

六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察

严福建, 陈士淼, 高建伟, 应悦(浙江省嘉善第一人民医院 感染科, 314100)

摘要: 目的 观察六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎(CHB)的效果。方法 将82例CHB患者随机分成六味五灵片联合阿德福韦酯组(治疗组)44例和阿德福韦酯组(对照组)38例, 疗程均为24周, 观察临床症状、体征、生物化学、病毒复制指标的变化。结果 治疗24周后, 治疗组患者综合疗效、肝功能复常率、HBeAg、HBV DNA低于检测下限的比率均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎在改善患者症状、恢复肝功能和抗病毒等方面均有很好疗效。

关键词: 六味五灵片; 阿德福韦酯; 肝炎, 乙型, 慢性

Effect of Liuweiwuling tablets combined with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B patients

YAN Fu-jian, CHEN Shi-miao, GAO Jian-wei, YING Yue (Department of Infectious Diseases, Jiashan First People's Hospital of Zhejiang, Jiashan 314100, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Liuweiwuling tablets and adefovir dipivoxil (ADV) on chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods** Total of 82 patients with CHB were randomly divided into two groups: treatment group were treated with Liuweiwuling tablets combined with ADV; control group were only treated with ADV. Both groups were treated for 24 weeks. The clinical symptoms, liver function and HBV DNA undetectable ratio were analyzed. **Results** The comprehensive clinical effect, liver function recovery rate, negative conversion ratio of HBeAg and HBV DNA undetectable ratio were better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Liuweiwuling tablets combined with ADV has a positive curative effect on improving clinical symptom, liver function recovery and hepatitis B virus inhibition for CHB patients.

Key words: Liuweiwuling tablets; Adefovir dipivoxil; Hepatitis B, chronic

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗是临床中棘手的问题, 目前多采用综合治疗措施, 包括抗病毒、免疫调节、改善肝功能等。大规模的临床研究证实阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)对HBeAg阳性或HBeAg阴性的CHB患者均有很好疗效和安全性, 而六味五灵片有抗肝细胞损伤、促使肝细胞再生的功能, 本研究采用六味五灵片联合ADV治疗CHB, 取得了一定疗效, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择2007年3月至2008年9月本

院门诊或住院患者80例, 其中男性49例, 女性33例, 年龄18~65岁, 平均36.5岁, 病程1~17年, 所有病例肝功能异常, HBsAg、HBeAg/HBeAb阳性, HBV DNA阳性($> 1 \times 10^4$ 拷贝/ml)。均经病史、临床表现、血液生化、超声或病理学检查确诊为CHB, 疾病诊断均符合2010年慢性乙型肝炎防治指南(更新版)^[1]的诊断标准, 并排除合并其他肝炎病毒的重叠感染。随机分成治疗组44例和对照组38例。两组患者病情、生物化学及病毒学指标均具可比性。

1.2 方法 治疗组给予阿德福韦酯口服, 每次10 mg, 每日1次, 同时加服六味五灵片, 每次2g, 每日3次; 对照组仅口服阿德福韦酯, 每次10 mg, 每

日1次。疗程均为24周。疗程结束后均继续口服ADV。

1.3 观察项目 观察患者临床症状、体征,每隔2周检测1次肝功能,每4周检测1次HBeAg、HBV DNA。

1.4 疗效评价 显效:主要症状和体征消失;肝功能各项指标均恢复正常;HBeAg、HBV DNA低于检测下限。有效:主要症状和体征明显改善,肝功能各项指标下降50%以上;HBV DNA低于检测下限或病毒载量下降且HBeAg未低于检测下限。无效:症状和体征无好转,肝功能及病毒学指标未达上述有效标准。

1.5 统计学处理 应用SPSS 12.0统计软件进行处理,计量资料采用 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 两组患者治疗后临床疗效比较 两组患者纳差、乏力、腹胀等症状大多得到缓解,有效率分别为90.9% (38/44)、79.0% (30/38),差异有统计学意义,见表1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较[n (%)]

	显效	有效	无效	总有效率
治疗组 (n = 44)	11 (25.0)	29 (65.9)	4 (9.1)	38 (90.9) *
对照组 (n = 38)	5 (13.2)	25 (65.8)	8 (21.0)	30 (79.0)

注: *与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后肝功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBi1 ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组 (n = 44)	治疗前	353.4 \pm 191.5	194.6 \pm 72.1	28.9 \pm 18.8
	治疗后	25.4 \pm 16.2 *	22.2 \pm 16.4 *	18.1 \pm 9.5 *
对照组 (n = 38)	治疗前	330.1 \pm 186.9	164.8 \pm 86.2	26.3 \pm 18.2
	治疗后	44.3 \pm 19.6	48.2 \pm 19.5	29.2 \pm 17.4

注: *与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后HBV DNA及HBeAg低于检测下限比率的比较

	HBV DNA阳性			HBeAg阳性		
	治疗前例数 (例)	治疗后例数 (例)	低于检测下限的比率 (%)	治疗前例数 (例)	治疗后例数 (例)	低于检测下限的比率 (%)
治疗组	44	15	65.9 *	28	20	28.6 *
对照组	38	16	57.9	25	21	16.0

注: *与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后肝功能变化情况 两组患者治疗24周后,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBi1)均下降。两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后HBV DNA及HBeAg阳性情况比较 治疗24周后,治疗组HBV DNA低于检测下限的比率为65.9%,对照组为42.1%。治疗组HBeAg低于检测下限的比率为28.6%,对照组为16.0%,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),结果见表3。

2.4 不良反应 治疗组出现恶心1例,胸闷1例,肾功能轻微损害1例。对照组出现面部发红1例,肾功能轻微损害1例。两组不良反应均较轻微,对症治疗或观察一段时间后症状均好转,未影响治疗。

3 讨论

慢性乙型肝炎是一种严重的进展性疾病,也是严重危害我国人民健康的常见疾病之一,部分慢性肝炎若未及时治疗,可能会进展为肝硬化、肝衰竭或原发性肝癌,是主要的病死因素之一^[2]。

乙型肝炎治疗的总体目标是最大限度的长期抑制HBV,减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化,从而延缓肝脏疾病进展。慢性乙型肝炎防治指南中^[1]指出,慢性乙型肝炎治疗主要采用抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗肝纤维化等综合治疗,其中抗病毒治疗是关键。目前,临床应用有效的抗病毒药物主要有干扰素和核苷(酸)类似物,前者需要肌内注射且不良反应较多,临床应用受到一定限制;而后者虽然应用较广泛,但疗效并不十分理想。阿德福韦酯为无环腺苷酸类似物,进入人体后形成的活性代谢产物阿德福韦二磷酸盐与HBV逆转录酶的天然底物三磷酸脱氧腺苷竞争,从而发挥抗病毒作用^[3]。ADV抗HBV的疗效已得到药效学和国内外大规模临床试验的证实,可使患者在病毒学、生物化学和组织学等方面获得改善^[4,5]。由HBV导致的肝脏炎性坏死和肝纤维化是疾病进展的主要病理学基础。在抗病毒治疗的基础上适当加用抗炎保肝药物可以改善肝脏生物化学指标,并可增强抗病毒疗效。

本研究应用阿德福韦酯联合六味五灵片治疗慢性乙型肝炎,治疗组治疗24周的临床总有效率达90.9%,HBV DNA低于检测下限的比率达65.9%,HBeAg低于检测下限的比率达28.6%,肝功能各项指标均明显改善。六味五灵片由五味子、女贞子、灵芝孢子粉等中药组成,采用当今国际最先进的中药现代化超微粉技术,提高药物生物利用度,达到疗效最大化而制成的薄膜衣片。六味五灵片富含的微量元素能有效清除引起肝细胞氧化损伤的过氧化物和活性自由基,避免肝细胞的损伤。同时其所含多种生物因子,在一定条件下转换成GRT血管修复因子,不仅能修复已受损的肝细胞,还具备促使肝细胞再生的功能。六味五灵片可降低转化生长因子TGF- β 的释放,阻止肝星状细胞活化,从而抑制肝纤维化的发生^[6,7]。研究表明,六味五灵片对免疫系统具有双向调节作用,可使应用环磷酰胺所致低下的IL-2

升高,使应用硫唑嘌呤引起的IL-2超常升高受抑制,而对正常组织则无明显影响^[8]。组方中的五味子具有很好的保肝降酶效果^[9],连翘、苜蓿菜富含齐墩果酸,能起到很好的保肝、抗炎、抗肝纤维化、调节免疫的作用。组方中的苜蓿菜富含多种微量元素和氨基酸,对肝细胞具有一定修复作用^[10]。灵芝孢子粉可以诱导内源性干扰素的产生,可提高机体抗病毒的能力。

综上所述,应用阿德福韦酯联合六味五灵片治疗慢性乙型肝炎可明显提高疗效,两者具有协同作用,且未见不良反应,与辛绍杰^[11]、陈正国等^[12]结果一致,需扩大样本量进一步临床验证。

参考文献

- [1] 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].肝脏,2011,16:2-16.
- [2] 拉米夫定临床应用专家组.2004年拉米夫定临床应用专家共识[J].中华肝脏病杂志,2004,12:425-428.
- [3] 茅益民,曾民德.抗乙型病毒性肝炎新药—阿德福韦酯[J].中华肝脏病杂志,2004,12:61-63.
- [4] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B virus infection[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2004,2:475-483.
- [5] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2003,348:800-807.
- [6] 修丹,宋凯.六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J].肝脏,2010,15:230-231.
- [7] 金虹.六味五灵片联合HD-91-II型肝病治疗仪治疗慢性肝病肝纤维化的临床研究[J].医学信息,2010,12:4559-4560.
- [8] 程荣贵.六味五灵片治疗肝炎后肝硬化疗效分析[J].中华临床医学研究杂志,2008,14:1498-1499.
- [9] 齐彦,郭丽新,周迎春,等.五味子对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的作用研究[J].中医药学报,2009,37:26-27.
- [10] 温博栋,邱建波.苜蓿菜的研究进展[J].中国医院药学杂志,2010,30:1852-1853.
- [11] 辛绍杰,韩晋,陈菊梅,等.六味五灵片治疗慢性乙型肝炎多中心随机对照研究[J].中西医结合肝病杂志,2009,19:7-9.
- [12] 陈正国.六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察[J].中国肝脏病杂志,2011,3:12-14.

收稿日期:2011-07-19