

拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化疗效分析

黄洁萍 (广西北海市第二人民医院 肝病科, 广西 北海 536000)

摘要: 目的 探讨拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效及安全性。方法 选取本院2011年3月至2013年9月门诊和住院诊断为代偿期乙型肝炎肝硬化的患者90例, 随机分为2组, 每组45例。联合治疗组给予拉米夫定加扶正化瘀胶囊治疗, 对照组给予拉米夫定治疗, 2组疗程均为1年。随访记录2组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、HBV DNA、总胆红素(TBil)及肝纤维化指标(HA、PIIINP、LN、CIV)变化情况, 将2组ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率以及耐药情况进行对比分析。结果 随访观察2组ALT、HBV DNA、TBil及肝纤维化指标(HA、PIIINP、LN、CIV)水平较治疗前均明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其中联合治疗组的ALT复常率、HBV DNA转阴率及耐药率改善明显, 与对照组对比差异均有统计学意义($P < 0.05$), HBeAg血清学转换率两组对比差异无统计学意义。结论 拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化可明显改善肝功能, 延缓肝纤维化进程, 减少耐药发生。

关键词: 扶正化瘀胶囊; 肝硬化; 乙型病毒性肝炎

Clinical effect of lamivudine and Fuzhenghuayu capsule on patients with compensated cirrhosis of hepatitis B

HUANG Jie-ping (Department of Liver Diseases, The Second People's Hospital of Beihai, Beihai Guangxi province 536000, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical treatment effect and safety of lamivudine and Fuzhenghuayu capsule on patients with compensated cirrhosis of hepatitis B. **Methods** Total of 90 patients with compensated hepatitis B cirrhosis were chosen from our outpatient service and hospitalized patients from March 2011 to September 2013. All patients were randomly divided into two groups: combination group (treated with lamivudine and Fuzhenghuayu capsule), and control group (treated with lamivudine). Each group had 45 patients and the course of treatment was 12 months. The indexes of ALT, HBV DNA, TBil and serum hepatic fibrosis markers (HA, PIIINP, LN, CIV) were recorded. The indexes of liver functions, HBV DNA conversion rate, HBeAg conversion rate and drug resistant rate were analyzed. **Results** The indexes of ALT, HBV DNA, TBil and serum hepatic fibrosis markers (HA, PIIINP, LN, CIV) in two groups all decreased and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The indexes of ALT normalization rate, HBV DNA conversion rate and drug resistant rate in combination group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The HBeAg conversion rate had no statistical difference in both groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The combination use of lamivudine and Fuzhenghuayu capsule can relieve liver function, postpone liver fibrosis and decrease drug-resistant rate of patients with compensated cirrhosis of hepatitis B.

Key words: Fuzhenghuayu capsule; Liver cirrhosis; Hepatitis B

乙型肝炎病毒(HBV)是一个严重危害人类健康的社会公共卫生问题。据中外有关报道, 全世界约有3.5亿慢性乙型病毒性肝炎感染者, 其中就我国慢性无症状乙型肝炎病毒携带者已超过1.2亿。乙型

肝炎病毒长期刺激人体, 使肝细胞炎症坏死, 最终导致肝细胞纤维化, 直至肝硬化、肝癌。所以对于慢性乙型肝炎与乙型肝炎肝硬化患者, 有效抑制乙型肝炎病毒复制可改善肝组织炎症反应与血清肝功能。经研究证实, 拉米夫定治疗可以缓解慢性乙型肝炎肝硬化的进展^[1], 扶正化瘀胶囊是我国中医药

研究中具有抗纤维化、改善早期肝硬化优势的中药产品^[2]。本文探讨两药联合治疗是否效果更佳。

1 资料与方法

1.1 研究来源 病例来源为2011年3月至2013年9月期间本院门诊和住院诊断为慢性乙型肝炎肝纤维化的患者,共90例。随机将所有患者分为两组。治疗组45例,男31例,女14例,年龄(35.6 ± 2.2)岁,病程(6.12 ± 1.87)年。对照组45例,男32例,女13例,年龄(36.1 ± 1.6)岁,病程(7.05 ± 1.45)年。两组病例在性别、年龄、病程及炎症指标等方面无明显差异。

1.2 诊断标准 参考中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)^[3]。

1.3 入选标准 年龄在18~70岁;既往有乙型肝炎病史或HBsAg阳性大于6个月;HBV DNA阳性;Child-Pugh评分<7分(A级);未服用过抗病毒药物或曾经服用过已停药3个月以上者;肾功能正常者。

1.4 排除标准 失代偿期肝硬化;肝癌;合并其他类型病毒性肝炎及HIV患者;合并自身免疫性肝炎及妊娠的患者;精神及其他严重器官疾病者。

1.5 方法 对照组给予拉米夫定100 mg(由葛兰素史克公司提供),口服,每日一次。治疗组在对照组基础上加用扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限公司,0.3 g/粒)口服,5粒每次,3次/天。疗程均为1年。

1.6 观察指标 两组分别于治疗结束前后检测ALT、TBil等肝功能指标及HBV相关标志物指标,及检测HBV DNA水平并记录阴转情况。试验结束后,计算HBV DNA阴转率、HBeAg血清转换率及耐药率等指标。肝功能指标用日本M150CHEMIX-180全自动生化分析仪检测。HBV标志物采用酶联免疫吸附试验(ELISA法)测定,HBV DNA用荧光定量PCR法检测。

1.7 临床疗效及不良反应 显效:血清肝功能主要指标(ALT、TBil)基本正常,HBV DNA检测不出和HBeAg血清学转换;血清肝纤维化指标(HA、CIV、PIIINP、LN)两项以上测定值较治疗前下降 $\geq 50\%$;有效:血清肝功能主要指标(ALT、TBil)改善,HBV DNA $< 10^5$ 拷贝/ml,但无HBeAg血清学转换;血清肝纤维化指标(HA、CIV、PIIINP、LN)两项以上测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$;无效:未达到有效标准者。分析两组的不良反

表1 两组 HBeAg 转阴率、HBV DNA 转阴率、ALT 复常率、耐药率比较

组别	HBeAg (-) (例)	HBeAg (+) (例)	HBeAg 转阴 (例, %)	HBV DNA 转阴 (例, %)	ALT 恢复率(例, %)	耐药率(例, %)
治疗组 (n=45)	27	18	16 (88.9) ^a	42 (93.3) ^b	42 (93.3) ^c	2 (4.4) ^d
对照组 (n=45)	29	16	11 (68.9)	31 (75.6)	31 (75.6)	6 (13.3)
χ^2 值	—	—	81.401	66.702	58.501	68.201
P 值	—	—	0.2951	0.0371	0.0052	0.0490

注:两组治疗后比较, HBeAg 转阴率: ^a $P=0.2951$; HBV DNA 转阴率: ^b $P=0.0371$; ALT 复常率: ^c $P=0.0052$; 耐药率: ^d $P=0.0490$

表2 两组血清 ALT、HBV DNA、TBil 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml)	ALT (IU/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组 (n=45)	治疗前	6.51 ± 1.17^a	118.1 ± 18.9^c	61.8 ± 14.5^e
	治疗后	3.72 ± 0.76^{ab}	36.2 ± 10.9^{cd}	18.9 ± 5.1^{ef}
	t 值	4.657	11.871	8.826
	P 值	0.000	0.000	0.000
对照组 (n=45)	治疗前	6.13 ± 1.91^a	117.3 ± 17.2^c	62.1 ± 10.9^e
	治疗后	5.17 ± 1.25^{ab}	56.6 ± 10.4^{cd}	31.2 ± 3.9^{ef}
	t 值	8.458	9.549	8.441
	P 值	0.0401	0.000	0.000

注:各组治疗后与治疗前比较, $P < 0.05$; 两组治疗后比较, HBV DNA: $t=3.134$, ^b $P=0.0054$; ALT $t=4.282$; ^d $P=0.0004$; TBil $t=6.058$, ^f $P < 0.001$

表3 两组治疗前后血清肝纤维化指标变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别		HA	PIIINP	LN	CIV
治疗组 (n=45)	治疗前	209.2 ± 81.1^a	183.6 ± 74.5^c	135.1 ± 18.3^c	163.3 ± 44.4^e
	治疗后	117.3 ± 58.1^{ab}	92.6 ± 37.3^{cd}	66.3 ± 52.2^{cf}	82.5 ± 20.4^{gh}
	t 值	2.913	3.453	3.933	5.229
	P 值	0.0089	0.0026	0.0008	0.000
对照组 (n=45)	治疗前	217.8 ± 90.7^a	190.3 ± 59.5^c	120.3 ± 22.6^c	167.5 ± 47.6^e
	治疗后	126.5 ± 68.1^{ab}	114.3 ± 40.2^{cd}	70.5 ± 41.6^{cf}	122.0 ± 28.2^{gh}
	t 值	2.901	2.681	3.326	2.601
	P 值	0.0091	0.0147	0.0035	0.0175

注:各组治疗后与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 两组治疗后比较, HA: $t=2.343$, ^b $P=0.0301$; P I I I N P: $t=2.824$, ^d $P=0.0108$; LN: $t=3.827$, ^f $P=0.0011$; C I V: $t=3.588$, ^h $P=0.0019$

应,如低热、腹泻、过敏性皮疹等发生率的差异。

1.8 统计方法 将信息数据库的所有数据导出为SPSS格式,采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较应用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义; $P > 0.05$ 提示差异无统计学意义。

2 结果

2.1 两组HBeAg阴转率、HBV DNA阴转率、ALT复常率、耐药率比较 治疗组HBV DNA阴转率、ALT复常率、耐药率均改善明显,与对照组比较差异有统计学意义($^bP = 0.0371$, $^cP = 0.0052$, $^dP = 0.0490$)。两组HBeAg阴转率差异无统计学意义($^aP = 0.2951$)。见表1。

2.2 两组血清ALT、HBV DNA、TBil指标比较 两组治疗后血清ALT、HBV DNA、TBil水平较治疗前均明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间对比,治疗组治疗后较对照组治疗后比较,差异有统计学意义($t = 3.134$, $^bP = 0.0054$; $t = 4.282$, $^dP = 0.0004$; $t = 6.058$, $^fP < 0.001$)。见表2。

2.3 两组血清肝纤维化指标比较 两组治疗后血清HA、CIV、PIIINP、LN较治疗前均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间对比,治疗组治疗后较对照组治疗后比较,差异有统计学意义($t = 2.343$, $^bP = 0.0301$; $t = 2.824$, $^dP = 0.0108$; $t = 3.827$, $^fP = 0.0011$; $t = 3.588$, $^hP = 0.0019$)。见表3。

3 讨论

在慢性乙型肝炎患者中每年约有2.6%~3.0%发展为肝硬化。抗病毒治疗在治疗乙型肝炎肝硬化中是关键,抗纤维化也是不可缺少的^[4]。拉米夫定是最早批准用于乙型肝炎抗病毒治疗的核苷类逆转录酶抑制剂^[5],它能有效抑制HBV DNA聚合酶和反转录酶,降低血清HBV DNA滴度。但是拉米夫定容易出现耐药现象,产生YMDD的突变病毒株^[6]。

中医认为肝硬化基本病机为正虚邪恋,气虚血瘀;湿毒热邪稽留血分。扶正化瘀胶囊即是基于此病机上化裁取方,而且是获得美国FDA审查批准直接进入二期临床研究的中药制剂^[7],并在全国应用广泛。扶正化瘀胶囊以丹参为君,活血化瘀;冬虫夏草、桃仁为臣,补虚损,益精气,并助丹参活血化瘀;以松花粉、绞股蓝益气安神,促消化,祛风、润燥,共为佐药;酌酸味五味子,温煦补肝引经,为使药。予以扶正化瘀胶囊活血化瘀,补虚益精养肝血之效。而且已有实验研究证实扶正化瘀有良好的预防肝纤维化的作用^[8-10]。由此说明血瘀与肝纤维化之间有明显的相关性,即与肝硬化关联密切^[11,12]。

现代药理试验证明,五味子保护肝脏,促进胆汁分泌及肝内有毒物质的排泄^[13]。丹参可保肝降酶,促进胶原纤维消散、吸收^[14,15]。绞股蓝抗肝损伤,减少胶原沉积,降低转氨酶及肝纤维化指标水平^[16,17]。

本研究目的是为了证明拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化既能抗病毒、降低耐药率,又能减缓肝纤维化的发生,进而缓解肝硬化的发展。而且结果显示两药联合治疗不论是在降低ALT、HBV DNA、TBil及HA、PIIINP、LN、CIV上,还是在ALT复常率、HBV DNA转阴率及耐药率上均优于对照组单药治疗。故拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化是非常有临床意义的,值得推广。当然,由于本研究的观察时间和样本量限制,本研究结果尚需进一步的多中心临床研究的证实。

参考文献

- [1] Peng CY, Chen RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2012, 57: 442-450.
- [2] 易文华, 李烨, 谢仕斌. 扶正化瘀方对不同病理阶段四氯化碳大鼠肝纤维化及活化星状细胞的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30: 1366-1369.
- [3] 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/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [4] 曹天高, 厉景南, 施云珍, 等. 乙型肝炎肝硬化抗病毒抗纤维化治疗的临床疗效[J]. 医药导报, 2010, 29: 474-476.
- [5] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2001, 34: 1225-1241.
- [6] Sheu MJ, Lin CY, Sun CS, et al. Nonresponse to 18-month lamivudine monotherapy in chronic hepatitis B patients with dual genotype B and C infection and acute exacerbation[J]. J Formos Med Assoc, 2006, 105: 588-593.
- [7] 徐列明. 中医药治疗肝纤维化和肝硬化的临床实践[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16: 182-183.
- [8] 宁峰. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19: 148-149.
- [9] 朱勤. 扶正化瘀胶囊治疗慢性肝炎肝纤维化临床研究[J]. 亚太传统医药, 2012, 8: 74-75.
- [10] 南月敏, 米红梅, 王荣琦, 等. 扶正化瘀方对非酒精性脂肪肝纤维化及uPA/PAI-1的作用机制[J]. 肝脏, 2012, 17: 771-774.
- [11] 柳诗意, 张引强, 刘燕玲, 等. 不同活血化癥法分阶段辨证干预乙型肝炎肝纤维化的临床疗效研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33: 1457-1461.
- [12] 彭惠平, 徐进康, 徐宏伟, 等. 活血化癥方对代偿期肝硬化患者肝纤维化血清标志物的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19: 3174-3175.
- [13] 刘素兰. 五味子配伍与临床应用[J]. 临床合理用药, 2012, 1: 66-67.
- [14] 刘兆凤, 胡金芳, 马洁, 等. 丹参滴丸对CCl₄诱导的大鼠肝纤维化的影响及其作用机制[J]. 中草药, 2012, 43: 1991-1996.
- [15] 崔琨, 范公忍, 姬胜杰, 等. 阿德福韦酯联合丹参片治疗乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 当代医学, 2012, 18: 21-23.
- [16] 冯琴, 李雪梅, 彭景华, 等. 绞股蓝总皂苷对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的防治作用[J]. 中国中药杂志, 2012, 37: 505-508.
- [17] 彭景华, 李雪梅, 冯琴, 等. 绞股蓝总皂苷对CCl₄诱导的大鼠肝纤维化TGF- β /Smad信号通路的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26: 86-90.

收稿日期: 2014-12-25