

一贯煎加味联合阿德福韦酯片治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者的疗效观察

段淑红 鲍中英 苑晓冬 王 蕾 刘梅生

摘要 目的 观察一贯煎加味联合阿德福韦酯片治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者的临床疗效。**方法** 采用随机数字表法将 68 例初治的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者分为治疗组及对照组, 每组 34 例。对照组单用阿德福韦酯片治疗, 10 mg, 每日 1 次。治疗组在此基础上予以中药一贯煎加味, 每日 1 剂。两组疗程均为 48 周。每 2 周检测 1 次 ALT、AST、总胆红素 (TBil) 水平; 每 4 周检测 1 次乙型肝炎病毒 HBV-DNA 及血清肝纤维化 4 项 [IV 型前胶原 (PCIV)、透明质酸酶 (HA)、III 型前胶原 (PCIII) 及层粘连蛋白 (LN)]。治疗前后行腹部 B 超, 记录门静脉内径及脾脏大小。采用肝脏瞬时弹性测定仪 (Fibroscan) 评估肝脏纤维化程度。观察治疗前后两组患者中医证候积分评价中医疗效, 应用 Child-Pugh 分级评分进行西医疾病疗效评价。**结果** 与本组治疗前比较, 治疗 48 周后, 两组 ALT、AST 均恢复正常, HBV-DNA 阴转 ($\text{HBV-DNA} \leq 1 \times 10^2$), 且 TBil、ALB、PCIV、HA、PCIII、LN 水平明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), B 超示门静脉内径及脾脏大小均减小, Fibroscan 示肝脏弹性值明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 PCIV、HA、PCIII、LN 及肝脏弹性值下降程度较对照组更明显 ($P < 0.01$)。两组治疗后 ALT、AST、TBil、ALB 水平、门静脉内径及脾脏大小比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组患者治疗后中医证候积分及 Child-Pugh 评分均下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且治疗组中医证候积分较对照组下降更明显 ($P < 0.05$)。治疗组有效率为 88.24% (30/34), 明显高于对照组的 67.65% (23/34), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 一贯煎加味联合阿德福韦酯片治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化能显著改善患者的中医症状及肝脏纤维化程度。

关键词 一贯煎; 阿德福韦酯片; 慢性乙型肝炎; 活动期; HBeAg 阴性; 代偿期肝硬化

Efficacy Observation of Yiguanjian Decoction Combined Adefovir Dipivoxil Tablet in Treating HBeAg Negative Chronic Viral Hepatitis B Active Compensated Liver Cirrhosis Patients DUAN Shu-hong, BAO Zhong-ying, YUAN Xiao-dong, WANG Lei, and LIU Mei-sheng Department of Infectious Disease, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100038)

ABSTRACT Objective To explore clinical efficacy of Yiguanjian Decoction (YD) combined Adefovir Dipivoxil Tablet (ADT) in treating HBeAg negative chronic viral hepatitis B (CVHB) active compensated liver cirrhosis (LC) patients. **Methods** Totally 68 HBeAg negative CVHB active compensated LC patients initially treated were assigned to the treatment group and the control group using random digit table, 34 in each group. Patients in the control group took ADT alone, 10 mg each time, once per day. Those in the treatment group additionally took YD, one dose per day. The therapeutic course for all was 48 weeks. Levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) were detected once in every two weeks. Hepatitis B virus (HBV)-DNA and four items of serum liver fibrosis [procollagen type IV (PCIV), hyaluronidase (HA), procollagen III peptide (PCIII), laminin (LN)] were detected once per every 4 weeks. Abdominal ultrasound B was performed before and after treatment. The inner diameter of the portal vein and the size of spleen were recorded. The fibrosis degree of liver was evaluated using Fibroscan. Efficacy of Chinese medicine (CM) was evaluated between the two groups before and after treatment using CM syndrome integrals. Efficacy of Western medicine (WM) was also evaluated between the two groups using Child-Pugh grading. **Results** Compared with before treatment in the same group, ALT and AST levels restored to normal levels, HBV-DNA

作者单位: 首都医科大学附属北京世纪坛医院感染科 (北京 100038)

通讯作者: 段淑红, Tel: 13521532771, E-mail: duanshuhong0706@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.05.0535

turned negative (HBV-DNA $\leq 1 \times 10^2$) in the two groups after 48-week treatment. Besides, levels of TBil, ALB, PCIV, HA, PCIII, and LN obviously decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Results of ultrasound B showed the inner diameter of the portal vein and the size of spleen decreased. Fibroscan results showed that the elasticity value of the liver obviously decreased ($P < 0.05$). Besides, post-treatment levels of PCIV, HA, PCIII, and LN, and the elasticity value of the liver decreased more obviously in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). There was no statistical difference in post-treatment levels of ALT, AST, TBil, ALB, inner diameter of the portal vein, or the size of spleen between the two groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment in the same group, scores of Chinese medical syndrome and Child-Pugh scores decreased in the two groups after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Besides, scores of Chinese medical syndrome decreased more obviously in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The effective rate was 88.24% (30/34) in the treatment group, higher than that of the control group [67.65% (23/34)] with statistical difference ($P < 0.05$). Conclusion Combined treatment of YD and ADT could significantly improve symptoms of CM and fibrosis degree of liver of HBeAg negative CVHB active compensated LC patients.

KEYWORDS Yiguanjian Decoction; Adefovir Dipivoxil Tablet; chronic hepatitis B; activity stage; HBeAg negative; compensated liver cirrhosis

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化是临床常见的一种疾病,是乙肝病毒不断复制和免疫攻击,造成肝细胞炎症和纤维增生的结果。据统计,每年约有 2.1%~6.0% 慢性乙型肝炎患者进展为肝硬化^[1],每年由肝硬化进展为肝细胞癌的比例为 4.8%,且呈逐年增高趋势^[2]。在慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化阶段,如经过积极的抗纤维化治疗,可以阻止发展为失代偿期肝硬化及肝细胞癌。因此,长期持久地抑制乙肝病毒、抗纤维化是治疗乙肝活动期肝硬化的重点。“一贯煎”出自清代《续名医类案》,是临床上滋阴疏肝的首选方剂。临床多以加味制剂治疗各种以肝郁为主的疾病。首都医科大学附属北京世纪坛医院自 2010 年 10 月—2014 年 10 月采用一贯煎加味联合阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)片治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者,取得较好效果,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照 2005 年中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[1] 及 2003 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制订的《肝硬化中西医结合诊治方案》^[3] 中肝硬化的诊断标准。

2 纳入与排除标准 纳入标准:HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化初治患者,年龄 18~70 岁,HBV-DNA $> 1 \times 10^3$ log, ALT $>$ 正常上限 1 倍,肾功能正常,Child-Pugh 分级均为 A 或 B 级。所有患者自愿接受临床观察,签署知情同意书。排除标准:(1)既往有核苷类似物治疗者;(2)肾功能不全者;(3)妊娠或哺乳期患者。

3 一般资料 68 例均为 2010 年 10 月—2014 年 10 月首都医科大学附属北京世纪坛医院门诊治疗的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化且既往未经治疗的初治患者。其中男性 47 例,女性 21 例;年龄 41~69 岁,平均 (49.3 ± 3.2) 岁;病程 7~21 年。采用随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 34 例,两组患者年龄、性别、病程及病情严重程度比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经首都医科大学附属北京世纪坛医院伦理委员会批准。

表 1 两组患者年龄、性别、病程及病情程度比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁)	病程 [M (Min,Max)] (年, $\bar{x} \pm s$)	病情严重程度 (例)		
		男	女			轻	中	重
治疗	34	23	11	49(42,69)	47.12 $\pm$ 17.23	5	29	0
对照	34	24	10	48(41,67)	45.79 $\pm$ 18.65	6	28	0

4 研究方法 两组患者均口服 ADV 片(商品名:阿甘定,10 mg/片,福建广生堂药业有限公司,生产批号:1505203),10 mg,每日 1 次。治疗组在此基础上给予一贯煎加味治疗。一贯煎加味组成如下:生地黄 15 g(批号:1503001)、南沙参 12 g(批号:1504028)、麦冬 9 g(批号:1506001)、当归 15 g(批号:1506002)、枸杞子 12 g(批号:1507001)、川楝子 6 g(批号:1507061)、党参 10 g(批号:1507001)、广郁金 15 g(批号:1504097)、生鳖甲 20 g(批号:1504097)、川黄连 3 g(批号:1504001)。腹泻者加车前子、焦白术,腹痛者加延胡索、枳壳等。每日 1 剂,水煎分 2 次温服。同时给患者发放服药记录表,填写姓名、年龄、性别,每日服药时间及服药后有无不适等,每周上交 1 次,

由研究成员专门管理。治疗周期为 48 周。

5 观察指标及检测方法

5.1 肝功能及 HBV-DNA 水平检测 采用 Olympus AU640 全自动生化分析仪,每两周检测 1 次肝功能:ALT、AST、总胆红素(TBil)、血清白蛋白(ALB);采用美国 ABI 公司 7500 型荧光定量 PCR 仪每 4 周检测 1 次乙肝病毒 HBV-DNA 及血清肝纤维化 4 项[Ⅳ型前胶原(PCIV)、透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及层粘连蛋白(LN)]。

5.2 B 超测定门静脉内径、脾脏大小及肝脏弹性度 治疗前后各进行 1 次肝脏 B 超,记录门静脉内径和脾脏大小,并进行肝脏瞬时弹性检测仪(Fibroscan 502,法国 Echosens 公司)检测。参照 Fibroscan 用户手册进行,检测区域选择右侧腋前线至腋中线 7、8、9 肋间,连续检测,要求成功检测 10 次,取中位数为最终结果,并以弹性值千帕(kPa)表示。

5.3 疗效评价 中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》^[4],每 4 周检测 1 次。中医疗效评估参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[5]及《中药新药临床研究指导原则》^[4]:显效:自觉症状、体征明显改善,中医证候积分减少>70%;有效:自觉症状、体征好转,中医证候积分减少 30%~70%;无效:自觉症状、体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少<30%。有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。西医疾病疗效评价参照肝硬化 Child-Pugh 分级评分^[6]。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 观察期间,每周收取服药记录表进行统计,未填或有空缺者视为退出病例。68 例患者均配合完成研究。

2 两组治疗前后肝功能及 HBV-DNA 水平比较(表 2) 治疗 48 周后,两组 ALT、AST 均复常,HBV-DNA 阴转($HBV-DNA \leq 1 \times 10^2$),TBil 及 ALB 均明显降低($P < 0.01$)。两组治疗后 ALT、AST、TBil 及 ALB 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 ALT、AST、TBil 及 ALB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil (μmol/L)	ALB(g/L)
治疗	34	治疗前	154 ± 64	112 ± 34	65 ± 24	27 ± 17
		治疗后	25 ± 10 *	29 ± 13 *	21 ± 12 *	30 ± 14 *
对照	34	治疗前	148 ± 76	109 ± 16	63 ± 24	28 ± 16
		治疗后	29 ± 9 *	31 ± 8 *	23 ± 13 *	28 ± 24 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

3 两组治疗前后血清 PCⅢ、PCIV、HA、LN 水平比较(表 3) 与本组治疗前比较,治疗后两组血清肝纤维化指标均有下降($P < 0.05$),且治疗组明显优于对照组($P < 0.01$)。

4 两组治疗前后门静脉内径及脾脏大小比较(表 4) 与本组治疗前比较,治疗 48 周后,两组 B 超门静脉内径及脾脏大小均减小($P < 0.05$)。两组治疗后门静脉内径及脾脏大小比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组治疗前后门静脉内径及脾脏大小比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	门静脉内径	脾长度	脾厚度
治疗	34	治疗前	13.23 ± 1.25	99.44 ± 0.25	45.12 ± 0.55
		治疗后	11.80 ± 1.13 *	95.00 ± 3.32 *	40.35 ± 0.53 *
对照	34	治疗前	13.21 ± 1.20	98.06 ± 4.74	45.97 ± 0.72
		治疗后	12.28 ± 1.11 *	96.24 ± 4.45 *	43.91 ± 0.70 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

5 两组治疗前后肝脏弹性值比较(表 5) 治疗 48 周后,两组患者 Fibroscan 示肝脏弹性值明显降低($P < 0.05$),且治疗组明显优于对照组($P < 0.01$)。

表 5 两组治疗前后肝脏硬度弹性值比较 (kPa, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	肝脏弹性值
治疗	34	治疗前	19.32 ± 3.51
		治疗后	13.68 ± 3.39 * [△]
对照	34	治疗前	18.88 ± 3.45
		治疗后	15.79 ± 4.09 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.01$

6 两组治疗前后中医证候积分及 Child-Pugh 评分比较(表 6) 与本组治疗前比较,两组治疗后中医证候积分均下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组较对照组下降更明显($P < 0.05$)。治疗组有效率为 88.24%(30/34),明显高于对照组的 67.65%(23/34),差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,

表 3 两组治疗前后血清肝纤维化四项比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PCⅢ	PCIV	HA	LN
治疗	34	治疗前	299.1 ± 72.2	298.4 ± 54.9	387.8 ± 76.3	265.2 ± 32.9
		治疗后	121.2 ± 23.3 * [△]	87.3 ± 23.6 * [△]	109.8 ± 70.6 * [△]	89.9 ± 27.3 * [△]
对照	34	治疗前	287.8 ± 77.6	288.9 ± 54.7	379.1 ± 80.2	269.4 ± 31.2
		治疗后	156.7 ± 32.5 *	174.7 ± 28.7 *	201.1 ± 77.9 *	158.0 ± 24.5 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.01$

表 6 两组治疗前后中医证候积分及 Child-Pugh 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	中医证候积分	Child-Pugh 评分
治疗	34	治疗前	5.88 ± 1.34	3.15 ± 1.10
		治疗后	2.79 ± 0.84 ^{**△}	2.12 ± 0.81 [*]
对照	34	治疗前	5.82 ± 1.22	3.18 ± 0.97
		治疗后	3.85 ± 0.78 [*]	2.50 ± 0.66 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$

两组治疗后 Child-Pugh 评分均下降($P < 0.05$),但两组治疗后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

慢性乙型病毒性肝炎持续进展可导致肝硬化,而代偿性肝硬化伴有病毒活跃复制的患者更易导致肝功能失代偿或乙肝相关性肝癌的发生。因此,慢性乙型肝炎后肝硬化的治疗主要是抗病毒治疗及持续抑制病毒复制和减轻肝脏的炎症坏死,从而阻止和延缓终末期肝病的进展。2010 年中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会公布的《慢性乙型肝炎防治指南》指出:代偿期肝硬化 HBeAg 阳性患者,无论 ALT 是否升高,HBV DNA $\geq 10^4$ copies/mL; HBeAg 阴性的患者,HBV DNA $\geq 10^3$ copies/mL,均应开始抗病毒治疗^[7]。ADV 是 5'-单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物,具有抑制 HBV DNA 复制的作用,且疗效明显,价格低廉,易携带、服用方便等优势。据报道,ADV 对乙肝后肝硬化代偿期和失代偿期的患者均有较好的疗效^[8],且广泛应用于治疗拉米夫定、恩替卡韦等核苷类似物治疗耐药的慢性乙型肝炎患者,均取得了良好地疗效^[9]。

“一贯煎”是临床上滋阴疏肝的首选方剂。主治肝肾阴虚,血燥气郁,胸脘胁痛,吞酸吐苦,咽干口燥,舌红少津,脉细弱或虚弦及病气痼聚。多用于治疗肝炎、肝硬化、肝癌、胃炎、妊娠高血压综合征、节育术后综合征、带状疱疹、中心性视网膜炎、多发性口疮等阴虚脏燥之症。中医学认为代偿期肝硬化多与湿热疫毒留而不去,从而导致气阴两虚、血瘀络阻有关。湿热疫毒是乙型肝炎后肝硬化持续发展的重要病因,气阴两虚是其内因和转归,血瘀络阻是其病理基础^[10]。一贯煎方中重用生地黄为君,滋阴养血以补肝肾,以沙参、麦冬、当归、枸杞子为臣,配合君药滋阴养血生津以柔肝,更用少量川楝子疏泄肝气为佐使,共奏滋阴柔肝以代疏肝之功。现代药理研究发现,一贯煎具有抗肝损伤、抗溃疡等作用,可能通过调节 TNF- α 信号通路 cIAP1 蛋白的表达,从而有效减轻炎症反应,达到保肝、降酶的目的。临床上证

实有软肝缩脾、抗肝硬化等作用^[11,12]。

本研究结果表明,一贯煎加味联合 ADV 片治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者,在改善肝硬化指标方面疗效确切。分析一方面 ADV 片可快速强效抑制乙肝病毒复制,减轻肝细胞炎症,阻止肝硬化进展;另一方面一贯煎滋阴柔肝、软肝缩脾、抗肝硬化,两者共同作用,可能促进和加速活化肝星状细胞的凋亡,抑制肝硬化的进展^[13]。

综上,一贯煎加味联合阿德福韦酯片治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化不仅能显著改善患者症状,且能明显改善肝脏硬度,具有较好的疗效,值得临床推广及应用。

参 考 文 献

- [1] 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].临床肝胆病杂志,2006,22(1):31-35.
- [2] 王洪,王英民,张波.乙型肝炎肝硬化患者并发肝癌的危险因素研究[J].临床肝胆病杂志,2007,23(1):34-35.
- [3] 危北海,张万岱,陈治水,等.肝硬化中西医结合诊治方案[J].世界华人消化杂志,2004,12(11):2694-2696.
- [4] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:143-149.
- [5] 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.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.肝硬化中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(4):277-279.
- [7] 中华医学会肝病学分会,中华医院感染病分会.慢性乙型肝炎防治指南(2011年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):I-XVI.
- [8] 向明确,韩菁,何茂锐.阿德福韦酯联合还原型谷胱甘肽治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化的疗效观察[J].重庆医学,2014,43(9):1093-1097.
- [9] Zoulim F, Parvaz P, Marcellin P, et al. Adefovir dipivoxil is effective for the treatment of cirrhotic patients with lamivudine failure[J]. Liver Int, 2009, 29(3):420-426.
- [10] 尤红,吴晓宇,王倩怡,等.阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期和失代偿期患者2年疗效比较[J].传染病信息,2010,23(4):203-205.
- [11] 王灵台,陈建杰,高月求主编.王灵台肝病论治经验集[M].上海:上海科学技术出版社,2009:125.
- [12] 刘文兰,油红捷,张红月,等.一贯煎治疗肝炎药理机制的研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(5):192-194.
- [13] 穆永平,刘平,王磊,等.一贯煎影响 CCL₄ 大鼠肝硬化形成期肝组织基因表达谱的效应机制研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2007,9(3):43-51.

(收稿:2015-01-13 修回:2015-09-20)