

恩替卡韦联合肝复乐胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化80例疗效观察

王芳梅¹, 刘金涛²[1.呼和浩特市第二(传染病)医院 科教科, 呼和浩特 010031; 2.呼和浩特市第二(传染病)医院 检验科, 呼和浩特 010031]

摘要: 目的 探究恩替卡韦(entecavir, ETV)联合肝复乐胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法 选取慢性乙型肝炎肝纤维化患者160例, 随机分为2组。对照组80例, 采用单一ETV治疗, 联合组80例, 采用ETV联合肝复乐胶囊治疗, 疗程均为3个月。观察两组患者治疗前和治疗后肝功能指标、乙型肝炎病毒血清学标志物、HBV DNA载量、肝纤维化指标及肝脏影像学等变化。结果 治疗后, 联合组ALT水平、HBeAg血清学转换率、肝纤维化指标(HA、LN、PC-III、IV-C)、门静脉内径及脾脏厚度均显著低于对照组(P 值分别为0.0048、0.0001、0.0019、0.0043、0.0017、0.0002、0.0025和0.0020); HBV DNA低于检测下限率、AST、TBil、ALB、PT与对照组相比无统计学差异(P 值分别为1.2922、0.0598、0.0751、0.0972和0.9916)。结论 采用ETV结合肝复乐胶囊联合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床效果良好, 值得推广应用。

关键词: 恩替卡韦; 肝复乐胶囊; 治疗; 肝炎, 乙型, 慢性; 肝硬化; 疗效

Clinical efficacy of entecavir combined with Ganfule capsules in treatment of 80 cases of chronic hepatitis B with hepatic fibrosis

WANG Fang-mei¹, LIU Jin-tao² (1.Department of Science and Education, The No.2 (Infectious Diseases) Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China; 2.Department of Clinical Laboratory, The No.2 (Infectious Diseases) Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of entecavir (ETV) combined with Ganfule capsules in treatment of chronic hepatitis B patients with hepatic fibrosis. **Methods** Total of 160 chronic hepatitis B patients with hepatic fibrosis were randomly divided into two groups. The control group (80 cases) were only treated with ETV, the combination group (80 cases) were treated with ETV combined with Ganfule capsules. The HBV DNA and HBeAg negative rate, serum fibrosis markers (serum HA, LN, PC-III, IV-C), liver function, markers of hepatitis B virus and liver imaging changes before and after treatment of the two groups were compared. **Results** After treatment, the HBV DNA negative rate, ALT levels, HBeAg negative rate, serum fibrosis markers (serum HA, LN, PC-III, IV-C), diameter of portal vein and the thickness of the spleen in combination group were significantly lower than those of the control group ($P = 0.0048, 0.0001, 0.0019, 0.0043, 0.0017, 0.0002, 0.0025, 0.0020$). HBV DNA negative rate, AST, TBil, ALB and PT in combination group had no statistical differences compared with the control group ($P = 1.2922, 0.0598, 0.0751, 0.0972, 0.9916$). **Conclusion** The clinical effects of ETV combined with Ganfule capsules in treatment of chronic hepatitis B patients with liver fibrosis is worthy of widely applying.

Key words: Entecavir; Ganfule capsules; Treatment; Hepatitis B, chronic; Hepatic cirrhosis; Efficacy

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是世界范围内的公共卫生难题。全球有近3亿HBV无症状携带者(asymptomatic carriers of hepatitis B virus, ASC), 我国约有1.2亿感染者^[1], 慢性乙

型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约3000万人, 每年约35万人死于乙型肝炎相关疾病^[2], 带来了巨大的经济和社会负担^[3]。肝纤维化是CHB演变为肝硬化重要而必经的中间环节, 如何阻止和逆转肝纤维化是临床亟待解决的问题^[4]。本研究采用恩替卡韦(entecavir, ETV)联合肝复乐胶囊对CHB

患者进行治疗,观察其对肝功能和肝纤维化血清学指标(HA、LN、PC-III、IV-C)等的影响,综合评价该疗法对CHB及其抗肝纤维化的治疗价值与意义。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2011年1月至2014年12月本院肝病科收治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者160例,其中男87例,女73例,年龄30~65岁,平均(40.35 ± 1.55)岁。临床诊断均符合《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[5]。入选标准:①CHB病史≥6个月,血清HBsAg和HBeAg阳性,HBV DNA > 10⁵拷贝/ml;②80 U/L ≤ ALT ≤ 400 U/L;③肝纤维化4项指标中至少2项异常;④排除其他慢性肝脏疾病;⑤此前6个月内未接受干扰素或核苷(酸)类似物等治疗。将患者随机分为联合组和对照组,每组各80例,两组患者性别、年龄及病因等均无统计学差异($P > 0.05$),具可比性。

1.2 治疗方法 所有患者在综合治疗的基础上,联合组给予ETV(中美上海施贵宝制药有限公司)0.5 mg,1次/天,肝复乐胶囊[湖南康普药业有限公司,药准字Z20060389(国)],每次6片,每天3次;对照组仅给予ETV治疗,疗程均为3个月。治疗结束后观察比较两组患者的ALT、AST、TBil、PT、ALB、HA、LN、PC-III、IV-C、HBV DNA、HBeAg及门静脉内径、脾脏厚度和腹胀等的变化及综合疗效,治疗过程中,密切关注可能与用药等有关不良反应,并随时记录。

1.3 检测方法 肝功能指标(ALT、AST、TBil、ALB等)采用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪进行检测。肝纤维化4项指标采用同位素放射免疫法进行检测,试剂由上海海研医学生物有限公司提供。肝纤维化指标的主要参考值为HA < (57 ± 24) ng/ml, LN < 133 ng/ml, PC-III < 120 ng/ml, IV-C < 84.7 ng/ml。乙型肝炎病毒血清学标志物采

用罗氏cobase411电化学发光全自动免疫分析系统进行检测。HBV DNA采用实时/逆转录荧光定量聚合酶链式反应法检测,试剂盒由北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司提供。

1.4 统计学方法 利用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间均数比较,以 χ^2 检验进行计数资料比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者部分肝功指标变化 治疗后两组患者ALT的改善有统计学差异($t = 4.0570$, $P = 0.0048$), AST、TBil、PT、ALB间无统计学差异(P 值分别为0.0598、0.0751、0.9916、0.0972);同组患者治疗前后各项指标差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 治疗前后两组患者肝纤维化指标变化 联合组治疗后各项指标较治疗前均有显著改善,治疗后联合组肝纤维化各项指标较对照组差异亦有显著改善,见表2。

2.3 治疗前后两组患者腹部彩色超声及血清学指标结果 两组患者治疗后门静脉内径、脾脏厚度和HBeAg血清学转换率均有显著差异(P 值分别为0.0025、0.0020和0.0001),但HBV DNA低于检测下限率无显著差异($P = 1.2922$),见表3。

2.4 不良反应 联合组7例出现胃部不适,2例腹泻,未经特殊处理,均自行缓解,其余未见异常。

3 讨论

慢性肝炎(chronic hepatitis, CH)是指由不同病因如感染肝炎病毒、长期饮酒和服用肝毒性药物等所致的、至少持续超过6个月以上病程的肝脏坏死和炎症。临床上,可有相应症状、体征及肝脏生物化学检查异常等表现,也可无明显临床症状,仅有肝组织的炎症和坏死。病程呈波动性或持续进行性,如不进行适当的治疗,部分患者可进展为肝硬化

表1 两组患者治疗前后肝功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μ mol/L)	PT (s)	ALB (g/L)
联合组 ($n = 80$)	治疗前	143.46 ± 63.30	100.34 ± 50.15	57.34 ± 26.05	20.5 ± 3.8	28.54 ± 5.83
	治疗后	57.25 ± 19.89	36.58 ± 29.13	35.34 ± 12.07	16.5 ± 3.2	33.78 ± 5.24
	t 值	11.642	9.8331	6.8537	7.2016	5.9789
	P 值	0.0016	0.0019	0.0062	0.0073	0.0082
对照组 ($n = 80$)	治疗前	128.76 ± 48.40	117.56 ± 49.84	61.71 ± 31.73	19.7 ± 3.6	29.47 ± 6.43
	治疗后	41.88 ± 27.78	58.86 ± 43.32	30.94 ± 14.28	16.8 ± 2.9	32.54 ± 2.96
	t 值	13.924	7.9507	7.9095	5.6110	3.8791
	P 值	0.0025	0.0039	0.0023	0.0084	0.0095

注:两组患者治疗前相比,ALT: $t = 3.7618$, $P = 0.0512$; AST: $t = 2.17836$, $P = 0.0553$; TBil: $t = 2.2592$, $P = 0.5284$; PT: $t = 1.3669$, $P = 0.5954$; ALB: $t = 0.95836$, $P = 0.5495$; 两组患者治疗后相比,ALT: $t = 4.0570$, $P = 0.0048$; AST: $t = 3.8173$, $P = 0.0598$; TBil: $t = 2.1047$, $P = 0.0751$; PT: $t = 0.6213$, $P = 0.9916$; ALB: $t = 1.8428$, $P = 0.0972$

化或肝癌。

CHB是由HBV引起的一种世界性的传染病,严重危害人类的健康。CHB由肝纤维化到肝硬化是一个连续的发展过程。CHB患者肝细胞不断受到炎症刺激和免疫病理损伤,逐步进展为肝纤维化和肝硬化,甚至原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)。肝纤维化贯穿于CHB临床各阶段,是演变为肝硬化的必经病理过程,其形成机制主要是肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成和降解失衡,合成超过降解,致使ECM可逆积累^[6,7]。HBV持续复制是导致CHB反复活动以及持续肝纤维化的根本原因,通过机体的免疫机制使肝组织内淋巴细胞浸润,释放大量细胞因子及炎症介质,清除病毒的同时使肝细胞变性坏死,病变反复,持续发展使肝实质不断被破坏,纤维组织增生,胶原沉积,肝细胞再生结节形成,最后形成肝硬化,由代偿期进展至失代偿期^[8]。肝内ECM过度沉积是肝纤维化的特征性改变,肝星状细胞的激活是肝纤维化发生的中心环节。

肝细胞内HBV DNA复制活跃,与肝细胞损伤及病情恶化密切相关,HBV持续复制是肝硬化进展的关键因素。因此,对于HBV DNA阳性肝纤维化和肝硬化患者抗病毒治疗是重点。近年NAs的应

用能有效阻断HBV DNA的复制,减轻肝纤维化的进程。目前,已用于临床的抗-HBV的NAs有5种,我国已上市的有拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦酯(adeфовir, ADV)、ETV及替比夫定(telbivudine, LDT)^[9,10]。其中ETV抗病毒能力强、耐药率低且不良反应少^[11],针对病因治疗,通过强效抑制DNA多聚酶和逆转录酶的活性而抑制其复制^[12],从而打断了CHB的恶性循环,使肝组织炎症、坏死及纤维化减轻^[13,14],延缓肝纤维化进展^[15,16],这也可能是ETV获得良好效果的原因^[17,18]。ETV是高效抗病毒治疗的口服药物,但是单一应用ETV抗肝纤维化作用有限,仍有不少使用ETV治疗的患者,最终发展为肝硬化甚至HCC^[19]。CHB患者长期使用ETV可有效改善患者的肝功能及肝纤维化程度,延缓病情的发展^[20];ETV可以快速、强效抑制病毒复制,是有效、理想的治疗药物之一。

祖国医学认为,肝纤维化的主要病理基础是久病瘀血阻络,病理因素是正虚,即正气亏虚,瘀血无法推动血液运行,产生瘀血阻滞血脉形成肝纤维化。肝复乐胶囊能够改善肝脏微循环,改善肝脏血液供应,促进肝细胞损伤的修复,其是复方制剂,具综合调理作用,即多成分、多途径、多靶点的作用,对肝炎及肝纤维化具有一定的疗效,尤其在抗肝纤

表2 两组治疗前后肝纤维化指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别		HA	LN	PC-III	IV-C
联合组 (n=80)	治疗前	191.42 ± 56.25	358.47 ± 60.93	274.21 ± 58.62	489.52 ± 60.47
	治疗后	102.32 ± 58.87	217.38 ± 40.63	158.78 ± 50.94	219.45 ± 45.56
	t值	9.7875	17.231	13.294	31.904
	P值	0.0021	0.0010	0.0011	0.0005
对照组 (n=80)	治疗前	194.54 ± 43.86	367.56 ± 54.92	258.26 ± 64.47	452.28 ± 68.53
	治疗后	149.13 ± 49.67	287.48 ± 41.37	199.64 ± 51.45	362.17 ± 57.42
	t值	6.1294	10.417	6.3566	9.0153
	P值	0.0087	0.0018	0.0076	0.0024

注:两组患者治疗前相比,HA: $t = 0.39123$, $P = 0.4328$; LN: $t = 0.99116$, $P = 0.1823$; PC-III: $t = 1.6372$, $P = 0.0592$; IV-C: $t = 3.6444$, $P = 0.0511$; 两组患者治疗后相比:HA: $t = 5.0406$, $P = 0.0019$; LN: $t = 10.813$, $P = 0.0043$; PC-III: $t = 5.0477$, $P = 0.0017$; IV-C: $t = 17.417$, $P = 0.0002$

表3 两组患者治疗前后腹部彩超及血清学指标结果

组别	门静脉内径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	脾脏厚度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	HBsAg血清学转换率 [% (例)]	HBV DNA 低于检测下限率 [% (例)]
联合组 (n=80)	治疗前	13.8 ± 1.1	48.4 ± 6.8	
	治疗后	11.7 ± 1.3	38.1 ± 5.6	
	t值	11.029	10.458	35.52 (27/76)
	P值	0.0015	0.0017	93.42 (71/76)
对照组 (n=80)	治疗前	13.6 ± 1.2	47.8 ± 6.7	
	治疗后	10.5 ± 1.4	43.4 ± 7.1	
	t值	15.037	4.0313	15.49 (11/71)
	P值	0.0010	0.0008	92.96 (66/71)

注:两组患者治疗前相比,门静脉内径: $t = 1.0987$, $P = 0.1467$; 脾脏厚度: $t = 0.56216$, $P = 0.2873$; 两组患者治疗后相比,门静脉内径: $t = 5.6179$, $P = 0.0025$; 脾脏厚度: $t = 5.2423$, $P = 0.0020$; HBsAg血清学转换率: $\chi^2 = 24.066$, $P = 0.0001$; HBV DNA 低于检测下限率: $\chi^2 = 0.1000$, $P = 1.2922$

维化方面,具有一定的优势。

肝复乐配方中有党参、鳖甲、重楼、柴胡、黄芪等21味中药,祖国医学认为其具有健脾理气、化痰软坚、清热解毒之效,对肝瘀脾虚有突出疗效。党参具有补中益气、健脾益肺和增强机体免疫功能的作用;鳖甲有滋阴清热、潜阳熄风及软坚散结等功能,还可以抗结缔组织增生;重楼清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊,具抗病毒、抗过敏^[10]的作用;柴胡解表退热、疏肝解郁、升举阳气、保肝利胆。肝复乐胶囊抗纤维化的机制涉及抑制贮脂细胞激活和促进ECM降解等多个环节,具体机制包括:①降低脂质过氧化反应。脂质过氧化反应的一系列产物能够刺激贮脂细胞活化,如自由基、肝组织丙二醛等。②保护肝细胞膜。肝细胞膜损毁是贮脂细胞活化的始发条件,肝复乐可以降低肝细胞膜破损而抑制肝细胞激活。

本研究通过对两组慢性乙型肝炎肝纤维化患者的对比分析发现:①联合组患者治疗后肝纤维化指标显著低于对照组,提示肝复乐胶囊能有效恢复肝功能,显著抑制肝内ECM合成、促进ECM分解,对于阻止病情的进展、延缓肝硬化的形成具有重要作用。②联合组门静脉内径减小及脾脏回缩显著优于对照组,提示联合治疗后肝组织的慢性纤维化程度得到改善,门脉压下降,阻止了CHB向肝硬化方向的发展。③联合组HBeAg血清学转换率也优于对照组,表明肝复乐胶囊对于提高机体细胞免疫,调节机体异常的免疫功能方面也有一定的作用。④ETV联合肝复乐胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者安全、有效,值得临床医师关注。由此可见,中医药或中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化具有独特的优势,值得进一步探索与推广。

参考文献

- [1] 李茜,杨霞.天然免疫细胞对急性HBV感染作用机制研究进展[J].免疫学杂志,2011,27:537-540.
- [2] 翟兴菊.苦参碱联合聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J].河南职工医学院学报,2009,21:24-25.
- [3] MA H, JIA J. Why do I treat HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with a nucleoside analogue[J]. Liver Int.2013,33:133-136.

- [4] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝病杂志,2006,14:866-870.
- [5] 中华肝病学会肝纤维化学组.肝纤维化诊断及疗效评估共识[J].中华肝病杂志,2002,10:327-328.
- [6] 张连俊,左亚东.中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的研究进展[J].中医临床研究,2015,2:145-147.
- [7] 章美元,韩真.拉米夫定、阿德福韦酯联合扶正化痰胶囊治疗乙肝后肝硬化失代偿期的2年疗效观察[J].胃肠病学和肝病学杂志,2012,21:166-168.
- [8] Arora G, Keefe EB. Chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis: impact of antiviral therapy[J]. Rev Gastroenterol Disord,2007,7:63-73.
- [9] 薛彩花,吴玮,安俊丽,等.987例乙型肝炎患者HBV DNA P区多位点耐药突变分析及临床意义[J].胃肠病学和肝病学杂志,2014,23:22-26.
- [10] 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.
- [11] 曹辉.乙型肝炎肝硬化应用核苷类药物进行治疗的临床分析[J].中国疗养医学,2015,3:248-249.
- [12] 王颖慧,陈国敏,曾毅,等.乙型肝炎DNA疫苗的动物试验与临床试验研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2015,2:153-155.
- [13] 向保云,宋爱军.恩替卡韦联合扶正化痰胶囊治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效观察[J].山东医药,2010,50:83-84.
- [14] 苏立稳,赵凯丰,王国华.恩替卡韦联合复方肝欣合剂治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2013,23:86-87.
- [15] 姚光弼,任红,徐道振,等.慢性乙型肝炎患者持续应用恩替卡韦治疗3年的疗效[J].中华肝病杂志,2009,17:881-886.
- [16] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology,2009,49:1503-1514.
- [17] 吴剑,肖霞.恩替卡韦联合银杏叶片治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察[J].四川医学,2012:1753-1754.
- [18] GAO AH, WANG XL, JIANG QH, et al. Clinical observation on influence of liveweiwuling tablets combined with entecavir on chronic hepatitis B patients with HBeAg positive[J]. Chin J Liver Dis(Electron Vers),2011,3:35-37.
- [19] 于莉,丁体龙,涂远航,等.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[J/CD].中国肝病杂志(电子版),2015,7:63-65.
- [20] CHANG TT, LIAW YF, WU SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2010,52:886-893.
- [21] 杨俊,张静,周锡健,等.肝复乐胶囊治疗慢性乙型肝炎、肝硬化临床疗效观察[J].中南药学,2010,8:872-875.

收稿日期:2015-09-08