

- [3] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(6): 382-387.
- [4] OZEJI I, KIMURA M, ARAKAWA T, et al. Efficacy of entecavir and adefovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to lamivudine and adefovir combination therapy[J]. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi, 2011, 108(2): 202-209.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2005年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [6] 王思望, 严有望. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗进展[J]. 医药导报, 2011, 30(6): 735-738.
- [7] PARK J W, KIM H S, SEO D D, et al. Long-term efficacy of entecavir in adefovir-refractory chronic hepatitis B patients with prior lamivudine resistance[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(10): 475-481.
- [8] 李红, 王志毅, 张大志, 等. 恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者 5 年的临床疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(5): 338-341.
- [9] 陈淑敏, 亓民, 张国强. 恩替卡韦治疗对拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎[J]. 中国实用医刊, 2009, 36(4): 73-74.
- [10] 何清, 王松, 赵连三. 阿德福韦酯联合恩替卡韦治疗 HBV 复杂耐药感染的启示——附一例病例报告[J]. 中国肝脏病杂志, 2010, 2(4): 28-29.

DOI 10.3870/ydyb.2012.04.008

## 异甘草酸镁联合熊去氧胆酸胶囊治疗 原发性胆汁性肝硬化 30 例

何学敏

(天津市第一医院肝病研究所, 300232)

**摘要** 目的 探讨异甘草酸镁联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效。方法 将 60 例患者随机分成治疗组和对照组各 30 例。治疗组给予常规保肝、支持治疗 4 周, 同时给予异甘草酸镁 200 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注, qd, 熊去氧胆酸胶囊 13 ~ 15 mg · kg<sup>-1</sup>, 分 2 次服用; 对照组在常规基础治疗同时仅用熊去氧胆酸 4 周。两组均不用其他退黄药物和肾上腺皮质激素。治疗前及治疗 4 周分别查血清总胆红素(T-BiL), 直接胆红素(D-BiL), 丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天冬氨酸氨基转移酶(AST), 碱性磷酸酶(ALP), 总胆汁酸(TBA), 清蛋白(ALB),  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)。结果 治疗组显效 9 例(30.0%), 有效 15 例(50.0%), 无效 6 例(20.0%), 总有效率 80.0%; 对照组显效 6 例(20.0%), 有效 10 例(33.3%), 无效 14 例(46.7%), 总有效率 53.3%。两组总有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.80, P<0.05$ )。治疗组及对照组治疗后生化学指标较治疗前明显改善, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗组与对照组比较, 治疗后生化学指标改善明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组及对照组治疗期间均未发生不良反应。结论 异甘草酸镁联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化可提高疗效, 无明显不良反应, 患者易于接受, 值得临床推广。

**关键词** 异甘草酸镁; 熊去氧胆酸; 肝硬化, 胆汁性, 原发性

中图分类号 R978.7; R512.69

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)04-0433-03

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性肝内胆汁淤积性疾病。本病多累及中老年妇女, 临床以皮肤瘙痒、黄疸、肝脾肿大特点, 目前无特效治疗。熊去氧胆酸是目前较为肯定的治疗 PBC 的有效药物<sup>[1]</sup>。为探索其临床有效治疗方法, 2008 年 3 月~2010 年 9 月, 笔者以异甘草酸镁联合熊去氧胆酸治疗 PBC 取得较好疗效。结果报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料 收集在我院住院及门诊的 PBC 患者

收稿日期 2011-10-15 修回日期 2011-12-26

作者简介 何学敏(1976-), 女, 天津人, 主治医师, 学士, 从事肝胆内科临床工作。电话: 022-86662973, E-mail: hexuemin0220@163.com。

共 60 例, 所有病例均符合 2000 年美国肝病学会 PBC 诊断建议<sup>[1]</sup>: ①碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等反映胆汁淤积的生化指标升高; ②B 超或胆管造影检查示胆管正常; ③血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)或 AMA-M2 亚型阳性; ④AMA/AMA-M2 亚型阴性, 行肝穿刺病理符合 PBC 改变。所有病例排除乙型、丙型肝炎后肝硬化, 酒精性肝硬化, 原发性硬化性胆管炎等。其中男 7 例, 女 53 例, 年龄 31 ~ 69 岁, 平均 48 岁; 病程 10 d ~ 8 年, 平均 2.1 年。将 60 例患者随机分成治疗组和对照组各 30 例, 两组患者在年龄、性别、病程及治疗前生化学指标方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

#### 1.2 治疗方法 治疗组给予常规保肝、支持治疗 4

周,同时给予异甘草酸镁(商品名:天晴甘美,正大天晴公司生产,批准文号:国药准字 H20051942)200 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,qd,熊去氧胆酸胶囊(德国 Falk 公司生产,注册证号 H20050181) 13~15 mg·kg<sup>-1</sup>,分 2 次服用;对照组在常规基础治疗同时仅用熊去氧胆酸 4 周。两组均不用其他退黄药物和肾上腺皮质激素。

**1.3 指标观察** 两组病例治疗前后的生化指标由荷兰威图公司生产的全自动生化分析仪进行分析。

**1.3.1 临床症状及体征** 包括乏力、厌食、恶心、皮肤瘙痒、肝区疼痛、皮肤和(或)巩膜黄染及肝脾肿大。

**1.3.2 生化学指标** 治疗前及治疗 4 周后分别检查生化学指标,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT),天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST),血清总胆红素(total bilirubin,T-BiL),直接胆红素(direct bilirubin,D-BiL), $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, $\gamma$ -GT),ALP,清蛋白(albumin,ALB),总胆汁酸(total bile acid,TBA)。

**1.4 疗效判定标准** 显效:治疗结束时肝功能恢复正常,临床症状好转,肝脾肿大缩小或无变化;有效:治疗结束时 ALT、 $\gamma$ -GT、T-BiL 较治疗前下降 $\geq 50\%$ ,或低于正常上限值 2 倍以下,临床症状好转;无效:治疗结束时临床症状及体征无变化,肝功能指标改善不明显或恶化。

**1.5 不良反应** 治疗期间观察不良反应,如发热、皮疹、血压升高、血钠潴留、低钾血症等情况。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS13.0 软件包进行数据处

理,结果以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间计数资料采用 $\chi^2$ 检验,组间计量资料采用配对 *t* 检验。

**2 结果**

**2.1 两组患者临床症状、体征、生化指标的疗效比较** 治疗组显效 9 例(30.0%),有效 15 例(50.0%),无效 6 例(20.0%),总有效率 80.0%;对照组显效 6 例(20.0%),有效 10 例(33.3%),无效 14 例(46.7%),总有效率 53.3%。两组总有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.80, P<0.05$ )。

**2.2 两组患者治疗前后生化学指标的比较** 见表 1。

**2.3 不良反应** 治疗组与对照组治疗期间均未发生明显不良反应。

**3 讨论**

PBC 是一种慢性肝内胆胆汁淤积性疾病,主要累及中年女性,男性病例仅占 10%,病理上表现为肝内胆管进行性破坏,伴汇管区炎症和纤维化,最终发生肝硬化、肝功能衰竭。该病的病因未明,可能与免疫异常有关。最常见的症状为乏力和皮肤瘙痒,早期患者可无明显症状。可合并其他自身免疫性疾病,包括甲状腺功能减退及干燥综合征等。90%~95% 患者血清抗线粒体抗体阳性,对诊断该病具有特异性<sup>[2]</sup>。熊去氧胆酸治疗可以改善 PBC 患者的生化指标,长期治疗可以延缓疾病的进展,并可能减少肝硬化的发生,提高患者的生存率,延缓或减少对肝移植的需求,是目前唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 PBC 的药物。2000 年美国肝病学会诊疗指南也推荐应用熊去氧胆酸治疗 PBC<sup>[1]</sup>。但 PBC 的疾病进展和预后存在很大

表 1 两组患者治疗前后生化学指标比较

组别与时间	例数	(U·L <sup>-1</sup> )			
		ALT	AST	$\gamma$ -GT	ALP
治疗组	30				
治疗前		128.27 $\pm$ 59.48	116.58 $\pm$ 99.47	478.56 $\pm$ 137.85	328.14 $\pm$ 126.32
治疗后		59.26 $\pm$ 19.31 <sup>*1*2</sup>	53.14 $\pm$ 16.28 <sup>*1*2</sup>	209.37 $\pm$ 40.39 <sup>*1*2</sup>	213.81 $\pm$ 39.63 <sup>*1*2</sup>
对照组	30				
治疗前		112.34 $\pm$ 76.23	121.65 $\pm$ 102.69	426.25 $\pm$ 145.68	339.12 $\pm$ 153.26
治疗后		71.56 $\pm$ 15.69 <sup>*1</sup>	71.26 $\pm$ 21.97 <sup>*1</sup>	231.23 $\pm$ 40.23 <sup>*1</sup>	241.30 $\pm$ 41.65 <sup>*1</sup>

  

组别与时间	例数	(μmol·L <sup>-1</sup> )			
		ALB/ (g·L <sup>-1</sup> )	T-BiL	D-BiL	TBA
治疗组	30				
治疗前		35.21 $\pm$ 4.89	95.34 $\pm$ 41.54	63.18 $\pm$ 20.69	78.46 $\pm$ 26.56
治疗后		41.36 $\pm$ 3.98 <sup>*1</sup>	41.86 $\pm$ 15.36 <sup>*1*2</sup>	23.68 $\pm$ 9.36 <sup>*1*2</sup>	36.89 $\pm$ 11.63 <sup>*1</sup>
对照组	30				
治疗前		36.15 $\pm$ 5.63	96.38 $\pm$ 33.19	68.34 $\pm$ 22.39	85.23 $\pm$ 24.69
治疗后		38.96 $\pm$ 4.09 <sup>*1</sup>	49.97 $\pm$ 17.96 <sup>*1</sup>	29.82 $\pm$ 12.26 <sup>*1</sup>	43.36 $\pm$ 9.89 <sup>*1</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*1</sup>*P*<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>\*2</sup>*P*<0.05

的个体差异,约 2/3 的患者对熊去氧胆酸治疗不完全应答。有研究对熊去氧胆酸疗效不佳的 PBC 患者给予加倍剂量的熊去氧胆酸治疗<sup>[3]</sup>,虽然患者的耐受性良好,但 T-BiL、Mayo 积分等并无改善,肝功能试验不能复常。联合糖皮质激素治疗可能对疗效有所提高,但患者的骨质疏松明显加重。异甘草酸镁是新一代甘草酸制剂,是甘草酸的 18- $\alpha$  异构体,含量达 98% 以上,因其药物纯度高,可避免由非活性异构体引起的不良反应,比以往的甘草酸制剂有更好的疗效和安全性<sup>[4-5]</sup>。肝脏是异甘草酸镁的特异性靶器官<sup>[6]</sup>,异甘草酸镁通过作用于激素受体影响离子通道,激活或抑制酶的活性,调节物质代谢,调节胆碱能神经的兴奋性,具有肾上腺皮质激素样作用,有明显的抗炎、减轻免疫病理反应作用,具有较强的保护肝细胞、降低 ALT、AST 及血清胆红素水平的作用<sup>[7]</sup>。近年的研究显示,它还具有保护残存肝细胞,并促进肝细胞再生,明显的抗纤维化、抗氧化和抗细胞凋亡的功效<sup>[8]</sup>。本研究显示:治疗组与对照组相比,治疗后生化学指标改善明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且无明显不良反应。因此,异甘草酸镁联合熊去氧胆酸治疗原发胆汁性肝硬化可提高疗效,不良反应不明显,患者易于接受,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] HEATHCOTE E J. Management of primary biliary cirrhosis. the American association for the study of liver diseases practice guidelines [J]. Hepatology, 2000, 31 (4): 1005-1013.
  - [2] KAPLAN M M, GERSHWIN M E. Primary biliary cirrhosis [N]. Engl J Med, 2005, 353 (12): 1261-1273.
  - [3] ANGULO P, JORGENSEN R A, LINDOR K D. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: is a double dosage worthwhile? [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96 (11): 3152-3157.
  - [4] 沈金芳, 逢晓云, 孙黎, 等. 异甘草酸镁注射液人体药理学研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40 (10): 769-771.
  - [5] 杨瑞芹. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝病 68 例[J]. 医药导报, 2011, 30 (5): 618-619.
  - [5] 施光锋. 异甘草酸镁的药理与临床研究进展[J]. 中国医学论坛, 2005, 7 (14): 35.
  - [6] 王慧芬, 苏海滨, 刘鸿凌, 等. 甘草酸二铵治疗各类肝病 629 例临床观察[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22 (2): 113-115.
  - [7] 郭晖, 黄爱龙, 姚云清, 等. 异甘草酸二铵抗内毒素体外致肝细胞凋亡的影响[J]. 中华肝病杂志, 2004, 12 (5): 159.
- DOI 10.3870/yydb.2012.04.009

# 4 种核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析

劳国琴<sup>1</sup>, 王佳良<sup>1</sup>, 吴勇<sup>2</sup>

(浙江省绍兴市第六人民医院 1. 药剂科; 2. 消化内科, 312000)

**摘要** 目的 对拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)和替比夫定(LdT)等 4 种药物治疗慢性乙型肝炎进行成本-效果分析, 找出最佳方案。方法 慢性乙型肝炎患者 280 例, 分成 4 组。LAM 组 79 例, 给予拉米夫定 100 mg, po, qd; ADV 组 63 例, 给予阿德福韦酯 10 mg, po, qd; ETV 组 83 例, 给予恩替卡韦 0.5 mg, po, qd; LdT 组 55 例, 给予替比夫定 600 mg, po, qd。4 组均连续用药 48 周。运用药物经济学成本-效果分析法对 4 种核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的治疗方案进行回顾性分析评价。结果 治疗 48 周后, 4 种方案的总有效率分别为 49.37%, 36.51%, 80.72%, 67.27%。成本-效果值分别为 103.98, 185.51, 159.37, 118.66,  $\Delta C/\Delta E$  分别为 -127.47, 246.58, 159.15。结论 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎成本-效果最佳。

**关键词** 拉米夫定; 阿德福韦酯; 恩替卡韦; 替比夫定; 肝炎, 乙型, 慢性; 成本-效果分析

中图分类号 R978.7; R512.62

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)04-0435-03

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的治疗既是一个临床难题, 也是一个社会经济问题。在我国, 乙型肝炎发病率高, 流行范围广。由于 HBV 持续

存在, 使病情反复不愈, 进行性恶化, 甚至演变成肝硬化或肝癌而死亡<sup>[1]</sup>。因此患者所需的持续治疗费用巨大。本病治疗应采取以抗病毒为主的综合方法<sup>[2]</sup>。抗病毒药包括干扰素、核苷类似物, 需要长时间用药且费用高。为此, 笔者就本院现行的 4 种核苷类似物治疗慢性乙型肝炎进行成本-效果分析, 以期临床治疗的选择和患者费用的合理开支提供参考。

收稿日期 2011-05-19 修回日期 2011-07-31

作者简介 劳国琴 (1975-), 女, 浙江绍兴人, 副主任药师, 学士, 研究方向: 医院药学。电话: 0575-88339910, E-mail: Lao1975@sohu.com。