

替诺福韦酯联用十味诃子汤散对慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝患者肝功能的影响

杨建辉 杨柳青 许增佳 黄丽娟 郭 晓

(广东省河源市人民医院感染科,河源,517000)

摘要 目的:探讨替诺福韦酯联用十味诃子汤散对慢性乙型肝炎(CHB)合并非酒精性脂肪肝(NAFL)患者肝功能的影响。方法:选取2017年10月至2018年10月河源市人民医院收治的CHB合并NAFL患者100例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组50例。对照组给予替诺福韦酯治疗,观察组在对照组的基础上采用十味诃子汤散治疗,2组均治疗12周。比较2组治疗前后肝功能指标、血脂指标水平、肝脏超声情况及HBV-DNA载量;观察比较2组患者不良反应发生情况。结果:治疗后2组患者血清中总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及谷丙转氨酶(ALT)水平均明显下降,且观察组明显低于对照组;白蛋白(ALB)水平明显升高,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组患者血清中高脂血症(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平明显下降,且观察组明显低于对照组;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组患者脾静脉内径、门静脉内径及脾厚度水平明显下降,但观察组明显小于对照组;2组肝右最大流速($V_{\max}$)明显升高,且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后观察组平均HBV-DNA载量水平明显低于和与对照组($P < 0.05$);治疗后观察组临床治疗有效率94.00%显著高于对照组76.00%($P < 0.05$)。2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:十味诃子汤散联合替诺福韦酯治疗CHB合并NAFL疗效较好,可有效改善患者血脂及肝功能水平。

关键词 替诺福韦酯;十味诃子汤散;慢性乙型肝炎;非酒精性脂肪肝;肝功能

Effects of Tenofovir Disoproxil Combined with Shiwei Kezi Decoction Powder on Liver Function in Patients with Chronic Hepatitis B Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Yang Jianhui, Yang Liuqing, Xu Zengjia, Huang Lijuan, Guo Xiao

(Infection Department, Heyuan People's Hospital, Heyuan 517000, China)

Abstract Objective: To explore the effects of tenofovir dipivoxil combined with Shiwei Hezi Decoction Powder on liver function in patients with chronic hepatitis B (CHB) complicated with non-alcoholic fatty liver disease (NALFD). **Methods:** A total of 100 patients with CHB complicated with NALFD were selected from October 2017 to October 2018. They were divided into a control group ($n = 50$) and an observation group ($n = 50$) according to the random number table method. The control group was treated with tenofovir dipivoxil, while the observation group was treated with Shiwei Hezi Decoction Powder on the basis of the control group. Both groups were treated for 12 weeks. The liver function index, blood lipid index, liver ultrasonography and HBV-DNA load were compared before and after treatment in the 2 groups, and the adverse reactions were observed and compared in the 2 groups. **Results:** Compared with before treatment, the serum levels of TBIL, AST and ALT in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group, and the levels of ALB were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$); Compared with before treatment, the serum levels of TG, TC and LDL-C in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group, and the levels of HDL-C in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, after treatment, the splenic vein diameter, portal vein diameter and spleen thickness in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the right hepatic $V_{\max}$ was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$); compared with before treatment, the average HBV-DNA load in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); after treatment, the total clinical effective rate of the observation group was 94.00%, significantly higher than that in the control group was 76.00% ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Shiwei Hezi Decoction Powder combined with tenofovir dipivoxil is effective in treating chronic hepatitis B complicated with non-alcoholic fatty liver disease, which can effectively improve the blood lipid level and liver function of patients.

Key Words Tenofovir dipivoxil powder; Shiwei Hezi Decoction Powder; Chronic hepatitis B; Non-alcoholic fatty liver; Liver function

中图分类号:R289.5;R575 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.044

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)是肝脏疾病中较为常见的一类疾病,其病的死亡率居于全球疾病前列^[1]。因现今居民的生活水平大幅度提高,饮食严重不节制,运动量不足从而致使此病的发病率急速上升^[2]。有相关研究显示^[3],我国大约有30%的CHB患者合并非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic Fatty Liver, NAFL),该病患者的肝纤维化发展进程较快,并且其脂肪肝严重程度也会影响患者的抗病毒能力,因此合理治疗CHB合并NAFL是临床上迫切需要解决的问题。替诺福韦酯是一种可以刺激机体产生抗病毒活性,治疗乙型肝炎疾病的首选药物^[4-5]。而临床使用较多的中药制剂十味诃子汤散具有较好的清热解毒和泻火清肝的疗效,一般多用于治疗CHB及甲肝类疾病。本研究探讨替诺福韦酯联合十味诃子汤散治疗CHB合并NAFL患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年10月至2018年10月于河源市人民医院就诊的CHB合并NAFL患者100例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组及观察组,每组50例。对照组中男27例,女23例;年龄22~50岁,平均年龄(37.89±6.15)岁;体质指数20~33 kg/m²,平均体质指数(23.13±2.13) kg/m²;病因:暴饮暴食23例,胆源性27例。观察组中男26例,女24例;年龄20~53岁,平均年龄(38.24±6.10)岁;体质指数21~30 kg/m²,平均体质指数(22.90±1.68) kg/m²;病因:暴饮暴食24例,胆源性26例。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得河源市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 符合2015版《慢性乙型肝炎防治指南》^[6]中CHB的相关诊断标准;NAFL符合2010版《非酒精性脂肪性肝病》^[7]诊断标准。

1.3 纳入标准 符合上述标准,无合并乙醇性及自身免疫性肝病、同类型肝炎;未接受相关治疗者;患者及家属对本研究内容均知情同意者等。

1.4 排除标准 合并有心、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者;有精神或认知功能障碍,无法配合治疗者;对本研究所用药物过敏者;在治疗期间死亡者;妊娠或哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 由于治疗期间出现严重不良反应,无法继续治疗者;临床资料不完整,无法判定疗效者;治疗依从性差,自动退出本研究者;治疗后失访者等。

1.6 治疗方法 对照组患者采用替诺福韦酯(成都倍特药业有限公司,国药准字H20163436)治疗,300 mg/次,1次/d。观察组在对照组的基础上给予十味诃子汤散治疗(青海帝玛尔藏药药业有限公司,国药准字Z63020174),1袋/次,2次/d。2组治疗时间均为12周。

1.7 观察指标 治疗前后,分别抽取2组患者肘静脉血5 mL,静置于管中,在3 000 r/min,离心半径10.5 cm条件下离心15 min,取上清液待测,用全自动血液分析仪(武汉科尔达医疗科技有限公司;型号BC-5100CRP)对血清中总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及谷丙转氨酶(ALT)和血脂相关指标如低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高脂血症(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)进行检测;用彩色多普勒超声对2组患者脾、门的静脉内径、脾厚度及肝右最大流速($V_{\max}$)进行检测;用聚合酶链式反应(PCR)对HBV-DNA载量进行检测;并观察比较2组患者不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 显效:治疗后患者无纳差、肝区疼痛,HBV-DNA $<10^3$ IU/mL,肝功能、血脂水平正常;有效:治疗后患者纳差、肝区疼痛有所改善,HBV-DNA $<10^3$ IU/mL,肝功能、血脂水平均有所改善但未达到正常水平;无效:各项指标无改善甚至恶化。治疗有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件对上述数据进行分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后血清中肝功能指标比较

与治疗前比较,治疗后2组患者血清中TBIL、AST及ALT水平均明显下降,且观察组明显低于对照组;ALB水平明显升高,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表 1 2 组患者血清中肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL(μ mol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)
观察组($n = 50$)				
治疗前	28. 21 $\pm$ 2. 81	191. 25 $\pm$ 18. 06	142. 14 $\pm$ 14. 89	25. 02 $\pm$ 2. 32
治疗后	10. 98 $\pm$ 1. 68 * Δ	46. 57 $\pm$ 4. 80 * Δ	44. 86 $\pm$ 5. 12 * Δ	42. 86 $\pm$ 4. 85 * Δ
对照组($n = 50$)				
治疗前	29. 03 $\pm$ 2. 64	191. 38 $\pm$ 17. 89	144. 12 $\pm$ 14. 81	25. 12 $\pm$ 2. 01
治疗后	16. 71 $\pm$ 1. 92 *	73. 21 $\pm$ 7. 86 *	71. 65 $\pm$ 7. 21 *	36. 19 $\pm$ 4. 82 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0. 05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0. 05$

表 2 2 组患者血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TG	TC	LDL-C	HDL-C
观察组($n = 50$)				
治疗前	3. 86 $\pm$ 0. 30	6. 78 $\pm$ 1. 20	3. 30 $\pm$ 0. 28	0. 93 $\pm$ 0. 11
治疗后	1. 61 $\pm$ 0. 23 * Δ	2. 30 $\pm$ 0. 31 * Δ	1. 42 $\pm$ 0. 15 * Δ	1. 91 $\pm$ 0. 26 * Δ
对照组($n = 50$)				
治疗前	3. 83 $\pm$ 0. 32	6. 73 $\pm$ 1. 21	3. 32 $\pm$ 0. 29	0. 90 $\pm$ 0. 13
治疗后	1. 92 $\pm$ 0. 26 *	3. 01 $\pm$ 0. 42 *	2. 10 $\pm$ 0. 24 *	1. 41 $\pm$ 0. 28 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0. 05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0. 05$

表 3 2 组患者脾静脉内径、门静脉内径及脾厚度、肝右 $V_{\max}$ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	脾静脉内径(mm)	门静脉内径(mm)	脾厚度(mm)	肝右 $V_{\max}$ (cm/s)
观察组($n = 50$)				
治疗前	13. 24 $\pm$ 1. 25	13. 24 $\pm$ 1. 64	46. 28 $\pm$ 4. 12	14. 28 $\pm$ 3. 12
治疗后	8. 25 $\pm$ 1. 24 * Δ	8. 98 $\pm$ 1. 29 * Δ	36. 26 $\pm$ 4. 01 * Δ	18. 68 $\pm$ 4. 04 * Δ
对照组($n = 50$)				
治疗前	13. 80 $\pm$ 1. 31	12. 78 $\pm$ 1. 54	46. 23 $\pm$ 4. 20	14. 52 $\pm$ 3. 28
治疗后	11. 10 $\pm$ 1. 11 *	9. 69 $\pm$ 1. 33 *	39. 37 $\pm$ 5. 02 *	15. 86 $\pm$ 4. 36 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0. 05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0. 05$

2.2 2 组患者血脂水平比较 与治疗前比较,治疗后 2 组患者血清中低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高脂血症(TG)、总胆固醇(TC) 水平明显下降,且观察组明显低于对照组;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 水平明显升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 05$)。见表 2。

2.3 2 组患者超声指标脾静脉内径、门静脉内径及脾厚度、肝右 $V_{\max}$ 比较 与治疗前比较,治疗后 2 组患者脾静脉内径、门静脉内径及脾厚度水平明显下降,但观察组明显小于对照组;2 组肝右 $V_{\max}$ 明显升高,且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 05$)。见表 3。

2.4 2 组患者 HBV-DNA 载量比较 治疗前观察组的平均 HBV-DNA 载量为(6. 52 $\pm$ 1. 13) $\times 10^5$ IU/ mL,对照组为(6. 68 $\pm$ 1. 31) $\times 10^5$ IU/ mL;治疗后观察组平均 HBV-DNA 载量为(6. 28 $\pm$ 1. 26) $\times 10^2$ IU/ mL,明显低于治疗前与对照组[(9. 25 $\pm$ 1. 38) $\times 10^2$ IU/ mL],差异有统计学意义($P < 0. 05$)。

2.5 2 组患者临床疗效比较 观察组临床治疗有

效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 05$)。见表 4。

表 4 2 组患者临床疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	治疗有效率(%)
观察组($n = 50$)	35	12	3	94. 00
对照组($n = 50$)	27	11	12	76. 00
χ^2 值	6. 353			
P 值	0. 012			

2.6 2 组患者不良反应比较 治疗期间,2 组患者均未出现肝、肾功能等严重损害,观察组中有 2 例患者出现皮疹现象,2 例患者伴有恶心呕吐及 1 例轻度肌酸激酶升高,不良反应发生率为 10. 00% (5/ 50);对照组中伴有呕吐及皮疹的患者各 2 例,轻度肌酸激酶升高 2 例,不良反应发生率为 12. 00% (6/ 50),2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0. 102, P > 0. 05$)。

3 讨论

CHB 合并 NAFL 是临床上较为多见的疾病,主要是因为乙型肝炎病毒造成患者机体内的肝循环紊

乱,肝细胞没有足够血氧提供,脂肪酸的氧化能力减弱,脂蛋白合成障碍等现象,进而加速脂肪肝的发病^[8]。脂肪肝极易引起肝功能的紊乱,使其正常结构被扰乱,主要是因为肝细胞中积累了大量脂肪所致,同时也降低了抗病毒药物与肝细胞的接触面积,从而使抗病毒药物疗效大大减弱^[9-10]。故寻找有效治疗 CHB 合并 NAFL 的方法十分重要,但因各大学术研究讨论的治疗方法各不相同,还需要进一步研究临床目前常用治疗方法的不确定性和效果不明显性,再加以针对性优化^[11]。

十味诃子汤散隶属藏药方剂,其具有清肝健脾,清热解毒,活血逐瘀的功效,常被用于治疗肝脏类疾病^[12-14]。其中诃子、獐牙菜和兔耳草具有降血脂的功效;余甘子和大黄可以将患者被破坏的肝脏微循环进行改善^[15-16]。替诺福韦酯作为一种鸟嘌呤核苷类似物,可直接竞争性与天然脱氧核糖底物相结合而抑制病毒聚合酶,插入 DNA 中终止链,抑制逆转录酶,达到抗 HIV-1 目的^[17]。因此本研究将采用十味诃子汤散联合替诺福韦酯治疗 CHB 合并 NAFL,发现其临床病症明显改善,并增强肝功能。

本研究结果显示,观察组患者肝功能及血脂指标的改善程度均明显优于对照组,且 HBV-DNA 载量明显低于对照组,表明十味诃子汤散联合替诺福韦酯可有效改善 CHB 合并 NAFL 患者肝功能及血脂水平,同时提高抗病毒活性。更有相关研究结果显示,脂肪肝和 CHB 都可以导致患者产生体内肝细胞的变性和膨胀^[18],是因肝窦受压产生的血流受阻导致;脾厚度、脾静脉内径增加现象是由于肝右 $V_{\max}$ 降低造成的,临床以超声检测来观察其变化^[19]。本研究所得结果显示,观察组患者脾静脉内径、门静脉内径、脾厚度及肝右 $V_{\max}$ 改善程度均明显优于对照组,表明了十味诃子汤散联合替诺福韦酯可有效改善 CHB 合并脂肪肝患者的肝功能水平,增强患者的抗病毒活性,加快患者的恢复。

综上所述,十味诃子汤散联合替诺福韦酯治疗 CHB 合并 NAFL 疗效显著,对患者血脂水平及肝功能产生积极影响。

参考文献

- [1] 陈红英,丁洁,游晶. 慢性乙型肝炎病毒感染者血清流行病学研究[J]. 中国全科医学,2017,20(8):939-942,947.
- [2] Ceylan B, Arslan F, Batirel A, et al. Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir

- [J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(1):42-46.
- [3] 何佳,曾艳丽,李威,等. 非酒精性脂肪性肝病与其合并慢性乙型肝炎病毒感染的临床探讨[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(8):618-622.
- [4] 王浩,范敬静,常彩芳. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝 75 例临床与病理学探析[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(11):1237-1238.
- [5] 马秋生. 慢性乙型肝炎中医证型与临床检验指标相关性分析[J]. 中医临床研究,2016,8(3):22-23.
- [6] 孟庆华,侯维. 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》-慢性乙型肝炎抗病毒治疗指南解读[J]. 中国全科医学,2016,19(14):1613-1615.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(2):155-158.
- [8] 王浩,瑞舒伐他汀联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎伴脂肪肝的临床效果分析[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(7):785-787.
- [9] Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, et al. Hepatitis B virus infection and decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease; A cohort study[J]. Hepatology, 2017, 65(3):828-835.
- [10] Kanto T, Yoshio S. Hepatitis Action Plan and Changing Trend of Liver Disease in Japan; Viral Hepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2017, 7(1):60-64.
- [11] 刘兴,侯云霞,张红艳. 化瘀软坚汤联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎纤维化 63 例[J]. 环球中医药,2017,10(12):1534-1536.
- [12] 王梦瑶,黄志军. 非酒精性脂肪肝治疗新药研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(20):2452-2455.
- [13] 焦向鲲,高玉金,王春颖,等. 恩替卡韦联合长效干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(32):4552-4555.
- [14] 康云雪,王艳,王毓杰,等. 诃子制铁屑炮制原理的初步研究[J]. 中草药,2018,49(4):835-839.
- [15] 张扬,扈晓宇,杨芳. 温肾方治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝炎的随机对照临床研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1975-1978.
- [16] Chen YJ, Chen KW, Shih YL, et al. Chronic hepatitis B, nonalcoholic steatohepatitis and physical fitness of military males; CHIEF study[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(25):4587-4594.
- [17] 姚向波,尹毅,周筱燕. 十味诃子汤散联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 现代中药研究与实践,2017,31(6):72-76.
- [18] 王浩,常彩芳,范敬静. 替诺福韦酯治疗合并非酒精性脂肪肝的慢性乙型肝炎患者的疗效[J]. 实用医学杂志,2018,34(11):1795-1799.
- [19] 连开伟,罗晨,蔡洋,等. 慢性乙肝合并非酒精性脂肪肝的相互影响及中医药治疗进展[J]. 中医临床研究,2018,10(8):140-144.

(2019-05-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)