

六味五灵片联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床疗效

洪海洲

洪海洲, 山东省东营市胜利石油管理局胜利医院中医院
山东省东营市 257001

洪海洲, 副主任医师, 主要从事消化肝病的中医临床工作。

作者贡献分布: 本文由洪海洲独立完成。

通讯作者: 洪海洲, 副主任医师, 257001, 山东省东营市淄博路萃苑小区邮政信报箱8-14, 山东省东营市胜利石油管理局胜利医院中医院。hxtbn@sohu.com

收稿日期: 2015-09-15

修回日期: 2015-10-12

接受日期: 2015-10-19

在线出版日期: 2015-11-18

Clinical efficacy of Liuweiwuling tablets combined with entecavir in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B

Hai-Zhou Hong

Hai-Zhou Hong, Traditional Chinese Medicine Hospital, the Branch of Shengli Hospital of Petroleum Administration, Dongying 257001, Shandong Province, China

Correspondence to: Hai-Zhou Hong, Associate Chief Physician, Traditional Chinese Medicine Hospital, the Branch of Shengli Hospital of Petroleum Administration, 8-14 Postal Mailboxes, Zibo Road, Dongying 257001, Shandong Province, China. hxtbn@sohu.com

Received: 2015-09-15

Revised: 2015-10-12

Accepted: 2015-10-19

Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To observe the clinical efficacy of Liu-

weiwuling tablets combined with entecavir (ETV) in treating HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: One hundred and seventeen HBeAg-positive patients with CHB were randomly divided into a study group ($n = 60$) and a control group ($n = 57$). The control group was given ETV only (0.5 mg/d, orally), while the study group was additionally given Liuweiwuling tablets (1.5 g, *tid*, orally) on the basis of ETV. Both groups were treated for 24 wk. Clinical symptoms, liver function [alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), and total bilirubin (TBIL)] and the negative conversion rates of HBV DNA and HBeAg were compared between the two groups.

RESULTS: After 24 wk of treatment, ALT, AST and TBIL were all significantly lower in the observation group ($36.4 \text{ U/L} \pm 6.8 \text{ U/L}$, $39.4 \text{ U/L} \pm 8.3 \text{ U/L}$, $21.3 \mu\text{mol/L} \pm 7.4 \mu\text{mol/L}$) than in the control group ($54.7 \text{ U/L} \pm 9.6 \text{ U/L}$, $63.1 \text{ U/L} \pm 7.7 \text{ U/L}$, $30.4 \mu\text{mol/L} \pm 9.1 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$). The negative conversion rates of both HBV DNA and HBeAg were higher in the study group than in the control group, but the differences between the two groups were not significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Liuweiwuling tablets combined with ETV in treating HBeAg-positive patients with CHB can significantly improve the liver function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

目前治疗乙型肝炎的抗病毒药物主要有干扰素、核苷酸类似物等, 然而其并不能及时、直接地控制肝脏炎症反应。因而, 降酶抗炎类中药越来越受到关注。

■同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所; 李慧, 副教授, 复旦大学基础医学院病理学系

■ 研发前沿

HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者大多处于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)高复制状态,而持续高HBV载量与肝硬化累积发生率呈正相关,可独立预测肝硬化的发生。患者如果治疗不及时,极易发展为肝硬化。

Key Words: HBeAg-positive; Chronic; Hepatitis B; Liuweiwuling tablets; Entecavir

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i32.5213>

Hong HZ. Clinical efficacy of Liuweiwuling tablets combined with entecavir in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(32): 5213-5216 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i32.5213>

摘要

目的: 探讨六味五灵片联合恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的临床疗效。

方法: 将117例HBeAg阳性CHB患者按照随机数字表法分为研究组($n = 60$)和对照组($n = 57$)。对照组口服恩替卡韦0.5 mg, 1次/d; 研究组在对照组的基础上加服六味五灵片1.5 g, 3次/d。疗程均为24 wk。比较两组患者治疗前后的临床症状、肝功能血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、HBV DNA转阴率和HBeAg转阴率情况。

结果: 治疗24 wk后, 研究组患者ALT、AST、TBIL分别为 $36.4 \text{ U/L} \pm 6.8 \text{ U/L}$, $39.4 \text{ U/L} \pm 8.3 \text{ U/L}$, $21.3 \mu\text{mol/L} \pm 7.4 \mu\text{mol/L}$, 均明显低于对照 $54.7 \text{ U/L} \pm 9.6 \text{ U/L}$, $63.1 \text{ U/L} \pm 7.7 \text{ U/L}$, $30.4 \mu\text{mol/L} \pm 9.1 \mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组HBV DNA、HBeAg转阴率均高于对照组, 但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 六味五灵片联合ETV能显著改善HBeAg阳性CHB患者的肝功能, 同时降低ALT、AST。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: HBeAg阳性; 慢性; 乙型肝炎; 六味五灵片; 恩替卡韦

核心提示: 六味五灵片由五味子、莪术、灵芝孢子粉等6味中药材组方而成, 能从多靶点、多环节保护肝脏、抑制炎症因子对肝细胞的刺激。对于病毒性肝病患者, 在应用抗病毒药物的同时加用六味五灵片效果更优。

洪海洲. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(32): 5213-5216

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是导致肝硬化重要原因, 据WHO推算, 2002年全球因肝硬化死亡的患者约30%为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝硬化^[1]。另外, 欧洲的两项研究^[2,3]显示: 35%-55%的代偿期肝硬化患者的HBeAg为阳性, 且治疗后出现HBeAg血清转换或HBV DNA转阴的患者其预后一般较好。目前, 治疗CHB的抗病毒药物主要有干扰素、核苷酸类似物等, 其中恩替卡韦是以其高效、低耐药的特点被广泛认为是抗HBV的首选, 然而其并不能及时、直接地控制肝脏炎症反应, 如降低血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)^[4]。因而, 降酶抗炎类中药越来越受到关注。为了进一步证实降酶抗炎类中药对HBeAg阳性CHB患者的治疗效果, 本研究应用六味五灵片联合恩替卡韦(entecavir, ETV)对HBeAg阳性CHB患者进行治疗, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-05/2014-05山东省东营市胜利石油管理局胜利医院中医院门诊及住院收治的HBeAg阳性CHB患者117例, 所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]中关于CHB的诊断标准, 且HBsAg和HBeAg均为阳性, HBV DNA $>10^4$ copies/mL, $10 \text{ ULN} > \text{ALT} \geq 2 \text{ ULN}$, 总胆红素(total bilirubin, TBIL) $<84 \mu\text{mol/L}$ 。排除其他肝炎病毒感染者、自身免疫性肝病、脂肪肝、药物肝及重症肝病患者, 且近半年未应用过抗病毒药物。117例患者按随机数字表法分为两组: 研究组60例, 男39例, 女21例, 年龄 $43.5 \text{ 岁} \pm 11.2 \text{ 岁}$, 病程 $6.7 \text{ 年} \pm 3.4 \text{ 年}$; 对照组57例, 男37例, 女20例, 年龄 $42.8 \text{ 年} \pm 12.6 \text{ 岁}$, 病程 $7.1 \text{ 年} \pm 3.9 \text{ 年}$ 。两组患者在年龄、性别、病程、肝功能及病毒学指标方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。主要材料: 恩替卡韦片(国药准字H20052237, 中美上海施贵宝制药有限公司生产); 六味五灵片(国药准字Z20060238, 山东世博金都药业有限公司生产)。

1.2 方法 对照组口服恩替卡韦片0.5 mg, 1次/d;

■ 相关报道

颜炳柱等通过研究指出, 慢性乙型肝炎患者在应用恩替卡韦抗病毒的同时, 加用六味五灵片可长久维持治疗效果, 提高肝功能复常率, 阻断肝纤维化进展。

表 1 两组患者治疗前后血生化指标变化比较 (mean ± SD)

分组	n	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)
研究组	60	治疗前	137.4 ± 27.3	120.5 ± 22.6	65.4 ± 13.7
		治疗24 wk后	36.4 ± 6.8 ^{bc}	39.4 ± 8.3 ^{bc}	21.3 ± 7.4 ^{bc}
对照组	57	治疗前	139.2 ± 25.4	125.1 ± 65.4	62.6 ± 15.2
		治疗24 wk后	54.7 ± 9.6 ^b	63.1 ± 7.7 ^b	30.4 ± 9.1 ^b

^b*P*<0.01 vs 本组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 对照组治疗24 wk后. TBIL: 总胆红素; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2 两组治疗24 wk后血清HBV DNA、HBeAg转阴率比较 [n(%)]

分组	n	HBV DNA转阴率	HBeAg转阴率
研究组	60	40(66.7)	39(65.0)
对照组	57	34(59.6)	28(49.1)
χ ² 值		0.619	3.011
<i>P</i> 值		0.431	0.083

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原.

研究组在对照组的基础上加服六味五灵片1.5 g, 3次/d. 两组疗程均为24 wk.

观察指标: 采用日立7600全自动生化分析仪检测肝功能(ALT、AST及TBIL); 采用PCR荧光定量法检测HBV DNA(HBV DNA定量<10³ copies/mL为阴性), 试剂盒由深圳凯杰公司提供; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测HBeAg(P/N<2.1为阴性)同时, 实时观察有无药物不良反应发生.

统计学处理 应用SPSS19.0进行统计处理, 计量资料用mean ± SD表示, 采用*t*检验; 计数资料用*n*表示, 采用χ²检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能比较 治疗后两组ALT、AST、TBIL均显著下降, 且研究组下降幅度更明显. 其中, 研究组治疗24 wk后ALT、AST、TBIL分别为36.4 U/L ± 6.8 U/L, 39.4 U/L ± 8.3 U/L, 21.3 μmol/L ± 7.4 μmol/L, 均明显低于对照组54.7 U/L ± 9.6 U/L, 63.1 U/L ± 7.7 U/L, 30.4 μmol/L ± 9.1 μmol/L, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组治疗24 wk后HBV DNA、HBeAg转阴率比较 研究组治疗24 wk后HBV DNA转阴率、HBeAg转阴率分别为66.7%和65.0%, 均高

于对照组(59.6%和49.1%, *P*>0.05), 但两组比较均无统计学意义(表2).

2.3 不良反应 研究组1例出现轻度腹泻, 告知饭后0.5 h服用六味五灵片, 腹泻症状消失.

3 讨论

HBeAg阳性CHB患者大多处于HBV高复制状态, 而持续高HBV载量与肝硬化累积发生率呈正相关, 可独立预测肝硬化的发生, 因此如果治疗不及时, 极易发展为肝硬化^[6]. 另外, Li等^[7]通过对684例CHB患者进行研究得出: 肝硬化的年发病率约为2.1%, 而持续HBeAg阳性者的肝硬化年患病率为3.5%. 因此, 促进HBV DNA及HBeAg转阴对于抑制CHB进展至关重要.

本研究中所用ETV对HBV DNA聚合酶反转录活性部位具有特异性抑制作用, 可有效抑制HBV DNA复制, 且作用持久, 耐药率低, 肾毒性小, 因此被公认为是治疗CHB的首选药物^[5,8,9]. 然而, 恩替卡韦只能从病原学控制的角度阻止肝组织炎症的发生, 并无直接抗炎作用, 因此, 对于CHB患者, 只要ALT ≥ 2 ULN, 或证实存在明显炎症(分级 ≥ G2), 均应考虑应用抗炎保肝类药物^[4].

六味五灵片由五味子、连翘、女贞子、莪术、苣荬菜、灵芝孢子粉六味中药组成, 具有肝肾双补, 活血解毒的功效, 尤其适用于邪毒瘀热互结、肝肾两虚的CHB患者. 又由于六味五灵片多种药物成分, 能从多靶点、多环节保护肝脏、抑制炎症因子对肝细胞的刺激^[10,11], 因此对于各种原因所致的血清转氨酶居高不下、反复无常均具有较好的治疗效果. 方中五味子具有益气滋肾之效, 是为君药; 现代研究发现它具有保护和修复肝细胞、抗氧化及清除自由基的作用^[12,13]. 莪术、连翘共为臣药, 其中莪术具有行气破血之效, 现代研究发现还具有改善微循环及抗肿瘤的作用^[14,15], 其

应用要点

六味五灵片联合恩替卡韦可有效控制HBV DNA复制, 且能显著降低血清转氨酶水平, 改善肝功能, 且治疗过程中无任何与药物相关的不良反应.

■ 同行评价

本文较好地分析了中西医结合方法治疗慢性乙型肝炎的疗效, 实验目的明确, 结果显而易见, 撰文表达清晰。

有效成分莪术醇可有效抑制肝星状细胞的释放, 提示其具有抗肝纤维化的潜能; 连翘具有清热解毒、消肿散结之效, 现代研究发现其有效成分连翘苷、齐墩果酸等具有降低ALT的作用^[16]。女贞子、菝葜菜共为佐药, 且其均含有抑制肝脏炎症的齐墩果酸, 另外, 女贞子还具有滋补肝肾的作用, 可协助君药五味子共同滋补肝肾^[17,18]; 灵芝孢子粉为破壁后的灵芝, 破壁后其吸收率及药效得到明显提升, 益气扶正固本作用增强, 为方中使药; 现代研究发现其具有双向调节机体免疫的作用。刘方军等^[10]通过应用抗病毒药物联合六味五灵片治疗HBeAg阳性CHB得出: 六味五灵片不影响PEG-IFN- α -2a的抗病毒疗效, 且两药联用还能获得更高的肝功能复常率, 这可能与六味五灵片均具有免疫调节及抗炎作用有关。另外, 颜炳柱等^[11]通过研究指出, CHB患者在应用恩替卡韦抗病毒的同时, 加用六味五灵片可长久维持治疗效果, 提高CHB患者的肝功能复常率并改善肝纤维化程度。

本研究应用抗炎保肝类中药六味五灵片联合ETV治疗HBeAg阳性CHB患者24 wk后, 患者血清ALT、AST、TBIL均较治疗前显著下降, 且下降幅度大于单用ETV的对照组($P<0.05$); 另外研究组HBV DNA、HBeAg转阴率分别为66.7%和65.0%, 虽然均高于对照组(59.6%和49.1%, $P>0.05$), 但两组比较差异无统计学意义, 因此认为两组抗病毒作用相似。提示六味五灵片联合ETV可有效控制HBV DNA复制, 且能显著降低血清转氨酶水平, 改善肝功能, 且治疗过程中无任何与药物相关的不良反应。但由于CHB患者大多需要长期用药, 因此其远期疗效还有待考究。

4 参考文献

- 1 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538 [PMID: 16879891]

- 2 Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, Christensen E, Giustina G, Noventa F. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-666 [PMID: 7814813]
- 3 de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-1635 [PMID: 1426884]
- 4 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 152-162
- 5 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 81-89
- 6 科技部十二五重大专项联合课题组. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 327-335
- 7 Li CZ, Cheng LF, Li QS, Wang ZQ, Yan JH. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6849-6856 [PMID: 24187460]
- 8 Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2006; 66: 1605-1622; discussion 1623-1624 [PMID: 16956310]
- 9 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845]
- 10 刘方军, 刘智慧. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎38例. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2159-2162
- 11 颜炳柱, 陈立艳, 毕蔓茹, 杨宝山. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者80例. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1191-1194
- 12 李丽波, 王玉祥, 杨宏艳, 辛亚兵, 高涵. 五味子乙素诱导的HSP27和HSP70对Con A诱导小鼠肝损伤的保护作用. *第三军医大学学报* 2013; 35: 1210-1214
- 13 齐彦, 郭丽新, 周迎春. 五味子对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的作用研究. *中医药学报* 2009; 37: 26-27
- 14 江远, 熊丽. 莪术治疗肝病的研究进展. *中西医结合肝病杂志* 2005; 15: 127-129
- 15 钟章锋, 陈修平, 吴铁, 王一涛. 莪术醇的研究进展. *中国药房* 2010; 21: 2959-2961
- 16 张海燕. 连翘化学成分及药理活性的研究进展. *中药材* 2000; 23: 657-660
- 17 邱蓉丽, 李璘. 中药女贞子化学与药理研究进展. *中药材* 2007; 30: 891-894
- 18 郭立忠, 张悦. 女贞子的化学成分及药理作用. *长春中医药大学学报* 2008; 24: 662

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

