

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.05.002

安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的临床疗效研究

金艳杰

本溪市第六人民医院, 辽宁本溪 117000

摘要 目的 探讨安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的临床疗效。方法 将 384 例乙肝肝硬化活动期患者随机分为对照组和观察组, 每组 192 例。在常规对症支持治疗基础上, 对照组予以恩替卡韦分散片口服治疗, 观察组在对照组基础上予以安络化纤丸口服治疗。2 组治疗时间均为 1 年, 并进行 6 个月的随访。观察 2 组治疗后乙肝病毒(HBV)DNA、乙肝 e 抗原(HBeAg)转阴率; 比较 2 组治疗前后 Child-Pugh 评分、血清肝功能指标、肝纤维化指标、肝脾影像学的改善情况; 统计 2 组不良反应发生情况。结果 与对照组比较, 治疗后及随访 6 个月观察组 Child-Pugh 评分显著下降($P < 0.05$), HBeAg 转阴率显著升高($P < 0.05$), 治疗后 HBV-DNA 转阴率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组血清肝纤维化指标、肝功能指标均有明显改善; 与对照组比较, 观察组在治疗后及随访 6 个月后的改善程度更为显著($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组治疗后脾静脉内径缩小、脾长径缩小、门静脉主干内径缩小的患者比例明显提高($P < 0.05$)。治疗期间所有患者均未出现不良反应。结论 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化疗效显著, 可阻止甚至逆转肝纤维化的发展, 改善肝功能, 提高生存质量并延长生存周期。

关键词 安络化纤丸; 恩替卡韦; 慢性乙肝; 肝硬化; 联合治疗

Clinical Efficacy of Anluo Huaxian Pills Combined with Entecavir in the Treatment of Hepatitis B Cirrhosis

JIN Yanjie

Benxi Sixth People's Hospital, Benxi 117000, China

Abstract Objective To investigate the clinical effect of Anluo Huaxian pills combined with entecavir in the treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** A total of 384 patients with active hepatitis B cirrhosis were randomly divided into control group and observation group with 192 cases in each group. On the basis of routine symptomatic support therapy, the control group was treated with entecavir dispersible tablets orally, and the observation group with Anluo Huaxian pills on the basis of the control group. The treatment time of both groups was 1 year, and the follow-up was 6 months. The negative rate of hepatitis B virus(HBV)DNA and hepatitis B e antigen(HBeAg) were observed after treatment in two groups. The Child-Pugh score, serum liver function index, hepatic fibrosis index and the improvement of liver and spleen imaging were compared before and after treatment. The incidence of adverse reactions in the two groups were analyzed. **Results** Compared with the control group, the Child-Pugh score of the observation group decreased significantly after treatment and 6 months follow-up($P < 0.05$). The negative rate of HBeAg was significantly increased($P < 0.05$), the negative rate of HBV-DNA after treatment was not statistically significant($P > 0.05$). After treatment, the indexes of serum hepatic fibrosis and liver function were significantly improved in both groups. The improvement of the above indexes in the observation group were more sig-

nificant than those in the control group after treatment and 6 months follow-up ($P < 0.05$). The diameter of the splenic vein, the length of the spleen and the internal diameter of the main portal vein were decreased after treatment in the observation group ($P < 0.05$). No adverse reactions occurred in all patients during treatment. **Conclusion**

Anluo Huaxian pills combined with entecavir is effective in the treatment of hepatitis B cirrhosis, which can prevent or even reverse the development of liver fibrosis, enhance liver function, improve the quality of life and prolong the life cycle.

Key words Anluo Huaxian pills; entecavir; chronic hepatitis B; cirrhosis; combination therapy

慢性乙型肝炎(简称乙肝)长期迁延不愈可导致肝硬化、肝癌等不良后果,严重影响患者生命健康及生存质量。慢性乙肝目前无法根治,且发病早期无明显特异性临床表现,因此经常容易被忽略而耽误治疗。恩替卡韦属于核苷类抗乙肝病毒药物,具有快速、强效抑制乙肝病毒的作用,且耐药率较低,对慢性乙肝肝硬化的治疗效果显著^[1]。此外,随着中医药研究的不断深入,中医药抗肝纤维化取得了较大进展。本研究观察安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的临床疗效及对预后的影响,为临床治疗本病提供依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 3 月—2018 年 4 月本院收治 384 例乙肝肝硬化活动期患者,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 192 例。观察组,其中男 116 例,女 76 例;年龄 29~78 岁,平均年龄(53.42 ± 8.59)岁;病程 3~34 年,平均病程(7.47 ± 2.35)年;Child-Pugh 分级:A 级 64 例,B 级 104 例,C 级 24 例;17 例伴有自发性细菌性腹膜炎。对照组,其中男 109 例,女 83 例;年龄 28~76 岁,平均年龄(53.74 ± 9.36)岁;病程 3~35 年,平均病程(6.51 ± 2.73)年;Child-Pugh 分级:A 级 70 例,B 级 102 例,C 级 20 例;14 例伴有自发性细菌性腹膜炎。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合乙肝肝硬化诊断标准^[2],且经影像学检查确诊;②实验室检查:HBV-DNA copies $> 1 \times 10^3$ IU/mL, HBeAg 阳性,血清谷丙转氨酶显著升高,大于正常值水平上限;③临床表现为脾大、皮肤色素沉着、少尿、下肢水肿、牙龈出血、乏力、腹胀、消瘦等,且半年内未服用过抗病毒药物治疗。

排除标准:合并肝癌、自身免疫性或酒精性/非酒精性肝病;药物性肝炎;或其他类型肝炎病毒感染者。

1.3 治疗方法

2 组均给予还原型谷胱甘肽及异甘草酸镁保肝、护肝,白蛋白及新鲜血浆对症支持。对照组予以恩替卡韦分散片(江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字 H20100019)口服治疗,0.5 mg/次,1 次/日。观察组在对照组基础上给予安络化纤丸(森隆药业有限公司,国药准字 Z20010098)口服治疗,6 g/次,2 次/日。2 组疗程均为 1 年,并随访 6 个月。

1.4 观察指标

①比较 2 组治疗后及随访 6 个月 HBV-DNA、HBeAg 转阴率;②参照文献^[3],对患者进行 Child-Pugh 评分;③检测 2 组血清肝功能相关指标,包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA);④检测 2 组肝纤维化指标^[4],包括细胞外基质成分 LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-C;⑤比较 2 组治疗前后脾脏影像学改变,统计脾静脉内径、脾长径、肝门静脉主干内径缩小的患者比例;⑥记录 2 组不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

所有数据均经 SPSS 22.0 统计学软件分析处理,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较

与对照组比较,观察组治疗后及随访 6 个月 HBeAg 转阴率均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);HBV-DNA 转阴率略有增高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组 Child-Pugh 评分结果比较

与治疗前比较,2 组治疗后及随访 6 个月 Child-Pugh 评分均显著降低,且观察组上述评分较对照组降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较 (n=192, 例, %)

组别	HBeAg 转阴率		HBV-DNA 转阴率	
	治疗后	随访 6 个月	治疗后	随访 6 个月
对照组	63(32.81)	88(45.83)	159(82.81)	167(86.97)
观察组	88(45.83) [△]	112(58.33) [△]	163(84.89)	179(93.22)

与对照组比较[△]P<0.05

2.3 2 组肝功能指标比较

与治疗前比较, 2 组治疗后及随访 6 个月 ALT、AST、ALB、TBIL、PTA 等指标均明显改善, 且观察组上述指标改善程度较对照组显著, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

2.4 2 组肝纤维化指标比较

与治疗前比较, 2 组治疗后及随访 6 个月血清 LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-C 等肝纤维化指标均明显降低, 且观察组上述指标降低程度较对照组显著, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 4。

表 2 2 组患者 Child-Pugh 评分结果比较 (n=192, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Child-Pugh 评分
对照组	治疗前	9.43±2.89
	治疗后	6.71±2.85*
	随访 6 个月	6.57±2.98*
观察组	治疗前	9.26±2.77
	治疗后	5.91±2.75* [△]
	随访 6 个月	5.69±2.64* [△]

与治疗前比较*P<0.05; 与对照组比较[△]P<0.05

表 3 2 组患者肝功能指标比较 (n=192, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	PTA(%)
对照组	治疗前	138.71±57.08	215.71±90.02	70.11±28.39	29.29±4.81	62.83±17.98
	治疗后	72.49±20.35*	59.15±25.31*	27.72±11.38*	30.78±4.98*	71.76±16.83*
	随访 6 个月	36.51±17.11*	58.09±26.42*	24.81±9.73*	30.95±4.86*	72.75±16.87*
观察组	治疗前	148.59±58.72	218.49±91.68	71.87±27.78	29.54±5.31	62.64±16.94
	治疗后	40.11±11.48* [△]	52.53±26.31* [△]	18.91±8.07* [△]	33.23±4.84* [△]	74.87±15.48* [△]
	随访 6 个月	32.19±12.28* [△]	52.26±26.43* [△]	21.01±9.59* [△]	33.39±4.76* [△]	76.01±15.04* [△]

与治疗前比较*P<0.05; 与对照组比较[△]P<0.05

表 4 2 组患者肝纤维化指标比较 (n=192, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HA(ng/mL)	LN(ng/mL)	PCⅢ(μ g/L)	Ⅳ-C(g/L)
对照组	治疗前	413.81±106.29	340.21±70.28	420.21±78.61	249.68±67.12
	治疗后	182.11±51.09*	185.58±44.91*	176.81±52.32*	125.11±36.58*
	随访 6 个月	155.23±39.07*	162.63±36.11*	142.72±40.21*	125.12±36.61*
观察组	治疗前	435.41±98.29	352.21±76.08	422.68±91.89	261.31±66.51
	治疗后	29.31±17.21* [△]	123.81±35.19* [△]	92.83±41.42* [△]	89.32±30.71* [△]
	随访 6 个月	94.59±33.52* [△]	87.91±27.39* [△]	85.72±31.08* [△]	75.41±25.59* [△]

与治疗前比较*P<0.05; 与对照组比较[△]P<0.05

2.5 2 组肝脾影像学情况比较

与对照组比较, 观察组脾静脉内径缩小、脾长径缩小、门静脉主干内径缩小的患者比例显著提高, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 5。

表 5 2 组肝脾影像学改善情况比较 (n=192, 例, %)

组别	时间	肝脾影像学改善例数
对照组	治疗前	105(54.68)
	治疗后	108(56.25)*
	随访 6 个月	67(34.89)*
观察组	治疗前	150(78.12)
	治疗后	53(87.50)* [△]
	随访 6 个月	117(60.93)* [△]

与治疗前比较*P<0.05; 与对照组比较[△]P<0.05

2.6 2 组不良反应发生情况

2 组患者治疗期间均未见严重不良反应发生。

3 讨论

慢性乙肝患者体内存在大量乙肝病毒复制, 造成肝细胞的炎症损伤, 尤以 HBV-DNA 阳性患者显著, 继而肝纤维组织增生、肝脏出现大量细胞变性坏死, 最终发展为肝硬化^[5]。目前本病的治疗以抑制乙肝病毒复制、减缓肝硬化发生为主。本研究采用一线抗乙肝病毒药恩替卡韦, 其主要化学成分为脱氧鸟嘌呤核苷酸类似物, 具有基因耐药屏障优势, 对乙肝病毒

多聚酶活性具有很强的抑制作用^[6-7]。但有临床研究^[8-9]证实,慢性乙肝采用单一抗病毒药物治疗,并不能取得满意疗效,无法阻断肝纤维化发展进程。本研究结果表明,与治疗前比较,对照组治疗后血清 LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-C 等肝纤维化指标均有明显改善,但改善幅度不及观察组,这与当前研究结果^[10-11]一致,提示单独服用恩替卡韦抗病毒药物并不能明显延缓肝纤维化发展过程。

根据慢性乙肝的临床表现,可将其归属于中医“鼓胀”、“胁痛”、“黄疸”等范畴,瘀热、痰毒阻滞肝络为本病的主要病因病机。医学典籍《活法机要》言:“壮人无积,虚人则有之。”《金匱要略·五脏风寒积聚病》言:“积者,脏病也,终不移。”均指出了肝硬化由痰结所致,肝络瘀结、阻滞不通,进一步导致气滞血瘀。安络化纤丸主要成分为牛黄、三七、地龙、地黄、水蛭等,其中牛黄开窍化痰、凉肝清心;三七消肿化瘀;地黄凉血生津、清热;全方具有“通络化瘀”之功效。研究显示,安络化纤丸具有促进纤维组织吸收降解、抗肝纤维化、降低门静脉血压的作用^[12]。本研究将安络化纤丸与恩替卡韦联用,发现其能显著延缓肝纤维化进程,改善肝功能,临床疗效明显。

综上所述,安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙肝肝硬化疗效显著,值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] 杨洁. 恩替卡韦的药效学特征及抗乙型肝炎病毒试验荟萃[J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1150-1152.
- [2] 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.
- [3] 熊俊彪, 杨其容, 张秋莹. 不同 Child-Pugh 分级肝硬化患

者血胆碱酯酶和肝纤维化标志物的变化[J]. 实用肝病杂志, 2015, 18(3): 296-297.

- [4] 张立婷, 赵荣荣, 陈红, 等. HBV-DNA 低复制慢性乙肝患者血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 水平与肝纤维化病理分期相关性分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(17): 1783-1785.
- [5] 雷蕾, 李良平, 李琴, 等. 乙型肝炎肝硬化患者肝脏病变的相关因素研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(4): 54-57.
- [6] 陈天江. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙肝肝硬化的临床效果观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(2): 200-202.
- [7] 林小萍, 侯卫平, 陆军平, 等. 恩替卡韦联合微生态制剂对乙肝肝硬化患者肝功能及预后的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6): 993-995.
- [8] 朱吉生, 罗明洲. 恩替卡韦联合腹水浓缩回输治疗乙肝肝硬化合并顽固性腹水的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(7): 86-87.
- [9] 林佃相, 刘颖翰, 石柱柱, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片对代偿期乙肝肝硬化患者肝纤维化程度的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(11): 1639-1641.
- [10] 王志炜, 孟春萍. 疏肝健脾活血方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化代偿期的疗效及对肝功能、肝纤三项、HBV-DNA 定量的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(11): 2678-2680.
- [11] 王强. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(19): 206-207.
- [12] 马丽亚. 恩替卡韦联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 临床医药实践, 2011, 20(5): 348-349.

(收稿日期: 2018-08-11)

关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是字母“ \bar{x} ”,卡方的符号是希腊字母“ χ^2 ”;样本的相关系数是英文“ r ”,不能误为希腊文“ γ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,以拉丁字母正体大写表示,离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等,不采用 Ca^{++} 、 P^{---} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如:³I、³²P 表示激发状态的 m 写在右上角,例如:⁹⁹Tc^m、¹³³In^m。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成^[3]碘、钢^{133m}、P³²、Tc^{99m}。