

茵芩清肝汤联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 抗病毒停药后肝功能异常经验

张压西¹ 张华锋² 杨春华²

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性流行,但不同地区 HBV 感染的流行强度差异很大。HBV 感染人群罹患肝硬化和肝细胞癌的相对危险至少增加 1000 倍,并最终导致死亡^[1]。核苷(酸)类药物可迅速抑制慢性乙型肝炎(简称乙肝)患者病毒复制,改善患者临床症状和肝功能,肝组织病理学也得到改善,但核苷(酸)类药物的使用在适应症的选择及用药周期上是有严格要求的,治疗时间至少 1 年,但是有一些患者因各种原因未按要求服药,据报道^[2]大约 1/3 左右的患者存在不正确使用干扰素和拉米夫定这些治疗乙肝的药物。现将临床上 2 例患者自行停药后,肝功能损伤,HBV 复制后中西医结合治疗、病情转归病例报告如下。

1 典型病例

例 1:黄某,男,28 岁。发现乙肝 5 年,肝功能正常,HBV DNA: 3.5×10^5 copies/ml,间断服中药治疗。2007 年 12 月因工作劳累,出现乏力、食欲不振、恶心等症状来我院就诊,时查:HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+). 肝功能检测:ALT:860U/L,AST:750U/L。HBV DNA: 3.5×10^7 copies/ml。肝脏彩超示:肝脏弥漫性改变。诊断为慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性。给予阿德福韦酯每次 10mg,1 日 1 次,口服。同时静脉滴注复方甘草酸苷针剂 150mg,保肝降酶,1 个月后,患者不适症状基本消失,肝功能有所恢复,3 个月复查肝功能转氨酶已正常,HBV DNA 降为 2.6×10^4 copies/ml,病毒复制量已有所减少,停用复方甘草酸苷针剂,改为口服硫普罗宁片剂,每次 0.2g,每日 3 次。继续服用阿德福韦酯。再过 1 个月复查 HBV DNA: 1.5×10^2 copies/ml。

从 2008 年 5 月开始,患者因工作繁忙自己停用阿德福韦酯,7 月份患者不适症状再次出现,并出现目黄、肤黄、尿黄等体征。再次来医院求治,查肝功能示:ALT:957U/L,AST:885U/L, TBIL: 45.6mmol/L, DBIL: 20.1mmol/L。HBV DNA: 1.09×10^8 copies/ml。彩超示:肝脏弥漫性改变。重新给予阿德福韦酯抗病毒治疗,复方甘草酸苷、硫普罗宁片剂护肝降酶,并同时给予中药茵芩清肝汤,清热利湿退黄治疗。1 个月后,复查肝功能示:ALT:531U/L,AST:467U/L, TBIL: 34.1mmol/L, DBIL: 12.5mmol/L。HBV DNA: 2.8×10^6 copies/ml。提示肝功能逐渐恢复,3 个月复查肝功能示:ALT:109U/L,AST:85U/L, TBIL: 19.5mmol/L, DBIL: 7.6mmol/L。HBV DNA: 3.0×10^4 copies/ml。患者不适症状基本消失,硫普罗宁改为口服,抗病毒及中药治疗不变,半年后复查肝功能正常,HBV DNA: 1.3×10^3 copies/ml。维持阿德福韦酯抗病毒治疗,停用其余药物。

例 2:李某,男,30 岁。乙肝病史 10 年,曾在私人诊所治疗,乙肝病毒检查持续阳性,肝功能反复不正常,2007 年 3 月以全身乏力,食欲不振,恶心欲呕为主要症状

来我院就诊,时查:HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+). 肝功能检查:ALT:205U/L,AST:148U/L, TBIL: 18.7mmol/L, DBIL: 6.7mmol/L。HBV DNA: 5.5×10^4 copies/ml。肝脏彩超示:肝脏弥漫性改变。诊断为慢性乙型肝炎。给予阿德福韦酯每次 10mg,1 日 1 次,硫普罗宁片剂,每次 0.2g,每日 3 次。1 个月后,复查肝功能转氨酶已基本恢复正常,而 HBV DNA: 3.6×10^4 copies/ml,停用硫普罗宁片,维持阿德福韦酯治疗。服药 3 个月后复查 HBV DNA: 2.8×10^2 copies/ml。

2008 年 3 月患者因外出打工,自己停用阿德福韦酯,7 月份患者感到神疲乏力、食欲减退,并出现目黄、肤黄、尿黄等体征。再次来医院求治,查肝功能 ALT:725U/L,AST:380U/L, TBIL: 49.6mmol/L, DBIL: 28.7mmol/L, HBV DNA: 7.5×10^7 copies/ml。彩超示:肝脏弥漫性改变。因经济困难,患者拒绝住院和静脉给药治疗,重新给予阿德福韦酯抗病毒、硫普罗宁片、甘利欣胶囊口服护肝降酶,并同时给予中药茵芩清肝汤治疗。1 个月后,复查肝功能示 ALT:504U/L,AST:465U/L, TBIL: 35.7mmol/L, DBIL: 18.5mmol/L, HBV DNA: 3.6×10^6 copies/ml。维持前面治疗方法,3 个月后复查肝功能示 ALT:109U/L,AST:78U/L, TBIL: 18.5mmol/L, DBIL: 11.5mmol/L, HBV DNA: 3.1×10^4 copies/ml。患者不适症状基本消失,继续原方案治疗。5 个月后肝功能恢复正常,HBV DNA: 1.7×10^2 copies/ml,停用护肝降酶药,维持阿德福韦酯治疗。

2 讨论

慢性乙肝是长期进展性疾病,需要持续治疗来抑制病毒,目前对于乙肝的治疗,抗病毒治疗为首选方案。阿德福韦酯是阿德福韦的口服前药,是单磷酸腺苷的类似物,在体内被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦,并通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物,终止病毒链延长 DNA 而发挥抑制作用,其抗病毒的疗效已得到前期药效 HBV DNA 学和全球大规模临床试验的证实,可使患者获得病毒学、肝脏生化功能和组织学的改善。该药虽可抑制 HBV DNA 逆转录,切断 cccDNA 的补给,但不能抑制 cccDNA,前基因组翻译过程继续进行,所以 90% 以上患者治疗后 HBV DNA 水平在 1 个月内迅速下降,但 HBeAg 却仍然存在,由于 HBV cccDNA 在肝内持续存在和复制,HBV 不断发生变异,目前的抗病毒药物尚不能完全清除,一旦停药,cccDNA 重新复制,成为慢性肝炎复发的主要原因。

从以上两个病案中可以看出,在抗病毒治疗过程中均有良好的用药依从性,但中途停药都出现明显的 HBV 病毒复制、肝功能严重损害。因此,对核苷类抗病毒药物的使用,应严格遵守用药原则,否则不仅会影响疾病控制,增加耐药性的发生,导致病情反复、恶化等不良后果,

还会增加发展为肝硬化、肝癌等并发症的风险。两例患者病情、治疗方案基本相似,停药时间也很接近,当患者一旦停药,cccDNA 重新复制,造成慢性肝炎复发、出现黄疸时,通过中药茵陈蒿汤配合抗病毒、护肝降酶治疗,可明显的改善患者临床症状和肝功能。

茵陈蒿汤由茵陈、黄芩、郁金、鸡骨草、柴胡、虎杖、蒲公英、大黄、生甘草等组成,具有清热利湿退黄功效。茵陈为菊科植物茵陈蒿的幼嫩茎叶,有显著利胆作用,在增加胆汁排泄的同时,促进胆汁中胆酸、胆红素、固体物的排泄,临床上常用于保肝利胆。有研究证实^[3]茵陈蒿汤具有保肝利胆退黄的作用,其机理可能与降低肝细胞 β -G、MDA 含量,促进胆红素代谢,降低脂质过氧化物含量有关,另有研究报道^[4]茵陈蒿汤加味能抑制乙肝病毒复制阻断宫内感染。虎杖煎剂^[5]对大鼠急性肝损伤具有明显的保护作用,可明显降低 CCl_4 致大鼠血清 ALT 和 AST 活性升高,明显减轻大鼠肝组织变性、坏死的程度。鸡骨草、郁金^[6-7]对 CCl_4 急性肝损伤和 BCG 和 LPS 所致免疫性肝损伤均有一定的保护作用。

参考文献

- [1] Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B[J]. Semin Liver Dis, 2003, 23 (1): 39-46.
- [2] 刘士敬. 杜绝滥用乙肝新药——写在阿德福韦、恩替卡韦等乙肝新药上市前[J]. 中国社区医师, 2006, 22(23): 17-18.
- [3] 王喜军, 王萍, 孙晖, 等. 茵陈蒿汤对 ANIT 诱导的急性肝损伤的保护作用[J]. 中医药学报, 2007, 35(4): 17-21.
- [4] 王炎, 冯燕娟. 茵陈蒿汤加味有抑制乙肝病毒复制阻断宫内感染的作用[J]. 中原医刊, 2007, 34(19): 25-26.
- [5] 高晚霞, 罗丽丹, 陈舒丽, 等. 虎杖对大鼠急性四氯化碳肝损伤保护作用的量效关系[J]. 咸宁学院学报(医学版), 2007, 21(3): 215-217.
- [6] 李爱媛, 周芳, 成彩霞. 鸡骨草与毛鸡骨草对急性肝损伤的保护作用[J]. 云南中医中药杂志, 2006, 27(4): 35-36.
- [7] 兰凤英, 何静春, 赵颖, 等. 郁金抗四氯化碳致小鼠急性肝损伤的作用[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(5): 444-445.

1 湖北省武汉市中医医院(430014);

2 湖北中医学院研究生

通讯作者: 张压西, 13971397018

康莱特注射液联合 NP 方案治疗 非小细胞肺癌的临床观察

李立群*

近些年,肺癌已成为目前全球发病率及病死率最高的恶性肿瘤^[1]。大多数患者在就诊时已丧失了手术的机会,化疗已成为治疗非小细胞肺癌的主要治疗手段之一。康莱特注射液系从中药薏苡仁中提取有抗癌活性物质。近年来证实,其具有抗肿瘤、缓解疼痛、改善临床症状和生活质量的作用。我们多年来应用康莱特注射液联合 NP 方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌,现介绍如下。

1 临床资料

42 例均为 2003~2009 年苏州市相城区人民医院肿瘤科住院患者,男性 29 例,女性 13 例,年龄 42~70 岁,平均 57.6 岁。全部病例均经细胞学或组织学病理确诊。42 例患者中有肝转移 9 例,骨转移 17 例,肺内转移 8 例,脑转移 10 例,淋巴结转移 32 例;病理:腺癌 18 例,鳞癌 22 例,腺鳞癌 2 例。所有病例 Karnofsky 评分 ≥ 60 分,预期生存期超过 3 个月。以上病例随机分为两组,联合治疗组 22 例,对照组 20 例。两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 治疗方法

联合治疗组:康莱特注射液 200ml 静脉滴注,每日 1 次,连续 21 天为 1 周期。同时应用 NP 方案化疗(盖诺 $25\text{mg}/\text{m}^2$,第 1 日、第 8 日静脉注射,顺铂 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 第 1~3 日静脉注射,3~4 周为 1 个周期)。对照组应用 NP 方案化疗,方案同联合治疗组。入组病例至少应用 2 个周期后评价疗效。

3 治疗结果

3.1 疗效标准

①近期疗效标准:参考世界卫生组织(WHO)统一评

价标准,完全缓解(CR):可见的病变完全消失,超过 1 个月,无新病灶出现。部分缓解(PR):肿块缩小 50%以上,时间不少于 4 周。稳定(NC):肿块缩小不及 50%或增大未超过 25%。进展(PD):1 个或多个病变增大 25%以上或出现新病变。总有效率为 $(\text{CR} + \text{PR}) \times 100\%$ 。② Karnofsky 评分:好转:评分增加 ≥ 10 分。稳定:评分增加或减少 < 10 分;下降:评分减少 ≥ 10 分。③体重:下降:治疗后体重减少 1kg 以上者;上升:治疗后体重增加 1kg 以上者。稳定:减少或增加未超过 1kg 者。④按 WHO 急性毒性分级标准^[2]观察化疗药物的毒性反应,包括骨髓抑制和胃肠道反应及其恢复时间,肝、肾功能损害。

3.2 两组患者近期疗效比较

全部病例均完成 2 个周期的治疗,联合治疗组 CR2 例,PR8 例,NC9 例,PD3 例,有效率 45.5%。对照组 CR3 例,PR7 例,NC10 例,PD2 例,有效率 50.0%。两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患者生活质量改善情况

两组患者 Karnofsky 评分情况分别为联合治疗组好转 14 例,稳定 5 例,下降 3 例;对照组分别为 4 例、9 例、7 例。好转率分别为 6.63% 及 20.0%。

3.4 两组患者体重情况

联合治疗组体重增加 9 例,下降 5 例,稳定 7 例,体重上升比率 40.9%;对照组体重增加 3 例,下降 13 例,稳定 4 例,体重上升比率为 15.0%。差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.5 不良反应