

# 阿德福韦酯片联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎疗效观察

张圣品, 蒋京红, 李香梅, 雪晴 (湖北省当阳市中医院, 当阳市 444100)

**摘要:** 目的 评价阿德福韦酯片联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性。方法 将45例慢性乙型肝炎患者随机分成治疗组(30例)和对照组(15例), 治疗组接受阿德福韦酯片联合安络化纤丸治疗, 对照组单用阿德福韦酯片治疗, 疗程均为24周。两组患者在治疗前后均行肝纤维化血清学指标、肝功能、血清病毒学指标检测。结果 治疗结束时, 治疗组患者的主要症状和体征、肝功能、肝纤维化血清指标改善优于对照组患者( $P < 0.05$ ), 但两组HBV DNA低于检测下限的比率和血生化指标的改善差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 阿德福韦酯片联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎能明显改善患者的症状、体征、肝纤维化血清学指标、肝功能、血清病毒学指标, 且比单用阿德福韦酯片治疗慢性乙型肝炎的肝纤维化血清学指标疗效更好, 能明显改善肝功能和改善患者生活质量, 值得临床推广应用。

**关键词:** 阿德福韦酯; 安络化纤丸; 乙型肝炎, 慢性; 肝纤维化

## Evaluation on efficacy of adefovir dipivoxil tablets plus Anluohuaxian pill in treatment of chronic hepatitis B

ZHANG Sheng-pin, JIANG Jing-hong, LI Xiang-mei, XUE Qing (Dangyang Chinese Medicine Hospital, Dangyang 444100, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of adefovir dipivoxil tablets plus Anluohuaxian pill in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Total of 45 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into treatment group (30 cases) and control group (15 cases), treatment group received adefovir dipivoxil tablets plus Anluohuaxian pill treatment, while the control group only received adefovir dipivoxil tablets therapy, both groups were treated for 24 weeks. Patients in two groups were detected for index of liver fibrosis, liver function, serum detection of virological markers before and after treatment. **Results** Adefovir dipivoxil tablets plus Anluohuaxian pill in treatment of patients with chronic hepatitis B could improve the major symptoms and signs, liver function and fibrosis serous markers, which were better than patients treated with adefovir dipivoxil tablets ( $P < 0.05$ ), but the difference of HBV DNA undetectable rate and blood biochemical index between two groups were not significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Adefovir dipivoxil tablets plus Anluohuaxian pill in treatment of chronic hepatitis B can significantly improve patients' symptoms and signs, serous index of liver fibrosis and liver function and serous virological indicators, which were better than adefovir dipivoxil tablets alone in serous index of liver fibrosis and could significantly improve liver function and patients' life quality, so it is worthy of clinical application.

**Key words:** Adefovir dipivoxil; Anluohuaxian pill; Chronic hepatitis B; Liver fibrosis

慢性乙型肝炎患者如果进行规范化的抗病毒治疗, 可能延缓和阻止疾病进展, 减少和防止肝功能失代偿、肝硬化、HCC及其并发症的发生, 从而改善生活质量并延长生存时间<sup>[1]</sup>, 这已是国内

外医学界广大医务工作者达成的共识。虽然抗病毒治疗十分重要, 但仍有许多医生都遇到抗病毒治疗有效却发生肝硬化的病例。针对此现象, 本研究自2008年8月至2009年12月应用阿德福韦酯片联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎患者30例, 并与单用阿德福韦酯片治疗的15例作比较, 取得较

好疗效,结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院2008年8月至2009年12月门诊和住院的慢性乙型肝炎患者45例,随机分为治疗组30例、对照组15例。治疗组包括男性26例、女性4例,年龄32~62岁(平均42.3岁),病程5~28年(平均10.5年)。对照组包括男性10例、女性5例,年龄33~65岁(平均40.2岁),病程7~32年(平均9.6年)。疾病诊断符合2000年西安会议修订的病毒性肝炎防治方案的诊断标准<sup>[2]</sup>。纳入标准:血清HBV DNA载量 $> 1.0 \times 10^5$ 拷贝/ml,均有血清ALT升高,ALT $> 2 \times \text{ULN}$ ,HBeAg阳性超过1年。排除重叠其他肝炎病毒感染,无其他重要脏器的严重病变,无自身免疫性疾病,既往未接受抗病毒治疗。治疗前征得患者同意,并签署书面知情同意书。两组年龄、性别、病程、临床表现等比较,差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 治疗方法** 治疗组患者口服阿德福韦酯片(福建广生堂产品)10 mg/次,每日1次;安络化纤丸(森隆药业产品)6 g/次,每日2次。对照组患者口服阿德福韦酯片,10 mg/次,每日1次。两组疗程均为24周,纳差、乏力极明显者加用肌

苷、葡萄糖、维生素C注射液。

**1.3 观察指标** 每隔2周观察患者临床症状及体征的变化,每隔4周分别检测血清肝功能指标以及病毒学指标,第12周和第24周检测肝纤维化血清指标透明质酸(HA)以及HBV表面标志物,并进行肝脏超声检查。

**1.4 疗效标准** 显效:症状和体征好转,肝功能正常,HA降至正常,HBV DNA(-);有效:症状和体征改善,肝功能正常,HBV DNA下降2个对数值以上;无效:症状和体征无变化或反而加重,肝功能无好转或反而恶化,HBV DNA检测值无变化。

**1.5 统计学方法** 计量结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间率的比较采用 $\chi^2$ 检验,组间均数比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者疗效比较** 治疗组患者总有效率为96.67%,对照组总有效率为66.67%,见表1。

**2.2 两组患者治疗前后主要症状改善情况** 纳差、恶心、乏力、胁痛、腹胀的改善率,治疗组分别为77.78%、91.67%、62.07%、76.47%、78.26%,对照组分别为40.00%、44.44%、

表 1 治疗组和对照组疗效比较[例(%)]

|                 | 显效         | 有效         | 无效        | 总有效                     |
|-----------------|------------|------------|-----------|-------------------------|
| 治疗组( $n = 30$ ) | 13 (43.33) | 16 (53.33) | 1 (3.33)  | 29 (96.67) <sup>a</sup> |
| 对照组( $n = 15$ ) | 2 (13.33)  | 8 (53.33)  | 5 (33.33) | 10 (66.67)              |

注:<sup>a</sup>组间比较 $P < 0.05$

表 2 治疗组和对照组治疗前后主要症状改善情况(改善例数/总例数)

|     | 纳差                 | 恶心                 | 乏力    | 胁痛    |
|-----|--------------------|--------------------|-------|-------|
| 治疗组 | 21/27 <sup>a</sup> | 11/12 <sup>a</sup> | 18/29 | 13/17 |
| 对照组 | 4/10               | 4/9                | 6/15  | 5/9   |

注:<sup>a</sup>组间比较 $P < 0.05$

表 3 治疗组和对照组治疗前后主要实验室指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

|                 |     | ALT (U/L)                      | HA (ng/ml)                        | A/G                           |
|-----------------|-----|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 治疗组( $n = 30$ ) | 治疗前 | 116.72 $\pm$ 57.00             | 939.91 $\pm$ 354.00               | 1.26 $\pm$ 0.63               |
|                 | 治疗后 | 42.58 $\pm$ 19.08 <sup>a</sup> | 405.46 $\pm$ 215.39 <sup>a</sup>  | 1.48 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>  |
| 对照组( $n = 15$ ) | 治疗前 | 113.77 $\pm$ 97.41             | 736.45 $\pm$ 325.41               | 1.24 $\pm$ 0.47               |
|                 | 治疗后 | 88.45 $\pm$ 2.37 <sup>bd</sup> | 623.68 $\pm$ 314.59 <sup>bd</sup> | 1.37 $\pm$ 0.33 <sup>cd</sup> |

注:组内治疗前后比较<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>c</sup> $P > 0.05$ ,组间比较<sup>d</sup> $P < 0.05$

40.00%、55.56%、20.00%，见表2。

2.3 两组患者治疗后HBV DNA低于检测下限比率比较 治疗组与对照组HBV DNA低于检测下限的比率分别为56.67% (17/30) 和53.33% (8/15)，差异无统计学意义。

2.4 两组患者治疗前后主要实验室指标变化 治疗组ALT、HA、A/G复常率分别为90%、65%、80%，对照组分别为60%、40%、30%，见表3。

### 3 讨论

中华医学会制定的2005年版《慢性乙型肝炎防治指南》明确指出，慢性乙型肝炎治疗的总体目标是“最大限度地长期抑制或者消除HBV，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和阻止疾病进展”<sup>[3]</sup>，而要达到这个目标，单纯依靠抗病毒治疗也发现了需要解决的诸多问题<sup>[4]</sup>。及时有效地抗肝纤维化治疗不仅是慢性乙型肝炎治疗的有益补充，更是逆转或者终止肝硬化进程所必需的。当代肝脏病学奠基人Hans popper教授二十多年前就说，“谁能阻止或延缓肝纤维化，谁将能医治大多数慢性肝病”<sup>[5]</sup>。抗病毒治疗与抗肝纤维化治疗二者之间既不是水火不容，也不能够互相替代，而是相辅相成、互相促进的，片面地强调一种而全盘否定另外一种都是不科学的，更不是唯物主义的观点。抗肝纤维化治疗能够和抗病毒治疗起到协同作用，两者相得益彰，既有利于病毒的抑制与清除，也有利于肝组织病理损伤的改善与修复，延缓或者终止肝硬化的形成。阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)是抑制HBV的有效药物之一，临床研究证明其能有效降低血清学中HBV DNA含量，促进ALT复常和HBeAg血清学转换，改善肝脏组织学，且与其他核苷(酸)类似物无明显交叉耐药，广泛应用于慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化及慢性HBV感染的移植术后患者，对拉米夫定耐药患者也有很好的疗效<sup>[6]</sup>。阿德福韦酯片已成为慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物之一<sup>[7]</sup>。

肝纤维化是各种慢性肝损伤所导致的肝脏细胞外基质过度沉积，是肝脏细胞外基质合成过多和(或)降解不足的综合效应<sup>[8]</sup>。慢性肝炎肝纤维

化的发生率为59.36%，25%~40%肝纤维化发展成肝硬化<sup>[9]</sup>。国内众多知名专家形成共识，抗肝纤维化在慢性乙型肝炎治疗中具有重要地位和必要性，同时指出抗肝纤维化中药复方与抗乙型肝炎病毒药物并用，能显著提高慢性乙型肝炎的治疗效果<sup>[10]</sup>。

在祖国医学中，肝纤维化则属于瘀血范畴，其病机症结为气虚血瘀，肝脾肾三脏功能失调。安络化纤丸是由龟板、鳖甲、生地黄、三七、水蛭、地龙、僵蚕、白术、郁金、牛黄、大黄、水牛角浓缩粉及疏通类中药组成，具有健脾养肝、凉血活血、软坚散结、化瘀生新功效<sup>[11]</sup>。现代研究表明安络化纤丸不仅具有保肝降酶作用，而且能降低血清透明质酸(HA)、血清层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(CIV)等肝脏纤维化指标水平<sup>[12]</sup>。目前临床上主要应用于慢性乙型肝炎、肝纤维化和肝硬化的治疗<sup>[13,14]</sup>。方中三七能降低肝纤维化小鼠血清TNF- $\alpha$ 、II-6、PCIII、HA及HYP水平，并可明显减轻肝星状细胞增生及胶原的沉积；水蛭可抑制肝星状细胞的激活，减少TGF- $\beta_1$ 的生存和降低TIMP-1 mRNA的表达；地龙具有抗实验性大鼠肝纤维化的作用，其机制可能与其抑制肝星状细胞活化及TGF- $\beta_1$ 蛋白表达有关<sup>[15]</sup>。临床应用显示具有良好抗纤维化作用，血清肝纤维化指标降低，保肝护肝，消除肝内淤积，改善临床症状，故可用于治疗慢性肝炎、早中期肝硬化<sup>[16]</sup>。

阿德福韦酯和安络化纤丸联用，显著抑制HBV复制并控制病毒血症的同时，能更加有效地改善肝功能，缓解临床症状，减轻肝纤维化程度，对肝纤维化血清学指标HA有明显改善作用。但两组患者治疗前后HBV DNA低于检测下限的比率差异无统计学意义。

### 参考文献

- [1] 庄辉. 提高慢性乙型肝炎的防治水平[J]. 传染病信息, 2005,18(z1):13.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会. 病毒性肝炎的诊断标准[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001,11:56-60.
- [3] 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]. 2005,23:421-431.

- [4] 刘平. 优化肝纤维化、肝硬化的个性化治疗策略[J]. 中华肝脏病杂志,2008,16:179-181.
- [5] 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.
- [6] 谢冬英, 林炳亮, 徐启恒, 等. 阿德福韦酯治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效预测指标探讨[J]. 中华肝脏病杂志,2008,16:341-344.
- [7] 韦嘉, 张立伐, 尚佳, 等. 阿德福韦酯片治疗乙型肝炎病毒e抗原阳性的慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中华传染病杂志,2007,25:289-293.
- [8] 贾继东, 李海. 肝脏纤维化基础和临床研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2009,17:5-6.
- [9] 赵成根, 王玉忠, 李芳. 慢性肝炎肝纤维化程度与B超探测门静脉、脾静脉内径及脾厚关系的探讨[J]. 中西医结合肝病杂志,2001,11:36-37.
- [10] 马红, 徐小元. 中华医学会肝病学会第一届肝纤维化、肝硬化学术会议纪要[J]. 中华肝脏病杂志,2009,17:152-153.
- [11] 段永杰, 宁国发. 安络化纤丸联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化56例[J]. 中西医结合肝病杂志,2010,20:180-181.
- [12] 谭行华, 李常青, 邹尚荣, 等. 安络化纤丸对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的抑制作用[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18:9-12.
- [13] 张志勇. 安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 临床内科杂志,2007,24:702.
- [14] 时磊, 李红丽. 安络化纤丸抗纤维化疗效观察[J]. 中国医药导报,2007,4:51-52.
- [15] 李爱华. 运德素联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎40例[J]. 中西医结合肝病杂志,2006,16:51-52.
- [16] 胡肖兵, 高洪波, 李粤平, 等. 阿德福韦酯联合安络化纤丸抗肝纤维化疗效及组织学变化观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2008,18:80-82.

收稿日期: 2010-02-15

## •消息•

## 本刊对来稿中名词术语的要求

医学名词应该使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未审定的学科名词, 可选用最新版医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对无通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。冠以外国人名体的征、病名、试验、综合征等, 人名

文中尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以直接使用, 如CT、CDFI等。尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号里写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语。西文缩略语不得拆开转行。

本刊编辑部