

化瘀软坚汤联合替诺福韦治疗慢性乙肝肝纤维化 63 例

刘兴 侯云霞 张红艳

【摘要】 目的 探讨化瘀软坚汤联合替诺福韦对慢性乙肝患者血清肝纤维化的影响,明确其应用价值。**方法** 采用前瞻性研究方案,将 126 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分为两组,对照组 63 例采用替诺福韦进行治疗,观察组 63 例采用软坚化瘀汤联合替诺福韦进行治疗,治疗周期均为 48 周;观察患者治疗后 HBV-DNA 转阴率,并于治疗前后抽取患者空腹静脉血,采用全自动生化分析仪和 ELISA 试剂盒检测肝功能指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、总胆红素(total bilirubin,TBIL)和肝纤维化指标透明质酸酶(hyaluridase,HA)、Ⅲ型前胶原(precollagen Ⅲ peptide,PCⅢ)、Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ,IVC)及层黏连蛋白(lauinin,LN)。**结果** 治疗前,两组患者的肝功能和肝纤维化水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清 ALT、AST、TBIL、HV、PCⅢ、IVC 及 LN 水平均有明显降低,且观察组低于对照组,组内与组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。另外,观察组 HBV-DNA 转阴率为 90.4% (57/63),明显高于对照组的 76.2% (48/63),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 化瘀软坚汤对抑制肝纤维化、改善肝功能有正向作用,联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎可增强疗效,具有一定的临床推广价值。

【关键词】 化瘀软坚汤; 替诺福韦; 慢性乙肝; 肝纤维化

【中图分类号】 R512.6+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.12.036

乙型肝炎由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)引发,中国感染率约为 7.18%。因其发病隐匿,无明显症状,患者获得明确诊断时往往已发生不同程度的肝纤维化,如不及早给予治疗,HBV 持续在体内复制,将导致肝硬化和肝癌等严重不良事件,给患者及家庭带来巨大负担^[1]。迄今,临床上从两个方面开展治疗,一是必要的对症支持;二是抑制 HBV 病毒复制及抗纤维化。替诺福韦是一种新型核苷酸类逆转录酶抑制剂,可有效抑制乙肝病毒复制,稳定病情,疗效显著;此外,替诺福韦有一定的肝脏保护作用

用,且耐药性低,可以作为可靠药物用来治疗乙肝^[2]。虽然化学药物治疗显著,但仍然不能根治乙肝,且有不同程度的耐药性,并可引发药物并发症,所以临床对于乙肝的治疗方案仍需完善^[3]。中医学整体观念及辨证论治的基本思想对疾病的治疗具有“多靶点”和“标本兼治”的独特优势。肝纤维化属于中医学“癥积”的范畴,以“血瘀痰结”为关键病机,治宜活血化瘀、利湿化痰^[4]。本研究采用化瘀软坚汤联合替诺福韦治疗慢性乙肝肝纤维化患者 63 例,疗效显著,总结如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取宝鸡市中医医院 2014 年 3 月~2015 年 9 月收治的

作者单位:721001 宝鸡市中医医院发热门诊(刘兴),脾胃肝病二科(侯云霞),呼吸内科(张红艳)

作者简介:刘兴(1975-),本科,主任。研究方向:中医内科呼吸、肝病、传染病等方面的研究。E-mail:liuxing_sun@126.com

慢性乙型肝炎患者 126 例为研究对象;其中男 86 例,女 40 例;年龄 33~51 岁,平均(43.5±3.51)岁。患者均自愿签署知情同意书,且本研究经本院伦理委员会批准。采用随机数字表将所有患者分为两组,各组 63 例,两组年龄、性别、病程、基因分型、病毒载量、肝功能等一般资料的差异无统计学意义($P>0.05$),可以进行比较。

1.2 诊断标准

符合 2008 版《乙型肝炎防治指南》中乙肝的诊断标准,且经血清学和影像学确诊,亦符合《中药新药临床研究指导原则》中医诊断标准。

1.3 筛选标准

纳入标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)病毒载量:HBeAg 阳性者 HBV-DNA $>2\times 10^4$ IU/mL, HBeAg 阴性者 HBV-DNA $>2\times 10^3$ IU/mL;(3)半年以内无抗病毒药物及免疫调节剂治疗史。

排除标准:(1)失代偿性肝硬化;(2)合并有其他类型肝炎;(3)情志类疾病;(4)甲状腺疾病;(5)免疫性疾病;(6)肿瘤或癌症;(7)酒精或药物成瘾。

1.4 治疗方法

两组患者均给予替诺福韦[商品名:韦瑞德;生产厂家:葛兰素史克(天津)有限公司;进口药品注册证号:H20130689],口服,300 mg/d。观察组在替诺福韦的基础上给予化瘀软坚汤治疗,处方:蒲公英 18 g、虎杖 18 g、当归 12 g、丹参 12 g、桃仁 12 g、黄芪 6 g、白芍 6 g、白术 6 g、鳖甲 3 g、水蛭 3 g。加入 1000 mL 水煎煮至 500 mL,再加入 800 mL,煎煮至 500 mL,取汁 400 mL,分早、晚 2 次口服,每次 200 mL。两组疗程均为 48 周,48 周为 1 疗程,治疗 1 疗程后停药观察 24 周,复发患者再行治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能 分别于治疗前和治疗 48 周抽取患者空腹肘静脉血,分离血清,采用全自动生化分析仪和 ELISA 试剂盒检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、和总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平,试剂盒由波音特生物科技有限公司提供。

1.5.2 肝纤维化 分别于治疗前和治疗 48 周抽取患者空腹肘静脉血,分离血清,采用全自动生化分析仪检测透明质酸(hyaluronic acid, HV)、III 型前胶原肽(precollagen III peptide, PCⅢ)、IV 型胶原(collagen IV, IVC)及层黏连蛋白(laminin, LN)水平。HV 试剂盒(双抗体夹心法)、IVC 试剂盒(化学发光法)由上海信裕生物科技有限公司提供,PCⅢ试剂盒与 LN 试剂盒(双抗体夹心法)由上海谷研生物科技有限公司提供。

1.5.3 HBV-DNA 转阴率 分别于治疗前和治疗 48 周抽取患者空腹肘静脉血,分离血清,采用实时定量 PCR 仪(Applied Biosystems™)和 HBV-DNA 定量试剂盒(上海罗氏公司)检测病毒载量;HBV-DNA 转阴率=(HBV-DNA 低于 1000 IU/mL 的患者数量/该组患者数量) $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理

所得数据均采用统计学软件 SPSS 16.0 进行分析;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,均符合正态分布组间对比行两独立分组 t 检验,组内治疗前后对比行配对 t 检验;计数资料以构成比或率表示,行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能

治疗前,两组患者的肝功能指标无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清 ALT、AST 及 TBIL 水平均有所降低,且观察组低于对照组,组内差异与组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者肝功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)
观察组	63			
治疗前		71.7 \pm 5.5	55.2 \pm 7.0	68.1 \pm 4.3
治疗后		13.4 \pm 3.1 ^{ab}	11.5 \pm 2.4 ^{ab}	19.5 \pm 2.8 ^{ab}
对照组	63			
治疗前		72.4 \pm 6.1	57.5 \pm 6.8	66.8 \pm 5.3
治疗后		20.3 \pm 3.5 ^a	23.1 \pm 3.3 ^a	28.1 \pm 3.0 ^a

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 肝纤维化

治疗前,两组患者的肝纤维化指标无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清 HV、PCⅢ、IVC 及 LN 水平均有所降低,且观察组低于对照组,组内差异与组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血清肝纤维化指标对比($n=63, \bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

组别	HV	PCⅢ	IVC	LN
观察组				
治疗前	206.6 \pm 15.1	148.3 \pm 11.4	119.2 \pm 8.4	139.3 \pm 16.1
治疗后	69.3 \pm 7.0 ^{ab}	93.4 \pm 8.2 ^{ab}	71.3 \pm 6.2 ^{ab}	82.4 \pm 7.5 ^{ab}
对照组				
治疗前	209.5 \pm 14.4	149.4 \pm 12.5	121.2 \pm 9.6	142.4 \pm 13.4
治疗后	86.2 \pm 7.5 ^a	106.5 \pm 9.4 ^a	80.6 \pm 7.1 ^a	112.2 \pm 10.5 ^a

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 HBV-DNA 转阴率

治疗 48 周,观察组 HBV-DNA 转阴率为 90.4%(57/63),明显高于对照组的 76.2%(48/63),差异有统计学意义($\chi^2=4.629, P=0.031$)。

3 讨论

慢性乙型肝炎由 HBV 感染所致,研究显示,临床约 30% 的肝硬化患者的发病诱因为 HBV,在中国更是达到

60%。病毒在肝脏细胞中优先复制导致持续性感染,启动自身免疫应答,对肝脏细胞造成实质性损伤是该病的重要病理机制之一。研究表明^[5],随着发病时间的延长,患者发生肝硬化、肝癌乃至肝衰竭的风险会越来越高,而肝纤维化是肝损伤恶化为肝硬化的必经阶段。因此,在临床治疗方面除了清除 HBV-DNA、获得持续病毒学应答之外,还应该改善肝脏组织学病理损伤,防止病情的后续进展和持续恶化。

替诺福韦是一种新型的核苷酸类抗病毒药物,研究显示,替诺福韦对多种病毒均有抗性。其抗病毒机制有二:一是其活性成分可以竞争性的与天然脱氧核糖底物相结合,从而抑制病毒聚合酶发挥作用;二是可插入目标 DNA 中终止该 DNA 链发挥作用。因替诺福韦不参与细胞色素 P450 酶系代谢,故几乎不与由该酶引起的其他药物发生相互作用,所以具有良好的安全性及较高的耐药屏障,现已作为乙肝临床治疗一线用药,被越来越多的学者认可。雷子庆等^[6]对替诺福韦和恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的长期疗效做了对比研究,发现两者临床疗效虽无统计学差异,但替诺福韦并发症和不良反应发生率低于恩替卡韦组,表明替诺福韦在保证有效性的同时拥有较高的安全性。屈莉红等^[7]采用替诺福韦治疗对其他核苷类似物不敏感的慢性乙型肝炎,发现治疗期间各检查时间点的病毒学突破率及肌酸激酶超 2 倍正常上限发生率为 0,血肌酐、血磷、骨密度等值皆在正常范围内;治疗周期结束后,HBV-DNA 转阴率为 94.1%,ALT 复常率为 91.1%,证实了其有效性,也突出了其安全性。然而,替诺福韦与其他抗病毒类药物一样,在抗肝脏纤维化和修复肝功能方面,仍有一定的局限性,加之多少患者病程较长,存在或多或少的耐药风险。因此,寻找一种药物联用方案,一方面增强抗病毒疗效,另一方面着力改善肝脏组织学病理损伤势在必行。

中医学的整体观念认识及辨证论治基本方法对疾病的治疗有其独特的优势。肝纤维化属于中医学中“癥积”的范畴;“血瘀痰结”是其关键病机,故活血化瘀及利湿化痰为治疗肝纤维化的基本策略。迄今,临床治疗上,许多学者对中西药联合使用治疗乙型肝炎有所探讨,如王朝华^[8]观察疏肝活血益气健脾方联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化的疗效,发现无论是治疗有效率还是患者肝纤维化指标,观察组都要优于对照组;陶然等^[9]探讨贞芪扶正胶囊联合阿德福韦治疗慢性乙肝患者肝纤维化的疗效及对细胞免疫功能的影响,发现观察组对血清 ALT、GCT 的降低幅度优于对照组,对 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平的提高幅度优于对照组,证实中西医结合疗法不仅可改善患者肝功能,还利于提高其细胞免疫功能;李赫伦^[10]较为系统的探究了抗纤协定方联合恩替卡韦治疗血瘀气虚两虚型乙型肝炎纤维化的临床疗效,证实抗纤协定方具有保肝抗炎和

抗纤维化作用;与单用恩替卡韦比较,两药连用在改善患者临床症状、提高患者生存质量、促进肝功能复常及抗肝纤维化方面均有优势。本研究采用化瘀软坚汤由水蛭、蒲公英、虎杖等 10 味中药组成,方中重用蒲公英和虎杖为君药,蒲公英入肝、胃经,虎杖入肝、胆、肺经,两者均有清热解毒、利湿散结之效,是治疗肝炎的常用中药;鳖甲平肝熄风、丹参养血柔肝、白芍疏肝理气、水蛭破血逐瘀消癥积,4 者共为臣药,以辅助君药滋肝养肝,清理肝毒;当归软坚散结、黄芪扶正固本、白术与茯苓健脾利湿,为佐使。研究结果显示,观察组对肝纤维化和肝损伤标记物的降低幅度明显高于对照组,证实化瘀软坚汤对抑制肝纤维化、改善肝功能有正向作用,联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎可提高 HBV-DNA 转阴率。

综上所述,中药汤剂化瘀软坚汤能够抑制肝脏纤维化病理进程,利于改善肝功能,提高 HBV-DNA 转阴率,与替诺福韦联合使用来治疗乙型肝炎纤维化能获得更为满意的治疗效果,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2017, 5(3):40.
- [2] 陈雅萍,张勤俭,田楠楠,等. 替诺福韦治疗核苷(酸)类耐药的慢性乙型肝炎患者的疗效研究[J]. *肝脏*, 2016, 21(6):456-459.
- [3] 蒋芳莉,贾静鹏. 养肝软坚丸治疗慢性乙型肝炎纤维化的疗效分析[J]. *光明中医*, 2016, 31(18):2682-2684.
- [4] 侯著丰. 乙型肝炎纤维化实施不同活血化痰法分阶段辨证治疗效果观察[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(11):85-86.
- [5] 黄明星,时红,林国莉,等. 替诺福韦与恩替卡韦初始治疗慢性乙型肝炎患者长期疗效比较[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2015, 36(5):693-698.
- [6] 雷子庆,张鑫. 替诺福韦和恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效对比[J]. *分子影像学杂志*, 2016, 39(4):383-386.
- [7] 屈莉红,刘璐,郑洁芳,等. 替诺福韦酯治疗 34 例慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者的临床分析[J]. *肝脏*, 2016, 21(6):444-446.
- [8] 王朝华. 疏肝活血益气健脾方与恩替卡韦联合治疗对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化指标的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(S2):176-177.
- [9] 陶然,沈婷婷,季媛媛,等. 贞芪扶正胶囊与阿德福韦联合治疗对慢性乙肝患者肝纤维化和细胞免疫功能的影响研究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(4):346-349.
- [10] 李赫伦. 抗纤协定方联合恩替卡韦治疗血瘀气虚两虚型乙型肝炎纤维化的临床观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2015.

(收稿日期: 2017-05-23)

(本文编辑: 禹佳)