对ADV的研究和其在临床上的应用已经证明, 该药物能够改善患者的肝功能, 延缓病情进展, 提高患者的生存率^[10,11]。但在临床应用中显示, ADV有其局限性, 对于肝硬化患者肝脏的病理改变不能全面逆转。而ADV联合应用安络化纤丸进行治疗, 可能促使纤维结缔组织降解和吸收, 有利于肝纤维化逆转。安络化纤丸由鳖甲、生地黄、三七、水蛭、地

表3 两组患者治疗前后肝纤维化指标变化比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别		HA	PC-III	IV-C	LN
联合治疗组 (n=40)	治疗前	250.32 ± 210.1 ^a	208.5 ± 71.1 ^b	245.24 ± 116.2 ^c	137.8 ± 57.4 ^d
	治疗后	113.12 ± 79.3 ^e	95.7 ± 55.9 ^f	111.12 ± 47.1 ^g	81.8 ± 35.4 ^h
对照组 (n=36)	治疗前	242.31 ± 225.4 ⁱ	183.5 ± 61.9 ^j	196.32 ± 75.2 ^k	132.6 ± 42.6 ^m
	治疗后	184.41 ± 170.3	160.5 ± 49.8	131.10 ± 52.1	102.6 ± 34.1

注: 与联合治疗组治疗后比较, ^a $P = 0.0043$, ^b $P = 0.0056$, ^c $P = 0.0041$, ^d $P = 0.0034$; 与对照组治疗后比较, ^e $P = 0.0065$, ^f $P = 0.0057$, ^g $P = 0.023$, ^h $P = 0.034$; 与对照组治疗后比较, ⁱ $P = 0.0062$, ^j $P = 0.0081$, ^k $P = 0.0078$, ^m $P = 0.0075$

表4 两组治疗前后超声影像学变化比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)

组别		门静脉内径	脾脏厚度	脾脏长径
联合治疗组 (n=40)	治疗前	1.48 ± 0.17 ^a	4.97 ± 0.16 ^b	12.10 ± 0.18 ^c
	治疗后	1.35 ± 0.12	4.68 ± 0.03 ^d	11.81 ± 0.10 ^e
对照组 (n=36)	治疗前	1.47 ± 0.11 ^f	5.08 ± 0.17 ^g	12.11 ± 0.19 ^h
	治疗后	1.39 ± 0.15	4.82 ± 0.02	11.92 ± 0.21

注: 与联合治疗组治疗后比较, ^a $P = 0.037$, ^b $P = 0.039$, ^c $P = 0.041$; 与对照组治疗后比较, ^d $P = 0.040$, ^e $P = 0.043$, ^f $P = 0.045$; 与对照组治疗后比较, ^g $P = 0.022$, ^h $P = 0.036$

龙、僵蚕、白术、郁金、牛黄、大黄、水牛角浓缩粉等组成,具有健脾养肝、软肝散结、活血化瘀的功效。动物试验表明,安络化纤丸能够改善肝功能,抑制肝内胶原纤维增生并促进胶原纤维重新吸收,对急慢性肝损伤有保护作用^[13,14]。

本组资料显示,乙型肝炎代偿期肝硬化患者使用ADV联合安络化纤丸治疗48周,HBV载量下降,低于检测下限的比率为75.0% (30/40); HBeAg低于检测下限的比率为47.5% (19/40),达到了有效抗病毒的目的,为肝细胞炎症的修复及肝纤维化治疗创造了条件。联合治疗组患者临床症状均明显减轻,肝功能明显好转。联合治疗组治疗后ALT、ALB与治疗前比较, P 均 < 0.01 ;其TBil与治疗前比较, $P < 0.05$,差异均有统计学意义。联合治疗组患者血清肝纤维化指标HA、PC-III、IV-C、LN比治疗前明显下降(P 均 < 0.01),且HA、IV-C下降幅度均明显高于对照组(P 均 < 0.01)。超声检查结果显示,脾脏厚度与长径均有降低,下降幅度明显高于对照组($P < 0.05$),两组患者肝门脉内径比治疗前比较均显著下降(P 均 < 0.05),说明ADV联合安络化纤丸对于患者肝纤维化有明显的阻止或逆转作用。

综上所述,虽然ADV对于抗病毒有较好疗效,也不易发生耐药,但安络化纤丸与抗病毒药ADV联合应用疗效更佳。两者联合应用对于患者肝纤维化的进展有明显阻止作用,肝内炎症也能得到有效控制或消退。目前,临床中鲜有患者发生联合用药的明显不良反应。

参考文献

- [1] 董晋刚. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中国药物与临床,2004,12:943.
- [2] 崔洪玲, 胡文杰, 封飞, 等. 阿德福韦酯联合胸腺素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中华临床感染病杂志,2010,3:301.
- [3] 宋闰宁, 黄文琪, 闵峰, 等. 阿德福韦酯单药挽救治疗对拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者3年疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28:31.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19:56-62.
- [5] 中华医学会肝纤维化组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志,2002,5:327-328.
- [6] 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- [7] 骆抗先. 乙型肝炎基础与临床[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003:533-534.
- [8] 程明亮, 杨长青. 肝纤维化的基础研究及临床[M]. 北京: 人民卫生出版社,2002:282-283.
- [9] 闻炜, 范公忍, 任永强, 等. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27:269.
- [10] 蔡皓东, 马秀云, 曹传梅. 阿德福韦酯治疗失代偿期肝硬化9例[J]. 中华传染病杂志,2006,24:413-415.
- [11] Cheng J, Imanishi H, Iijima H, et al. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A2 in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis[J]. Hepatol Res,2002,23:185-195.
- [12] 唐智敏, 茹清静, 张振鄂, 等. 肝血瘀阻与肝纤维化关系的临床研究[J]. 中西医结合杂志,1997,17:81.
- [13] 张岫美, 张斌, 魏欣冰. 安络化纤丸对急性肝损伤的保护作用[J]. 中国生化药物杂志,1999,20:27.
- [14] 张岫美, 张斌, 魏欣冰. 安络化纤丸对免疫功能的影响[J]. 中国生化药物杂志,2002,23:137.
- [15] Lai CL, Gane E, Thongsawat S, et al. Telbivudine (LdT) vs. lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B: results from GLOBE. an international phase III trial[R]. Shanghai-Hong Kong International Liver Congress,2006.

收稿日期: 2014-03-28