

苦参碱注射液联合替诺福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床研究

杨卫东

赤峰市传染病防治医院 传染科, 内蒙古 赤峰 024000

摘要: **目的** 探讨苦参碱注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2014年2月—2016年10月赤峰市传染病防治医院收治的拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者92例为研究对象,按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片,300 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注苦参碱注射液,150 mg加入到5%葡萄糖溶液250 mL中,1次/d,连续给药2周后休息2周。两组均治疗48周。观察两组的临床疗效,比较两组的血清学指标、病毒学指标、肝功能指标、肝纤维化指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.09%、91.30%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗24、48周后,两组乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率、乙型肝炎E抗原(HBeAg)阴转率、HBeAg血清转换率均明显升高,与同组治疗12周后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显高于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗24、48周后,两组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗24、48周后,两组血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)水平均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 苦参碱注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效,能提高HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg血清转换率,改善肝功能和肝纤维化,具有一定临床推广应用价值。

关键词: 苦参碱注射液;富马酸替诺福韦二吡呋酯片;拉米夫定耐药;慢性乙型肝炎;血清学指标;病毒学指标;肝功能指标;肝纤维化指标

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)03-0582-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.029

Clinical study on Matrine Injection combined with tenofovir disoproxil in treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B

YANG Wei-dong

Department of Infectious Diseases, Chifeng Infectious Disease Prevention and Control Hospital, Chifeng 024000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Matrine Injection combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets in treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B. **Methods** Patients (92 cases) with lamivudine-resistant chronic hepatitis B in Chifeng Infectious Disease Prevention and Control Hospital from February 2014 to October 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, 300 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Matrine Injection on the basis of the control group, 150 mg added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. After 2 weeks of continuous administration, they rested for 2 weeks. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serological and virological index, liver function index, liver fibrosis index in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.09% and 91.30%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those at the same period in the control group,

收稿日期: 2018-01-12

作者简介: 杨卫东,男,副主任医师,本科,主要研究方向为肝病。Tel: 13789590992 E-mail: gaoyou1452@sina.com

with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, the levels of ALT, AST and TBIL in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those at the same period in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, the levels of HA, LN, PCIII, and IV-C in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those at the same time in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Matrine Injection combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets has clinical curative effect in treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B, can increase HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate, improve liver function and liver fibrosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Matrine Injection; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; lamivudine resistance; chronic hepatitis B; serological index; virological index; liver function index; liver fibrosis index

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒持续感染引发的慢性肝脏炎症疾病,严重者可进展为肝硬化和肝癌,对患者生命健康带来巨大影响。拉米夫定作为第一个被批准治疗慢性乙型肝炎的口服药物,临床应用广泛,但在长期服用后易出现耐药性,导致病情反弹甚至加重^[1]。替诺福韦酯属于新型核苷酸类逆转录酶抑制剂,不仅对于乙型肝炎病毒野生株有较强的抑制作用,而且对拉米夫定耐药的乙型肝炎病毒变异株同样拥有良好的抑制作用^[2-3]。苦参碱注射液具有抑制乙型肝炎病毒复制、改善肝功能等功效^[4],对慢性乙型肝炎疗效明确^[5]。本研究选取2014年2月—2016年10月赤峰市传染病防治医院收治的92例拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者,采取苦参碱注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗,探讨其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年2月—2016年10月赤峰市传染病防治医院收治的拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者92例为研究对象。其中男55例,女37例;年龄22~61岁,平均 (42.37 ± 5.18) 岁;轻度31例,中度42例,重度19例;拉米夫定服用12~22个月,平均 (14.83 ± 2.17) 个月。本研究经医院伦理委员会批准,且患者知情同意。

纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)》中相关诊断标准^[6];(2)服用拉米夫定12个月以上,乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平较治疗最低水平上升超过 $1 \lg \text{ IU/mL}$ 或转阴后又转为阳性。

排除标准:(1)合并人类免疫缺陷病毒,甲、丙、丁、戊型肝炎病毒等重叠感染;(2)合并肝癌、

肝硬化、酒精性肝病、自身免疫性肝病等肝脏病变;(3)合并严重心、脑、肾等功能异常;(4)妊娠、哺乳期妇女;(5)对本研究使用药物过敏。

1.2 药物

富马酸替诺福韦二吡呋酯片由葛兰素史克(天津)有限公司生产,规格300 mg/片,产品批号20131205;苦参碱注射液由山西振东泰盛制药有限公司生产,规格10 mL:150 mg,产品批号20140109。

1.3 分组与治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各46例。其中对照组男28例,女18例;年龄23~60岁,平均 (42.11 ± 4.90) 岁;轻度16例,中度22例,重度8例;拉米夫定服用13~22个月,平均 (14.66 ± 2.09) 个月。治疗组男27例,女19例;年龄22~61岁,平均 (42.63 ± 5.29) 岁;轻度15例,中度20例,重度11例;拉米夫定服用12~22个月,平均 (15.01 ± 2.35) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均给予保护肝功能、营养支持等常规治疗。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片,300 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注苦参碱注射液,150 mg加入到5%葡萄糖溶液250 mL中,1次/d,连续给药2周后休息2周。两组均治疗48周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

显效:临床症状消失,丙氨酸氨基转移酶(ALT)恢复正常,HBV-DNA转阴,乙型肝炎E抗原(HBeAg)血清学转换;有效:临床症状改善,ALT恢复正常,HBV-DNA转阴,无HBeAg血清学转换;无效:未达上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

于治疗前, 治疗 12、24、48 周时采用化学发光微粒子免疫法测定 HBeAg、抗-HBe 水平, 试剂盒由美国雅培公司提供; 采用实时荧光定量 PCR 法测定 HBV-DNA 水平, 试剂盒由达安基因有限公司提供; 采用贝克曼 LX-20 全自动生化分析仪测定总胆红素 (TBIL)、天冬氨酸氨基转氨酶 (AST)、ALT 水平, 试剂为原装试剂; 采用放射免疫法测定透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PC III) 及 IV 型胶原 (IV-C) 水平, 试剂盒由北京北方生物技术研究提供。

1.6 不良反应观察

记录两组试验期间可能出现的发热、轻度腹泻、头痛等不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 计数资料采取 χ^2 检验, 结果以例或率表示; 计量资料采取 t 检验, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 8 例, 有效 27 例, 总有效

率为 76.09%; 治疗组显效 16 例, 有效 26 例, 总有效率为 91.30%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清学和病毒学指标比较

治疗 24、48 周后, 两组 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg 血清转换率均明显升高, 与同组治疗 12 周比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗 24、48 周后, 两组血清 ALT、AST、TBIL 水平均明显下降, 与同组治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于同期对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肝纤维化指标比较

治疗 24、48 周后, 两组血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均明显下降, 同组治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于同期对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	8	27	11	76.09
治疗	46	16	26	4	91.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学和病毒学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 2 Comparison on serological and virological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	HBV-DNA 阴转率/%	HBeAg 阴转率/%	HBeAg 血清转换率/%
对照	治疗 12 周	13.04	2.17	0.00
	治疗 24 周	30.43*	13.04*	8.70*
	治疗 48 周	50.00*	21.74*	15.22*
治疗	治疗 12 周	15.22	4.35	2.17
	治疗 24 周	52.17* [▲]	32.61* [▲]	23.91* [▲]
	治疗 48 周	71.74* [▲]	45.65* [▲]	34.78* [▲]

与同组治疗 12 周比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group after treatment for 12 weeks; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the same period

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 3 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	124.23 ± 10.29	114.63 ± 9.25	71.42 ± 5.36
	治疗 24 周	95.46 ± 9.78*	87.13 ± 7.55*	64.68 ± 4.53*
	治疗 48 周	43.63 ± 4.81*	48.85 ± 5.14*	35.71 ± 2.06*
治疗	治疗前	125.70 ± 10.41	113.46 ± 10.96	71.95 ± 6.01
	治疗 24 周	79.82 ± 9.43*▲	69.02 ± 7.30*▲	53.46 ± 4.91*▲
	治疗 48 周	37.65 ± 4.54*▲	40.46 ± 5.37*▲	22.51 ± 2.44*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group at the same period

表 4 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 4 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	HA/(mg·L ⁻¹)	LN/(mg·L ⁻¹)	PCIII/(mg·L ⁻¹)	IV-C/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	334.91 ± 18.35	168.54 ± 9.83	193.18 ± 15.43	141.02 ± 10.33
	治疗 24 周	263.45 ± 17.63*	139.73 ± 10.62*	157.61 ± 14.95*	127.35 ± 11.55*
	治疗 48 周	143.63 ± 10.79*	103.61 ± 7.57*	135.71 ± 11.56*	111.74 ± 9.67*
治疗	治疗前	336.48 ± 18.63	169.46 ± 10.15	192.85 ± 16.11	140.68 ± 11.27
	治疗 24 周	212.36 ± 19.41*▲	105.48 ± 9.62*▲	124.96 ± 14.83*▲	114.15 ± 10.60*▲
	治疗 48 周	102.27 ± 11.82*▲	82.38 ± 7.45*▲	97.36 ± 10.07*▲	93.51 ± 8.84*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group at the same time after treatment

2.5 不良反应比较

在治疗期间, 对照组出现发热 3 例, 轻度腹泻 1 例, 头痛 2 例, 不良反应发生率为 13.04%; 治疗组出现发热 3 例, 轻度腹泻 2 例, 头痛 2 例, 不良反应发生率为 15.22%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

慢性乙型肝炎的治疗目标在于长时间抑制或消除乙型肝炎病毒, 减轻肝脏炎症反应和肝纤维化, 防止肝硬化、肝癌的发生, 而抗病毒是慢性乙型肝炎的治疗关键。我国临床上使用的抗病毒药物主要为干扰素、核苷类药物, 拉米夫定作为上市时间最早的核苷类药物, 在临床上应用广泛, 其在体内代谢后可形成活性形式三磷酸盐, 通过抑制 HBV-DNA 聚合酶从而阻碍乙型肝炎病毒的复制, 但其无法根除肝细胞核内 HBV-DNA, 因此需要长期使用, 而在这一过程中对 HBV 的 P、S 基因造成的选择压力可导致特定位点变异的耐药株出现, 提高了治疗难度和成本^[8]。有研究表明^[9], 使用拉米夫定治疗 1、2、3、5 年后, 耐药发生率分别为 12.5%、22.5%、37.5%、60%, 随着治疗时间的延长, 发生耐药的比

例逐渐升高。目前对拉米夫定耐药后的挽救方案在不断优化, 但疗效仍不够理想。

替诺福韦酯是替诺福韦的酯类前体药物, 口服后代谢为有药理活性的替诺福韦双磷酸盐, 与 5'-三磷酸脱氧核苷酸竞争性结合至 DNA 模板上, 终止 DNA 链延长, 从而抑制乙型肝炎病毒复制。替诺福韦酯对慢性乙型肝炎患者疗效佳, 且耐药屏障高。一项随机双盲对照临床试验表明, 在治疗 48 周后, 与阿德福韦酯比较, 替诺福韦酯对乙型肝炎病毒抑制作用更强, 且无耐药的发生^[10]。苦参碱注射液有效成分为氧化苦参碱。体外试验表明, 在给予拉米夫定的基础上给予苦参碱注射液, 能明显降低 HBV-DNA、HBeAg、HBsAg 水平, 提高抗病毒效果^[11]。另外, 苦参碱注射液能有效缓解肝功能损伤, 改善肝纤维化状态, 调节机体免疫力^[12]。

本研究结果显示, 治疗组总有效率为 91.30%, 明显高于对照组的 76.09% ($P < 0.05$)。治疗 24 周、48 周时治疗组 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg 血清转换率高于对照组 ($P < 0.05$), 提示随着治疗时间的延长, 苦参碱注射液联合替诺福韦酯能更有效地抑制耐药株 DNA 的复制。治疗 24、48

周后, 两组血清 AST、ALT、TBIL 水平均明显下降, 且治疗组上述指标改善优于对照组 ($P<0.05$)。治疗 24、48 周后, 两组血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均明显下降, 且治疗组上述指标改善明显优于对照组 ($P<0.05$), 提示苦参碱注射液联合替诺福韦酯对肝功能、肝纤维化的改善作用更佳。

综上所述, 苦参碱注射液联合替诺福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 能提高 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率和 HBeAg 血清转换率, 改善肝功能和肝纤维化, 具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Gigi E, Sykia A, Sinakos E, *et al.* Virologic response and resistance to lamivudine in patients with chronic hepatitis B: a ten-year retrospective analysis [J]. *Hippokratia*, 2012, 16(4): 342-346.
- [2] Park J H, Jung S W, Park N H, *et al.* Efficacy of tenofovir-based rescue therapy in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients with failure of lamivudine and adefovir combination [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(7): 1433-1442.
- [3] 戚敬虎, 鞠金昌, 徐 雷, 等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(4): 307-309.
- [4] 邓海洋, 谢鸿恩, 扶伟霞. 替比夫定联合苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎的临床疗效 [J]. *中国医药指南*, 2014, 12(7): 99-100.
- [5] Wang X, Lin H, Zhang R. The clinical efficacy and adverse effects of interferon combined with matrine in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(6): 849-857.
- [6] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版) [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2015, 25(6): 384.
- [7] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. *中华肝脏病学杂志*, 2005, 13(12): 881-891.
- [8] 欧阳雅博, 李 庆, 魏飞力, 等. 慢性肝病患者拉米夫定耐药毒株突变模式特征分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(1): 31-34.
- [9] Wani H U, Al Kaabi S, Sharma M, *et al.* High dose of lamivudine and resistance in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepat Res Treat*, 2014: 615621.
- [10] Hou J L, Gao Z L, Xie Q, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(2): 85-93.
- [11] Ma Z J, Li Q, Wang J B, *et al.* Combining oxymatrine or matrine with lamivudine increased its antireplication effect against the hepatitis B virus *in vitro* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 186573.
- [12] 唐海峰, 朱素楠. 苦参碱联合胸腺肽对慢性乙型肝炎患者血清 Foxo3 a、INF- α 、HBV-DNA 水平及 T 细胞亚群的影响 [J]. *海南医学*, 2017, 28(7): 1055-1058.