

拉米夫定联合六味五灵片治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎疗效观察

杨丽敏, 陈寒冬, 王守云, 赵志军, 房雷 (秦皇岛市第三医院 中西医肝病科, 秦皇岛市 066000)

摘要: 目的 观察拉米夫定(LAM)联合六味五灵片治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎(CHB)效果。方法 100例e抗原阳性慢性乙型肝炎患者分为治疗组50例及对照组50例。治疗组每次给予LAM 100 mg, 每日1次;六味五灵片每次2 g, 每日3次。对照组每次给予LAM 100 mg, 每日1次;护肝片每次1.4 g, 每日3次, 两组疗程均为24周, 疗程结束后继续口服LAM, 并对两组ALT、HBV-M、HBV DNA载量及血清肝纤维化指标等进行观察。结果 治疗结束时, 治疗组显效18例、有效26例, 总有效率88%;对照组显效6例、有效21例, 总有效率54%。两组有效率相比 $P < 0.05$, 差异有统计学意义。两组治疗后肝纤维化各项指标比较 $P < 0.05$, 差异均有统计学意义。结论 LAM联合六味五灵片具有较好抑制乙型肝炎病毒(HBV)复制、恢复肝功能及抗纤维化的作用, 是临床治疗慢性乙型肝炎值得推荐的方法。

关键词: 慢性, 乙型, 肝炎; 拉米夫定; 六味五灵片; 抗纤维化

Effect of combination of lamivudine and Liuweiwuling tablets for chronic hepatitis B patients with HBeAg-positive
YANG Li-min, CHEN Han-dong, WANG Shou-yun, ZHAO Zhi-jun, FANG Lei (Department of Liver Diseases with Chinese and Western Medicine, The Third Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effects of lamivudine and Liuweiwuling tablets on chronic hepatitis B patients with HBeAg-positive. **Methods** Total of 100 CHB patients with HBeAg-positive were randomly divided into treatment group (50 cases) and control group (50 cases). Treatment group were treated with lamivudine (100 mg, once daily) combined with Liuweiwuling tablets (2 g, three times a day); control group were treated with lamivudine (100 mg, once daily) combined with liver-protecting tablet (1.4 g, three times a day). Both groups were treated for 24 weeks and then continued with lamivudine. ALT, HBV-M, HBV DNA and serum liver fibrosis indexes were tested. **Results** At the end of treatment, 18 cases were excellent and 26 cases were effective in treatment group, with the total effective rate was 88%; 6 cases were excellent and 21 cases were effective in control group, with the total effective rate was 54%. The total effective rate and serum liver fibrosis indexes of treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Lamivudine combined with Liuweiwuling tablets has a positive curative effect on inhibiting hepatitis B virus replication, recovering liver function and treating hepatic fibrosis for chronic hepatitis B patients.

Key words: Chronic, type B, hepatitis; Lamivudine; Liuweiwuling tablets; Anti-fibrosis

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后易于慢性化, 并有发展成肝硬化、肝癌的可能。《慢性乙型肝炎防治指南》中明确提到慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗包括抗病毒治疗、免疫调节、抗感染保肝、抗纤维

化和对症治疗。最关键的就是抗病毒治疗, 是慢性病毒性肝炎治疗的基础。近10年来临床研究证实, 应用干扰素 α 及核苷(酸)类似物或相应的蛋白酶、聚合酶抑制剂可以有效抑制HBV、HCV的复制, 在此基础上能有效减少肝脏炎性坏死, 延缓疾病进展, 减少肝硬化的发生, 降低原发性肝细胞癌的发生率^[1]。拉米夫定(lamivudine,

LAM)是一种核苷类似物抗病毒药物,具有良好的抑制病毒作用,从而间接阻断肝纤维化形成,但其持久性及e抗原的血清转换率低,因而疗效尚不满意^[2]。六味五灵片是一种纯中药药品,具有抑制肝脏炎性介质的产生、阻止肝星状细胞的活化、改善肝功能损伤及提高机体免疫功能,本研究将两者联合应用来治疗CHB取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2009年11月至2010年6月于本院就诊的100例e抗原阳性的CHB患者,其中男性67例、女性33例,年龄20~59岁,平均年龄34.32岁,HBsAg阳性史2~27年。全部病例诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》^[3]及2005年我国《慢性乙型肝炎防治指南》^[4],并符合下述条件:

①血清HBsAg、HBeAg、HBcAb阳性,HBV DNA载量 $\geq 1 \times 10^3$ 拷贝/ml;②ALT水平在正常4~15倍(正常高限值为40 U/L),并排除酒精、肝脏毒性药物等原因引起者。分为治疗组50例,对照组50例,两组年龄、性别、病程差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 治疗组应用LAM(葛兰素史克公司生产)每次100 mg,每日1次;六味五灵片(山东世博金都药业有限公司生产)每次2 g,每日3次;对照组应用LAM每次100 mg,每日1次;护肝片每次1.4 g,每日3次,两组疗程均为24周,疗程结束后继续口服LAM。

1.3 观察指标 治疗前、治疗结束,采用ELISA法检测HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb(试剂由北京万泰生物有限公司生产);HBV核酸扩增(PCR)荧光定量法检测HBV DNA载量(参考值 $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml,试剂由杭州博口科

技有限公司生产,仪器型号为BA7600);采用日立7180全自动生化分析仪检测肝功能(试剂由北京首医生物科技有限公司生产);采用增强化学发光免疫分析法检测肝纤维化各项指标(试剂由北京泰格科信生物科技有限公司生产)。

1.4 疗效判定标准^[4] ①显效:HBeAg低于检测下限或HBeAg/抗-HBe血清转换、HBV DNA低于检测下限,肝功能ALT、AST复常;②有效:HBeAg未低于检测下限、HBV DNA 低于检测下限,肝功能ALT、AST复常;③无效:未达到上述指标。

1.5 统计学处理 应用SPSS 11.5统计软件包进行数据处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗结束时治疗组显效18例(36%),有效26例(52%),无效6例(12%),总有效率88%;对照组显效6例(12%),有效21例(42%),无效23例(46%),总有效率54%。两组有效率比较 $\chi^2 = 14.01$, $P < 0.05$,差异有统计学意义。

2.2 两组患者治疗后血清学标志物的变化 治疗后,两组患者血清病毒标志物水平均下降,治疗组HBV DNA水平低于检测下限的比率为84%,HBeAg低于检测下限的比率为32%;对照组分别为74%和14%,两组结果比较差异有统计学意义。治疗组和对照组ALT复常率分别为94%和68%, $P < 0.05$,差异有统计学意义,见表1。

2.3 两组患者治疗前后肝纤维化指标的变化 治疗组治疗后患者血清四项指标水平[包括透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(CIV)、层粘连蛋白(LN)]呈下降趋势,与治

表 1 两组患者治疗后血清学标志物及ALT复常率比较[例(%)]

	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg低于检测下限的比率	HBeAg血清转换率	ALT复常率
治疗组(n = 50)	42 (84)	16 (32)	13 (26)	47 (94)
对照组(n = 50)	33 (74)	7 (14)	6 (12)	34 (68)
χ^2	4.320	4.574	3.184	10.981
P	0.038	0.032	0.074	0.010

疗前比较, 差异有统计学意义; 两组治疗后各指标比较差异有统计学意义, $P < 0.05$, 见表2。

3 讨论

HBV感染后易于慢性化, 并有发展成肝硬化、肝癌的可能, 主要因HBV感染后, 机体对病毒的免疫应答导致机体肝细胞损害, 进而肝脏纤维组织形成和降解失去平衡, 纤维组织增多即形成肝纤维化^[5]。HBV是导致肝纤维化和肝硬化的根本原因, 因此对于CHB主要采用抗病毒、抗纤维化、调节免疫等综合治疗。不同抗HBV药物有其不同的作用靶位, 通过不同的作用靶位来抑制HBV复制和表达^[6]。

LAM即2',3'-双脱氧-3-硫胞嘧啶核苷, 简称3TC, 是口服核苷类药物。最先用于艾滋病的抗病毒治疗, 后来发现其对HBV复制中逆转录过程的抑制作用也十分显著, 于是临床上开始应用其治疗慢性HBV感染^[7]。LAM的作用靶位是抑制HBV聚合酶活性, 使HBV复制受到抑制, 具有将患者血清HBV DNA较快降至低于检测下限水平的特点, 是目前应用较广且强有力的抗病毒药物之一, 其安全有效的抗病毒作用已得到了大家认可。同时, LAM可通过对HBV的抑制作用, 减少HBV引起肝细胞炎症、变性和坏死, 从而改善肝功能及肝组织病理损伤, 阻止肝纤维化的发展。

六味五灵片是由五味子、女贞子、灵芝孢子粉等中药组方而成, 五味子具有保护肝细胞、清除过氧化物和活性自由基的作用; 女贞子、苣荬菜都是很好的抗感染保肝药材, 有效成分含齐墩果酸, 具有抗肝纤维化作用; 莪术可以活血化瘀、改善肝脏微循环; 灵芝孢子粉具有很好的免疫调节功效, 能诱导机体产生干扰素, 提高机体

的抗病毒作用。组方中所含多种生物因子, 在一定条件下转换成血管修复因子, 不仅能修复已受损的肝细胞, 还可促使肝细胞再生。六味五灵片可通过多种机制改善肝损伤^[8], 抑制过度病理性修复, 降低转化生长因子TGF- β 的释放, 阻止肝星状细胞的活化, 从而防止肝纤维化和肝硬化^[9]。还可通过双向调节免疫系统, 使因应用环磷酰胺所致的IL-2升高, 使硫唑嘌呤引起的IL-2超常升高受抑制, 而对正常肝组织无明显影响, 显示其明显的双向调节作用^[10]。

采用联合用药, 其目的在于作用于HBV的多个靶位, 即对HBV复制过程多个环节进行干扰和阻断。本研究结果显示LAM与六味五灵片联用24周时, 其HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率、ALT复常率均明显高于同期单用LAM组 ($P < 0.05$), 其肝纤维化各项指标的改善情况亦优于LAM单药治疗组 ($P < 0.05$)。本研究结果表明, LAM与六味五灵片联用具有协同抗病毒作用, 可提高LAM抑制HBV的作用, 并能有效地降低血清肝纤维化各项指标, 从而改善肝功能, 阻止肝纤维化的进展, 稳定病情, 未见明显不良反应, 是值得推荐的治疗方法, 但尚需进一步扩大样本量以获得更精确合理的数据以指导临床。

参考文献

- [1] Kuloglu Z, Krsacoglu CT, Kansu A, et al. Liver histology of children with chronic hepatitis treated with interferon-alpha alone or in combination with lamivudine[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007, 45: 564-568.
- [2] 刘士敬. 五种乙肝抗病毒药物的比较[J]. 中国社区医师, 2008, 24: 21-22.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫学分会, 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.
- [4] 中华医学会肝病学会, 感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指

表2 两组患者治疗前后肝纤维化指标变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

		HA	PCIII	CIV	LN
治疗组	治疗前	150.5 \pm 39.4	236.5 \pm 23.7	256.5 \pm 29.7	326.5 \pm 85.7
	治疗后	86.0 \pm 21.4 ^{ac}	103.5 \pm 45.6 ^{ac}	89.6 \pm 39.7 ^{ac}	102.0 \pm 35.1 ^{ac}
对照组	治疗前	176.3 \pm 32.1	264.3 \pm 13.2	306.3 \pm 56.9	312.3 \pm 11.9
	治疗后	96.3 \pm 54.3 ^b	201.3 \pm 37.6 ^b	258.3 \pm 59.3 ^b	236.0 \pm 34.7 ^b

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; ^b $P > 0.05$; 与对照组治疗后比较^c $P < 0.05$

- 南[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- [5] 王彩生, 赵志清. 肝纤维化发病机制研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2010,42:331-334.
- [6] 斯崇文. 从HBV的复制过程认识抗HBV药物的作用效果和抗HBV的策略[J]. 临床肝胆病杂志,2000,16:131.
- [7] Doong SL, Tsai CH, Schinazi RF, et al. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by 2' ,3' - dideoxy-3' -thiacytidine and related analogues[J]. PNAS,1991,88:8495-8499.
- [8] 韩军, 苏淑慧, 陈菊梅, 等. 六味五灵片治疗慢性肝损伤的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17:266-267.
- [9] 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76例[J]. 中国中西医结合消化杂志,2010,18:53-54.
- [10] 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.

收稿日期: 2011-02-16

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》为中华医学会主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的感染病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关感染病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大感染病工作者了解当前学科前沿、掌握新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种感染病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验 and 研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、基础研究、临床研究、继续教育园地、经验交流、病例报告、疑难病例分析、综述、临床病例荟萃、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

- (1)继续教育园地(视频);
- (2)临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

目前,杂志的网络版已经开通,网址为<http://www.j-ditan.org.cn/>,欢迎您点击。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章和视频讲座。

本杂志为季刊,16开,64页,逢季中月15日出版。每期定价28元,全年定价112元。编辑部常年办理邮购,邮发代号:80-729,欢迎订阅。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

Email: editor.ditan@gmail.com

网址: <http://www.j-ditan.com>