

恩替卡韦联合六味五灵片治疗乙型肝炎肝硬化患者疗效分析

于莉, 丁体龙, 涂远航, 李珊珊, 马勇 (解放军第一二三医院南京军区肝病中心, 安徽 蚌埠 233015)

摘要: 目的 探讨恩替卡韦(ETV)联合六味五灵片治疗乙型肝炎肝硬化的疗效。方法 将122例乙型肝炎肝硬化患者随机分为对照组60例(口服ETV 0.5 mg/日)和治疗组62例(口服ETV 0.5 mg/日),同时给予六味五灵片1.5 g/次,每日3次口服,疗程均为24周。治疗结束后观察肝功能、HBV DNA低于检测下限的比率、HA、LN、PC-III、CIV水平。结果 24周观察结束时治疗组的肝功能、HBV DNA低于检测下限的比率以及HA、LN、PC-III、CIV指标下降情况均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 ETV联合六味五灵片治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著,疗效优于单一用药组,是治疗乙型肝炎肝硬化的有效方法。

关键词: 肝炎; 乙型; 肝硬化; 恩替卡韦; 六味五灵片

Effect analysis of entecavir combined with Liuweiwuling tablets on hepatic cirrhosis

YU Li, DING Ti-long, TU Yuan-hang, LI Shan-shan, MA Yong (Center for Liver Disease, Nanjing Military Area Command of Chinese PLA, The 123rd Hospital of Chinese PLA, Bengbu City 233015, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of entecavir (ETV) combined with Liuweiwuling tablets on hepatic cirrhosis. **Methods** Total of 122 hepatic cirrhosis patients were randomly divided into treatment group and control group: the control group (60 cases) were treated with ETV (0.5 mg/d) for 24 weeks; while the treatment group (62 cases) were treated with Liuweiwuling tablets (1.5 g once, three times a day) and ETV (0.5 mg/d) for 24 weeks. The liver function, HBV DNA and liver fibrosis markers (HA, LN, PC-III, CIV) between the two groups were compared after treatment. **Results** The liver function, HBV DNA and liver fibrosis markers (HA, LN, PC-III, CIV) in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusions** ETV combined with Liuweiwuling tablet therapy is an effective treatment and more effective than that with ETV only for patients with hepatic cirrhosis.

Key words: Hepatitis B; Liver cirrhosis; Entecavir; Liuweiwuling tabletse

我国是乙型肝炎高发区,每年约有3000万人发病,乙型肝炎肝硬化是由慢性乙型肝炎长期发展所致,虽然治疗药物较多,但效果不慎理想^[1],如未能得到合理治疗,可进一步向肝癌发展,如何有效地治疗乙型肝炎肝硬化患者是亟待解决的一个重要问题。为了提高肝硬化患者的抗病毒疗效,控制阻断肝纤维化,本研究采用恩替卡韦(entecavir, ETV)联合六味五灵片治疗乙型肝炎肝硬化取得了良好的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010年1月至2013年6月本院门诊和住院的乙型肝炎肝硬化患者122例,包括男性91例,女性31例,年龄19~62岁,平均年龄为(42.8 ± 11.0)岁。122例患者随机分为治疗组(62例)和对照组(60例),入组患者疾病诊断依据《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[2]标准。

1.2 入组及排除标准 治疗前符合血清HBV DNA $\geq 1 \times 10^3$ 拷贝/ml; ALT 40~200 U/L; TBil $\leq 85 \mu\text{mol/L}$ 。排除合并甲型、丙型、戊型肝炎及HIV重叠感染,排除肝衰竭、肝癌及肾功能不全者,排除妊娠和哺

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.01.016

基金项目: 南京军区医药科技创新项目资助课题(10MA037)

通讯作者: 马勇 Email: my4973766@163.com

哺乳期妇女,排除半年内使用过抗病毒药物或免疫调节剂。

1.3 方法 对照组每日口服ETV 0.5 mg/次,每日1次;治疗组在对照组的基础上,口服六味五灵片1.5 g/次,每日3次;两组疗程均为24周。

1.4 观察指标 两组患者治疗前后均采用IFCC法检测血清ALT及AST(潍坊三维生物工程集团有限公司),采用化学氧化法检测血清TBil(宁波美康生物科技股份有限公司),采用溴甲酚绿比色法检测血清ALB(北京世纪沃德生物科技有限公司),采用荧光PCR法检测HBV DNA(厦门安普利生物工程有限公司),采用化学发光法检测血清肝纤维化指标(北京源德生物医药工程有限公司),并进行统计学比较。

1.5 统计学处理 采用SPSS 17.0进行数据分析处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用两独立样本 t 检验,治疗前后比较用配对 t 检验,计数资料采用 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指标变化比较 两组患者治疗前的4项肝功能观察指标(ALT、AST、TBil、ALB)比较, P 均 > 0.05 ,具有可比性。经过24周治疗,治疗组的ALT、AST、TBil均较对照组有明显的下降(P 均 < 0.05),差异有统计学意义;比较治疗24周治疗组与对照组ALB变化($P > 0.05$),差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组患者血清HBV DNA低于检测下限的比率比较 治疗24周治疗组62例患者有51例(82.3%)出现HBV DNA低于检测下限,而对照组60例患者有31例(51.7%)出现HBV DNA低于检测下限,治疗组血清HBV DNA低于检测下限的比率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者血清肝纤维化指标比较 对照组治疗后HA、LN、PC-III均下降,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);两组患者治疗后CIV差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后HA、LN、PC-III、CIV均下降,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组治疗后HA、LN、PC-III、CIV指标与对照组比较,下降均更为显著(P 均 < 0.01),见表2。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化的治疗是一个世界性难题。乙型肝炎病毒复制是肝脏病情反复的重要原因,有研究表明抗病毒治疗可有效抑制肝脏的持续损害,并有长期研究显示有效的抗病毒治疗可改善肝脏纤维化,所以乙型肝炎肝硬化的治疗越来越侧重于抗病毒和抗纤维化。

ETV是一个高耐药屏障的抗病毒药,其经口服吸收进入肝细胞后,通过磷酸化作用成为具有活性的三磷酸恩替卡韦,较天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷(dGTP)更具亲和性,容易被HBV聚合酶纳入其核苷酸链,使其合成中止。三磷酸恩替卡韦的作用靶点在HBV DNA聚合酶和反转录酶,其抗病

表1 两组患者肝功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μmol/L)	ALB (g/L)
治疗组 (n=62)	治疗前	103.1 ± 42.1 ^a	90.8 ± 15.8 ^a	65.0 ± 12.3 ^a	28.5 ± 16.6 ^a
	治疗后	22.4 ± 7.6 ^b	19.9 ± 18.3 ^b	17.4 ± 11.4 ^b	38.2 ± 10.0 ^c
对照组 (n=60)	治疗前	107.1 ± 51.7	96.9 ± 13.4	61.9 ± 16.1	27.6 ± 13.2
	治疗后	40.9 ± 9.1	25.5 ± 7.1	37.8 ± 12.9	38.3 ± 8.2

注: ^a与对照组治疗前比较, P 均 > 0.05 ; 与对照组治疗后比较, ^b P 均 < 0.05 , ^c $P > 0.05$

表2 两组患者血清肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

		HA (ng/ml)	LN (ng/ml)	PC-III (μg/L)	CIV (μg/L)
治疗组 (n=62)	治疗前	249.9 ± 24.4 ^a	397.1 ± 40.9 ^a	265.9 ± 23.9 ^a	152.1 ± 19.8 ^a
	治疗后	131.3 ± 32.5 ^b	136.2 ± 23.1 ^b	134.1 ± 15.5 ^b	110.3 ± 25.4 ^b
对照组 (n=60)	治疗前	251.9 ± 25.5 ^a	343.0 ± 53.5 ^a	271.1 ± 45.5 ^a	144.3 ± 25.1
	治疗后	153.8 ± 26.4	180.2 ± 35.7	174.4 ± 38.8	134.9 ± 28.6

注: ^a与治疗前比较, $P < 0.01$; ^b与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

毒疗效优于拉米夫定和阿德福韦酯^[3]。而且ETV对拉米夫定耐药病毒株仍有效,但药物敏感性下降8~30倍^[4]。ETV的毒性很低,只有在高浓度时才对细胞线粒体DNA聚合酶抑制作用。而且有研究^[5,6]称ETV需要有3个以上基因位点同时发生变异才会引起耐药。

中医认为,乙型肝炎肝硬化是病邪进入身体无法自动消除,从而使肾脾肝同时发生气血瘀滞现象^[7]。六味五灵片可通过多种机制改善肝损伤,抑制过度病理修复,降低转化生长因子TGF- β 的释放,阻止肝星状细胞的活化,从而防止肝纤维化的发生^[8]。其中的五味子能提高肝细胞活性,并使慢性肝损害中胶原含量明显减少^[9];莪术醇提取物及其挥发油对实验性肝损伤有保护作用,对肝星状细胞有显著的抑制作用,降解肝纤维化组织^[10];有研究^[11]表明连翘酚具有一定的抗病毒作用,从连翘中得到的连翘苷、齐墩果酸和熊果酸均能降低实验性肝损伤动物的ALT水平;苣荬菜中含有16种氨基酸成分及多种微量元素,对人体的免疫功能具有调节作用^[12];女贞子的活性成分包括齐墩果酸、熊果酸及红景天苷,能显著降低ALT和AST活性,并能降低损伤肝组织TG含量^[13];有研究^[14]表明,灵芝孢子粉可益气扶正固本,可促进肝组织损伤的修复,防止肝脂肪变性,防止慢性肝炎向肝硬化转变,而其灵芝多糖具有光谱抑瘤效应,对肝癌的发生具有一定的阻断作用。现代中药药理研究^[15]表明,六味五灵片中的各味中药对慢性肝损伤均有积极的改善作用。

本研究采取ETV与六味五灵片联用,ETV能强效抑制HBV DNA聚合酶,降低其复制水平,从而减轻肝细胞的炎症,达到抗肝纤维化的作用^[16];而六味五灵片具有修复肝细胞、减少肝脏新生物的产生、抗肝纤维化、抑制病毒及调节机体免疫,重建免疫功能的功效,从多种途径治疗肝损害,联合用

药组无论是在肝功能的保护方面,还是血清HBV DNA低于检测下限的比率方面,或是血清肝纤维化指标的下降方面均优于单用ETV组,提示两药合用具有协同作用。对于HBV DNA阳性的乙型肝炎肝硬化是值得推广的一种治疗方法。

参考文献

- [1] 欧阳石,刘树人,杨俊,等.肝复乐联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效评价[J].中国医药,2013,8:60-63.
- [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] 姚光弼,朱枚,王宇明.恩替卡韦与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎随机、双盲、双模拟对照研究[J].中华内科杂志,2006,45:891-895.
- [4] Perrillo RP. Current treatment of chronic hepatitis B: benefits and limitations[J]. Sem Liver Dis,2005,25(Suppl 1):20-28.
- [5] Melissa KO, Anna SFL. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B[J]. J Atimicrob Chemother,2006,6:1030-1034.
- [6] 罗玮敏,张迎春,刘中景.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的早期临床观察[J].临床肝脏病杂志,2008,24:26-28.
- [7] 程立毅.恩替卡韦联合健脾软肝胶囊治疗活动性乙型肝炎肝硬化的临床分析[J].中外医疗,2013,32:115-117.
- [8] 陈东升,王焱.六味五灵片联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎后肝硬化的疗效观察[J].湖北中医杂志,2012,34:47-48.
- [9] 刘继永,王英平,刘洪章,等.五味子化学成分及药理研究进展[J].特产研究,2009,3:49-53.
- [10] 江远,熊丽.莪术治疗肝病的研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2005,15:127-129.
- [11] 张炜,张汉明,郭美丽.连翘的药理学研究[J].中国现代应用药学杂志,2000,17:7-10.
- [12] 李英姬.苣荬菜的化学成分及临床应用[J].中国实用医药,2009,4:155-156.
- [13] 郭立忠,张悦.女贞子的化学成分及药理作用[J].长春中医药大学学报,2008,24:662.
- [14] 杨国光,黄健康,黄琼,等.几种不同破壁方法的灵芝孢子粉增强免疫调节作用研究[J].卫生研究,2007,36:482-484.
- [15] 吴云.六味五灵片治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J].中国肝脏病杂志(电子版),2011,7:6-9.
- [16] 丁宁.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2013,7:123-125.

收稿日期:2014-08-18