

阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化 76 例

★ 田贤江 王文香 吴敦煌 陈黎红 刘建辉 (浙江省杭州市萧山第一人民医院感染科 杭州 311200)

摘要:目的:观察阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎和代偿期肝硬化患者抗肝纤维化的临床疗效。方法:120 例慢性乙型肝炎患者随机分为阿德福韦酯片与复方鳖甲软肝片联合治疗组及阿德福韦酯片组,每月查肝功等生化指标,每 3 个月检测 HBV-M、HBV-DNA,分别于治疗前和治疗 12 个月后放射免疫法各检测一次血清肝纤维化指标(LN,HA,IV-C,PC-III)。结果:12 个月后联合治疗组及阿德福韦酯片组肝功能均明显恢复,两组比较无显著差异;两组 HBeAg 阴转率、HbeAg/HBeAb 血清转换率、HBV-DNA 阴转均无显著差异(P 均 >0.05),联合治疗组纤维化程度改善更明显($P < 0.05$)。结论:阿德福韦酯片与复方鳖甲软肝片联合治疗组在抗纤维化程度方面优于单用阿德福韦酯片组。

关键词:肝纤维化;阿德福韦酯;复方鳖甲软肝片

中图分类号:R 575.259 **文献标识码:**B

阿德福韦酯片是安全有效的新一代核苷类抗病毒药物,其细胞内活性代谢产物 PMEAPP 是强力病毒抑制剂。我院自 2005 年 5 月~2007 年 5 月应用阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎后肝硬化 76 例,并与单用阿德福韦酯治疗的 44 例作比较,疗效满意,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2005 年 5 月~2007 年 5 月在我院住院或门诊治疗的乙型肝炎后肝纤维化患者 120 例,随机分为治疗组 76 例,对照组 44 例。治疗组 76 例中,男 58 例,女 18 例;年龄 29~75 岁,平均 48.5 岁;病程 2~35 年,平均 14.8 年。对照组 44 例中,男 35 例,女 9 例;年龄 30~68 岁,平均 45.3 岁;病程 3~33 年,平均 13.9 年。诊断符合 2000 年 9 月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[1]。入选患者均 HBV-M:HBsAg(+),HBeAg(+),HBeAb(+),HBV-DNA(+),ALT 水平高于正常值上限,近半年内未应用过干扰素等抗病毒药物,未合并 HAV、HCV、HDV、HEV、HIV 感染,无自身免疫性疾病及其他严重全身性疾病,所选患者 HBV-DNA 均阳性,未合并其他肝炎病毒,排除自身免疫性疾病,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。两组在性别、年龄、病程等方面具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组中应用阿德福韦酯(葛兰素史克公司生产)10 mg/天,口服,同时使用复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞制药有限责任公司生产)3 次/天,4 片/次;对照组服用阿德福韦酯 10 mg/天,两组均以 12 个月为基本疗程,其后根据患者依从性给予继续治疗或停药观察。治疗前及治疗中每 3 个月检测 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 等 HBvM(ELISA 法)及 HBV-DNA(荧光定量 PCR 法),每月查肝功能,并适当监测血常规及肾功能等,注意观察用药后的不良反应。

1.3 观察指标及检测方法 包括乏力、上腹部不适或疼痛,肝、脾肿大,每月检测 1 次肝功能(TBIL,ALT,AST,A/G),分别于治疗前和治疗 12 个月后放射免疫法各检测 1 次血清肝纤维化指标(LN,HA,IV-C,PC-III)。

1.4 统计学处理 采用 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

(1)两组治疗前 TBIL,ALT,AST,A/G 比较无明显差异($P > 0.05$),治疗 12 个月后两组生化指标均明显改善,但两组比较无显著差异($P > 0.05$)。(2)两组 HBeAg 阴转率、HbeAg/HBeAb 血清转换率、HBV-DNA 阴转率均无显著差异($P > 0.05$)。(3)两组均未见明显毒副作用。(4)两组纤维化程度均改善,以治疗组为著(P 均 < 0.05),见表 1。

表 1 治疗前后血清肝纤维化指标的变化($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	n	检测时间	LN	HA	IV-C	PC-III
治疗组	76	治疗前	198.39 $\pm$ 68.46	205.31 $\pm$ 57.25	155.63 $\pm$ 54.19	151.35 $\pm$ 36.85
		治疗 12 月后	100.19 $\pm$ 31.25	138.68 $\pm$ 49.28	100.52 $\pm$ 33.85	102.38 $\pm$ 31.96
对照组	44	治疗前	196.98 $\pm$ 70.19	206.55 $\pm$ 56.36	156.31 $\pm$ 55.11	150.12 $\pm$ 33.29
		治疗 12 月后	116.53 $\pm$ 32.98	175.69 $\pm$ 66.59	130.56 $\pm$ 41.99	118.33 $\pm$ 31.87

注:与同组治疗前比较, $P < 0.05$,两组治疗后组间比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

由于乙型肝炎病毒复制和不断的免疫攻击,肝细胞不断遭到破坏并发生纤维化,使部分乙肝病人可发展成肝硬化,甚至发展为原发性肝癌。肝纤维化是肝硬化的病理基础,而且是可逆的病变,故治疗肝纤维化具有重要的临床意义。慢性乙型肝炎的治疗目标是持续抑制或终止肝炎病毒的复制,减少肝细胞损伤,阻止肝炎演变为肝硬化和肝癌^[2]。近年来对慢性乙型肝炎多采用抗病毒、免疫调节、抗肝纤维化等综合疗法,因阿德福韦酯片耐药变异出现晚,发生几率低,耐药变异株药物敏感性降低不明显,对 HBV 野生株及拉米夫定耐药突变株都具有显著抑制作用,10 mg/天长期使用耐受性好等优点,逐渐成为抗病毒治疗的优势一线药物。肝纤维化是贯穿慢性肝炎各临床阶段的基本病理过程,复方鳖甲软肝片的主要成分是鳖甲、三七、赤芍、冬虫夏草、紫河车、连翘、当归、党参、黄芪等,方中鳖甲、红花活血化瘀、软坚散结。药理学证实,^[3]活血化瘀药能改善肝脏的血液循环,改善肝细胞代谢,稳定细胞膜,防止肝细胞损伤和促进肝细胞恢复,起到防治肝纤维化的作用。鳖甲抑制结缔组织增生,提高胶原酶的活性,增加胶原的降解同时提高血浆蛋白,增强机体免疫力。栀子、郁金清肝泄热,以达利胆退黄、保肝降酶之目的。黄芪、人参、灵芝益气扶正,提高机体免疫力,调整血浆白球蛋白比例,增强网状细胞吞噬功能,促进胶原组织的降解。虫草菌丝已被证实有抗肝纤维化的作用临床表明^[4],复方鳖甲软肝片对早期肝硬化具有确切的疗效和应用价值,实验亦^[5]证实复方鳖甲软肝片对四氯化碳引起的急性肝损伤有保护作用。

我们将阿德福韦酯片和复方鳖甲软肝片二者联合治疗慢性乙型肝炎获得了较好的治疗效果,治疗 12 个月后,联合治疗组血清肝纤维化指标血清肝纤维化指标(LN,HA,IV-C,PC-III)统计学有显著性差异($P < 0.05$),说明联用复方鳖甲软肝片可降低血清肝纤维化指标,对改善患者的肝纤维化有重要的临床意义。阿德福韦酯在体内的代谢产物阿德福韦可以诱导内生性的 IFN- α 从而增加 NK 细胞的活力并刺激机体的免疫反应,复方鳖甲软肝片具有软坚

散结、化瘀解毒、健脾益气、养血柔肝、填精补髓作用,建扶正祛邪之功,二药合用取得了较好的抗病毒疗效,可弥补阿德福韦酯抗病毒起效慢效价不高的不足。目前认为复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制主要包括三条途径^[6]:(1)复方鳖甲软肝片能够通过减少肝内组织 TIMPs 的表达,进而增强 MMPs 的生物活性,并从基因转录水平上诱导多种 MMPs 的生成,达到降解过度沉积的 ECM、软化肝脏的目的;(2)复方鳖甲软肝片具有明显抑制 HSC 活化、增殖的功能,复方鳖甲软肝片能够抑制 HSC 的活化和增殖,因此有阻止慢性肝病肝纤维化的发生和进展之作用;(3)复方鳖甲软肝片具有抑制与肝纤维化有关的细胞因子 TGF- β 等的的作用,后者是 ECM 生成细胞的主要调节因子,能够影响肝星状细胞的活化、增殖及 ECM 的过生成。实验研究证实,LN,HA,IV-C,PC-III 水平可动态观察慢性肝病、肝硬化的病情变化及作为慢性肝病、肝硬化中西药治疗后疗效观察的指标^[7]。我们治疗前后两组血清肝纤维化指标的观察,发现两组治疗前后 LN,HA,IV-C,PC-III 差异均有显著性意义,治疗后两组间 LN,HA,IV-C,PC-III 有非常显著性意义。结果表明阿德福韦酯片联合复方鳖甲软肝片治疗能明显降低血清肝纤维化指标,显示其肯定的提高抗肝纤维化效果,且临床使用未见明显毒副作用,是目前治疗慢性乙型肝炎和代偿期肝硬化患者抗肝纤维化较理想的联合用药组合。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会病毒性肝炎的诊断标准[S]. 中西医结合肝病杂志,2001,11(1):56.
- [2] 姚光燧. 展望慢性病毒性肝炎的治疗[J]. 肝脏,2002,7(1):62-65.
- [3] 于世胤,贾长恩,杨美娟,等. 活血化瘀药抗大鼠肝纤维化的形态学和组织化学定量研究[J]. 中西医结合肝病杂志,1996,6(2):21-23.
- [4] 张荣华,周子成,洪多伦,等. 虫草菌丝抗肝纤维化的研究[J]. 中西医结合肝病杂志,1999,9(6):23-25.
- [5] 任周新. 鳖甲煎丸对大鼠四氯化碳肝损伤治疗作用的实验研究[J]. 河南中医药学刊,1995,10(2):17-18.
- [6] 赵景民,周光德,李文淑,等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究[J]. 解放军医学杂志,2004,29(7):560-562.
- [7] 李兵顺,王继,刘金星,等. 联合检测血清 PC-III、HA、LN 对肝纤维化的诊断价值[J]. 中华传染病杂志,1998,(2):85-87.

(收稿日期:2008-10-12)