

益气散结方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效分析

杨丽¹ 张艳春² 刘晓冉³

(1 石家庄市第五医院感染二科,石家庄,050000; 2 沧州市中心医院神经内七科,沧州,061001;

3 河北省中医药科学院医院风湿免疫科,石家庄,050000)

摘要 目的:探讨益气散结方联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床疗效分析。方法:选取2014年6月至2015年6月石家庄市第五医院收治的代偿期乙型肝炎肝硬化患者64例,随机分为对照组和观察组,各32例,对照组给予保肝、对症、支持疗法等常规治疗,而观察组则在对照组的基础上给予恩替卡韦联合益气散结方治疗。比较2组患者治疗前后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)以及白蛋白(ALB)的水平变化。检测患者治疗前后的门静脉内径(PVD)、脾静脉血管内径(SVD)、门静脉血流量(PVQ)以及脾静脉血流量(SVQ),并于治疗前后对患者进行Child-Pugh评分,比较2组患者治疗后的腹水消失率。结果:观察组患者治疗后的ALT、AST和TBil水平显著低于对照组,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的ALB水平显著高于对照组,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的PVD、SVD、PVQ和SVQ显著低于对照组,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的Child-Pugh评分显著低于对照组,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后HBV-DNA阴转率和腹水消失率均显著高于对照组,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:益气散结方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化,能有效抑制乙型肝炎病毒的复制,改善患者的临床症状和肝功能,值得应用于临床。

关键词 益气散结方;恩替卡韦;失代偿期;乙型肝炎肝硬化;腹水;临床疗效

Clinical Effects of Patients with Decompensatory Hepatitis B Cirrhosis Treated with Qi-Replenishing Mass-Dissipating Formula and Entecavir

Yang Li¹, Zhang Yanchun², Liu Xiaoran³

(1 Department of Infectious Diseases, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, China; 2 Department of Neurology, Cangzhou Center Hospital, Cangzhou 061001, China; 3 Hebei Provincial Hospital of TCM, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract Objective: To discuss clinical effects of Qi-Replenishing Mass-Dissipating Formula and entecavir in the treatment of decompensatory hepatitis B cirrhosis. **Methods:** A total of 64 patients with decompensatory hepatitis B cirrhosis were selected and divided into treatment group and control group ($n = 32$). The control group were treated with liver protective, symptomatic and supporting treatments while the other 32 patients in treatment group treated with Qi-Replenishing Mass-Dissipating Formula and Entecavir on the control group's treatment. And the levels of ALT, AST, TBil and ALB in two group before and after treatments, the PVD, SVD, PVQ and SVQ in two group before and after treatments were evaluated. Child-Pugh before and after treatments were graded, and disappearance rate of peritoneal dropsy were compared. **Results:** The levels of ALT, AST and TBil in treatment group were lower than the control group after treatments, differences were statistically significant ($P < 0.05$); The level of ALB after treatments in control group was higher than that in control group, difference was statistically significant ($P < 0.05$); The PVD, SVD, PVQ and SVQ after treatments in treatment group were lower than the control group, differences were statistically significant ($P < 0.05$); The scores of Child-Pugh after treatments in treatment group were lower than control group, differences were statistically significant ($P < 0.05$); The negative conversion rate of HBV-DNA and disappearance rate of peritoneal dropsy after treatments in treatment group were higher than control group, differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qi-Replenishing Mass-Dissipating Formula and entecavir treatment can help prevent the virus replication, and improve the clinical symptoms and liver function when treating decompensatory hepatitis B cirrhosis, which is worth of clinical usage.

Key Words Qi-Replenishing Mass-Dissipating Formula; Entecavir; Decompensation; Hepatitis B cirrhosis; Clinical effects

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.016

病毒性肝炎是导致门静脉肝硬化发生的主要因素之一,其中以乙型肝炎最为常见。研究显示^[1],约有 15% ~ 40% 的乙型肝炎病毒 (Hepadnaviridae, HBV) 携带者会进一步发展为肝硬化,当肝硬化发展到一定程度,超出肝功能的代偿能力,又会发展为失代偿期肝硬化,再进一步发展甚至可诱发肝细胞癌,严重威胁到患者的生命健康。肝硬化失代偿期临床上主要表现为肝功能损害,常伴发门脉高压、脾大、腹水、上消化道出血等症状,由于其进展迅速且死亡率高,严重影响患者的生存预后,已引起人们的广泛关注。近年来有文献指出^[2],中西医联合治疗可有效改善患者肝功能,提高患者的生活质量。本研究通过自拟益气散结方和抗 HBV 病毒药物恩替卡韦的联合使用,旨在探讨其治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 6 月我院收治的代偿期乙型肝炎肝硬化患者 64 例,其中男 48 例,女 16 例,年龄 32 ~ 68 岁,平均年龄(48.74 ± 1.54)岁。随机分为对照组和观察组,各 32 例,对照组患者中男 25 例,女 7 例,年龄 32 ~ 68 岁,平均年龄(49.56 ± 1.39)岁;观察组患者中男 23 例,女 9 例,年龄 32 ~ 66 岁,平均年龄(48.23 ± 1.46)岁。2 组患者的性别结构、年龄组成、Child-Pugh 分级等一般资料差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 患者的纳入符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 版)中失代偿期乙型肝炎肝硬化的诊断标准^[3],经检查明确肝硬化诊断,目前存在明显肝纤维化,经肝纤维化扫描检查提示明显肝纤维化;存在腹水、肝功能轻度异常;且患者 Child-Pugh 分级为 B 级或 C 级,均出现腹水的症状,腹水量为 250 ~ 400 mL。

1.3 排除标准 排除合并其他类型肝炎病毒的患者;排除原发性肝癌的患者;排除其他慢性肝脏疾病的患者等。

1.4 治疗方法 对照组给予给予保肝、对症、支持疗法等常规治疗;而观察组则在对照组的基础上给予恩替卡韦联合自拟益气散结方治疗。观察组患者

给予恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237)0.5 mg 口服,1 次/d,然后加用益气散结方,即黄芪 30 g、炒白术 20 g、丹参 20 g、白茅根 20 g、鳖甲 20 g、党参 15 g、猪苓 15 g、茯苓 15 g、泽泻 15 g、柴胡 15 g、当归 12 g、车前子 12 g、莪术 10 g、甘草 10 g、桂枝 6 g 和五味子 6 g 混合水煎,1 剂/d,分 2 次服用,随症加减。2 组均连续治疗 6 个月。

1.5 观察指标 所有患者于治疗前后取清晨空腹血,采用酶联免疫测定法检测 ALT、AST、TBil 以及 ALB 的水平。检测患者治疗前后的 PVD、SVD、PVQ 以及 SVQ,应用彩色多普勒超声诊断仪检测患者腹腔积液的情况,并于治疗前后对患者进行 Child-Pugh 评分,比较 2 组患者治疗后的 HBV-DNA 阴转率和腹水消失率。

1.6 疗效判定标准 采用 Child-Pugh 评分内容包括一般状况、腹水、血清胆红素、血清白蛋白浓度和凝血酶原时间 5 个项目,每个项目 3 分,总分为 15 分,得分越高,则肝脏储备功能越差。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件分析数据,2 组资料间的定量资料采用 t 检验,定性资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后肝功能相关指标的变化

观察组患者治疗后的 ALT、AST 和 TBil 水平分别为(28.79 ± 9.12) U/L、(53.52 ± 9.74) U/L 和(16.78 ± 5.42) mol/L,显著低于对照组的(46.84 ± 10.04) U/L、(92.43 ± 10.46) U/L 和(38.47 ± 7.56) μmol/L,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的 ALB 水平为(38.12 ± 7.24) g/L,显著高于对照组的(34.08 ± 5.42) g/L,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后门静脉血流动力学的变化

观察组患者治疗后的 PVD、SVD、PVQ 和 SVQ 分别为(1.19 ± 0.16) cm、(0.94 ± 0.36) cm、(874.14 ± 421.79) mL/min 和(612.49 ± 214.53) mL/min,显著低于对照组的(1.32 ± 0.17) cm、(1.08 ± 0.28) cm、(1 082.34 ± 304.51) mL/min 和(764.78 ± 251.32) mL/min,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者治疗前后肝功能相关指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil(mol/L)		ALB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32	121.41 ± 21.34	28.79 ± 9.12 *	112.72 ± 17.58	53.52 ± 9.74 *	68.42 ± 12.84	16.78 ± 5.42 *	33.56 ± 6.78	38.12 ± 7.24 *
对照组	32	119.78 ± 20.78	46.84 ± 10.04 *	114.43 ± 16.52	92.43 ± 10.46 *	67.97 ± 13.02	38.47 ± 7.56 *	33.75 ± 5.98	34.08 ± 5.42 *
t		0.3096	7.5279	0.4010	15.4001	0.1392	13.1902	0.1189	2.5249
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表2 2组患者治疗前后门静脉血流动力学的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PVD(cm)		PVQ(ml/min)		SVD(cm)		SVQ(ml/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32	1.42 ± 0.16	1.19 ± 0.16 *	1247.34 ± 362.18	874.14 ± 421.79 *	1.23 ± 0.26	0.94 ± 0.36 *	879.54 ± 318.94	612.49 ± 214.53 *
对照组	32	1.44 ± 0.13	1.32 ± 0.17 *	1245.78 ± 376.46	1082.34 ± 304.51 *	1.25 ± 0.31	1.08 ± 0.28 *	882.43 ± 312.42	764.78 ± 251.32 *
<i>t</i>		0.5488	3.1501	0.0169	2.2639	0.2796	1.7365	0.0366	2.6071
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者治疗前后 Child-Pugh 评分变化 观察组患者治疗后的 Child-Pugh 评分分别为(6.38 ± 1.09)分,显著低于对照组的(8.12 ± 2.11)分,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者治疗前后 Child-Pugh 评分变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Child-Pugh 评分(分)	
		治疗前	治疗后
观察组	32	9.42 ± 2.24	6.38 ± 1.09 *
对照组	32	9.38 ± 2.63	8.12 ± 2.11 *
<i>t</i>		0.0655	4.1445
<i>P</i>		>0.05	<0.05

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 2组患者腹水消失率的比较 观察组患者治疗后腹水消失率为78.13%,显著高于对照组的46.89%,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组患者 HBV-DNA 阴转率和腹水消失率的比较[$n(\%)$]

组别	例数	腹水消失率
观察组	32	25(78.13)
对照组	32	15(46.89)
χ^2		6.667
<i>P</i>		<0.05

3 结论

近年来,随着人们生活水平的提高和生活方式的转变,肝硬化的发病率呈逐渐上升的趋势,已引起人们的广泛关注。研究显示^[4,6],HBV 感染与肝硬化的发病密切相关。据报道^[7,8],每年约有100万人死于感染 HBV 诱发的肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭。失代偿期乙型肝炎肝硬化的治疗以往主要是给予保肝、对症、支持疗法等常规治疗,中晚期肝硬化患者可考虑肝移植,以此达到改善患者肝功能和提高生活质量的目的。而随着抗病毒药物的研究、试验、推广和应用,肝硬化患者的生存预后得到了明显的改善。

研究发现^[9-10],HBV 在细胞内的持续复制和机体免疫反应在失代偿期乙型肝炎肝硬化的发生、发展中发挥着重要的作用。有研究亦显示^[11],给予乙型肝炎肝硬化患者早期的抗病毒治疗,可减缓疾病

的进程和预防并发症的发生。恩替卡韦是一种口服的脱氧鸟嘌呤核苷类似物,可通过抑制 HBV-DNA 多聚酶,从而起到抑制病毒核酸合成和复制、减轻肝组织损害的作用,且恩替卡韦还具有起效快、变异率低的特点^[12]。有研究亦显示^[13],恩替卡韦对肝细胞核中的乙肝病毒核心 cccDNA 亦有一定的抑制作用。因此,恩替卡韦的应用可有效抑制 HBV 的抑制,改善肝功能,从而达到延缓疾病进展和改善生活质量的目的。

肝硬化在中医上属于“痞积”“臌胀”等范畴。传统中医认为^[14],肝硬化常各种原因而引起的湿热内郁,肝脾内伤。而肝损则气滞,日久必致血瘀,脾伤则湿停,日久必致肾亏,因此“气滞血瘀,水湿内聚,本虚标实,虚实夹杂”为硬化的主要辨证要点。有文献报道显示^[15],肝硬化病位责之肝脾,久则及肾,为本虚标实,虚实夹杂之证,并指出治疗应以扶正为主,祛邪为辅,标本兼顾,攻补兼施。本研究自拟益气散结方用于肝硬化的治疗,主要发挥其益气健脾、疏肝理气、行血利水的功用。方中以党参、茯苓、白术和甘草为君药,加用黄芪和柴胡,共同发挥益气健脾、疏肝理气、利水化湿的功效。且方中猪苓、大腹皮、泽泻等利水渗湿药和丹参、莪术等活血化瘀药的配伍,共奏行血利水之功。此外,鳖甲和五味子亦具有滋阴补肝的作用。现代药理研究显示^[16],黄芪、白术都具有利尿保肝的作用,可促进尿钠的排泄,减少肝细胞和组织的损伤。有研究亦显示^[17],丹参可保护肝细胞和组织,促进损伤肝细胞后修复,同时亦可抗纤维化,改善肾功能。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的 ALT、AST 和 TBil 水平显著低于对照组的,而 ALB 水平却显著高于对照组的,2组间差异有统计学意义;观察组患者治疗后的 PVD、SVD、PVQ 和 SVQ 显著低于对照组的,2组间差异有统计学意义。治疗后患者血清中 ALT、AST 和 TBil 水平的降低以及 ALB 水平的升高,均反映了益气散结方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化可有效改善患者的肝功能,降低门脉压力,纠正血流动力学紊乱。本研究结果

亦显示,观察组患者治疗后的 Child-Pugh 评分显著低于对照组的,2 组间差异有统计学意义;观察组患者治疗后腹水消失率均显著高于对照组的,2 组间差异有统计学意义。结果表明,益气散结方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化可有效抑制 HBV 的复制,从而起到延缓病情进展和减轻持续肝损伤的作用。腹水消失率提高,亦说明了治疗后患者的腹腔积液显著改善。

综上所述,益气散结方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化,能有效抑制病毒的复制,改善患者的临床症状和肝功能,值得应用于临床。

参考文献

[1] 黄古叶,龙富立,胡振斌. 健肝散联合恩替卡韦片对乙型肝炎早期肝硬化血清纤维化指标的影响[J]. 新中医,2009,41(11):30-31.

[2] 李小红,叶军. 中医及中西医结合治疗肝硬化研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(12):49-51.

[3] 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(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.

[4] 侯山平,周鑫,金成益. 恩替卡韦对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者肝功能改善的作用研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(11):2404-2405.

[5] 李晓华. 软肝胶囊联合恩替卡韦对活动性乙型病毒性肝炎肝硬化、肝纤维化指标及肝功能的影响[J]. 中医研究,2016,29(2):24-26.

[6] 应灵军,陈华忠,张建伟,等. 代偿期乙型肝炎肝硬化患者长期抗病毒治疗后临床特点和肝脏组织学改变[J]. 中华临床感染病杂志,2016,9(1):13-18.

[7] 向保云,宋爱军. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 山东医药,2010,50(41):83-84.

[8] 杨静,朱萱,王河. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 江西医药,2012,47(6):477-480.

[9] 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.

[10] 范晓棠,余翔,哈丽达·夏尔甫哈孜,等. 替比夫定和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的效果比较[J]. 中国医药,2015,10(5):655-657.

[11] 韩曼珠,王芬,李丽,等. 拉米夫定联合膈下逐瘀汤对乙型肝炎肝硬化治疗的临床疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(15):3706-3708.

[12] 左琳琳,周华娟,方红菊. 恩替卡韦治疗 46 例失代偿期乙型肝炎肝硬化患者临床效果观察[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(2):217-218.

[13] Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, et al. Telbivudine versus lamivudine and entecavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Clin Exp Med, 2016.

[14] 杨富志. 益气散结消水汤治疗肝硬变腹水临床研究[J]. 中医学报,2012,27(8):1016-1018.

[15] 龚向京,彭中娟,戴琦. 乙型肝炎肝硬化患者中医证型的临床特点分析[J]. 实用中西医结合临床,2014,14(11):12-14.

[16] 崔瑛. 复方丹参汤加减治疗脂肪肝的疗效观察[J]. 陕西中医,2015,36(10):1358-1359.

[17] 蒋兆荣,顾生旺,刘欢,等. 益气散结消脂汤配合西药治疗乙型肝炎肝硬化腹水的临床观察[J]. 中国中医急症,2015,24(11):2000-2002.

[17] 徐玉琴,王丹丹,金国贤. 核苷类似物联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化 30 例[J]. 中西医结合肝病杂志,2014,24(5):303-305.

(2016-06-17 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 542 页)

[12] 张敏,徐立光,赵立杰,等. 平衡针配合温针治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. 中国医药导报,2012,9(22):119-120,126.

[13] 郝军. 综合治疗膝关节骨性关节炎 94 例[J]. 河南中医,2002,22(5):36.

[14] Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: Potential role in osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(8):2376-2385.

[15] Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Jacobson JA, et al. Associations of anatomical measures from MRI with radiographically defined knee osteoarthritis score, pain, and physical functioning[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(3):241-251.

[16] 张云芳. 中药内服治疗滑膜炎用药规律的文献研究[J]. 江苏中医药,2013,45(11):64-66.

[17] 李曦,张丽宏,王晓晓,等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材,2013,36(6):1023-1028.

[18] 李成付,王玖忠,边瑜健,等. 牛膝醇提物促进兔骨关节炎软骨修复的作用及其机制的实验研究[J]. 中国临床研究,2015,28(7):844-847.

[19] 李晋奇,彭成,姬洁莹. 制川乌总碱与白芍总苷、白芍多糖配伍治疗类风湿性关节炎大鼠的作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(22):2937-2942.

(2016-03-19 收稿 责任编辑:张文婷)