

当飞利肝宁胶囊联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎 34 例

元 民* 张国强 王灵菊 韩凤琦 陈 俊 臧 珂

郑州大学附属洛阳中心医院感染科, 河南省洛阳市中州中路 288 号, 471009

* 通讯作者: qimin19720629@163.com, 15037922015

[摘要] 目的 观察当飞利肝宁胶囊联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效。方法 将 65 例 CHB 患者随机分为治疗组 34 例和对照组 31 例。治疗组给予口服替比夫定片, 每次 600mg, 每日 1 次; 当飞利肝宁胶囊, 每次 1.0g, 每日 3 次。对照组给予口服替比夫定胶囊 600mg, 每日 1 次; 肝泰乐片 0.2g, 每日 3 次。两组均连续用药 48 周。两组患者在治疗前及治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周时检查肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)], 并于治疗前及治疗 24 周、48 周时检查乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量并观察转阴率。结果 两组患者在治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周组间时 ALT、AST、TBil 与治疗前比较均有明显改善($P < 0.05$)。两组治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周比较 ALT、AST、TBil 的改善治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗 48 周后, 治疗组 HBV-DNA 转阴率为 67.65%, 对照组 HBV-DNA 转阴率为 67.74%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 24 周、48 周两组患者 HBV-DNA 载量均明显下降($P < 0.05$)。结论 当飞利肝宁胶囊联合替比夫定治疗 CHB 有较快并持久恢复肝功能的作用但不影响抗病毒的疗效。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 替比夫定; 当飞利肝宁胶囊; 肝功能

我国是慢性乙型肝炎(CHB)的高发区, 乙型肝炎病毒(HBV)的活跃复制是 CHB 病情反复活动的根本原因, CHB 治疗目标是持续抑制病毒复制, 延缓疾病进展^[1]。我们应用当飞利肝宁胶囊联合替比夫定治疗 34 例 CHB 患者并进行了临床观察, 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》^[2]中有关 CHB 的诊断标准。

中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]及《病毒性肝炎中医辨证标准》^[4]制定。主症: ①头晕目涩; ②腰膝酸软; ③舌红少津。次症: ①失眠多梦; ②五心烦热; ③右胁隐痛, 遇劳加重; ④面色晦暗, 形体消瘦; ⑤女子月经量少色暗或闭经; ⑥脉细。辨证要求: ①具备所有主症者, 即属本证; ②具备主症 3 项中的任何 2 项及次症 4 项中的任何 2 项者, 即属本证; ③具备主症 3 项中的任何 1 项及次症 4 项中的任何 3 项者, 即属本证; ④具备所有次症者, 即属本证。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 符合西医诊断标准和中医辨证标准; 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA) > 500 copies/ml, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 80 U/L

和 < 400 U/L, 总胆红素(TBil) $< 85.5 \mu\text{mol/L}$; 未使用过其他抗病毒药物; 年龄 18~65 岁。

排除标准: 合并其他病毒性肝炎、重型肝炎、肝硬化、肝癌及肾功能不全的患者; 妊娠、哺乳期妇女。

1.3 一般资料

选择 2010 年 5 月至 2012 年 5 月期间郑州大学附属洛阳中心医院感染科住院及肝病门诊的 CHB 患者 65 例, 全部患者 HBsAg(+), HBeAg(+), HBeAb(+). 65 例患者按随机数字表法分为两组, 治疗组 34 例, 男 18 例, 女 16 例; 年龄 18~65 岁, 平均 (34.5 ± 3.6) 岁; 病程 9~18 年, 平均 (14.5 ± 2.4) 年。对照组 31 例, 男 17 例, 女 14 例; 年龄 18~65 岁, 平均 (35.3 ± 3.4) 岁; 病程 8~19 年, 平均 (15.9 ± 2.7) 年。两组患者性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予替比夫定片(每片含 242.232-脱氧-L-胸苷 600mg, 北京诺华制药有限公司生产, 商品名: 素比伏, 国药准字 H20070028)口服, 每次 600mg, 每日 1 次; 同时给予当飞利肝宁胶囊(每片含当药苷、当药苦苷、龙胆碱、齐墩果酸、水飞蓟素等共 0.25g, 四川美大康药业有限公司生产, 国药准字 Z51020085)口服, 每次 1.0g, 每日 3 次。对照组给

表 1 两组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TbIL(μ mol/L)	Alb(g/L)
治疗组	治疗前	34	256.21 $\pm$ 41.23	172.24 $\pm$ 55.36	34.34 $\pm$ 6.32	41.36 $\pm$ 3.56
	治疗后 12 周	34	59.31 $\pm$ 16.37* Δ	46.34 $\pm$ 15.24* Δ	23.56 $\pm$ 4.48* Δ	42.11 $\pm$ 3.32
	治疗后 24 周	34	46.93 $\pm$ 11.34* Δ	39.25 $\pm$ 12.36* Δ	18.34 $\pm$ 3.45* Δ	42.85 $\pm$ 3.34
	治疗后 36 周	34	39.97 $\pm$ 9.86* Δ	31.56 $\pm$ 8.24* Δ	15.26 $\pm$ 3.14* Δ	42.66 $\pm$ 3.46
	治疗后 48 周	34	31.65 $\pm$ 8.96* Δ	28.35 $\pm$ 5.74* Δ	14.35 $\pm$ 3.16* Δ	41.68 $\pm$ 3.34
对照组	治疗前	31	258.31 $\pm$ 35.56	173.34 $\pm$ 54.89	33.56 $\pm$ 5.54	42.12 $\pm$ 3.84
	治疗后 12 周	31	103.79 $\pm$ 33.13*	115.36 $\pm$ 32.24*	30.46 $\pm$ 5.78*	42.56 $\pm$ 3.36
	治疗后 24 周	31	84.21 $\pm$ 18.53*	74.12 $\pm$ 17.32*	25.31 $\pm$ 4.81*	43.11 $\pm$ 3.71
	治疗后 36 周	31	45.56 $\pm$ 13.56*	46.03 $\pm$ 15.36*	19.32 $\pm$ 3.59*	42.81 $\pm$ 3.41
	治疗后 48 周	31	36.89 $\pm$ 10.73*	35.23 $\pm$ 3.56*	14.51 $\pm$ 3.94*	42.44 $\pm$ 3.41

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后同时间比较, $\Delta P<0.05$

予替比夫定片口服,服法同治疗组,同时给予肝泰乐片(每片含葡醛酸内酯 0.1g,天津力生制药股份有限公司生产,国药准字 H12020230)口服,每次 0.2g,每日 3 次。两组均连续用药 48 周。

2.2 观察指标和方法

两组患者在治疗前及治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周时检查肝功能,包括 ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、TbIL、白蛋白(Alb),并于治疗前及治疗 24 周、48 周时检查 HBV-DNA 转阴率及 HBV-DNA 载量。肝功能的检测用日本 Olympus AU640 全自动生化仪及配套试剂,HBV-DNA 检测用荧光 PCR 法检测(试剂由深圳迪安生物有限公司提供,批号:201000185)。

2.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS 12.0 软件进行统计分析,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后肝功能比较

表 1 示,两组患者治疗前各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周时 ALT、AST、TbIL 与治疗前比较均有明显改善($P<0.05$)。两组治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周组间比较,ALT、AST、TbIL 的改善治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。各组治疗前后及两组治疗后同时间点 Alb 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组患者 HBV-DNA 转阴率及 HBV-DNA 载量比较

治疗后 48 周,治疗组 HBV-DNA 转阴率为 67.65%(23 例/34 例),对照组 HBV-DNA 转阴率为 67.74%(21 例/31 例),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 示,治疗前两组患者 HBV-DNA 载量差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 24 周、48 周,两组患者 HBV-DNA 载量均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗后治疗组患者 HBV-DNA 载量与对照组同时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 HBV-DNA 载量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	HBV-DNA 载量 (log ₁₀ copies/ml)
治疗组	治疗前	34	6.47 $\pm$ 1.53
	治疗后 24 周	34	2.43 $\pm$ 0.64*
	治疗后 48 周	34	2.45 $\pm$ 0.55*
对照组	治疗前	31	6.33 $\pm$ 1.41
	治疗后 24 周	31	2.49 $\pm$ 0.67*
	治疗后 48 周	31	2.44 $\pm$ 0.59*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

3.3 不良反应

治疗组有 2 例出现胃部不适,1 例出现皮肤瘙痒;对照组有 1 例出现胃部不适,2 例出现皮肤瘙痒,经过对症处理后均完成治疗。

4 讨论

中医学认为,CHB 是由湿热疫毒引起,湿热困脾导致脾虚生化无源,不能滋养肾精,继而湿热疫毒入血分引起肝阴劫伤,久之必耗气伤阴,气虚则血行无力、阴虚津耗则血液黏稠易阻滞经络,导致肝积。以上病因形成了气衰邪盛、湿热内结、气血不调、肝肾阴虚共存的病机^[5]。当飞利肝宁胶囊从天然植物当药和水飞蓟中提取多种有效成分,具有清热解毒、化湿利胆的作用,同时还具有保护肝细胞膜、减轻肝细胞坏死、抑制肝纤维化、降低血脂、促进肝细胞再生和修复等作用^[6]。替比夫定是人工合成的胸腺嘧啶核苷类抗乙型肝炎病毒 DNA 多聚酶药物,是天然胸腺嘧啶脱氧核苷的左旋对映体。替比夫定可以抑制乙型肝炎病毒 DNA 第一链和第二链的合成,由于替比夫定有较高的耐药基因屏障,不易产生耐

• 临证心得 •

解毒凉血、健脾化湿法治疗乙型肝炎 慢加急性肝功能衰竭体会

王宪波* 李 斌 刘慧敏

首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心, 北京市朝阳区京顺东街 8 号, 100015)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072766); 北京市自然科学基金资助项目(7112066);

北京市科技计划课题(Z111107056811044); 北京市中医药科技发展基金科技提升专项(KJTS2011-05)

* 通讯作者: wangxianbo638@163.com, (010)84322301

〔摘 要〕 慢加急性肝功能衰竭是指在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿, 以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要临床表现, 乙型肝炎病毒感染是其主要病因。乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭病因病机复杂, 湿、热、毒、瘀、虚相互胶结, 贯穿疾病始终, 病情进展迅速, 病死率高。提出“基于核心病机的病—证—症结合”的治疗理念, 凝炼出“解毒凉血重通腑, 健脾化湿顾中焦”的思想, 其内涵包括清热解毒、凉血活血、通腑泻浊和健脾化湿等系统治疗方法, 强调临证时谨守病机灵活运用, 或以一法为主再辅以它法, 或多法并用, 病证结合。

〔关键词〕 慢加急性肝功能衰竭; 清热解毒; 凉血活血; 健脾化湿; 通腑泄浊

慢加急性肝功能衰竭是指在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿, 以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要临床表现, 在我国乙型肝炎病毒感染是其主要病因。乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭病情进展迅速, 病死率高, 预后差, 发病两个月内为患者死亡的高峰期, 也是患者救治成功与否的关键时期, 消化道出血、肝肾综合征、电解质紊乱、肝性脑病、凝血酶原活动度及抗病毒治疗时机是影响患者生存时间的独立危险因素^[1]。我院在中西医结合救治肝功能衰竭方面积累了丰富的经验, 经过努力和探索, 对于乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭提出了“基于核心病

机的病—证—症结合”的治疗理念, 总结出解毒凉血重通腑、健脾化湿顾中焦的治疗原则^[2-4]。解毒凉血重通腑、健脾化湿顾中焦是一个整体治疗方案, 其内涵包括清热解毒、凉血活血、通腑泻浊和健脾化湿等系统治疗方法。虽是一个系统整体方案, 但有主次之分, 其要义为根据病情发生发展的不同阶段及正邪交争的虚实表现, 治当谨守病机, 或以解毒凉血祛邪为主, 或以健脾培补中焦为要, 或一法为主再辅以他法, 或多法并用, 病证结合, 方能取得良好疗效。本文分别以清热解毒法、凉血活血法、通腑泻浊法和健脾化湿法为主并辅以他法的临床应用总结如下。

药性, 目前已作为抗 HBV 一线药物使用^[7]。

本研究结果表明, 当飞利肝宁胶囊联合替比夫定对 CHB 患者肝功能恢复方面具有较好的治疗作用, 但当飞利肝宁胶囊不具有明显的抗病毒作用, 联合应用不影响核苷类药物抗病毒疗效的发挥, 临床研究表明联合应用患者依从性及安全性良好, 值得进一步研究。

参考文献

- [1] 姚光弼. 慢性乙型肝炎长期抗病毒治疗的目标与策略[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(增刊): 7-10.
- [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[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 162-170.

- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-151.

- [4] 中华中医药学会内科分会. 病毒性肝炎中医辨证标准[C]. 全国第十一届中医肝胆病学术会议论文集, 2004: 12-16.

- [5] 蒋开平, 吴寿善. 慢性乙型肝炎辨证分型与肝功能变化及肝组织病理类型的关系[J]. 新中医, 1995, 27(4): 44-46.

- [6] 丁晋彪, 李跃旗, 周越朔, 等. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 传染病信息, 2010, 23(3): 168-171.

- [7] 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨[J]. 中华肝脏病学杂志, 2007, 15(5): 342-343.

(收稿日期: 2012-06-11; 修回日期: 2012-8-10)