

阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗HBV DNA阴性代偿期肝硬化临床疗效观察

湛晓东, 彭永红, 卢流海 (江西省万载县人民医院, 宜春市 336100)

摘要: 目的 观察阿德福韦酯(ADV)联合扶正化瘀胶囊治疗HBV DNA阴性代偿期肝硬化患者的疗效。方法 56例HBV DNA阴性代偿期肝硬化患者随机分为两组, 对照组27例, 给予常规保肝及抗纤维化治疗; 治疗组29例, 在对照组基础上加服ADV治疗。观察两组患者治疗前及治疗后12、24、36、48周时症状、体征、肝功能、血清肝纤维化指标及HBV DNA低于检测下限的比率。结果 治疗48周后, 与治疗前相比, 治疗组症状、体征、肝功能及血清肝纤维化的指标显著恢复($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组患者肝纤维化的指标改善及HBV DNA低于检测下限的比率更为显著。治疗组并发症例数和病死率显著低于对照组。结论 ADV联合扶正化瘀胶囊治疗HBV DNA阴性代偿期肝硬化具有显著的疗效。

关键词: 阿德福韦酯; 扶正化瘀胶囊; HBV DNA阴性; 肝硬化

Clinical observation on efficacy of adefovir dipivoxil combined with Fuzhenghuayu capsule on compensated liver cirrhosis patients with HBV DNA negative

CHEN Xiao-dong, PENG Yong-hong, LU Liu-hai (*The People's Hospital of Wanzai County of Jiangxi Province, Yichun 336100, China*)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of adefovir dipivoxil (ADV) combined with Fuzhenghuayu capsule on compensated liver cirrhosis patients with HBV DNA negative. **Methods** Total of 56 HBV DNA negative compensated liver cirrhosis patients were randomly divided into therapy group (27 cases) and control group (29 cases). The control group received conventional liver protector and anti-fibrosis treatment. The therapy group were treated with ADV add on treatment on the basis of control. The symptoms, signs, liver function, serum indexes of liver fibrosis and HBV DNA negative rate of two groups were observed before treatment and 12, 24, 36, 48 weeks after therapy. **Results** After treatment for 48 weeks, symptoms, signs, liver function, serum liver fibrosis indexes in treatment group markedly recovered ($P < 0.05$). Compared with the control group, the improvement of liver fibrosis index and HBV DNA negative rate of patients in therapy group were more obvious. The complications and mortality in therapy group were obviously lower than that of control group. **Conclusions** ADV and Fuzhenghuayu capsule are beneficial for compensated liver cirrhosis patients with HBV DNA negative.

Key words: Adefovir dipivoxil; Fuzhenghuayu capsule; HBV DNA negative; Cirrhosis

HBV DNA阴性的肝硬化代偿期患者, 因病毒低水平复制, 目前检测技术和试剂敏感度有限而出现检测结果为阴性。若未采取抗病毒治疗, 此类患者病情可进展至肝功能失代偿期, 甚至危及生命。

本研究应用阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil,

ADV)联合扶正化瘀胶囊治疗HBV DNA阴性肝硬化代偿期患者, 现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择本院2007年1月至2009年12月就诊的HBV DNA阴性代偿期肝硬化患者56例, 其中男性50例, 女性6例, 年龄26~72岁, 平均年龄42.7岁。56例患者随机分为两组, 其中治疗组29

例, 对照组27例。疾病诊断符合2000年西安第十次全国病毒性肝炎学术会议修订《病毒性肝炎防治方案》的标准^[1]。病例均未出现腹水、上消化道出血、肝性脑病及肝肾综合征。两组病例在病情、病程, 年龄、性别等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组采用口服维生素C、复方甘草酸苷片(美能片), 扶正化瘀胶囊(上海黄淮海制药产品, 0.3g/粒) 1.5 g/次, 每日3次; 治疗组在对照组基础上加服ADV(福建广生堂产品, 10 mg/片) 10 mg/次, 每日1次, 两组疗程均为48周。

1.3 观察项目 观察患者治疗前后临床症状及体征变化, 依据患者乏力、纳差等症状差异, 设定0、1、2、3级评分, 对治疗不同时间患者乏力、纳差等情况进行评分。对于评分好转1个级别的患者(如从3到2, 或2到1), 定义为“好转”。检测患者肝功能、血清肝纤维化指标(试剂由上海海军医学研究所提供)、HBV DNA定量(采用荧光定量聚合酶链反应技术检测, 试剂盒由中山大学达安基因诊断中心提供)以及不良反应。上述检测分别于用药前及用药后12、24、36、48周时进行, 其中血清HBV DNA定量 $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml(为试剂盒检测下限)判断为HBV DNA阴性。

1.4 评分标准 乏力评分: 正常活动不感乏力为0

分, 正常活动感乏力为1分, 稍做活动感乏力为2分, 严重乏力及难以下床活动为3分。纳差评分: 进食量等于平时水平为0分, 约为平时的3/4为1分, 约为平时的2/4为2分, 约为平时1/4为3分。

1.5 疗效标准^[2] 显效: 临床症状明显缓解, 肝功能正常, 各项肝纤维化指标降至正常范围内, HBV DNA持续阴性。有效: 临床症状部分缓解, 肝功能基本正常, 各项肝纤维化指标较治疗前明显改善。无效: 未达到有效标准, HBV DNA阴性。

1.6 统计学处理 应用SPSS 10.0统计软件包进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本间比较用 t 检验, 两样本率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状结果比较 治疗后12、24、36、48周, 治疗组患者乏力、纳差、腹胀及尿黄等症状均有明显好转。对照组仅部分患者乏力、纳差、腹胀及尿黄等症状有好转。

2.2 两组患者治疗前后肝功能指标变化比较 治疗后48周, 治疗组的转氨酶水平较治疗前下降显著, 对照组转氨酶下降幅度略小, 见表1。

2.3 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标变化比较 治疗后36、48周, 治疗组各项血清肝纤维化指标较之治疗前均有明显好转; 对照组下降幅度相对较小, 见表2。

表1 两组患者治病前后肝功能检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	TBI1 (mmol/L)
治疗组 (n = 29)	治疗前	87.0 \pm 65.3	83.0 \pm 64.5	35.3 \pm 7.6
	治疗后12周	46.0 \pm 26.3	45.0 \pm 24.6	24.6 \pm 5.2
	治疗后24周	38.0 \pm 12.3	37.0 \pm 11.2	16.5 \pm 4.6
	治疗后36周	32.0 \pm 10.5	31.0 \pm 10.3	13.2 \pm 3.5
	治疗后48周	28.0 \pm 6.6 ^a	26.0 \pm 5.5 ^a	12.1 \pm 3.4
对照组 (n = 27)	治疗前	85.0 \pm 64.7 ^a	81.0 \pm 63.7 ^a	36.4 \pm 7.8
	治疗后12周	57.0 \pm 37.8	58.0 \pm 38.6	26.7 \pm 5.6
	治疗后24周	46.0 \pm 28.7	45.0 \pm 26.9	17.6 \pm 4.7
	治疗后36周	38.0 \pm 12.6 ^a	37.0 \pm 12.3 ^a	15.9 \pm 4.3
	治疗后48周	36.0 \pm 10.8 ^a	34.0 \pm 10.6 ^a	16.2 \pm 4.2

注: ^a与本组治疗前比较 $P < 0.05$

2.4 治疗前后乙型肝炎病毒定量检测结果比较 治疗后12、24、36、48周，治疗组患者血清HBV DNA低于检测下限的比率均为100%；而对照组随着时间的延长，血清HBV DNA低于检测下限的比率逐渐下降，见表3。

2.5 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗后治疗组的显效率为100%，明显高于对照组的51.8%，见表4。

2.6 两组患者治疗后严重并发症发生率及病死率比较 治疗组上消化道大出血、肝性脑病、感染、肝肾综合征的发生率均为0；而对照组分别为18.5%、14.8%、11.1%和0.07%，两组间比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗组中无死亡病例，对照组有2例死于上消化道大出血、1例死于肝性脑病、1例死于自发性细菌性腹膜炎并发肝肾综合征。

2.7 不良反应 两组患者均未发现明显不良反应。

3 讨论

慢性乙型肝炎治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除乙型肝炎病毒，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，延缓和阻止疾病进展，减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症的发生，从而改善生活质量和延长存活时间^[3]。肝硬化患者因乙型肝炎病毒持续造成肝细胞炎症、坏死和凋亡，使正常肝细胞进一步减少，纤维增生，肝硬化进展，因而更需要抑制病毒复制。

许多研究证实，抗病毒治疗虽不能完全逆转肝脏的病理改变，但通过抑制病毒复制仍能阻止病情的进一步发展，改善肝脏生化指标，减少并发症的发生，提高患者的生存质量^[4]。2005年《慢性乙型肝炎防治指南》中，未建议HBV DNA阴性代偿期肝硬化患者进行抗病毒治疗。

表 2 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标测定结果（ $\bar{x} \pm s$ ）

		HA (ng/ml)	Ln (ng/ml)	PIIP (μg/L)	IV-C (μg/L)
治疗组 (n = 29)	治疗前	476 ± 173	234 ± 75	163 ± 52	192 ± 86
	治疗后12周	205 ± 63 ^a	173 ± 32	122 ± 25	161 ± 22
	治疗后24周	107 ± 15 ^b	156 ± 23 ^a	107 ± 18 ^a	126 ± 17 ^a
	治疗后36周	102 ± 12 ^b	150 ± 29 ^b	80 ± 10 ^a	112 ± 13 ^a
	治疗后48周	98 ± 10 ^b	130 ± 16 ^b	65 ± 7 ^b	100 ± 8 ^a
对照组 (n = 27)	治疗前	469 ± 158	233 ± 73	164 ± 54	190 ± 83
	治疗后12周	315 ± 76	189 ± 33	153 ± 50	175 ± 34
	治疗后24周	259 ± 69	172 ± 31	131 ± 37	150 ± 31
	治疗后36周	227 ± 63 ^a	169 ± 30 ^a	109 ± 22 ^a	128 ± 28 ^a
	治疗后48周	152 ± 57 ^b	150 ± 29 ^a	85 ± 19 ^a	124 ± 26 ^a

注：与本组治疗前比较^a $P < 0.05$ ，^b $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗后HBV DNA低于检测下限的比率 [例 (%)]

	治疗前	治疗后12周	治疗后24周	治疗后36周	治疗后48周
治疗组 (n = 29)	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)
对照组 (n = 27)	27 (100)	27 (100)	26 (96)	24 (89)	20 (74)

注：与同期对照组比较 $P < 0.05$

表 4 两组患者临床疗效比较

	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	显效率 (%)
治疗组 (n = 29)	29	0	0	100.0
对照组 (n = 27)	14	8	5	51.8

注：与同期对照组比较 $P < 0.01$

ADV是单磷酸腺苷的无环核苷类似物,在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物,即阿德福韦二磷酸盐。阿德福韦二磷酸盐通过下列两种方式来抑制HBV DNA多聚酶(逆转录酶),一是与自然物脱氧腺苷无磷酸竞争,二是整合到病毒DNA后引起DNA链延长终止,所以作用较慢。ADV口服后被肠黏膜细胞吸收,并缓慢释放入血液,在血液或组织器官中迅速被酯酶水解为阿德福韦,与三磷酸脱氧腺苷竞争,且抑制HBV的逆转录酶,导致HBV DNA链延长终止,从而发挥抗病毒作用^[5]。除此之外,ADV还具有免疫调节作用^[6,7],因慢性乙型肝炎发病机制十分复杂,其发展及后果主要取决于宿主免疫应答,目前普遍认为Th1/Th2细胞因子比例失调可能是HBV感染慢性化机制的重要原因,而慢性乙型肝炎患者外周血干扰素- γ (IFN- γ)是Th1细胞主要分泌的细胞因子,可以抑制病毒复制,具有强大的免疫调节能力。黄小俊等^[8]观察ADV治疗前后慢性乙型肝炎IFN- γ 和IL-18的变化,治疗前患者IFN- γ 及IL-18水平明显高于正常对照组,治疗后HBV DNA水平逐渐降低,在第4、12、48周的检测时间点,差异均有统计学意义($P < 0.01$),认为ADV除直接抑制病毒复制外,可促进Th1型细胞因子分泌,调动机体对HBV的细胞免疫,有利于HBV的清除。ADV还可有效抑制失代偿期乙型肝炎肝硬化患者体内的病毒复制,从而使肝脏炎症缓解、肝功能恢复、腹水消退及Child-Pugh评分下降,可降低肝移植率,国内外已有报道^[9,10],对非肝移植患者虽不能改变终末期肝硬化本身的最终结局,但进行抗病毒治疗,能延缓和阻止疾病的进展,减少和防止HCC及其并发症的发生,从而改善生存质量和延长存活时间^[11]。

肝纤维化是各种致病因素引起的肝细胞变性、坏死、炎性细胞浸润等并激活肝星状细胞(HSC)导致细胞外基质(ECM)的增多与异常沉积,合成与降解失衡的结果。肝纤维化是诸多慢性肝病向肝硬化发展的必经病理过程^[12]。扶正化瘀胶囊由丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花

粉、绞股蓝、制五味子等组成,具有舒肝活血、益精养肝、化瘀解毒、软坚散结,增强机体免疫功能等作用。扶正化瘀胶囊可抑制四氯化碳和D-半乳糖胺致大鼠血清丙氨酸氨基转移酶的升高,对肝纤维化早期有明显阻断作用,并有抑制肝星状细胞增殖,减少胶原蛋白合成,降低胶原蛋白在Disse腔过量沉积,溶解吸收已形成的肝纤维化作用^[13,14]。

本研究对照组中HBV DNA阴性代偿期乙型肝炎肝硬化患者仅给予常规保肝、抗纤维化治疗,HBV DNA有可能转变为阳性,病情进展至失代偿期,出现并发症乃至危及生命。在治疗组中加用ADV抗病毒治疗,抑制病毒复制,阻止病情进展,患者生存质量明显提高。故ADV联合扶正化瘀胶囊治疗HBV DNA阴性代偿期乙型肝炎肝硬化疗效显著。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- [2] 王伟.中西医结合治疗慢性肝病肝纤维化的观察[J].中国中西医结合杂志,2000,20:374-375.
- [3] 中华医学会肝病学会,感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- [4] 周岳进,郑金莉,肖杨,等.拉米夫治疗慢性乙型肝炎患者停药后病情加重的综合处理[J].实用肝脏病杂志,2003,6:237-239.
- [5] 刘刚.阿德福韦酯基础与临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2006,16:303-305.
- [6] Cooksley H, Chokshi S, Wedemeyer H, et al. Hepatitis B virus-specific T-cell reactivity during adefovir dipivoxil (ADV) treatment: a multicentre, controlled study[J]. J Hepatol, 2002, 36(suppl 1):7.
- [7] 冯萍,齐钧,王怡,等.阿德福韦对HBsAg阳性慢性乙型肝炎患者Th1和Th2相关细胞因子的影响[J].临床肝胆病杂志,2008,24:24-25.
- [8] 黄小俊,王鲁文,龚作炯.阿德福韦酯对慢性乙型肝炎患者外周IFN- γ 和IL-18的影响[J].中西医结合肝病杂志,2007,17:333-332.
- [9] Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, et al. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients[J]. J Viral Hepat, 2005, 12:67-73.
- [10] 王笑梅,兰孟东,段英,等.肝移植后乙型肝炎复发的临床表现与预后[J].胃肠病学和肝病杂志,2008,17:55-58.
- [11] 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[J].临床肝胆病杂志,2006,22:3-15.
- [12] 贾继东,胡中杰.抗肝纤维化治疗的共识与争议[J].国际消化病杂志,2006,26:147-148.
- [13] 赵长青,吴艺青,徐列明.扶正化瘀胶囊抗肝纤维化的临床疗效和作用机制[J].中西医结合学报,2006,4:467-472.
- [14] 刘平,胡义杨,刘成,等.扶正化瘀胶囊干预慢性乙型肝炎

炎肝纤维化作用的多中心临床研究[J]. 中西医结合学报, 2003, 1: 89-98, 102.

收稿日期: 2011-03-04

• 消息 •

百家传染病医院指南巡讲暨中国传染病医院协作网上线启动会隆重召开

2011年3月22日, “百家传染病医院指南巡讲暨中国传染病医院协作网上线启动会”在北京港澳中心瑞士酒店隆重召开, 本次巡讲活动是由中国医师协会主办, 中国传染病医院协作网暨百家传染病医院承办, 《医师在线》报、《健康报》社、《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》、《中国肝脏病杂志（电子版）》、《医学参考报•感染病学频道》编辑部协办, 来自中国医师协会、首都医科大学附属北京地坛医院、北京地坛医院协作医院代表、巡讲讲师团代表、企业代表（MSD）以及多家媒体机构的代表近60人参加了此次启动会。

首都医科大学附属北京地坛医院副院长成军教授主持了此次启动会, 由9位代表按动启动球正式开启了“百家传染病医院指南巡讲暨中国传染病医院协作网上线启动会”。

首先, 由主办方代表中国医师协会会员部谢启麟主任致辞, 谢主任表示中国医师协会宗旨是医师自律维权, 作为传染病领域领头羊之一的北京地坛医院应加强与基层医师之间的学术交流, 进一步把临床指南、共识、标准甚至是临床路径普及到更多的基层医院。同时, 谢主任也高度赞许了此次“百家传染病医院指南巡讲暨中国传染病医院协作网上线启动会”的意义。

巡讲主席、首都医科大学附属北京地坛医院张永利院长致辞: 在刚刚公布不久的《2009年中国医院最佳专科声誉排行榜》中传染病专科地坛医院名列第一, 作为全国领先传染病医院, 我们有责任和义务搭建更大的传染病学术交流平台。温家宝总理在今年“两会”的政府工作报告中提出十二•五期间人均期望生命延长1岁, 我们为全国传染病的治疗、预防水平的提高、特别是肝病的规范治疗提供指导是当前医改的要求、是民众的期望, 因此为政府提高国民身体素质贡献力量是我们义不容辞的责任。

巡讲联合主席、首都医科大学附属北京地坛医院副院长成军教授介绍了“中国传染病医院协作网” (<http://www.ditan-ganbing.com>), 网站开通后, 患者可用自己的用户名和密码登录网站, 向百家协作医院的医生咨询传染病防治知识, 医生也可以根据患者的电子病历作出相应提示。

来自首都医科大学附属北京地坛医院的讲师团代表谢雯主任发言, 谢主任以专家共识参与者身份分享了诸多经验, 相信会对基层医师有很强的指导意义。

来自大连市传染病医院的协作医院代表张勇院长发言, 张院长在讲话中提到, 百家传染病医院指南巡讲搭建了专家与基层医生的学术交流平台, 符合基层医务工作者的心声, 既有宏大的规模效应, 也有广泛的社会效应, 一定可以可持续发展下去, 并有决心和信心配合好此次大连站的活动, 圆满完成光荣而神圣的任务。

企业代表默沙东北京区汤兴斌总经理表示, 默沙东作为一家优秀的企业一定会在活动中发挥卓越的带头作用。

此次巡讲将用1年时间, 通过组织国内知名专家讲师团, 以循证医学为指导, 为全国1~1.5万名基层感染科、肝病科、消化科等相关学科医师进行肝病、感染性疾病规范化治疗的指导, 并通过中国传染病医院协作网长期为临床医师、患者提供具体指导、帮助。讲师团于2011年4月10日在江苏省镇江市传染病医院开始第1讲, 年底最后一站将在海南省进行。讲课内容以国内外肝病、感染性疾病指南共识为主, 基层医师一律免费听课、免费获得会议资料。