

乙型肝炎失代偿期肝硬化的抗病毒与中药灌肠联合治疗

张军

【摘要】 **目的** 观察抗病毒与中药灌肠联合治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化患者的疗效,以寻求更佳的治疗方案,改善患者生活质量。**方法** 60例乙型肝炎失代偿期肝硬化患者随机分为A、B、C3组。A组应用拉米夫定或阿德福韦酯并辨证施治,给予中药灌肠疗法,每日2次,疗程1个月。B组给予拉米夫定或阿德福韦酯。C组给予复方益肝灵、复方氨基酸、门冬酸钾镁、还原型谷胱甘肽等保肝支持疗法,酌情给予利尿剂、预防感染等对症治疗。观察肝功能、凝血功能、HBV DNA定量、HBV表面标志物及Child-Pugh评分、临床结局和药物不良反应。**结果** 治疗后3组就上述指标进行比较,A组较B、C组疗效好,差异有显著性;只有A组发生2例HBeAg/HBeAb血清学转换;A组和B组临床结局好转率均为100%,3组均无药物不良反应发生。**结论** 抗病毒与中药灌肠联合治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化有协同作用,安全有效,可明显改善肝功能,提高生活质量,明显优于单独抗病毒和仅保肝对症治疗。

【关键词】 抗病毒;中药灌肠;联合治疗

Antivirus treatment combined with traditional Chinese medicine enema in the treatment of hepatitis B cirrhosis in decompensation ZHANG Jun. People's Hospital of Kenli County in Shandong Province, Kenli County 257500, China

Corresponding author: ZHANG Jun, Email: rdtam@126.com

【Abstract】 **Objective** To observe the efficacy of antivirus treatment combined with traditional Chinese medicine enema in the treatment of hepatitis B cirrhosis in decompensation and find better treatment options to improve the patients' life quality. **Methods** Sixty patients with hepatitis B cirrhosis in decompensation were randomly divided into group A, B and C. Patients in group A received lamivudine or adefovir dipivoxil and differential treatment, Chinese medicine enema therapy was also applied, 2 times daily, lasting for one month. Patients in group B received lamivudine or adefovir dipivoxil. Patients in group C received Compound Yiganling, Compound Amino Acid, Acid potassium magnesium aspartate and Reduced glutathione to support and protect liver function. Diuretics and infection prevention were given cautiously. To

作者单位:257500 垦利县,山东省垦利县人民医院

通讯作者:张军,Email: rdtam@126.com

observe and compare the differences of liver function, coagulation, HBV DNA, HBV markers, Child-Pugh score, clinical outcome and drug adverse reaction. **Results** To compare the above indexes among the three groups. Compared with the other two groups, treatment program of group A had the best efficacy and the difference were significant. Two patients occurred HBeAg/HBeAb serological conversion in group A, but no one occurred in the other groups. Patients' clinical symptoms improved markedly in group A and group B with the improvement rate 100%. No drug adverse reaction were observed in three groups. **Conclusions** The results suggest that combination therapy of antivirus treatment with traditional Chinese medicine enema is effective and safe in patients with hepatitis B cirrhosis in decompensation, which may improve liver function and the quality of life significantly, also obviously superior to separate antivirus and symptomatic liver treatment.

【Key words】 Antivirus; Traditional Chinese medicine lavation; Combination therapy

在我国,病毒性肝炎是导致肝硬化的主要原因,乙型肝炎病毒(HBV)持续复制是乙型肝炎肝硬化进展的根本原因。以往无有效抑制 HBV 复制的药物,乙型肝炎失代偿期肝硬化患者的肝细胞严重受损,病情反复发作,患者的生活质量及预后极差。近年来,乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗取得了肯定疗效。在肝硬化的综合治疗中,抗病毒治疗同时结合祖国医学的中药灌肠疗法,辨证施治,治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者 26 例,取得了较好的疗效,现将随访 2 年的疗效观察结果报道如下。

资料与方法

一、病例选择

60 例乙型肝炎失代偿期肝硬化患者为我科 2003 年 10 月~2006 年 1 月的住院患者、随诊病例。根据流行病学资料、临床表现、辅助检查,诊断符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》^[1]中肝硬化的诊断标准。男 44 例,女 16 例,年龄 40~72 岁,平均 56 岁,肝硬化病史 5~13 年。所有病例均符合:(1)HBsAg 和 HBV DNA 阳性;(2)ALT 轻中度反复升高、低蛋白血症、A/G 倒置;(3)脾功能亢进;(4)不同程度腹水、伴有黄疸、TBil $\leq 85 \mu\text{mol/L}$ 。排除病例:(1)Ⅱ度以上肝性脑病;(2)肝肾综合征;(3)重叠 HAV、HCV、HDV、HEV 感染;(4)酒精性肝硬化。按 Child-Pugh 分级,A 级 3 例、B 级 15 例、C 级 8 例。

二、治疗方法

60 例患者随机分为 3 组,对照组(C 组)14 例,抗病毒治疗组(B 组)20 例,抗病毒与中药灌肠联合治疗组(A 组)26 例。3 组的年龄、性别、病程及 Child-Pugh 分级均有可比性($P > 0.05$)。对照组给予复方益肝灵、复方氨基酸、门冬酸钾镁、还原型谷胱甘肽等保肝支持疗法,酌情给予利尿剂、预防感染等对症治疗;抗病毒

组给予拉米夫定(LAM)或阿德福韦酯(ADV)(葛兰素史克公司产品),疗程不确定,只要经济条件、用药指征符合,可连续服用。联合治疗组应用LAM或ADV并辨证施治,给予中药灌肠疗法。基本方如下:大黄10g,芒硝(后下)、附片各6g,厚朴、桃仁各15g,牡蛎(先煎)、泽泻各30g。ALT异常者加用白花蛇舌草、土茯苓各30g;TBil升高者加用槐花10g、赤芍30g;腹胀明显者加用枳实10g;大量腹水者加用白茅根60g,伴有消化道出血者加用黄连、三七粉各15g;伴有肝性脑病者加栀子、石菖蒲各15g。每日1剂,水煎取汁300~400ml,分2次保留灌肠,维持30~60分钟的滴注速度,尽量保留20分钟以上,疗程为1个月。

三、观察指标

治疗前检测肝功能;治疗开始每2~4周检测1次肝功能,以后每3个月检测1次肝功能、HBV DNA定量、凝血功能(PT、PTA)、HBV标志物(HBV M)、肝脾B超。

肝功能用全自动生化分析仪检测;凝血功能用全自动血凝仪检测;HBV DNA定量用PCR荧光定量法检测;HBV M用ELISA法测定,如有ALT、HBV DNA反弹,进行YMDD检测(熔解曲线分析法)。

四、药物不良反应

治疗中密切观察药物不良反应,并进行详细记录。

五、统计学方法

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,所有数据均经推荐软件处理。

结 果

一、治疗后肝功能变化(表1)

二、治疗后凝血功能变化(表2)

三、治疗后HBV DNA载量及Child-Pugh评分变化(表3)

表1 3组治疗后肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)			TBil($\mu\text{mol/L}$)			ALB(g/L)		
	24周	48周	96周	24周	48周	96周	24周	48周	96周
A组	44 \pm 10	36 \pm 10	31 \pm 9	34 \pm 11	21 \pm 10	25 \pm 12	31 \pm 5	33 \pm 5	36 \pm 6
B组	46 \pm 11	37 \pm 10	32 \pm 11	35 \pm 12	22 \pm 10	32 \pm 13	31 \pm 5	33 \pm 6	35 \pm 5
C组	53 \pm 12	44 \pm 12	50 \pm 13	36 \pm 13	38 \pm 11	40 \pm 14	30 \pm 6	29 \pm 5	27 \pm 7

注:A组与B、C组疗效比较, $t=4.78, P<0.01$

表2 3组治疗后凝血功能情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PT(s)			PTA(%)		
	24周	48周	96周	24周	48周	96周
A组	13.6 \pm 2.3	12.5 \pm 2.0	12.0 \pm 1.7	51.7 \pm 9.2	59.6 \pm 9.1	59.8 \pm 10.2
B组	13.8 \pm 2.6	12.8 \pm 2.1	12.2 \pm 1.8	50.6 \pm 9.8	58.9 \pm 9.3	59.2 \pm 10.3
C组	16.7 \pm 3.41	7.2 \pm 3.6	17.8 \pm 3.9	38.9 \pm 7.9	48.0 \pm 5.6	50.0 \pm 6.9

注:A组与B、C组疗效比较, $t=6.36, P<0.01$

表3 治疗后 HBV DNA 载量及 Child-Pugh 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml)			Child-Pugh 评分		
	24 周	48 周	96 周	24 周	48 周	96 周
A 组	2.612 ± 1.010	1.312 ± 1.0	0.646 ± 0.416	6.8 ± 1.4	6.0 ± 1.45	5.6 ± 1.3
B 组	2.836 ± 1.022	1.357 ± 1.011	0.728 ± 0.538	6.9 ± 1.6	6.2 ± 1.7	5.8 ± 1.5
C 组	5.421 ± 1.847	6.325 ± 1.924	4.689 ± 1.625	8.6 ± 2.1	8.9 ± 2.5	8.8 ± 2.9

注:A组与B、C组疗效比较, $t = 7.36, P < 0.01$

四、治疗后 HBV 标志物的变化

A组有3例HBeAg低于检测水平,2例发生HBeAg/HBeAb血清学转换;B组有1例HBeAg低于检测水平,无HBeAg/HBeAb血清学转换;C组患者HBV标志物无明显变化。

五、临床结局

A组和B组46例患者均有好转,好转率100%,能生活自理,逐渐停用保肝药物,8例恢复日常工作或劳动,其中1例服用LAM 18个月后因不规范应用,有隔日或间断现象,导致病情反复、加重,及时规范用药和加用保肝支持治疗,病情很快稳定;1例服用LAM 12个月后发生耐药,与ADV联用2年后并发肝癌死亡。1例服用LAM 24个月,因上消化道出血死亡。

六、药物不良反应

治疗过程中,未发现明显不良反应,患者对LAM和ADV耐受性良好,无ADV所致剂量依赖性肾脏毒性。中药灌肠也未见不良反应。

讨 论

肝硬化失代偿期,如体内HBV复制活跃,会加重肝细胞的坏死和炎症,所以对肝硬化患者采用有效的抗病毒治疗是必要的,抑制病毒复制,减少血液和肝脏的病毒载量,从而减轻肝脏炎症坏死、肝纤维化,延缓病程进展,提高生活质量。

LAM通过抑制逆转录酶和DNA聚合酶活性,快速有效地抑制HBV复制,不良反应小,对肝储备功能差的重型肝炎、肝硬化失代偿期患者尤其适用^[2]。研究证明,LAM治疗失代偿期肝病患者,能改善临床症状,提高血清白蛋白,降低血清胆红素水平,提高肝脏的合成功能和代谢功能,使病情减轻,提高生活质量,延长患者生存时间。但长期应用LAM可发生病毒变异,从而使病情加重甚至危及生命。所以一旦确定发生变异,应及时选用新的抗病毒药物或联合应用。ADV与LAM抑制乙型肝炎病毒的作用位点不同,与LAM无交叉耐药^[3]。

本研究中的灌肠方取承气汤意用大黄、厚朴、芒硝加桃仁活血通腑,牡蛎重镇安神,泽泻利水渗湿又能涩肠,附子温脾肾之阳,更有反佐作用。诸药合用,有收泄下除腹胀,推陈致新之功。从现代医学的角度,药物保留灌肠既能发挥药物本身的药理作用,又能通过药液对肠道的直接刺激作用而反射性改善肠道功能。一方面通过灌肠促使体内氮质从肠道排出体外,另一方面可加速食物残渣排泄,减少肠腔内蛋白质的分解使肠源性氮质吸收减少,从而减轻了氮质潴留,有效防治

肝性脑病的发生。此外灌肠中药的高渗状态可发挥“透析样作用”,排除毒素,减少腹水。中药保留灌肠的疗效机制,除透析、导泻作用外,还有消炎、抑菌、解除肾小管痉挛,改善微循环的作用。此外,中药保留灌肠,消腹水于无形,无利尿剂致电解质紊乱之虞,大大减少了患者发生肝性脑病、肝肾综合征等并发症的可能性^[4]。因此,中药保留灌肠治疗肝硬化腹水不失为一种方便价廉、疗效肯定、安全无明显不良反应的好办法,值得临床上推广应用。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志,2000,18:324-329.
- 2 拉米夫定临床应用专家组. 2004年拉米夫定临床应用专家共识. 中华肝脏病杂志,2004,12:425-429.
- 3 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志,2005,23:421-431.
- 4 耿兰书. 中西医结合治疗顽固性肝硬化腹水 72 例. 中西医结合肝病杂志,2000,10:53-54.

(收稿日期:2008-05-26)

(本文编辑:温少芳)

张军. 乙型肝炎失代偿期肝硬化的抗病毒与中药灌肠联合治疗[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2009,3(3):278-282.