

- 3 Chen WS, Wei SJ, Liu JM, Hsiao M, Kou-Lin J, Yang WK. Tumor invasiveness and liver metastasis of colon cancer cells correlated with cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and inhibited by a COX-2-selective inhibitor, etodolac. *Int J Cancer* 2001; 91: 894-899
- 4 Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 135-138
- 5 Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitao D, Amendoeira I, Schmitt FC. Cyclooxygenase-2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 429-434
- 6 Wu YL, Sun B, Zhang XJ, Wang SN, He HY, Qiao MM, Zhong J, Xu JY. Growth inhibition and apoptosis induction of Sulindac on human gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 796-800
- 7 陈丰霖, 王小众, 李建英, 陈治新, 黄月红, 林明晞. 环氧化酶-2、Fas、FasL表达与胃癌细胞凋亡的关系. *福建医科大学学报* 2002; 36: 385-387
- 8 Lim HY, Joo HJ, Choi JH, Yi JW, Yang MS, Cho DY, Kim HS, Nam DK, Lee KB, Kim HC. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 519-525
- 9 Wu AW, Gu J, Ji JF, Li ZF, Xu GW. Role of COX-2 in carcinogenesis of colorectal cancer and its relationship with tumor biological characteristics and patients' prognosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1990-1994
- 10 He XS, Su Q, Chen ZC, He XT, Long ZF, Ling H, Zhang LR. Expression, deletion [was deletion] and mutation of p16 gene in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 515-521
- 11 Jeong J, Park YN, Park JS, Yoon DS, Chi HS, Kim BR. Clinical significance of p16 protein expression loss and aberrant p53 protein expression in pancreatic cancer. *Yonsei Med J* 2005; 46: 519-525
- 12 张合喜, 王友洁, 赵卫星. COX-2蛋白在胃黏膜癌前病变与胃癌中表达的意义. *新乡医学院学报* 2005; 22: 13-15
- 13 罗玉芹, 吴开春, 孙安华, 潘伯荣, 张学庸, 樊代明. 浅表性胃炎、胃黏膜不典型增生及胃癌组织中Cox-1、Cox-2、INOS表达的意义. *中华消化杂志* 2000; 20: 223-236
- 14 Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729-735
- 15 杨苏敏, 杨丽苏, 李丽, 邓丽英, 王崇宇, 原学斌, 申向东. 胃癌中MTS1/P16基因甲基化状态及P16蛋白的表达. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 1427-1429
- 16 刘新兰, 秦景, 吕怀盛, 张建中, 王宁菊, 李蓉. 胃癌组织P16基因蛋白表达的意义. *第四军医大学学报* 2002; 23: 351-354

电编 张勇 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 CLINICAL PRACTICE •

## 中药降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎 90 例

文睿, 王坚, 严明

文睿, 王坚, 东南大学附属南京市第二医院中西医结合科 江苏省南京市210003

严明, 江苏省中医院 江苏省南京市210003

通讯作者: 文睿, 210003, 江苏省南京市, 东南大学附属南京市第二医院中西医结合科. wenrui\_51@hotmail.com

电话: 025-83465482

收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

### Effect of Traditional Chinese Medicine *Xiangganlong* combined with Lamivudine in treatment of active hepatitis: an analysis of 90 cases

Rui Wen, Jian Wang, Ming Yan

Rui Wen, Jian Wang, Department of Integrated Traditional Chinese

Medicine with Western Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing City, Medical College of Southeast University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Ming Yan, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui Wen, Department of Integrated Traditional Chinese Medicine with Western Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing City, Medical College of Southeast University, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China. wenrui\_51@hotmail.com

Received: 2005-08-29 Accepted: 2005-09-06

### Abstract

**AIM:** To investigate the long term effect of Traditional Chinese Medicine *Xiangganlong* combined with Lamivudine in the treatment of active hepatitis and cirrhosis.

**METHODS:** The randomly selected 90 patients with active hepatitis and cirrhosis were divided into treat-

ment group and control group. The patients in the former were treated with *Xiangganlong* combined with Lamivudine, the patients in the control group were treated with general treatment according to the symptoms. Six to sixty-seven months after treatment, the serum virus level, liver function, complications, the occurrence rate of hepatocellular carcinoma, and the mortality rate were analyzed.

**RESULTS:** The negative rates of hepatitis B virus DNA in the patients of treatment group and control group were 61.4% (27/44) and 6.5% (3/46), respectively, and there was significant difference between them ( $P = 0.000\ 1$ ). The negative rate of HBeAg was also markedly higher in the patients of treatment group than that in the controls [33.3% (11/33) vs 6.7% (2/30),  $P = 0.032\ 1$ ]. The variation rates of YMDD were 11.4%, 22.7%, 34.1%, 38.6% after 12, 24, 36, 37-67 mo of combined Lamivudine treatment, respectively. In the patients with no YMDD variation, the total bilirubin (TBil) and Child-pugh score were significantly declined, while the level of albumin (A) was increased as compared with that in the controls ( $17.90 \pm 1.01\ \mu\text{mol/L}$  vs  $62.57 \pm 52.23\ \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.01$ ;  $5.18 \pm 1.40$  vs  $7.50 \pm 3.16$ ,  $P < 0.01$ ;  $42.32 \pm 6.39\ \text{g/L}$  vs  $38.35 \pm 7.27\ \text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ). The occurrence rate of complications was 11.4% and 45.6% ( $P = 0.007$ ) in the treatment and control group, respectively, while the occurrence rate of hepatocellular carcinoma was not significantly different between those two groups ( $P = 0.299\ 8$ ). The mortality was 9.1% and 30.4% ( $P = 0.037\ 7$ ) in the treatment and control group, respectively.

**CONCLUSION:** The Traditional Chinese Medicine *Xiangganlong* combined with Lamivudine can impress the proliferation of HBV, decrease the variation rates of YMDD, improve the hepatic function, reduce the occurrence of the complications and mortality.

**Key Words:** Traditional Chinese Medicine; *Xiangganlong*; Lamivudine; Active hepatitis; Liver cirrhosis; Hepatitis B virus; YMDD variation

Wen R, Wang J, Yan M. Effect of Traditional Chinese Medicine *Xiangganlong* combined with Lamivudine in treatment of active hepatitis: an analysis of 90 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(20):2509-2513

## 摘要

**目的:** 观察降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬化90例5 a的长期疗效。

**方法:** 随机选择活动性肝炎肝硬化患者90例, 分为治疗组和对照组。治疗组采用降肝隆煎剂和拉米夫定联合治疗; 对照

组采用退黄、降酶、抗纤维化、支持及对症处理; 疗程6-67 mo, 疗程的中位数为31.4 mo。对血清病毒水平、肝功能、合并症、肝癌的发生率、病死率进行观察。

**结果:** HBV DNA阴转率: 治疗组为61.4%(27/44), 对照组为6.5%(3/46), 两组比较, 差异显著( $P = 0.000\ 1$ ); HBeAg转阴率: 治疗组为33.3%(11/33), 对照组为6.7%(2/30), 两组比较, 差异显著( $P = 0.032\ 1$ ); 治疗组患者12, 24, 36, 37-67 mo, 变异率分别为11.4%, 22.7%, 34.1%, 38.6%。治疗组YMDD非变异病例的总胆红素(TBil)、Child-pugh分级积分下降, 白蛋白(A)升高, 与对照组相比, 差异显著( $17.90 \pm 1.01\ \mu\text{mol/L}$  vs  $62.57 \pm 52.23\ \mu\text{mol/L}$ ;  $5.18 \pm 1.40$  vs  $7.50 \pm 3.16$ ;  $42.32 \pm 6.39\ \text{g/L}$  vs  $38.35 \pm 7.27\ \text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ); 合并症的发生率: 治疗组11.4%, 对照组45.6%, 两组比较, 差异显著( $P = 0.007$ ); 肝癌的发生率, 两组无显著差异( $P = 0.299\ 8$ ); 死亡率: 治疗组为9.1%, 对照组为30.4%, 两组比较, 差异显著( $P = 0.037\ 7$ )。

**结论:** 降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬化, 可抑制病毒复制, YMDD累计变异率较低, 肝功能得到改善, 减少了合并症的发生、降低了患者的病死率。

**关键词:** 中药; 降肝隆; 拉米夫定; 活动性肝炎; 肝硬化; 乙型肝炎; YMDD变异

文睿, 王坚, 严明. 中药降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎90例. *世界华人消化杂志* 2005;13(20):2509-2513

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2509.asp>

## 0 引言

活动性肝炎肝硬化(active liver cirrhosis, ALC)是在肝硬化基础上, 病毒持续复制, 造成肝脏炎症的持续, 肝脏纤维的增生。根据ALC的病变特点, 我们采用中药降肝隆联合拉米夫定治疗ALC。降肝隆可以温阳补肾, 清热解毒, 益气养血, 化瘀通络, 养肝缩脾; 拉米夫定可抑制病毒, 治疗肝硬化有一定的疗效和良好的相关性<sup>[1,2]</sup>, 我们试图通过中药降肝隆和拉米夫定联用, 来达到清除病毒、减轻肝脏炎症、促进肝脏纤维降解之目的。这一疗法在临床取得较好的近期疗效, 但长期疗效究竟如何? 为此, 我们用中药降肝隆联合拉米夫定进行了长达5 a的临床研究, 旨在观察: 患者血清HBeAg、HBV DNA水平的变化, YMDD变异率, HBeAg、HBeAb的血清转换率; 患者血清总胆红素、白蛋白、Child-pugh分级积分的变化; 患者合并症的发生率、慢性重型肝炎的发生率、原发性肝癌的发生率及死亡率。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 病例选择** 选择1999-08/2005-05我院住院、门诊及江苏省中医院门诊的90例ALC患者, 用分层随机抽样平均分为治疗组和对照组。入选病例标准: 年龄18-70岁男、女ALC患者, HBeAg、HBV DNA阳性或HBeAg阴性、

表1 两组治疗前后的血清HBeAg、HBV DNA及YMDD变化

组别/n		HBeAg(+)	HBeAg(-)	HBeAg(+) $\rightarrow$ HBeAb(+)	HBV DNA	YMDD
治疗组	治疗前	33	11		44	
44	治疗后	22 <sup>a</sup>	16	4	17 <sup>b</sup>	17
对照组	治疗前	30	16		46	
46	治疗后	28	17	1	43	0

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 治疗组、治疗后。

HBV DNA阳性、肝功能异常、B超提示肝硬化者。排除病例: 临床诊断肝癌或可疑肝癌患者; 或病原学提示有其它病毒感染者; 或有严重合并症者; 或酒精性肝硬变者; 或代谢性肝硬变者。治疗组: 44例, 其中男40例, 女4例, 年龄19-62岁, 年龄中位数为39.2岁; 病程: 0.5-34 a, 病程中位数为10.7 a。代偿性肝硬变22例, 失代偿性肝硬变22例。Child-pugh分级, A级31例, B级8例, C级5例。对照组: 46例, 其中男40例, 女6例, 年龄18-65岁, 年龄中位数为39.8岁。病程: 0.5-34 a, 病程中位数为10.6 a。代偿性肝硬变22例, 失代偿性肝硬变24例。Child-pugh分级, A级33例, B级7例, C级6例。治疗组及对照组在年龄、性别、病程、诊断及Child分级、疗程等诸方面均有可比性。

1.1.2 主要试剂 TBil试剂由瑞士得克公司提供; ALT、AST、A、G试剂由上海长征康仁医学有限公司提供; Cr试剂由英国Randox公司提供。ELISA法试剂由美国Abbott公司提供。凝固法检测试剂由上海太阳生物技术有限公司提供, 美国SYSMEX公司生产的CA-500. SERIES血凝检测仪检测。提取试剂为QIAamp DNA Blood Mini Kit, 由美国QIAGEN公司提供。PCR试剂由大连宝生物有限公司提供; YMDD测序试剂盒由美国USB公司提供, 用美国DNA Sequencer测序仪检测。

## 1.2 方法

1.2.1 诊断标准 ALC的临床诊断依照西安会议“病毒性肝炎防治方案”制定的ALC临床诊断标准。Child-pugh分级按陈灏珠主编的《实用内科学》第10版标准: A级: 5-8分, B级9-11分, C级12-15分。

1.2.2 治疗方法 治疗组: 告之患者病情及用药之利弊, 经患者同意签字后, 方可选入治疗组。治疗组用中药煎剂降肝隆(基本方: 巴戟天、叶下珠、白术、杏仁、鸡血藤等。阳虚者加温阳药; 阴虚者加用生、熟地、女贞子), 1剂/3 d, 或丸剂, 4.0 g, 3次/d, 拉米夫定0.1 g/d。对照组: 中成药如复方鳖甲软肝片、大黄蛰虫丸等抗纤维化治疗及降酶、保肝治疗。两组均可用人体白蛋白支持, 如感染、出血、肝脑等合并症的对症处理相同。疗程6-67 mo, 疗程的中位数为31.4 mo。本研究的治疗终点定义为: 治疗过程中患者因YMDD变异, 病情加重, 临床诊断为慢性重型肝炎, 改为阿德福韦治疗者; 或与本病相关合并症死亡者。

1.2.3 临床观察项目及指标 在治疗期间两组患者每月查肝功能及血常规、肾功能, 每3 mo作HBV-M检测、HBV DNA定量检测, HBV DNA定量 $< 5.0 \times 10^5$  copies/L为阴性;

HBeAg定量 $< 280$  PEIU/L为阴性, HBeAb $\leq 1.0$  S/CO为阳性; YMDD检测, 每6 mo查凝血酶原时间(PT)1次, B超检查肝脾大小及门静脉的变化; 同时认真观察症状及合并症的变化。

1.2.4 检测方法 用美国雅培公司AEROSSET型生化仪检测血清TBil、ALT、AST、血清白蛋白(A)、球蛋白(G)、肌酐(Cr)。用ELISA法检测HBV-M, 用PCR法检测HBV DNA。PT: 凝固法检测, 检测时质控同时进行。MDD变异的检测: 对患者血清中的HBV DNA进行提取、扩增(PCR)、测序。

统计学处理 计数数据用 $\chi^2$ 检验, 计量资料mean $\pm$ SD, 用t检验(SAS8.0)。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后的血清HBeAg、HBV DNA、YMDD变异变化(表1)。治疗组的HBeAg(+)治疗前33例, 治疗后22例, 阴转11例, 阴转率为33.3%(11/33), 和对照组6.7%(2/30)相比,  $P = 0.032$  1; 治疗组与对照组HBeAg(+)  $\rightarrow$  HBeAb(+), 分别为12.1%(4/33)和3.3%(1/30), 两组相比 $P = 0.232$  7; HBV DNA阴转率, 治疗组与对照组分别为61.4%(27/44)和6.5%(3/46), 两组相比 $P = 0.000$  1; YMDD变异率为38.6%(17/44), 对照组则为0。

本组44例使用拉米夫定治疗的患者, 治疗6-12 mo变异者5例, 变异率11.4%(5/44); 治疗13-24 mo变异者5例, 变异率22.7%(10/44); 治疗25-36 mo变异者5例, 变异率34.1%(15/44); 治疗37-67 mo变异者2例, 变异率38.6%(17/44)。

2.2 两组治疗前后TBil、A、Child-pugh变化(表2) 治疗前治疗组TBil、A、Child-pugh积分与对照组相比 $P > 0.05$ ; 治疗后, 治疗组非变异病例TBil、A、Child-pugh积分与对照组相比, 显著差异,  $P < 0.01$ ; 治疗后变异病例TBil、A、Child-pugh积分与自身治疗前及对照组治疗后相关指标相比, 均无显著差异,  $P > 0.05$ 。

2.3 两组合并症与死亡率比较(表3) 治疗组合并症的发生率11.4%(5/44), 和对照组45.6%(21/46)相比,  $P = 0.007$ ; 慢性重型肝炎的发生率11.4%(5/44), 和对照组15.2%(7/46)相比,  $P = 0.638$  1; 肝癌的发生率治疗组与对照组分别为4.5%(2/44)和10.9%(5/46), 两组相比,  $P = 0.299$  8; 治疗组的死亡率9.1%(4/44), 对照组为30.4%(14/46), 两组相比差异显著( $P = 0.037$  7)。

表2 两组治疗前后TBil、A、Child-pugh变化

组别/ <i>n</i>			TBil( $\mu$ mol/L)	A(g/L)	Child-pugh积分
治疗组	治疗前		44.21 $\pm$ 36.88	36.74 $\pm$ 6.47	7.17 $\pm$ 2.73
44	治疗后	变异	65.89 $\pm$ 35.09	37.60 $\pm$ 8.51	7.17 $\pm$ 2.58
		非变异	17.90 $\pm$ 1.01 <sup>b</sup>	42.32 $\pm$ 6.39 <sup>b</sup>	5.18 $\pm$ 1.40 <sup>b</sup>
对照组	治疗前		30.75 $\pm$ 20.51	36.29 $\pm$ 8.48	6.80 $\pm$ 2.57
46	治疗后		62.57 $\pm$ 52.23	38.35 $\pm$ 7.27	7.50 $\pm$ 3.16

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组.

表3 两组合并症与死亡率比较

组别	<i>n</i>	感染	出血	肝脑	肝肾	重型肝炎	肝癌	死亡人数	死亡率
治疗组	44		3	2		5	2	4 <sup>a</sup>	9.1% <sup>a</sup>
对照组	46	5	6	6	4	7	5	14	30.4%

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

2.4 治疗终点 治疗组: 7例达到治疗终点, 5例因YMDD变异, 病情加重, 3例改用阿德福韦及中药治疗, 病情现已好转稳定, 目前仍在治疗中, 2例死亡; 另外两例死亡者, 其中1例在治疗第27 mo发生肝癌, 外院行肝移植术后4 mo, YMDD变异, 发生暴发性肝炎而死亡, 1例因发生合并症而死亡; 对照组: 14例中7例因慢性重型肝炎、7例合并症死亡而达到治疗终点. 在随访观察过程中, 治疗组的失访率9.1%(4例), 对照组的失访率13.0%(6例).

### 3 讨论

国外多中心研究结果表明: 拉米夫定治疗HBV相关的失代偿性肝硬化, 可使病情稳定, 肝功能改善, 患者的生存期延长, 提高患者在肝移植前的存活率. 部分患者经治疗后延缓进行肝移植的时间, 甚至不需做肝移植<sup>[2,3]</sup>. 本组观察结果表明, 中药降肝隆联合拉米夫定长期治疗ALC, 可使多数患者血清HBV DNA持续阴性, 肝功能明显改善, 合并症、死亡率明显下降, 但出现YMDD变异后, 可出现肝功能的波动, 甚至出现肝功能衰竭, 若尽早改用阿德福韦治疗, 部分患者仍可获得持续的疗效.

中药降肝隆联合拉米夫定治疗ALC, 能抑制病毒复制, 推迟了YMDD变异的发生, 减少了YMDD变异率. 拉米夫定能抑制病毒复制, 降肝隆中温补肾阳的巴戟天<sup>[4]</sup>、清热解毒的中药叶下珠也有抗病毒作用, 本组病例血清HBV DNA转阴率为61.4%(27/44), 和对照组6.5%(3/46)相比,  $P = 0.0001$ , 差异显著; HBeAg的阴转率为33.3%(11/33), 和对照组6.7%(2/30)相比, 差异显著,  $P = 0.0321$ ; 据有关报道, 拉米夫定的耐药, 一般见于连续治疗6 mo以后, 治疗3 a的YMDD变异率为57%<sup>[5]</sup>, 王氏报道 ALC的YMDD的12, 24, 36, 48 mo变异率分别为26.92%, 39.56%, 26.925%, 58.79%<sup>[6]</sup>, 与本组病例拉米夫定治疗6-12, 13-24, 25-36, 37-67 mo患者血清YMDD变异率11.4%, 22.7%, 34.1%, 38.6%相比, 明显低于前者, 说明温阳补肾, 清热解毒之降肝隆<sup>[7]</sup>, 具有扶正祛邪协同拉米

夫定持续抗病毒(包括变异病毒)、使血清HBV DNA持续阴转之功效.

益气养血, 化瘀通络, 改善肝功能, 减少合并症, 降低病死率: ALC患者TBil顽固难降, ALT、AST异常, 白蛋白下降, 球蛋白的增高, 提示肝脏炎症持续, 肝脏功能进一步受损, 将使ALC由代偿到失代偿, 最终肝功能衰竭. 中药降肝隆在温补肾阳、清热解毒的同时加用益气养血, 化瘀通络之白术、鸡血藤等, 在病毒复制受到抑制的同时改善了患者的肝功能, 表现为胆红素下降、白蛋白的升高, Child-pugh积分下降, 与对照组相比, 有显著差异,  $P < 0.01$ ; 与曾氏的报道结果相一致<sup>[8]</sup>. 但是随着治疗时间的延长, 发生YMDD变异患者的胆红素上升、白蛋白下降, Child-pugh积分升高, TBil、A、Child-pugh积分的变化与自身治疗前相关指标相比, 无显著差异,  $P > 0.05$ , 与对照组相比, 亦无显著差异,  $P > 0.05$ , 与梁氏的报道结果相一致<sup>[9]</sup>. YMDD变异后, 虽然部分患者已改善的肝组织病变不能继续维持<sup>[10]</sup>, 临床表现为TBil、A再次异常, Child-pugh积分升高, 部分患者还可导致肝功能恶化<sup>[11]</sup>, 已有少数致死病例的报道<sup>[12]</sup>, 但是本研究治疗组、对照组患者的合并症发生率、死亡率分别为11.4%(5/44), 45.6%(21/46), 9.1%(4/44), 30.4%(14/46),  $P = 0.007$ 、 $P = 0.0377$ , 差异显著, 这就是说, 在YMDD变异后, 经益气养血, 化瘀通络中药调理及西药的对症治疗, 部分患者的病情相对稳定, 合并症发生率仍比对照组少, 死亡率仍比对照组低. 慢性重型肝炎的发生率, 两组无显著差异, 说明: 即使不用拉米夫定治疗, ALC中仍有一部分患者会因病毒复制导致肝脏炎症活动, 发生慢性重症肝炎, 危及生命.

治疗终点与死因的探讨: 治疗组除7例达治疗终点外, 无一例达到规定的停药指征, 虽然有4例HBeAg(+)→HBeAb(+), 但血清转换未达6 mo, 且部分患者血清转换很难持久<sup>[13]</sup>, 表现为肝功能生化指标仍波动, 故未停药, 在病毒清除之前, 拉米夫定是不能停用的, 停药后肝炎的

再活动可能是致命性的<sup>[14]</sup>。本研究治疗组7例达到治疗终点的患者, 5例因YMDD变异, 病情加重, 3例及时改用阿德福韦和中药联合治疗后, 黄疸逐渐消退, 肝功能接近正常, 和国外的有关报道相一致<sup>[15]</sup>, 2例死亡; 另外两例死亡者, 一例在治疗第27 mo发生肝癌, 外院行肝移植术4 mo后, YMDD变异, 发生暴发性肝炎而死亡; 1例因合并症死亡。对照组: 14例死亡患者中7例因慢性重型肝炎、7例因合并症死亡而达到治疗终点。两组的死因提示: ALC患者生理平衡非常脆弱, 一旦在肝硬变的基础上病毒复制引起慢性重症肝炎, 其预后非常差, 终末期合并症是ALC主要死亡原因, 因此, 如果ALC患者肝功能反复波动, 病程进展快, 应尽早使用抗病毒药, 其目的: 一是防止慢性重型肝炎的发生, 二是迅速阻止病程的快速进展, 否则出现难治性并发症, 将危及生命; 使用拉米夫定治疗的ALC患者一旦出现YMDD变异, 应及早更换抗病毒药; 肝脏移植后的患者, 仍要注意病毒指标的监测, 若发生病毒变异, 也要尽早更换抗病毒药; 大多数ALC终末期患者, 抗病毒治疗仍不能替代肝脏移植。

总之, 降肝隆联合拉米夫定治疗ALC, 病毒复制受到抑制, 肝功能得到改善, 虽病毒变异后, 疗效受到一定的影响, 但仍减少了合并症的发生、降低了ALC的病死率, 提高了患者的生活质量, 且无肾功能损害和血小板进一步减少的弊端<sup>[16]</sup>, YMDD变异的患者要及时更换抗病毒药-阿德福韦, 即使肝移植后, 仍要注意病毒指标的监测, 若出现YMDD变异, 要及时调整抗病毒药, 以免发生肝功能衰竭。对终末期ALC, 除抗病毒及对症治疗外, 仍要考虑肝脏移植。本组病例仍在观察之中。

#### 4 参考文献

- 1 Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, Leduc R, Peltekian K, Wong F, Margulies M, Heathcote EJ. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-210
- 2 刘蔚, 成军, 张连峰, 纪冬, 刘妍, 郭江. 拉米夫定治疗乙型肝炎相关失代偿期肝硬变的进展. *世界华人消化杂志* 2004; 7: 1682-1684
- 3 Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, Raisuddin S, Hasnain SE, Sarin SK. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 308-312
- 4 杨婉凤, 王灵台, 陈建杰. 补肾冲剂抗鸭乙型肝炎病毒的实验研究. *肝脏* 2002; 7: 110-111
- 5 Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1527-1532
- 6 王磊, 闫杰, 张照华, 王晶波, 杜以真, 李晓迎, 王耀宗. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者YMDD变异及影响因素的研究. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 585-589
- 7 文睿, 王坚, 严明. 中药降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬化的临床研究. *中西医结合肝病杂志* 2003; 13: 81-83
- 8 曾维群, 郭树华, 张大志, 周智, 任红, 张全海, 王志毅. 拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬变的疗效观察. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 176-178
- 9 梁伟峰, 杨丹红, 沈月洪. 拉米夫定抗乙肝病毒感染中YMDD变异类型及时间研究. *中华肝脏病杂志* 2003; 5: 302-304
- 10 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105-117
- 11 Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, Kouglioumtzan A, Economou M, Triantos C, Tzourmakliotis D, Avgerinos A. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 57-63
- 12 Wang JH, Lu SN, Lee CM, Lee JF, Chou YP. Fatal hepatic failure after emergence of the hepatitis B virus mutant during lamivudine therapy in a patient with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 366-369
- 13 Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32: 803-806
- 14 Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut* 2002; 51: 597-599
- 15 Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81-90
- 16 文睿, 王坚, 严明. 中药降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬变的长期疗效观察. *中华实用中西医杂志* 2004; 4: 2444-2446

电编 张勇 编辑 管鑫妍 审读 张海宁