

华蟾素联合阿德福韦治疗慢性乙型肝炎 18 例

★ 虞玲华 陆其明 (浙江省嘉兴市第一医院消化科 嘉兴 314000)

摘要:目的:观察华蟾素联合阿德福韦治疗慢性乙型肝炎 48 周的疗效。方法:40 例患者随机分为治疗组与对照组。治疗组给予阿德福韦 10 mg/d,每日 1 次口服,华蟾素片 3 片,每日 3 次,口服;对照组给予阿德福韦 10 mg/d,每日 1 次,口服。结果:治疗 24、48 周时 HBV-DNA 水平及转阴率,血清 ALT 复常率与对照组比较均有明显的差异。结论:华蟾素联合阿德福韦能快速有效的抑制乙肝病毒复制,安全性好。

关键词:慢性乙型肝炎;华蟾素;阿德福韦

中图分类号:R 575.1 **文献标识码:**B

中药制剂华蟾素,能提高机体免疫力,直接杀伤或抑制肿瘤细胞,同时能抑制乙肝病毒的复制等作用,已在临床上应用;对于慢性乙型病毒性肝炎,目前公认的是早期、合适的抗病毒治疗能延长乙肝患者的生命、提高其生活质量、阻止肝癌、肝硬化的发生。阿德福韦酯片有强效的病毒抑制作用,使得最大限度地实现抗病毒目标成为可能。但华蟾素与阿德福韦的联合临床报道罕见。现将我院应用华蟾素联合阿德福韦治疗慢性乙型肝炎患者的资料报告如下。

1 资料与方法

停聚,气血交阻,水气淤积腹中,气、血、水互相搏结,则气血阴精亏虚,机体失养,阴损及阳,从而导致肝、脾、肾三脏损害,属本虚标实、虚实夹杂之证。我们据此为立法原则,治疗以攻补兼施,扶正祛邪,以健脾益气,祛瘀通络为主,兼以清热解毒。肝宁方中黄芪、白术、白芍、当归健脾益气、兼以养血;鳖甲、泽兰、葫芦茶、猛老虎活血化瘀通络,兼以利水。方中葫芦茶为广西壮药,具有消滞利水的作用,猛老虎为广西瑶药,具有散瘀消肿作用,均是广西民间医师治疗急慢性肝炎、肝硬化的常用药。

肝硬化腹水的形成有多方面的原因,其中肝硬化门脉高压是主要原因之一。由于门脉高压导致内脏和外周小动脉扩张,使动脉循环不足,动脉受体感化到以后刺激交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),并使抗利尿激素(ADH)分泌增多,造成肾小管收缩和钠水潴留,进而形成腹水。我们前期动物实验及临床研究表明,肝宁方具有抑制肝硬化门脉高压作用^[4~6]。本临床观察表

1.1 临床资料 选择 2006 年 12 月~2007 年 12 月住院及门诊慢性乙型肝炎 40 例。将其随机分为 2 组:华蟾素联合阿德福韦治疗组 18 例及阿德福韦对照组 22 例。治疗组男 10 例,女 8 例;年龄 18~60 岁,平均 39.3 ± 3.34 岁。对照组男 12 例,女 10 例,年龄 20~60 岁,平均 38.6 ± 3.76 岁。两组年龄、性别治疗前的转氨酶(ALT)、HBV-DNA 等均无差异。

1.2 入选病例标准 全部病例均符合 2000 年中华医学会西安会议所修订的病毒性肝炎诊断标准^[1]。治疗前未使用过抗病毒药物和免疫调节剂治疗;筛选前 6 个月内 ALT 水平有一次在 80~400 U/ml,

明:肝宁方治疗肝硬化腹水能起到扶正化瘀、行气利水的作用,比单纯用西药治疗效果良好,能有效改善患者临床症状、体征、肝功能,促进腹水的消退。其疗效与其抑制肝硬化门脉高压作用有密切关系。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [2] 徐大毅. 腹水治疗的现状与进展[J]. 中国中西医结合第十九次全国消化病学术会议暨国家级中西医结合消化疾病新进展学习班论文汇编, 2007.
- [3] 叶任高. 内科学[M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2004. 446-447.
- [4] 邓鑫, 梁健, 李益忠, 等. 肝宁方对肝硬化大鼠氧化损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(2): 102-104.
- [5] 邓鑫, 梁健, 李益忠, 等. 肝宁方对肝硬化门脉高压的抑制作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(10): 180-181.
- [6] 邓鑫, 梁健, 周薇, 等. 肝宁方治疗肝硬化门脉高压 35 例临床观察[J]. 中医杂志, 2008, 49(3): 234-236.

(收稿日期:2008-07-09)

HBV-DNA $>1.0 \times 10^5$ copies/ml, HBeAg(+). 排除标准:重叠其他病毒性肝炎及其他病毒感染,以及继发性肝损害,妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 治疗组用阿德福韦酯片 10 mg/d, 每日 1 次,口服;另加华蟾素片(安徽金蟾生化股份公司产品)3 片,每日 3 次,口服;对照组阿德福韦 10 mg/d,每日 1 次,口服。

1.4 观察指标 两组均在用药前、治疗 24 周、48 周统一留血清检测 HBV-DNA 定量、HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率。采用罗氏公司全自动荧光定量 PCR 分析仪检测 HBV-DNA(试剂由上海申有有限公司提供)。ALT 复常率采用日立 7600 全自动生化分析仪。

1.5 统计学方法 采用 SPSS14.0 统计软件进行分析。2 个样本均数用 t 检验,2 样本率用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组 HBV-DNA 定量变化 见表 1。两组 HBV-DNA 转阴率($<1.0 \times 10^3$ copies/ml)见表 2;两组血清 ALT 复常率见表 3。

表 1 两组 HBV-DNA 定量比较($\bar{x} \pm s$ log10copies/ml)

组别	n	治疗前	治疗后 24 周	治疗后 48 周
治疗组	18	7.96 $\pm$ 1.23	3.76 $\pm$ 1.07	3.33 $\pm$ 0.85
对照组	22	7.42 $\pm$ 1.40	4.40 $\pm$ 1.42	3.99 $\pm$ 0.96
P			<0.01	<0.01

表 2 两组 HBV-DNA 转阴率(低于检测下限率)

组别	n	治疗后 24 周	治疗后 48 周
治疗组	18	33.3%	83.3%
对照组	22	22.7%	63.6%
P		<0.01	<0.01

表 3 两组血清 ALT 复常率比较

组别	n	治疗后 24 周	治疗后 48 周
治疗组	18	72.2%	83.3%
对照组	22	59.1%	72.7%
P		<0.01	<0.01

结果显示:华蟾素联合阿德福韦治疗组治疗 24 周、48 周后 HBV-DNA 定量下降,HBV-DNA 转阴率、血清 ALT 复常率与对照组比较均有显著性差异。

2.2 安全型评价 治疗期间未发生研究药物的不良反应与实验异常。

3 讨论

我国有慢性乙型病毒性肝炎患者约 3 000 万,预测 15%~40% 最终发展成肝硬化、肝癌。研究表明抗病毒治疗可以延缓疾病发展已成为共识^[2]。

华蟾素片是以中华大蟾蜍的阴干全皮为主要原料,使我国传统药材范畴。治疗慢性乙型肝炎有效,其机制可能为增强人体抵抗力,抑制 HBV 的复制。

蟾酥是我国传统中药材,据中医学文献记载其性味辛、凉、有毒,具有清热解毒、活血化瘀、软坚散结之功效,且能提高细胞性和体液性等非特异性免疫功能,抑制肿瘤细胞 DNA、RNA 的合成^[3]。由于华蟾素有一定抗乙肝病毒作用并能抑制乙肝病毒的复制,促进 HBeAg 转阴,有着防止乙肝慢性变和癌变的功能。中医学早有记载,蟾蜍能补虚。现代实验研究也表明:华蟾素能提高 T 淋巴细胞和 IgG、IgA 的含量,因此能提高机体免疫力和升高白细胞。华蟾素片为蟾酥加工后提炼之药物,具有解毒,消肿,止痛,提高免疫力的作用。

阿德福韦酯为腺嘌呤磷酸酯类化合物,是一种新型的核苷类抗乙型肝炎病毒药物,其临床抗病毒研究表明阿德福韦酯在体内核体外对乙肝病毒、拉米夫丁及其他抗乙肝病毒药物出现耐受变异株的乙肝病毒均有很强抗病毒活性^[4]。阿德福韦酯是阿德福韦的前体,口服后能迅速水解为阿德福韦,能抑制 HBV-DNA 多聚酶活性及 cccDNA 复制,终止病毒 DNA 链的延长,从而抑制病毒的复制。

本研究发现:华蟾素与新一代核苷类似物阿德福韦合用有以下的特点:(1)华蟾素联合阿德福韦抗病毒治疗与阿德福韦对照组比较,治疗后 24、48 周在 HBV-DNA 定量、HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率上与对照组有明显的差异。表明两药合用更能起到抑制乙肝病毒促进肝细胞修复的作用。(2)治疗组与对照组均未发现耐药现象。(3)两药口服方便,因此治疗过程中患者依从性好,未发现不良反应。阿德福韦作为新一代的抗病毒治疗药物与华蟾素的合用样本量还不是很大,时间也不是很长,因此需要进一步临床跟踪观察及扩大样本量,尤其是进一步跟踪到更长时间 2 组是否有差异?华蟾素剂量的加大是否会提高患者的疗效?合用后未来阿德福韦耐药的发生是否会减少?有待于我们进一步的临床观察。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19:56-62.
- [2] Chen CJ, Yang H I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA, 2006, 295: 65-73.
- [3] 危晓莉, 张晓莺, 汤伟. 华蟾素对正常人外周血来源树突状细胞的影响[J]. 南通大学学报(医学版), 2007, 27(2): 98-100.
- [4] Karayiannis P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment[J]. Antimicrob Chemother, 2003, 51(4): 761-767.

(收稿日期:2008-07-09)