

# 复方苦参注射液联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察

陈刚\*, 毛杰, 焦作义, 李玉民\*(兰州大学第二医院普外科, 兰州 730030)

中图分类号 R512.6<sup>2</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)04-0342-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.19

**摘要** 目的:观察复方苦参注射液联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效和安全性。方法:将2008年3月—2010年5月在我院住院治疗的75例慢性乙型肝炎肝硬化患者随机分为治疗组(40例)和对照组(35例)。治疗组在常规保肝、对症、支持治疗基础上口服拉米夫定100 mg, qd, 并以复方苦参注射液20 ml加入200 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注, qd; 对照组在常规保肝、对症、支持治疗基础上口服拉米夫定100 mg, qd。2组均3个月为1个疗程, 4个疗程后进行疗效评价, 观察2组治疗前后肝功能指标[间接胆红素(IBIL)、白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT)]、病毒活性指标[乙肝e抗原(HBeAg)/乙肝e抗体(HBeAb)、乙型肝炎病毒(HBV)-DNA定性及定量]、肝纤维化血清学指标[玻璃酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)]、Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级以及不良反应等。结果:治疗组总有效率(82.50%)显著高于对照组(71.20%)( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组各项指标显著优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组有11例、对照组有9例患者有间断胃肠不适, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:在常规治疗基础上应用复方苦参注射液联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝硬化, 疗效优于在常规治疗基础上单用拉米夫定, 可明显改善相关指标。

**关键词** 复方苦参注射液; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎肝硬化; 疗效; 安全性

## Efficacy Observation of Compound *Sophora flavescens* Injection Combined with Lamivudine on Chronic Hepatitis B Cirrhosis

CHEN Gang, MAO Jie, JIAO Zuo-yi, LI Yu-min (Dept. of General Surgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the therapeutic efficacy and safety of Compound *Sophora flavescens* injection combined with lamivudine on chronic hepatitis B cirrhosis. METHODS: 75 patients with chronic hepatitis B cirrhosis in our hospital during Mar. 2008—May 2010 were randomly divided into treatment group (40 cases) and control group (35 cases). Treatment group was given lamivudine 100 mg, qd orally on the basis of routine liver protection, symptomatic and supporting treatment, and intravenous dripping of 20 mL Compound *S. flavescens* injection added into 200 mL 0.9% Sodium chloride injection, qd. Control group received oral administration of lamivudine 100 mg, qd on the basis of routine liver protection, symptomatic and supporting treatment. A treatment course lasted for 3 months and therapeutic efficacy was evaluated after 4 treatment courses. Hepatic function index (IBIL, ALB, PT), virus activity index (qualification and quantity of HBeAg/HBeAb, HBV-DNA), hepatic fibrosis serum index (HA, LN, PCⅢ) Child-Turcotte-Pugh (CTP) grading and adverse drug reaction of 2 groups were observed before and after treatment. RESULTS: After treatment, the effective rate of treatment group (82.50%) was higher than that of control group (71.20%) ( $P < 0.05$ ); all indexes of treatment group was better than those of control group ( $P < 0.05$ ). 11 patients in treatment group and 9 patients in control group suffered from discontinuous gastrointestinal discomfort, there was no statistical significance ( $P < 0.05$ ). CONCLUSION: Based on routine treatment, Compound *S. flavescens* injection combined with lamivudine is better than lamivudine alone on chronic hepatitis B cirrhosis and improve relevant index.

**KEY WORDS** Compound *Sophora flavescens* injection; Lamivudine; Chronic hepatitis B cirrhosis; Therapeutic efficacy; Safety

## 参考文献

- [1] 梁扩寰. 肝脏病学[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 668.
- [2] 崔炎. 护理学基础[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 258-259.
- [3] 叶任高. 内科学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 483.
- [4] 孙趁意, 崔轶, 李想. 醒脑静联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 2(3): 80.
- [5] 解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准: 第二版[M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 483.
- [6] 王伯祥. 中医肝胆病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 486-487.
- [7] 徐江海, 付菊萍, 向保云, 等. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病临床分析[J]. 临床荟萃, 2005, 20(4): 216.
- [8] 王胜昱, 史洁, 陆将. 乳果糖治疗亚临床肝性脑病40例[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(23): 2189.
- [9] 李艳华, 邵静梅, 魏明才, 等. 中药保留灌肠改进的疗效观察[J]. 山西护理杂志, 1999, 13(3): 127.

(收稿日期: 2012-05-23 修回日期: 2012-11-11)

\* 医师, 硕士。研究方向: 肝胆胰外科疾病。E-mail: Lzucg@yahoo.cn

# 通信作者: 主任医师, 教授, 博士研究生导师。研究方向: 肝胆胰外科疾病、胃肠肿瘤、肝脏移植、肿瘤干细胞、分子生物学。E-mail: liym@lzu.edu.cn

我国是肝炎大国,其中慢性乙型肝炎是最主要的组成部分。慢性乙型肝炎反复发作,使肝纤维逐渐增生,或重型肝炎大量破坏肝细胞后,引起短时间内大量肝纤维组织增生,是发展为肝硬化的原因<sup>[1]</sup>。因此,对慢性乙型肝炎患者给予及时、规范的抗病毒、保肝药物治疗是非常必要的。近来,阻断乙型肝炎病毒(HBV)复制的药物多选用拉米夫定。而慢性乙型肝炎肝硬化患者在进行抗病毒治疗时也不能放松保肝治疗,特别是失代偿期肝硬化患者。复方苦参注射液的有效成分苦参素是一类含有氧化苦参碱和氧化槐果碱的混合物<sup>[2]</sup>,具有抗炎、抗肝细胞损伤、抗肝纤维化、抑制HBV复制和免疫调节的作用<sup>[3]</sup>。苦参素抗病毒机制为诱导干扰素及某些细胞因子的产生,从而干扰HBV-DNA的合成,具有双向的免疫调节和直接的抗病毒作用<sup>[4-5]</sup>。笔者在临床中应用复方苦参注射液联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝硬化取得显著疗效,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2008年3月—2010年5月我院住院治疗的慢性乙型肝炎后失代偿期肝硬化患者75例,其中男性45例,女性30例;年龄30~60岁,平均(41.05±9.64)岁。纳入标准:(1)年龄>16岁;(2)血清乙肝表面抗原(HBsAg)检测呈阳性>6个月;(3)乙肝e抗原(HBeAg)和/或HBV DNA检测呈阳性;(4)Ishak纤维化评分>4分;(5)Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级均为B或C级,未曾接受过拉米夫定治疗;(6)诊断符合中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)<sup>[6]</sup>。排除标准:(1)肝细胞性肝癌(HCC);(2)丙氨酸氨基转移酶(ALT)>正常值上限的10倍,或有急性加重并发生一过性失代偿的病史;(3)丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)或人类免疫缺陷病毒(HIV)检测呈阳性;(4)肝病失代偿期,有严重伴发疾病;(5)自身免疫性肝炎;(6)准备/曾经接受肝移植;(7)胰淀粉酶和/或脂酶>正常值上限的2倍,血肌酐(Cr)>正常值上限;(8)血红蛋白(Hb)<8 g/dl,白细胞计数(WBC)<1.5×10<sup>9</sup>/L,血小板计数(PLT)<50×10<sup>9</sup>/L。随机分为治疗组(40例)和对照组(35例),2组在性别、年龄、病程、肝功能、HBV-DNA定量及肝纤维化血清学指标等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具可比性。

### 1.2 治疗方法

治疗组:在常规保肝、对症、支持治疗基础上口服拉米夫定(葛兰素史克制药有限公司)100 mg, qd,并以复方苦参注射液(山西振东制药有限公司)20 ml加入0.9%氯化钠注射液200 ml中静脉滴注, qd。对照组:在常规保肝、对症、支持治疗基础上口服拉米夫定100 mg, qd。2组均3个月为一个疗程,共用药4个疗程。

### 1.3 观察指标

对纳入的75例患者检测并记录治疗前后肝功能指标(间接胆红素(IBIL)、白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT))、病毒活性指标[HBeAg/乙肝e抗体(HBeAb)、HBV-DNA定性及定量]、肝纤维化血清学指标[玻璃酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶

原(PCⅢ)]、CTP分级,同时观察并记录患者主诉、症状和体征等的变化。治疗开始后每2周检查一次以上各项目,连续检查6次后改为每个月检查一次。治疗结束后随访6个月,期间每3个月检查上述项目一次。同时,密切观察2组患者的不良反应,若有较重不良反应致患者不能耐受必要时可终止试验。

### 1.4 疗效判定标准

参照《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)<sup>[6]</sup>,显效:出现生化学、血清学和病毒学联合应答,治疗后肝功能指标恢复正常,肝纤维化血清学指标显著下降,HBV-DNA阴转(PCR法检测不到)和HBeAg血清转换;有效:介于完全应答与无应答之间,治疗后肝功能恢复正常,肝纤维化血清学指标有下降,HBV-DNA低于治疗前水平但尚未阴转,无HBeAg血清转换;无效:未达到以上应答者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 $t$ 检验;计数资料组间比较用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患者总体疗效评价

治疗组总有效率为82.50%,对照组为71.20%,治疗组显著优于对照组( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 2组患者疗效比较(%)

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacy between 2 groups (%)

组别	CTP分级改善率	HBV-DNA转阴率	HBeAg转阴率	复发率	总有效率
对照组	80.00	37.14	34.28	17.14	71.20
治疗组	82.50	45.00	42.50	10.00	82.50

### 2.2 对患者肝功能指标的影响

2.2.1 肝功能指标 治疗后2组患者肝功能指标均较治疗前显著改善( $P<0.01$ ),且治疗组患者改善较对照组更显著( $P<0.05$ ),详见表2。治疗12个月后复查肝功能指标显示治疗效果稳定、持久。

表2 2组患者治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of hepatic function index between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	IBIL, $\mu\text{mol/L}$	ALB, g/L	PT, s
对照组	35	治疗前	155.73±35.62	25.02±8.12	19.20±5.53
		治疗后	35.67±10.54	31.19±2.07	13.30±4.51
治疗组	40	治疗前	150.11±28.96	26.32±5.12	18.90±5.38
		治疗后	25.08±12.77	36.34±3.30	11.20±2.85

2.2.2 CTP分级 对比每一例患者治疗前、后CTP分级的变化。治疗组40例患者治疗前CTP分级为B级33例、C级7例,治疗后重新评定为A级25例、B+级8例,治疗前为C级者治疗后仍为C级;对照组35例治疗前CTP分级为B级28例、C级7例,治疗后重新评定为A级18例、B+级10例,治疗前为C级者治疗后仍为C级。可认为治疗组对B级肝功能改善明显优于对照组( $P<0.05$ ),而对C级肝功能的改善与对照组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.3 对患者肝纤维化血清学指标的影响

治疗后2组患者肝纤维化血清学指标较治疗前显著改善(治疗组 $P<0.01$ ,对照组 $P<0.05$ ),且治疗组患者改善较对照组更显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 2组患者治疗前后肝纤维化指标比较(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of hepatic cirrhosis index between 2 groups before and after treatment(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	HA	LN	PCⅢ
对照组	35	治疗前	288.44±27.79	187.22±18.65	312.55±54.24
		治疗后	100.70±13.04	67.72±15.39	94.06±17.45
治疗组	40	治疗前	300.25±50.65	180.66±50.12	210.11±45.24
		治疗后	80.89±10.54	51.47±8.15	75.36±15.08

### 2.4 对患者病毒复制活性的影响

治疗后治疗组中HBV-DNA、HBsAg转阴例数分别为18例(45.00%)和17例(42.50%),HBsAg向HBeAb转换例数为21例(52.50%);对照组中相对应的数据分别为13例(37.14%)、12例(34.29%)、15例(42.86%),2组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.5 2组患者临床症状、体征变化情况及不良反应

治疗完成后患者自诉临床症状明显减轻甚至完全消失,生活质量明显改善,生活自理能力明显提高。治疗过程中治疗组有11例、对照组有9例患者有间断胃肠不适,2组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。无因不良反应退出试验者。

### 2.6 随访结束时患者复发率情况

治疗结束后所有患者均随访6个月,其中治疗组有4例复发(10.00%),对照组有6例复发(17.14%),2组比较差异有统计学意义( $\chi^2=0.525, P=0.038$ )。

## 3 讨论

当慢性乙型肝炎反复发作时,肝细胞被大量破坏,肝脏病理结构发生显著改变,肝功能显著降低,同时肝脏组织被破坏后引发短时间内大量肝纤维组织增生,继而发展为肝硬化<sup>[7]</sup>。要缓解甚至逆转这种病理改变,必须进行及时、有效的抗病毒、保肝治疗。国内、外研究<sup>[8]</sup>表明,对慢性乙型肝炎肝硬化患者给予抗病毒治疗,不仅可改善组织学病变且可延缓疾病进展、降低失代偿和原发性肝癌的发生率。拉米夫定通过竞争性抑制HBV-DNA聚合酶,从而抑制HBV-DNA复制,使HBV-DNA水平下降,减轻肝脏炎症及肝纤维化的进展,延缓病情发展。虽然干扰素和核苷类药物均为抗乙型肝炎病毒的有效药物,但干扰素不适用于肝硬化患者<sup>[9]</sup>,近来,阻断乙肝病毒复制的药物多选用拉米夫定,尤其适于HBsAg、HBeAg、乙型肝炎病毒核心抗体(抗HBe)阳性(即“大三阳”),HBV-DNA阳性,且血清ALT增高的患者<sup>[10-11]</sup>。所以,肝硬化患者的抗病毒治疗推荐选择核苷类药物<sup>[12]</sup>。

复方苦参注射液具有抗炎、抗肝细胞损伤、抗肝纤维化、

抑制乙肝病毒复制和免疫调节的作用,主要用于清热利湿、凉血解毒、散结止痛以及癌性疼痛的出血等。其主要成分苦参素通过诱导干扰素及多种细胞因子的产生,继而调节免疫并干扰HBV-DNA的合成,从而实现抗病毒作用。通常,单用拉米夫定易出现耐药、复发,而联合应用复方苦参注射液可增加疗效并减少耐药的发生。

本研究通过对比2种方案干预前、后患者各项相关指标的变化,可认为复方苦参注射液联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝硬化可明显改善患者的临床症状,提高生活质量,改善肝功能,延缓肝纤维化进程,减少拉米夫定耐药的发生,减少复发。根据本研究结果,笔者建议对慢性乙型肝炎肝硬化患者可考虑使用复方苦参注射液加拉米夫定方案治疗。

## 参考文献

- [1] 梁扩寰,李绍白.肝脏病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:755.
- [2] 王红程,姜新道.苦参素药理作用研究进展[J].齐鲁药事,2008,27(2):106.
- [3] 王俊学,王国俊.苦参碱及氧化苦参碱的药理作用及临床应用[J].肝脏,2000,5(2):116.
- [4] 付菊平,韩宝英,苏同宝.拉米夫定联合苦参素治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察[J].吉林医学,2010,31(2):173.
- [5] 陈强.苦参素胶囊联合胸腺肽 $\alpha$ -1治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J].中国药房,2007,18(24):1893.
- [6] 中华医学会肝病学分会,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].中国病毒病杂志,2011,1(1):9.
- [7] 金丽华,元光喜,蔡正爱.拉米夫定治疗乙肝后失代偿性肝硬化的临床观察[J].中国实用医药,2011,6(17):174.
- [8] Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy[J]. Gastroenterology, 2003,124(1):105.
- [9] 罗贤鑫,叶志典,阮运河,等.拉米夫定联合苦参素治疗54例乙型肝炎肝硬化疗效观察[J].医学信息,2011(5):2071.
- [10] 姚光弼,王宝恩,崔振宇,等.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察[J].中华内科杂志,2003,42(6):382.
- [11] 邱源旺,蒋祥虎,黄利华,等.3种方案治疗慢性乙型肝炎YMDD变异的成本-效果分析[J].中国药房,2009,20(5):324.
- [12] 杜以真,王磊,刘峰,等.拉米夫定治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化长期疗效观察[J].肝脏,2006,11(5):318.

(收稿日期:2012-08-01 修回日期:2012-11-05)