

阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察

张凤英 李琼 邱国华 路遥

【摘要】 目的 观察阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化疗效以及对患者 HBV DNA 载量的影响。方法 260 例乙型肝炎肝硬化患者随机分为治疗组和对照组。治疗组 140 例给予阿德福韦酯 10 mg/次, 1 次/d, 苦参素胶囊每次 0.3 g, 3 次/d 口服; 对照组 120 例给予苦参素胶囊每次 0.3 g, 3 次/d 口服。两组疗程均为 48 周。每 12 周检测 1 次患者肝功能、乙型肝炎病毒血清学标志物及 HBV DNA 载量。结果 治疗组用药 48 周后 HBV DNA 低于检测下限的比率及 ALT 复常率显著优于对照组。结论 阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化疗效较好, 建议长期服用。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 肝硬化; 抗病毒药; 阿德福韦酯

Effects of adefovir dipivoxil combined with Marine Capsules on patients with liver cirrhosis of chronic hepatitis B ZHANG Feng-ying, LI Qiong, QIU Guo-hua, LU Yao. The Fourth Hospital of Chaoyang, Chaoyang 122000, China

Corresponding author: ZHANG Feng-ying, Email: 251964542@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of adefovir dipivoxil combined with Marine Capsules on hepatitis B virus (HBV) replication in patients with liver cirrhosis of hepatitis B. **Methods** Total of 260 patients with liver cirrhosis of hepatitis B were randomly divided into control group ($n = 120$) and treatment group ($n = 140$). The treatment group received adefovir dipivoxil 10 mg once daily and Marine Capsules 300 mg three times daily, while those in control group received Marine Capsules 300 mg three times daily. The period of treatment was 48 weeks. Liver function test and serum markers of HBV were detected every 12 weeks. **Results** HBV DNA levels of patients in both groups were significantly different ($P < 0.05$). At the end of treatment, of undetectable ratio HBV DNA and ALT normalization rate of the treatment group were significantly higher than that in control group. **Conclusions** Adefovir dipivoxil in combination with Marine Capsules can significantly improve efficacy which was proposed to use for a long period.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Liver cirrhosis; Antiviral agents; Adefovir dipivoxil

据流行病学调查,我国现有乙型肝炎病毒携带者约 1.2 亿,有 3000 多万慢性乙型肝炎患者,其中约 25% 患者可以发展为肝硬化和肝细胞癌^[1]。研究发现单用阿德福韦酯抗病毒治疗起效相对缓慢,也发现在未联用其他保肝降酶药的情况下,患者转氨酶下降非常缓慢,而且其乏力、腹胀、胁痛、纳差以及头晕等临床症状改善也较为缓慢。为提高阿德福韦酯抗病毒疗效,弥补其在降酶、抗纤维化以及改善临床症状等方面的不足,本研究采用阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化患者 48 周,能够有效抑制 HBV DNA 的复制,控制病情进展且未发

生病毒耐药,取得较好疗效,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

收集 2009 年 4 月至 2010 年 4 月本院诊断为乙型肝炎肝硬化患者 260 例,随机分为治疗组 140 例与对照组 120 例,治疗组年龄 19 ~ 65 岁,对照组年龄 18 ~ 67 岁,诊断符合《病毒性肝炎防治方案》中慢性乙型肝炎的诊断标准^[2]。两组患者性别、年龄及病情差异无统计学意义,且两组患者均排除丙型肝炎及肝癌等疾病。

二、方法

治疗组患者给予阿德福韦酯 10 mg/次, 1 次/d, 苦参素胶囊每次 0.3 g, 3 次/d; 对照组给予苦参素胶囊 0.3g/次, 3 次/d。两组疗程均为 48 周。两组患者不加用降酶、退黄及其他抗病毒或免疫调节药

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.01.013

作者单位: 122000 朝阳市,辽宁省朝阳市第四医院传染科(张凤英、李琼);首都医科大学附属北京地坛医院(邱国华、路遥)

通讯作者:张凤英,Email:251964542@qq.com

物,且均坚持全程治疗^[3]。

三、观察指标及疗效判定

检测入组患者 HBV DNA 及 ALT 水平,每 12 周检测 1 次。有效:HBV DNA 下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml 水平;反跳:评定为有效病例后,又升高 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml 水平;无效:在治疗过程中下降 $< 2 \log_{10}$ 拷贝/ml 水平或不下降或升高。不良反应观察以症状、体征、肾功能和血象为主。

四、统计学处理

使用 SPSS 13.0 对研究资料进行统计学分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者 HBV DNA 低于检测下限的比率及 ALT 复常率比较

治疗组 HBV DNA 低于检测下限的比率及 ALT 复常率均显著高于对照组,差异具有统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者 HBV DNA 低于检测下限的比率及 ALT 复常率比较 [例(%)]

例数	HBV DNA 低于检测		ALT 复常率		
	下限比率				
	24 周	48 周	24 周	48 周	
治疗组	140	1(3.6)	6(21.4)	15(53.6)	28(100.0)
对照组	120	0(0.0)	0(0.0)	4(16.7)	9(37.5)
χ^2		13.48 ^a	3.90	6.42	24.59
P		> 0.05	< 0.05	< 0.025	< 0.005

注:^a为四格表确切概率法计算结果, $P > 0.05$,无统计学意义

二、不良反应

两组患者中对照组有 1 例出现口苦、腹部不适症状,治疗组有 2 例出现头晕、口苦、腹部不适及疲乏症状,均不影响治疗,且未出现过敏反应;两组患者均未出现肾功能损害。

讨 论

乙型肝炎肝硬化是一种以肝组织弥漫性纤维化,假小叶和再生结节形成为特征的慢性肝病。临床上有多系统受累、以肝功能损害和门静脉高压为主要表现,晚期常出现消化道出血、肝性脑病和继发感染等严重并发症。肝硬化为我国常见疾病和主要死亡病因之一。乙型肝炎肝硬化治疗主要有抗病毒和抗纤维化等方法。在其治疗原则上,国内外已达成共识,认为抗病毒治疗是最主要、最根本的治疗措

施^[4-6]。肝纤维化主要是指肝组织细胞外基质成分过度增生与异常沉积,导致肝脏结构和功能异常的病理变化^[7]。HBV 属嗜肝 DNA 病毒科,具有逆转录活性的 HBV DNA 聚合酶,高度保守位于聚合酶活性结构域 C-区的 YMDD 基序为核苷(酸)类抗病毒药物的结合位点。阿德福韦酯是近年来抗 HBV 药物中较具代表性的核苷酸类似物,作用机制在于其活性代谢产物阿德福韦二磷酸盐通过与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争整合到病毒 DNA 后,引起乙型肝炎病毒 DNA 链延长终止,从而发挥抑制 HBV DNA 的作用。由于慢性乙型肝炎存在免疫功能低下、免疫耐受及免疫调节功能异常,使人体不能清除 HBV,所以在慢性乙型肝炎治疗中,有目的地选择免疫调节剂对提高人体免疫功能十分重要。

苦参素是从中药苦豆子中提取的氧化苦参碱,具有抗炎、抗病毒、调节免疫和增强 Th 淋巴细胞的功能,提高免疫系统识别及消除病毒的能力,同时又能减轻肝脏炎性细胞浸润及降解干细胞坏死因子,起到恢复肝细胞作用。苦参素对 HBV 基因表达有直接抑制作用,可降低氧自由基生成,减轻脂质过氧化作用,抑制抗原递呈细胞合成和分泌细胞外基质等促纤维形成因子,从而阻止肝纤维化过程。连续服用苦参素胶囊 24 周,可明显提高抗肝纤维化作用,患者未发生不良反应,可长期应用该药物^[8-10]。

阿德福韦酯是阿德福韦的前体,在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用,尤其适用于需长期用药的患者。长期应用阿德福韦酯可起到抗病毒作用。研究显示肾功能减退是肝硬化常见并发症,无论有无肾衰竭发生,均可有不同程度的肾血流量减少,所以长期用药应注意有无肾功能损害。本研究应用阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化,未见肾功能损害,提示用药安全。同时乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗需长期用药,选择不易产生 HBV 耐药方案很重要。

本研究治疗组抗病毒治疗 24 周后 HBV DNA 低于检测下限的比率及 ALT 复常率与对照组相比差异无统计学意义,两组疗效相似。对照组治疗 24 周后,7 例出现 HBV DNA 反跳及肝功能 ALT 升高,后加用阿德福韦酯 10 mg/次,1 次/d 口服,48 周后 6 例患者出现 HBV DNA 低于检测下限。而治疗组服药 48 周未发生病毒耐药,且 HBV DNA 低于检测下限的比率及 ALT 复常率与对照组相比差异有统计学意义,疗效优于对照组,考虑与对照组发生病毒耐药有关^[11-12]。提示阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化对于抑制 HBV 及恢复肝功能等疗效好且不良反应少,不易产生 HBV 耐药或变异。

参 考 文 献

- 1 刘兴峰, 谭晓芸, 宁小燕, 等. 苦参素胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 河北医学, 2006, 13(3): 256-258.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- 3 赵端壁, 刘婷, 林潮双. 阿德福韦酯与苦参素联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察. 实用医学杂志, 2008, 24(1): 117-118.
- 4 颜晶晓. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(3): 172-173.
- 5 陈岩, 王婉. 苦参素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 122 例. 黑龙江医药, 2008, 21(1): 74-76.
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 52-56.
- 7 刘平. 优化肝纤维化、肝硬化的个性化治疗策略. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(3): 179-181.
- 8 刘兴峰, 张扬立, 宁小燕. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 华北煤炭医学院学报, 2007, 9(4): 467-468.
- 9 杨诗杰, 何强, 苏汝好, 等. 苦参素联合拉米夫定对慢性乙型肝炎血清 HBsAg 影响的 meta 分析. 实用医学杂志, 2008, 24(13): 2220-2223.
- 10 李春玉, 张学武. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(6): 370-372.
- 11 吕开雪. 阿德福韦酯联合苦参素治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的研究. 现代医药卫生, 2007, 23(20): 3011-3012.
- 12 陆宁, 徐园. 阿德福韦酯联合苦参素治疗 YMDD 变异慢性乙型肝炎的疗效. 中国医药学杂志, 2008, 28(17): 1484-1486.

(收稿日期: 2011-05-26)

(本文编辑: 孙荣华)

张凤英, 李琼, 邱国华, 等. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(1): 49-51.

