

恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎患者的疗效

黄平 杨高雄 黄新 林龙

【摘要】目的 观察恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片在慢性乙型肝炎患者中的临床治疗效果。**方法** 选取2012年6月至2015年4月于本院肝病门诊诊治的慢性乙型肝炎患者160例,采用随机数字法分为对照组(80例)和观察组(80例)。对照组患者采用恩替卡韦治疗,观察组患者联合复方鳖甲软肝片治疗,比较两组患者的临床疗效。**结果** 治疗后观察组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT) [(31.2 ± 19.4) U/L]、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) [(34.9 ± 21.5) U/L]及总胆红素(TBil) [(16.3 ± 7.0) μmol/L]水平均低于对照组[ALT (47.8 ± 32.1) U/L、AST (48.8 ± 42.1) U/L及TBil (17.1 ± 8.3) μmol/L] ($t = 16.348, 19.284, 17.395, P = 0.032, 0.042, 0.026$), 差异均具有统计学意义。治疗后观察组患者白蛋白(ALB)高于对照组,HBV DNA载量、血清HA、LN、PC-III、IV-C水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 差异均具有统计学意义。治疗48周后,观察组患者不良反应发生率(7.5%)显著低于对照组(20.0%) ($\chi^2 = 6.31, P = 0.041$)。**结论** 慢性乙型肝炎患者在恩替卡韦治疗基础上联合复方鳖甲软肝片疗效较好。

【关键词】 恩替卡韦; 复方鳖甲软肝片; 慢性乙型肝炎; 疗效

Effect of entecavir combined with Fufangbiejiaruangan treatment in patients with chronic hepatitis B

Huang Ping, Yang Gaoxiong, Huang Xin, Lin Long. Department of Infectious Diseases, Lianjiang City People's Hospital, Lianjiang 524400, China

Corresponding author: Huang Ping, Email: biyunjian32@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical therapeutic effect of entecavir combined with Fufangbiejiaruangan in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Total of 160 patients with CHB diagnosed and treated in our hospital from June 2012 to April 2015 were collected, and were divided into control group (80 cases) and observation group (80 cases) by random number method. The patients in control group were treated with entecavir, while the patients in observation group were treated with entecavir and Fufangbiejiaruangan tablet. The rates of clinical efficacy of the two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of ALT, AST and total bilirubin (TBil) of patients in observation group [(31.2 ± 19.4) U/L, (34.9 ± 21.5) U/L and (16.3 ± 7.0) μmol/L] were significantly lower than those of patients in the control group [(47.8 ± 32.1) U/L, (48.8 ± 42.1) U/L and (17.1 ± 8.3) μmol/L], with significant difference, respectively ($t = 16.348, 19.284, 17.395; P = 0.032, 0.042, 0.026$). The level of ALB in patients in observation group [(43.8 ± 4.5) g/L] was significantly higher than that of the control group; the levels of serum HA, LN, HBV DNA, PC-III and IV-C of patients in the observation group were significantly lower than those in the control group, with significant difference (all $P < 0.05$). After 48 weeks of treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was 7.5%, significantly lower than that of the control group ($P = 0.041, \chi^2 = 6.31$). **Conclusions** Patients with CHB treated with entecavir combined with Fufangbiejiaruangan could get better clinical efficacy.

【Key words】 Entecavir; Fufangbiejiaruangan; Chronic hepatitis B; Treatment effect

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发病后若得不到及时有效地治疗,将会导致宿主

与病毒相互作用引起的肝脏持续损伤^[1]。患者发病后若不采取积极有效的治疗,相当一部分患者将会演变为肝硬化、肝癌,进而威胁生命^[2]。目前,临床上对于CHB治疗主要以干扰素、核苷类似物等为主,该方法虽然能抑制病毒复制,但是治疗时病毒

变异、部分患者治疗无效,无法完全阻止HCC的发生^[3-4]。近年来,恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片在部分慢性乙型肝炎患者中得到应用,且疗效理想^[5]。本研究进一步了解恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片在慢性乙型肝炎患者中的疗效,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

回顾性选取2012年6月至2015年4月于本院肝病门诊诊治的慢性乙型肝炎患者160例,采用随机数字法分为对照组和观察组。对照组患者80例,男性46例,女性34例,年龄(29~66)岁,平均年龄(41.2±3.5)岁,病程(1~14)年,平均(6.4±2.1)年。观察组患者80例,男性42例,女性38例,年龄(30~68)岁,平均年龄(40.9±3.1)岁,病程为1~15年,平均病程为(6.5±2.3)年,患者一般资料差异无统计学意义。

纳入标准:①符合2010年12月中华医学会肝病学会和感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》中^[6-7]慢性乙型肝炎临床诊断标准;②均经HBV表面标志物、肝功能和超声等检查得到确诊。排除标准:①排除不符合纳入标准者;②排除酒精性肝病、丙型肝炎等疾病者;③排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者。

本研究临床诊断试验均经患者、家属同意,试验通过医院伦理会批准。

二、方法

1. 治疗方法:对照组患者采用恩替卡韦治疗,口服0.5 mg/d恩替卡韦(安徽贝克生物制药有限公司,国药准字H20140037),1次/d、连续服用1年(1个疗程)。观察组患者联合复方鳖甲软肝片治疗,口服0.2 g/次复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司,国药准字:Z19991011),3次/d,连续服用1年(1个疗程),观察两组患者肝功能、超声及药物不良反应发生率等指标,治疗过程中以电话访问或家庭随访等形式进行随访^[8-9]。

2. 检测方法

(1) 肝功能检查:采用全自动生化分析仪(AU-5811)检测患者肝功能^[10]。

(2) 肝纤维化指标:观察两组患者治疗前后肝纤维化指标。患者治疗前后抽取空腹

静脉血4 ml,采用放射免疫法检测血清透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin laminin, LN)、III型前胶原(procollagen-3-peptide, PC-III)、IV型胶原(orange IV, IV-C),采用酶联免疫吸附法测定,相关操作步骤必须严格遵循仪器及试剂盒要求进行^[11]。

3. 观察指标

(1) 观察两组患者治疗前后肝功能指标,如丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、直接胆红素(total bilirubin, TBil)及白蛋白(albumin, ALB)水平。

(2) 观察两组患者治疗前后HBV DNA载量。

(3) 比较两组患者治疗前后肝纤维化指标水平。

(4) 观察治疗48周后两组患者不良反应发生率,包括恶心呕吐、眩晕、疲劳等。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。患者的肝功能指标、门静脉主干内径、门静脉血流量、平均血流速度、脾脏长径及厚度等为剂量资料呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较成组设计资料进行 t 检验,其余资料为计数资料,采用 χ^2 检验、Fisher确切概率检验或非参数检验。 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗前后肝功能指标

两组患者治疗前肝功能ALT、AST、TBil及ALB指标差异无统计学意义(P 均 > 0.05);观察组患者治疗后ALT、AST及TBil水平均显著低于对照组(P 均 < 0.05);观察组患者治疗后ALB高于对照组($P < 0.05$),见表1。

二、两组患者治疗前后HBV DNA载量

治疗前,观察组和对照组患者HBV DNA进行为(76.8±1.4)拷贝/ml和(7.8±1.5)拷贝/ml,差异具有统计学意义($t = 0.2$ 、 $P = 0.062$);治疗后,观察组和对照组患者HBV DNA进行为(2.4±1.1)拷贝/ml和(4.7±1.0)拷贝/ml,差异具有统计学意义($t = 21.6$ 、 $P = 0.031$)。

三、两组患者治疗前后肝纤维化指标

两组治疗前血清HA、LN、PC-III、IV-C水平

表1 两组患者治疗前后肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)		AST (U/L)		TBil ($\mu\text{mol/L}$)		ALB (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	114.7 \pm 70.9	31.2 \pm 19.4	95.8 \pm 61.5	34.9 \pm 21.5	22.7 \pm 7.4	16.3 \pm 7.0	38.1 \pm 3.1	43.8 \pm 4.5
对照组	116.3 \pm 70.4	47.8 \pm 32.1	96.3 \pm 64.8	48.8 \pm 42.1	22.1 \pm 7.8	17.1 \pm 8.3	38.4 \pm 3.8	38.9 \pm 4.3
t值	0.385	16.348	1.835	19.284	0.846	17.395	1.261	17.491
P值	0.078	0.032	0.091	0.042	0.068	0.026	0.068	0.017

表2 两组治疗前后肝纤维化指标水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	HA		LN		PC-III		IV-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	217.4 \pm 56.4	133.1 \pm 35.8	108.4 \pm 33.2	70.5 \pm 25.3	75.9 \pm 23.1	44.3 \pm 14.9	78.5 \pm 21.0	45.8 \pm 12.4
对照组	216.1 \pm 55.7	164.2 \pm 32.5	70.5 \pm 25.3	86.4 \pm 20.1	74.2 \pm 22.9	57.4 \pm 12.9	78.8 \pm 21.5	59.5 \pm 13.5
t值	0.182	20.441	1.273	21.294	0.536	17.483	1.241	19.461
P值	0.074	0.043	0.081	0.032	0.055	0.019	0.084	0.027

表3 治疗48周后两组不良反应发生率 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	眩晕	疲劳	发生率
观察组	80	2 (2.5)	4 (5.0)	0 (0.0)	6 (7.5)
对照组	80	4 (5.0)	6 (7.5)	6 (7.5)	16 (20.0)
χ^2 值		3.890	3.890	5.820	6.310
P值		0.024	0.024	0.035	0.041

差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)；观察组治疗后血清HA、LN、PC-III、IV-C水平，显著低于对照组 (P 均 < 0.05)，见表2。

四、治疗48周后两组不良反应发生率比较

治疗48周后，观察组患者不良反应发生率为7.5%低于对照组患者的20.0% ($P < 0.05$)，见表3。

讨 论

报道显示，我国慢性乙型肝炎患者发病人数达到9 300万人次。肝纤维化一般无症状表现，会逐步地进展为肝硬化，并且有高发病率和病死率的风险^[12]。慢性乙型肝炎主要以药物治疗为主，但是长期疗效欠佳，药物不良反应发生率较高，难以达到预期疗效^[13]。近年来，恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片在慢性乙型肝炎患者中得到应用，且效果理想。恩替卡韦是慢性乙型肝炎患者中常用的治疗药物，药物属于鸟嘌呤核苷类药物，患者用药后药物能在磷酸化作用下生成三磷酸盐类，能够在体内产生竞争性，抑制乙型肝炎病毒^[14]。同时，恩替卡韦使用后还能减轻肝脏细胞的炎症反应，降低肝纤维化发

生率。但长期使用恩替卡韦易产生耐药，达不到预期疗效^[15]。复方鳖甲软肝片也是慢性乙型肝炎患者常用药物，该药物属于中成药，主要由鳖甲、莪术、赤芍、当归、三七、党参、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘等药物组成^[16]。方药中，鳖甲具有滋阴清热、潜阳息风等功效；莪术具有行气破血、活血化瘀、消积止痛等功效；赤芍具有清热凉血、散瘀止痛等功效；当归具有补血活性、调经止痛、润肠通便等功效；三七具有止血、消肿定痛、活血化瘀等功效^[17-18]；党参具有补中益气、养血、生津等功效；紫河车具有补肾益精、不起医学、增强机体抵抗力等功效；冬虫夏草具有调节免疫功能、调节血脂和调节造血等功效；板蓝根具有清热、解毒、凉血作用；连翘具有清热解毒、抗炎等功效^[19]。诸药共奏能破坏病毒在机体内的生存调节，控制机体胶原蛋白形成，从而能阻断肝纤维化进展^[20-21]。慢性乙型肝炎患者在恩替卡韦治疗基础上联合复方鳖甲软肝片治疗，能发挥不同治疗方案优势，达到优势互补，改善患者症状，延缓病情发展^[22-23]。同时，不会增加药物不良反应发生率，能提高患者治疗依从性^[24-25]。

参 考 文 献

- [1] 高海丽, 王宏伟, 梁海军, 等. 恩替卡韦联合三甲益肝颗粒治疗慢性乙型肝炎抗肝纤维化的效果观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(35): 102-105.
- [2] Qu J, Yu Z, Li Q, et al. Blocking and reversing hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B treated by traditional Chinese medicine (tablets of biejia ruangan or RGT): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15(1): 438.
- [3] 肖玲, 杨玉宇. 徐莉恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果观察[J]. *药物与临床*, 2013, 3(14): 59-60.
- [4] Mallat A, Lotersztajn S. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 5. Novel insights into liver fibrosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305(8): C789-C799.
- [5] 陈祥安, 赵青山, 谢超华. 拉米夫定联合复方鳖甲软肝片治疗早期乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. *国际医药卫生导报*, 2014, 20(15): 2335-2337.
- [6] 吴刚, 何鸿雁, 李焯, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对HBV相关肝硬化患者的临床疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(8): 604-608.
- [7] 何莹. 替比夫定联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎疗效观察[J]. *吉林医学*, 2013, 34(11): 2050-2051.
- [8] Kim MN, Kim SU, Kim BK, et al. Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir[J]. *Liver Int*, 2014, 34(8): 1216-1223.
- [9] 恩替卡韦临床应用专家委员会. 恩替卡韦临床应用专家共识: 2015年更新[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(1): 32-39.
- [10] 郭文强. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝后肝硬化随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(5): 111-112.
- [11] Poortahmasebi V, Alavian SM, Keyvani H, et al. Hepatic steatosis: prevalence and host/viral risk factors in Iranian patients with chronic hepatitis B infection[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(9): 3879-3884.
- [12] 王术梅, 张红. 拉米夫定联合 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2014, 31(3): 297-298.
- [13] 区淑华, 石梅彬. 恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎相关影响因素分析(附56例报告)[J]. *贵州医药*, 2014, 38(1): 72-75.
- [14] 李学全. 拉米夫定联合复方鳖甲软肝片对乙型肝炎患者细胞因子及纤维化指标的影响[J]. *河北医学*, 2012, 34(3): 376.
- [15] 姚云洁, 杨才兴, 巫继. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎患者疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(4): 356-359.
- [16] 张瑞凤, 姚云洁, 游忠岚, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的观察[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(18): 1961-1963.
- [17] 方祖毅, 方文. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型病毒性肝炎患者肝纤维化的疗效[J]. *河北医学*, 2013, 19(9): 1284-1287.
- [18] Su TH, Kao JH. Improving clinical outcomes of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(2): 141-54.
- [19] 肝脏硬度评估小组. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(6): 420-424.
- [20] Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, et al. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest™) and transient elastography (FibroScan®)[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4): 706-714.
- [21] 赵洪伟, 刘福全, 岳振东, 等. 应用覆膜支架TIPS治疗不同类型慢性门静脉血栓术后肝性脑病发生探讨[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23(8): 672-678.
- [22] 赵洪伟, 刘福全, 岳振东, 等. 经颈静脉途径介入性干预TIPS分流后肝性脊髓病的临床疗效评价[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(1): 239-244.
- [23] 刘福全, 岳振东, 赵洪伟, 等. 经颈静脉肝内门-体分流术后再次介入治疗肝硬化门静脉高压长期疗效及再次手术原因分析[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(1): 830-835.
- [24] Mayorga CA, Rockey DC. Clinical utility of a standardized electronic order set for the management of acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(10): 1342-1348.
- [25] 屠红辉, 纪弼斌. 复方鳖甲软肝片联合慢肝解郁胶囊对肝硬化代偿期患者的疗效及安全性观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(6): 1163-1164.

(收稿日期: 2016-12-22)

(本文编辑: 孙荣华)

黄平, 杨高雄, 黄新, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎患者的疗效[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017, 11(6): 603-606.