

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.22.016

替比夫定片联合当飞利肝宁胶囊治疗 E 抗原阳性慢性乙型肝炎患者 30 例临床观察

沈建军*

(东南大学附属第二医院, 江苏省南京市鼓楼区钟阜路 1-1 号, 210003)

摘要 目的 观察替比夫定片联合当飞利肝宁胶囊治疗 E 抗原阳性慢性乙型肝炎患者的临床疗效。方法 将 60 例 E 抗原阳性慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组给予替比夫定片, 每次 600 mg, 每日 1 次, 口服; 治疗组在对照组基础上给予当飞利肝宁胶囊, 每次 1.0 g, 每日 3 次, 口服。分别在治疗前及治疗后 12 周、24 周时观察两组患者 HBV DNA 定量、肝功能 [包括总胆红素 (TBiL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)]、肝纤维化指标 [包括血清透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、Ⅲ型前胶原 (PC-Ⅲ)、IV 型胶原 (CL-IV)]、肝脏瞬时弹性的改变。结果 治疗后 12 周及 24 周两组患者 HBV DNA 定量、肝功能、肝脏瞬时弹性及 HA、LN、PC-Ⅲ、CL-IV 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$)。治疗后 24 周与 12 周比较, 两组患者 HBV DNA 定量、肝功能、肝脏瞬时弹性及 HA、LN、PC-Ⅲ、CL-IV 水平亦明显下降 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 12 周及 24 周 HBV DNA 定量和肝功能组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组肝脏瞬时弹性和 HA、LN、PC-Ⅲ、CL-IV 水平治疗后 12 周及 24 周时较对照组明显下降 ($P < 0.05$)。结论 替比夫定片联合当飞利肝宁胶囊治疗 E 抗原阳性慢性乙型肝炎患者, 不仅可以有效改善肝功能指标, 控制 HBV DNA 水平, 同时明显改善肝脏纤维化和肝脏瞬时弹性, 延缓疾病进展。

关键词 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎 E 抗原; 肝纤维化; 替比夫定片; 当飞利肝宁胶囊

慢性乙型肝炎是临床常见慢性传染病, 病程进展中常伴随肝脏炎症纤维化, 与肝硬化及肝癌的发生密切相关。肝纤维化是慢性乙型肝炎演变为肝硬化的必经阶段, 是影响疾病预后的重要环节。如何阻止和逆转肝纤维化是临床亟待解决的问题^[1], 因此, 抗病毒和抗纤维化需要同时治疗才能有效改善患者的病情。笔者选用替比夫定片联合当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》^[2]。

1.2 纳入标准

既往有乙型肝炎病史或乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性超过 6 个月; 乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 及 HBV DNA 阳性; 肝功能持续或反复波动; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

同时或重叠感染甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒; 治疗前 3 个月内使用过干扰素或免疫调节剂; 合并药物中毒、乙醇中毒等因素导致的肝炎及脂肪肝、自身免疫性肝炎等; 合并肝硬化或疑有肝细胞癌者; 妊娠或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

选取 2013 年 7 月至 2013 年 12 月在南京市第二医院中西医结合肝病科门诊就诊的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 60 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 17 例, 女 13 例; 年龄 18 ~ 65 岁, 平均 (37.9 ± 13.2) 岁; 病程 9 ~ 18 年, 平均 (14.0 ± 2.4) 年。对照组中男 15 例, 女 15 例; 年龄 18 ~ 65 岁, 平均 (36.5 ± 11.8) 岁; 病程 8 ~ 19 年, 平均 (13.0 ± 3.5) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予替比夫定片 (商品名: 素比伏,

* 通讯方式: shenwt@163.com, 13605167616

每片 600 mg, 北京诺华制药有限公司生产, 国药准字 H20070028), 每次 600 mg, 每日 1 次, 口服。

治疗组在对照组基础上给予当飞利肝宁胶囊 (每粒 250 mg, 四川美大康药业有限公司生产, 国药准字 Z51020085), 每次 1.0 g, 每日 3 次, 口服。

两组治疗时间均为 24 周, 未加用其他药物。

2.2 观察指标及方法

观察两组患者在治疗前及治疗后 12 周、24 周时肝功能 [包括总胆红素 (TBiL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)], 采用全自动生化分析仪 (日本 HITACHI 公司, 7600) 检测; HBV DNA 定量采用 real-time PCR 法检测 (试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司, 批号 20111109); 肝纤维化相关指标 [包括血清透明质酸 (HA)、层粘蛋白 (LN)、Ⅲ型前胶原 (PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原 (CL-Ⅳ)], 采用放射免疫法检测; 肝脏瞬时弹性检测采用 FibroScan 检测仪 (法国 ECHOSSENS SA 公司, F 1049) 测定。治疗前后检查两组患者血、尿、便常规及肾功能, 并观察不良反应。

2.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件处理, 符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 HBV DNA 定量及肝功能比较

表 1 示, 治疗前两组患者 HBV DNA 定量和肝功能比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 12 周及 24 周两组患者 HBV DNA 定量和 TBiL、ALT、AST 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$)。治疗后 24 周与 12 周比较两组患者 HBV DNA 定量和 TBiL、ALT、AST 水平亦有明显下降 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 12 周及 24 周 HBV DNA 定量和肝功能组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后肝脏瞬时弹性及肝纤维化指标比较

表 2 示, 治疗前两组患者的肝脏瞬时弹性和 HA、LN、PC-Ⅲ、CL-Ⅳ 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 12 周及 24 周两组患者的肝脏瞬时弹性和肝纤维化各指标均较治疗前下降 ($P < 0.05$); 治疗后 24 周与 12 周比较, 两组患者肝脏瞬时弹性和 HA、LN、PC-Ⅲ、CL-Ⅳ 水平亦明显下降 ($P < 0.05$)。治疗组各指标治疗后 12 周及 24 周时较对照组同时间明显下降 ($P < 0.05$)。

3.3 安全性观察

两组患者治疗期间血、尿、便常规以及肾功能均未见异常, 均未出现严重的药物不良反应。

表 1 两组 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者治疗前后不同时间 HBV DNA 定量和肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HBV DNA ($\log_{10}$ copies/ml)	TBiL (μ mol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
治疗组	治疗前	30	8.5 ± 2.5	68.3 ± 20.5	132.1 ± 89.2	149.9 ± 45.6
	治疗后 12 周	30	4.8 ± 1.1*	44.8 ± 11.9*	89.9 ± 14.7*	92.8 ± 15.6*
	治疗后 24 周	30	2.0 ± 1.2* Δ	19.5 ± 11.0* Δ	59.4 ± 19.9* Δ	40.2 ± 18.3* Δ
对照组	治疗前	30	8.2 ± 2.3	62.9 ± 21.8	133.4 ± 87.8	160.7 ± 45.3
	治疗后 12 周	30	4.4 ± 1.2*	48.7 ± 15.6*	92.6 ± 17.5*	87.6 ± 13.8*
	治疗后 24 周	30	2.1 ± 1.3* Δ	20.6 ± 9.7* Δ	62.9 ± 18.4* Δ	43.1 ± 13.9* Δ

注: TBiL, 总胆红素; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗后 12 周比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者治疗前后不同时间肝脏瞬时弹性和肝纤维化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	肝脏瞬时弹性 (kPa)	HA (ng/ml)	LN (ng/ml)	PC-Ⅲ (ng/ml)	CL-Ⅳ (ng/ml)
治疗组	治疗前	30	37.8 ± 22.5	286.3 ± 120.5	163.46 ± 84.5	265.7 ± 98.2	123.8 ± 102.5
	治疗后 12 周	30	21.3 ± 13.1* $\blacktriangle$	176.5 ± 97.2* $\blacktriangle$	117.8 ± 65.9* $\blacktriangle$	181.2 ± 67.4* $\blacktriangle$	101.2 ± 78.3* $\blacktriangle$
	治疗后 24 周	30	12.7 ± 11.2* Δ $\blacktriangle$	89.4 ± 56.7* Δ $\blacktriangle$	68.7 ± 45.9* Δ $\blacktriangle$	98.7 ± 45.8* Δ $\blacktriangle$	78.4 ± 45.3* Δ $\blacktriangle$
对照组	治疗前	30	36.6 ± 19.4	286.3 ± 120.5	157.6 ± 88.7	258.5 ± 96.8	125.3 ± 99.8
	治疗后 12 周	30	31.2 ± 15.8*	243.8 ± 98.1*	139.3 ± 76.2*	202.8 ± 65.3*	119.1 ± 69.2*
	治疗后 24 周	30	25.7 ± 19.8* Δ	202.4 ± 76.9* Δ	128.6 ± 57.3* Δ	156.3 ± 56.7* Δ	115.4 ± 54.8* Δ

注: HA, 血清透明质酸; LN, 层粘蛋白; PC-Ⅲ, Ⅲ型前胶原; CL-Ⅳ, Ⅳ型胶原; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗后 12 周比较, $\Delta P < 0.05$; 与对照组同时间比较, $\blacktriangle P < 0.05$

4 讨论

研究表明,大部分 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者都存在肝脏炎症慢性化、肝纤维化的病理变化,经过核苷酸类似物抗病毒治疗后,患者的肝组织病理学可见肝纤维化有所改善^[5]。替比夫定片是新型左旋核苷类药物,对慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学转换率高、发生早,且耐变性好^[6],故选择替比夫定片抗病毒治疗。当飞利肝宁胶囊具有清热解毒、化湿利胆的作用^[7],可保护肝细胞正常结构和功能,稳定细胞膜,减轻肝脏炎症纤维化;抑制炎症介质肿瘤坏死因子的形成,减轻肝细胞间质的炎症反应,改善生化学指标^[6-7]。因此,考虑二者联合来同时进行抗病毒和抗纤维化的治疗。

本研究结果表明,替比夫定片联合当飞利肝宁胶囊治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎,可以有效控制 HBV DNA 定量水平,同时也可明显改善肝脏纤维化,延缓 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的纤维化进程,有效改善肝功能,值得临床推广。

参考文献

[1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西

医结合诊疗指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 866-870.

[2] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[3] 闫雪华, 陈小勇, 李斌华, 等. 长期有效的抗病毒治疗对慢性乙型肝炎纤维化的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(20): 2933-2936.

[4] 俞立飞, 梁伟锋, 章松平, 等. 基线 HBsAg 和 ALT 水平是替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 e 抗原血清学转换的重要预测因素 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(2): 184-187.

[5] 王灵台, 陈建杰, 卓蕴惠, 等. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎 100 例临床观察总结 [J]. 中医杂志, 2004, 45(6): 421.

[6] Yuen MF, Fung SK, Tanaka Y, et al. Longitudinal study of hepatitis activity and viral replication before and after HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patient infected with genotypes Band C [J]. J Clin Microbio, 2004, 42(11): 5036-5040.

[7] 胡振斌, 邱华, 毛德文. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(23): 2801-2802.

Clinical Observation on Telbivudine Tablets Combined with *Dangfei Liganning Capsule* (当飞利肝宁胶囊) in the Treatment of 30 Cases of Chronic Hepatitis B with HBeAg Positive

SHEN Jianjun

(The Second Affiliated Hospital of Southeast University, Jiangsu, 210003)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of Telbivudine tablets combined with *Dangfei Liganning Capsule* in the treatment of chronic hepatitis B patients with HBeAg positive. **Methods** Totally 60 cases of chronic hepatitis B with HBeAg positive were randomly divided into a treatment group and a control group, with 30 cases in each group. Both groups were given Telbivudine Tablets orally, 600 mg each time, once daily. The treatment group was added with *Dangfei Liganning Capsule* orally, 1.0 g each time, once daily. Changes in DNA HBV quantification, liver function index [including total bilirubin (TBil), alanine amino transferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST)], hepatic fibrosis index [including serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III collagen (PC-III), and type IV collagen (CL-IV)] and transient liver elasticity were observed in both groups before and 12 weeks and 24 weeks after treatment. **Results** DNA HBV quantification, liver function index, transient liver elasticity, and levels of HA, LN, PC-III, and CL-IV were decreased in both groups 12 weeks and 24 weeks after treatment ($P < 0.05$). Comparison between 24 weeks and 12 weeks after treatment showed DNA HBV quantification, liver function index, transient liver elasticity, and levels of HA, LN, PC-III, and CL-IV in both groups also decreased significantly 24 weeks after treatment compared with those 12 weeks after treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in DNA HBV quantitative and liver function index between the two groups ($P > 0.05$). The transient liver elasticity and levels of HA, LN, PC-III, and CL-IV were significantly decreased in the treatment group compared with those in the control group 12 and 24 weeks after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of chronic hepatitis B patients with HBeAg positive, telbivudine tablets combined with *Dangfei Liganning Capsule* can not only effectively improve the liver function and control HBV DNA level, but also significantly improve liver fibrosis and liver transient elasticity, so that to delay the progress of the disease.

Keywords chronic hepatitis B; hepatitis B e antigen; liver fibrosis; Telbivudine tablets; *Dangfei Liganning Capsule* (收稿日期: 2015-07-03; 修回日期: 2015-08-24)

编辑: 叶晨