

肝苏颗粒联合拉米夫定和阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察

李毅, 赵川, 杨凤

遂宁市中心医院 感染科, 四川 遂宁 629000

摘要: **目的** 探讨肝苏颗粒联合拉米夫定和阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选取2014年5月—2015年5月在遂宁市中心医院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者82例,根据治疗方案的差别分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组口服拉米夫定片,1片/次,1次/d;同时口服阿德福韦酯片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服肝苏颗粒,1袋/次,3次/d。两组患者均连续治疗12个月。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、HBV-DNA转阴率、门静脉内径、脾脏厚度和脾静脉宽度的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.61%、92.68%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组ALT、AST和TBIL均显著降低,ALB均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度均优于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。同组治疗前及治疗后3、6个月HBV-DNA转阴率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗12个月,两组患者的门静脉内径、脾脏厚度和脾静脉宽度均显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肝苏颗粒联合拉米夫定和阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化疗效确切,有利于患者肝功能改善,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肝苏颗粒; 拉米夫定片; 阿德福韦酯片; 乙型肝炎; 肝硬化; 谷丙转氨酶; 转阴率

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)08-1209-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.020

Clinical observation of Gansu Granules combined with lamivudine and adefovir dipivoxil in treatment of hepatitis B cirrhosis

LI Yi, ZHAO Chuan, YANG Feng

Department of Infection, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Gansu Granules combined with lamivudine and adefovir dipivoxil in treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (82 cases) with hepatitis B cirrhosis in Suining Central Hospital from May 2014 to May 2015 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups according to different treatments. The patients in the control group were *po* administered with Lamivudine Tablets, 1 tablet/time, once daily, at the same time, they were *po* administered with Adefovir dipivoxil Tablets, 1 tablet/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Gansu Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the efficacy was evaluated, the changes of ALT, AST, TBIL, ALB, negative conversion ratios of HBV-DNA, portal vein diameter, spleen thickness, and splenic vein width in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 75.61% and 92.68%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALT, AST, and TBIL in two groups were significantly decreased, ALB was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The improved degree of those observation indicators in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The difference of the negative conversion ratios of HBV-DNA in the same group before treatment and treatment for 3 and 6 months was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment for 12 months, portal vein diameter, spleen thickness, and splenic vein width in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The decrease degree of those observation indicators in the treatment group was better than those in the control group, with

收稿日期: 2016-05-04

作者简介: 李毅, 女, 主治医师, 研究方向是感染病学。Tel: 15282556130 E-mail: liyi15280@163.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gansu Granules combined with lamivudine and adefovir dipivoxil has a definite clinical effect in treatment of hepatitis B cirrhosis, which is beneficial to improve the liver function of patients and has a certain clinical application value.

Key words: Gansu Granules; Lamivudine Tablets; Adefovir dipivoxil Tablets; hepatitis B; liver cirrhosis; ALT; negative conversion ratio

乙型病毒性肝炎是我国常见的一种慢性传染性疾病,其在体内持续性复制致使活动性肝炎反复发作,最终发展为肝硬化,严重影响患者的生命健康^[1]。持续性的抗病毒治疗可抑制乙型肝炎病毒(HBV)复制,有效改善肝纤维化程度,是阻止乙型病毒性肝炎发展为肝硬化和延缓肝硬化程度的重要措施^[2]。拉米夫定是一种HBV DNA逆转录酶抑制剂,通过抑制HBV DNA逆转录酶和DNA聚合酶而抑制HBV复制,降低肝脏和血液内病毒载量,进而减轻肝脏炎性坏死以及肝纤维化的进程,从而改善患者生命质量^[3]。阿德福韦酯是一种单磷酸腺苷无环核苷类似物,通过与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争及整合到病毒DNA而终止DNA链的延长,抑制HBV DNA多聚酶的作用,降低HBV DNA水平,改善肝功能^[4-5]。肝苏颗粒具有清热解毒、利尿消肿、平肝祛黄、活血健脾等作用^[6]。本研究对乙型肝炎肝硬化患者采用肝苏颗粒联合拉米夫定和阿德福韦酯进行治疗,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年5月—2015年5月在遂宁市中心医院收治的乙型肝炎肝硬化患者82例为研究对象,所有患者均符合乙型肝炎肝硬化诊断标准^[7]。其中男43例,女39例;年龄35~75岁,平均年龄(53.58±2.41)岁;病程6~16年,平均病程(9.42±1.38)年。

排除标准:其他型肝炎重叠感染患者;伴有严重肝肾功能不全者;近期应用过抗病毒及抗纤维化药物者;伴有脂肪性肝病者;伴有肝性脑病、肝肾综合征、肝癌及自身免疫性肝病者;伴有消化道出血者;伴有精神障碍及不配合治疗者;未签署知情协议书者。

1.2 药物

拉米夫定片由葛兰素史克制药(苏州)有限公司生产,规格100 mg/片,产品批号140325;阿德福韦酯片由四川美大康华康药业有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号140316;肝苏颗粒由四川古蔺肝苏药业有限公司生产,规格3 g/袋,产品批号140322。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组(41例)和治疗组(41例)。其中对照组男22例,女19例;年龄35~75岁,平均年龄(53.54±2.38)岁;病程7~16年,平均病程(9.38±1.36)年。治疗组男21例,女20例;年龄36~75岁,平均年龄(53.52±2.36)岁;病程6~16年,平均病程(9.35±1.32)年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服拉米夫定片,1片/次,1次/d;同时口服阿德福韦酯片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服肝苏颗粒,1袋/次,3次/d。两组患者均连续治疗12个月。

1.4 疗效评价^[8]

显效:临床相关症状较治疗前明显改善,肝功能改善 $\geq 50\%$,谷草转氨酶(AST)下降至正常值2倍范围内,肝纤维化指标显著改善;有效:临床相关症状、肝功能和肝纤维化指标均较治疗前有所改善但没有达到显效标准;无效:临床相关症状、肝功能和肝纤维化指标较治疗前比较没有改善甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

两组患者治疗前后肝功能变化采用全自动生化分析仪进行检测;两组患者治疗前后门静脉内径、脾静脉宽度、脾脏厚度值采用彩色多普勒超声诊断仪检测;采用聚合酶链反应(PCR)定量检测两组患者治疗前后血清HBV-DNA的变化。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的皮疹、恶心、呕吐、头痛、腹泻和腹痛等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 19.0对所得数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效17例,有效14例,总有效率为75.61%;治疗组显效22例,有效16例,总

有效率为 92.68%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者肝功能比较

治疗 3、6、12 个月，两组谷丙转氨酶 (ALT)、AST 和总胆红素 (TBIL) 均较治疗前明显降低，而白蛋白 (ALB) 较治疗前明显升高，同组治疗前及与同组治疗 3、6 个月比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组 ALT、AST、TBIL 和 ALB 改善程度均优于同期对照组，两组同期治疗后肝功能比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者 HBV-DNA 转阴率比较

两组患者治疗 6 个月，HBV-DNA 转阴率均显著高于同组治疗 3 个月，同样治疗 12 个月

HBV-DNA 转阴率显著高于治疗 6 个月，与同组治疗 3、6 个月 HBV-DNA 转阴率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组患者在治疗 3、6、12 个月时，同期 HBV-DNA 转阴率比较差异没有统计学意义，见表 3。

2.4 两组患者门静脉系统指标比较

治疗 12 个月，两组患者门静脉内径、脾脏厚度和脾静脉宽度均显著降低，同组治疗前和治疗 12 个月差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些门静脉系统指标的降低程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者在治疗过程中均未发生皮疹、恶心、呕吐、头痛、腹泻和腹痛等相关不良反应。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/% | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 41 | 17 | 14 | 10 | 75.61 |
| 治疗 | 41 | 22 | 16 | 3 | 92.68* |

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 2 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

| 组别 | 观察时间 | ALT/(U·L ⁻¹) | AST/(U·L ⁻¹) | ALB/(g·L ⁻¹) | TBIL/(μ mol·L ⁻¹) |
|----|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 217.49 ± 34.44 | 143.32 ± 28.37 | 25.73 ± 2.54 | 79.44 ± 8.65 |
| | 治疗 3 个月 | 172.83 ± 17.85* | 126.38 ± 18.63* | 28.16 ± 2.52* | 54.38 ± 5.46* |
| | 治疗 6 个月 | 96.72 ± 16.93*# | 93.48 ± 11.58*# | 31.11 ± 2.61*# | 44.32 ± 4.06*# |
| | 治疗 12 个月 | 57.83 ± 6.71*#△ | 47.87 ± 5.44*#△ | 33.32 ± 3.44*#△ | 38.55 ± 3.42*#△ |
| 治疗 | 治疗前 | 217.52 ± 34.42 | 143.26 ± 28.34 | 25.71 ± 2.51 | 79.47 ± 8.67 |
| | 治疗 3 个月 | 143.57 ± 27.63*▲ | 105.26 ± 18.46*▲ | 30.14 ± 2.63*▲ | 47.52 ± 5.35*▲ |
| | 治疗 6 个月 | 74.35 ± 16.47*#▲ | 76.35 ± 11.47*#▲ | 33.12 ± 2.74*#▲ | 35.26 ± 4.15*#▲ |
| | 治疗 12 个月 | 36.34 ± 6.22*#△▲ | 36.14 ± 5.32*#△▲ | 36.43 ± 3.45*#△▲ | 32.74 ± 3.41*#△▲ |

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与同组治疗 3 个月比较：# $P < 0.05$ ；与同组治疗 6 个月比较：△ $P < 0.05$ ；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 same group after treatment for 3 months; △ $P < 0.05$ vs same group after treatment for 6 months; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组 HBV-DNA 转阴率比较

Table 3 Comparison on negative conversion ratios of HBV-DNA between two groups

| 组别 | n/例 | 治疗 3 个月 | 治疗 6 个月 | 治疗 12 个月 |
|----|-----|---------|---------|----------|
| 对照 | 41 | 19.51 | 48.78* | 87.80*▲ |
| 治疗 | 41 | 21.95 | 53.66* | 92.68*▲ |

与同组治疗 3 个月比较：* $P < 0.05$ ；与同组治疗 6 个月比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group after treatment for 3 months; ▲ $P < 0.05$ vs same group after treatment for 6 months

表 4 两组门静脉系统指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)Table 4 Comparison on portal venous system indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

| 组别 | 观察时间 | 门静脉内径/mm | 脾脏厚度/cm | 脾静脉宽度/mm |
|----|----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 1.48±0.08 | 4.46±0.28 | 0.96±0.05 |
| | 治疗 12 个月 | 1.31±0.07* | 4.07±0.18* | 0.88±0.04* |
| 治疗 | 治疗前 | 1.47±0.09 | 4.45±0.26 | 0.97±0.07 |
| | 治疗 12 个月 | 1.22±0.05* [▲] | 3.81±0.16* [▲] | 0.83±0.03* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗 12 个月比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment for 1 year

3 讨论

HBV 在体内持续性复制将致使活动性肝炎反复发作, 最终发展为肝硬化。因此, 持续性抗病毒治疗可有效改善肝纤维化程度, 是治疗乙型病毒性肝炎肝硬化的重要措施。拉米夫定为 HBV-DNA 逆转录酶抑制剂, 通过抑制逆转录酶和 DNA 聚合酶来抑制 HBV 复制, 降低肝脏和血液内病毒载量, 进而减轻肝脏炎性坏死以及肝纤维化的进程。阿德福韦酯通过与脱氧腺苷三磷酸竞争及整合到病毒 DNA 引起 DNA 链延长终止, 从而达到降低 HBV-DNA 水平, 改善肝功能。肝苏颗粒的主要成分为扯根菜, 具有清热解毒、利尿消肿、平肝祛黄、活血健脾等作用^[6]。研究表明^[9], 肝苏颗粒具有抗 HBV 及保护肝脏等作用, 可有效改善患者肝功能、病毒学指标以及肝纤维化程度。本研究对乙型肝炎肝硬化患者采用肝苏颗粒联合拉米夫定和阿德福韦酯来治疗, 取得了满意的疗效。

HBV-DNA 是评价乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗效果的有效指标。本研究中, 两组患者随着治疗时间的延长, HBV-DNA 转阴率也逐渐增高。说明肝苏颗粒联合拉米夫定和阿德福韦酯可有效降低 HBV-DNA 水平。此外, 对照组与治疗组治疗的总有效率分别为 75.61% 和 92.68%。与治疗前相比, 治疗后两组患者血清 ALT、AST、ALB 及 TBIL 均显著改善, 且治疗组改善更明显。与治疗前相比, 治疗后两组患者门静脉内径、脾静脉宽度和脾脏厚

度都明显有所减少, 且治疗组减少更明显。

综上所述, 肝苏颗粒联合拉米夫定和阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化疗效确切, 有利于患者肝功能改善, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5): 570-589.
- [2] 茅益民, 尤红, 贾继东, 等. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理 [J]. 胃肠病学, 2014, 19(2): 138-148.
- [3] 李幸苗. 拉米夫定的药理及在慢性乙型肝炎中的应用 [J]. 中国药业, 2003, 12(1): 79-80.
- [4] 马明, 杨才生, 方坚, 等. 阿德福韦酯优化治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 237-239.
- [5] 郑长涛, 李东良, 吴志贤, 等. 替比夫定联合阿德福韦酯治疗青年高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 619-622.
- [6] 陈孝治, 李伟. 肝苏颗粒 [J]. 中南药学, 2003, 1(4): 256.
- [7] 胡义杨. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社出版, 2013: 4-6.
- [8] 中华医学会肝病分会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识 [J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 4(5): 265-266.
- [9] 于磊, 唐尧, 张蕊, 等. 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎的系统评价 [J]. 中国药业, 2012, 21(10): 20-22.