

自拟扶正解毒汤联合拉米夫定治慢性乙型肝炎过程中 YMDD 变异 45 例

★ 黄敏华 陈建平 徐夷 黄卓凌 (浙江省武义县中医院 武义 321200)

摘要:目的:观察中药自拟扶正解毒汤对拉米夫定治疗慢性乙型肝炎过程中 YMDD 变异的影响。方法:治疗组以自拟扶正解毒汤联用拉米夫定口服,对照组单用拉米夫定口服,观察两组患者的肝功能、乙型肝炎病毒标志物、HBV-DNA 定量及 YMDD 变异,并进行比较。结果:与对照组比较,治疗组 YMDD 变异少($P < 0.05$)、HBV-DNA 转阴率高($P < 0.05$),HBeAg 转阴率高($P < 0.05$)、丙氨酸氨基转移酶和 HBV-DNA 定量下降明显($P < 0.01$),两组具有显著性差异。结论:自拟扶正解毒汤可减少拉米夫定治疗慢性乙型肝炎过程中的 YMDD 变异。

关键词:自拟扶正解毒汤;拉米夫定;慢性乙型肝炎;YMDD 变异

中图分类号:R 512.6⁺2 **文献标识码:**B

抗病毒治疗是改善慢性乙型肝炎患者预后的重要措施。拉米夫定服用方便,安全性较好,能迅速有效抑制乙型肝炎病毒(HBV-DNA)复制,广泛应用于慢性乙型肝炎的治疗。但长期使用拉米夫定会引起耐药株出现,部分病例在发生 HBV-P 基因 YMDD 变异后会出现病情加重,少数甚至可能发生肝功能失代偿,从而限制了该药的长期应用。我们运用中药自拟扶正解毒汤联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎,观察患者 YMDD 变异的情况,总结报告如下:

1 临床资料

收集我院门诊 2004~2007 年共 90 例慢性乙型肝炎患者,男 54 例,女 36 例,年龄 18~62 岁,诊断符合 2000 年病毒性肝炎诊断标准^[1]。病例符合以下条件:乙型肝炎表面抗原阳性;乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性;HBV-DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml; $2 \times$ 正常值上限 ULN \leq 丙氨酸氨基转移酶(ALT) $\leq 10 \times$ ULN;YMDD 变异株阴性;总胆红素 $< 85.5 \mu\text{mol/L}$;无其它肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒重叠感染;

力螺钉固定下胫腓关节,螺钉在胫骨下关节面上 2~3 mm 植入,与关节面平行。对于胫骨骨折块以克氏针或螺钉固定。骨折、关节面复位满意后,结合外固定支架固定,骨折端得于稳定。

该手术方法有如下特点:(1)切口小,软组织剥离少,血供影响小,有利于创面及骨折愈合,减少了伤口感染、骨不连、皮肤坏死等并发症;(2)胫骨远端骨折皮质骨粉碎严重,松质骨不同程度的压缩,行克氏针或螺钉的有限内固定结合外固定支架固定,使骨折得到了良好稳固的固定;(3)对于开放性 pilon 骨折,外固定支架复位固定有利于术后创面的治

疗和护理;(4)外固定支架虽然超关节固定,在保证骨折复位及植骨后牢固的支撑固定情况下,早期仍可行足跖趾等关节功能锻炼,且外固定支架在固定 5~8 周左右拆除,也很好解决了骨折愈合与关节功能恢复的矛盾,两者均得到较理想的恢复。

2 治疗方法

治疗组以中药自拟扶正解毒汤口服,每日 1 剂,连服 6 个月。基本方:黄芪 30 g,党参 15 g,白术 12 g,茯苓 15 g,虎杖 10 g,白花蛇舌草 30 g,六月雪 30 g,半枝莲 15 g,茜草 10 g,菟丝子 12 g,白芍 10 g。随症加减:胆红素增高者,加茵陈、山栀、金钱草、生大黄;胁痛者加郁金、柴胡、延胡索;便溏者加薏苡仁、苍术、淮山药;纳差者加焦三仙;腹胀加厚朴、枳壳;肝脾肿大者加鳖甲、丹参、桃仁;失眠者加夜交藤、酸枣仁。治疗组和对照组均服用拉米夫定片剂(葛兰素史克中国投资有限公司生产,100 mg/片)每次 100 mg,1 次/天,早晨空腹口服,疗程 12 个月。

因此,外固定支架结合有限内固定较好地解决了严重 pilon 骨折复位固定困难,在骨折愈合、伤口感染及关节功能恢复方面,均取得满意疗效,是一种较理想的治疗方法。

(收稿日期:2008-11-16 责任编辑:曹征)

所有观察病例不加用降酶、退黄及其它抗病毒或免疫调节药物。

3 观察指标

(1) 临床症状和体征(如纳差、腹胀、乏力、黄疸、肝区痛、脾肿大),每 15 天记录 1 次;(2) HBV 标志物:采用 ELISA 法,检测仪器为上海迅达酶免仪,试剂由上海华泰生物工程实业有限公司生产,每 3 个月检测 1 次;(3) HBV-DNA:采用荧光定量聚合酶链反应法(PCR),由杭州市迪安医学检验中心检测,以 $< 10^3$ 拷贝/ml 定为阴性,每 3 个月检测 1 次;(4) HBV-YMDD 变异株:采用 PCR 体外扩增结合杂交探针荧光检测方法,每 3 个月检测 1 次,遇有病情变化随时检测;(5) 肝功能:检测由日本产 OLYMPUS 全自动生化分析仪完成,试剂由温州津玛生物科技有限公司提供,每 3 个月检测 1 次。

4 统计学处理

计数资料采用 X^2 检验,计量资料采用 t 检验。其中 HBV-DNA 定量结果进行对数转换。

5 结果

见表 1、2、3、4。

表 1 两组患者丙氨酸氨基转移酶的比较($\bar{x} \pm s$)/U·L⁻¹

组别	例数	治疗前	12 周	24 周	36 周	56 周
治疗组	45	224.6 ± 102.3	55.7 ± 46.2 [△]	46.3 ± 34.7 [△]	40.5 ± 35.9 [△]	39.4 ± 24.1 [△]
对照组	45	215.4 ± 107.8	82.4 ± 41.1	79.2 ± 52.6	71.7 ± 39.2	75.5 ± 47.4

注:与对照组相比,△ $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者 HBV-DNA 定量的变化情况($\bar{x} \pm x$, log₁₀ 拷贝/ml)

组别	例数	治疗前	12 周	24 周	36 周	56 周
治疗组	45	7.21 ± 1.79	4.67 ± 1.10	4.14 ± 1.38 [△]	3.21 ± 1.67 [△]	2.57 ± 1.53 [△]
对照组	45	7.18 ± 1.84	5.31 ± 1.95	4.76 ± 1.50	3.89 ± 1.42	3.91 ± 1.24

注:与对照组相比,△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗 56 周 HBV-M 变化比较 例(%)

组别	例数	HBeAg 阴转	HBeA6 阳转	HBV-DNA 阴转
治疗组	45	22/45(48.89) [△]	6/45(13.33) [*]	28/45(62.22) [△]
对照组	45	12/45(26.67)	4/45(8.89)	16/45(35.56)

注:与对照组相比,△ $P < 0.05$, * > 0.05 。

表 4 两组患者治疗后 HBV-YMDD 变异的发生情况/例数(%)

组别	例数	12 周	24 周	36 周	56 周
治疗组	45	0(0.00)	0(0.00)	1/45(2.22)	3/45(6.67) [△]
对照组	45	0(0.00)	0(0.00)	3/45(6.67)	11/45(24.44)

注:与对照组比较,△ $P < 0.05$ 。

6 讨论

HBV-YMDD 变异是在自然条件而非药物压力下发生,但发生率较低。长期使用拉米夫定会引起与聚合酶基因变异有关的耐药株出现。在已发现耐药株中 P 基因变异是多位点的,但相对集中 P 基因 YMDD 区,变异以 YVDD 和 YIDD 较多见^[2]。

本次临床观察组在疗程结束时,治疗组病例中出现 3 例变异,均为 YVDD 变异,而对照组 11 例变异中 7 例为 YVDD 变异,2 例为 YIDD 变异,2 例为 YVDD 和 YIDD 混合变异。

中医学认为,慢性乙型肝炎属湿热疫毒内侵,伤及脏腑气血,因邪伏血分,正气亏损而肝气郁结,血瘀不行,痰浊胶结。肝病既久,乘脾犯胃,进而病久及肾。所以我们以自拟扶正解毒汤为基本方联用拉米夫定治疗慢性乙型肝炎,以黄芪、党参、白术、茯苓益气健脾,菟丝子补肾助阳而扶正;以白花蛇舌草、六月雪、虎杖、半枝莲清热解毒,茜草凉血化瘀而祛邪;白芍养血柔肝,随证加减。本次临床研究结果显示,中西医结合治疗组与单用拉米夫定对照组比较,HBV-YMDD 变异少,HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率高,在 HBV-DNA 定量下降和肝功能改善方面具有显著优势。

现代医学研究认为,黄芪、党参、白术、茯苓、菟丝子、白芍有较强的免疫调节作用及显著的抗肝损伤作用,能促进肝细胞再生,可减轻实验动物的肝细胞坏死,并有抗氧化作用^[3]。黄芪、茯苓等能提高巨噬细胞系统吞噬能力及自然杀伤细胞(NK 细胞)、淋巴因子激活杀伤细胞(LAK 细胞)的活性,使 CD₃、CD₄ 明显增高、CD₄/CD₈ 比值升高,调节细胞因子,促进产生白细胞介素-2(L-2)和 L-2 受体(L-2R),促进细胞免疫反应和溶解免疫复合物^[4]。黄芪还有促进机体产生干扰素的作用。白花蛇舌草、虎杖、半枝莲、六月雪均具有抗乙型肝炎病毒作用,而且白花蛇舌草、半枝莲还可调节机体的细胞免疫和体液免疫,茜草具有护肝、抗乙型肝炎病毒、抗氧化作用和免疫调节作用^[5]。中药较强的免疫调节作用、多靶点的抗病毒作用和抗肝损伤等作用,可能产生与拉米夫定的协同作用,使拉米夫定在治疗慢性乙型肝炎过程中减少 YMDD 变异,减少耐药株出现,从而提高疗效。

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. 病毒性肝炎防治方案[S]. 中华肝脏病杂志,2000(8):324-329.
- [2] 田园,杜绍财,张瑞,等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者致 YMDD 变异的研究[J]. 中华肝病杂志,2005(6):455.
- [3] 刘平,刘成,王灵台. 现代中医肝病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:47-278.
- [4] 何婉婉,陈宇鹏,肖会泉,等. 补肾健脾方体外抗乙型肝炎病毒作用的血清药理研究[J]. 广州中医药大学学报,2007(5):400-403.
- [5] 杨运高. 有效养肝降酶抗病毒药物手册[M]. 北京:人民军医出版社,2006:47-278.

(收稿日期:2008-11-25 责任编辑:曹征)