

拉米夫定联合扶正复肝方治疗慢性乙型肝炎及对 YMDD 变异的临床研究

金祥宁¹ 郑海文¹ 李旭升¹ 付跃娟²

(1 浙江省金华职业技术学院医学院 金华 321000; 2 浙江省金华市中心医院 金华 321000)

摘要:目的:观察拉米夫定和扶正复肝方联合应用治疗慢性乙型肝炎的疗效及对慢性乙型肝炎病毒 P 基因酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸(YMDD)变异的影响。方法:78 例慢性乙型肝炎病毒(HBV)DNA 阳性患者,随机分为拉米夫定组、拉米夫定加扶正复肝方组,分别检测血清肝脏生化指标、HBV-DNA 阳性率和 P 基因 YMDD 区域变异。结果:在治疗 52 周时,拉米夫定加扶正复肝方组血清丙氨酸氨基转移酶复常率比拉米夫定组高、YMDD 变异率比拉米夫定组低。结论:拉米夫定加扶正复肝方能有效提高慢性乙型肝炎的疗效,并减少 YMDD 的变异。

关键词:拉米夫定;扶正复肝方;慢性乙型肝炎;基因变异

中图分类号:R 512.62

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2007)05-0015-02

拉米夫定是临床上应用广泛的抗病毒药物,疗效确切,在慢性乙型肝炎抗病毒治疗上广泛应用,是近年来乙型肝炎治疗上的重大进展,已成为慢性乙型肝炎的基础用药,但存在着长期治疗可以诱发和增加病毒 YMDD 变异的风险。而中药通过调整机体免疫功能来治疗慢性乙型肝炎在临床上有一定的疗效。本研究采用中西医结合的方法,观察拉米夫定联合扶正复肝方治疗慢性乙型肝炎的疗效及对 YMDD 变异的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2004 年 6 月~2005 年 12 月金华职业技术学院附属门诊部和金华市中心医院感染科就诊的符合 CHB 中西医诊断标准的 HBV-DNA 阳性患者共 78 例,均不伴有失代偿性肝硬化;无明显的心、脑、肾病史,无精神病和糖尿病史,无酗酒和吸毒史;非妊娠及哺乳期妇女;半年内未使用过抗病毒药及免疫调节剂。年龄 16~48 岁,平均 37.6 岁;病程 1~13 年,平均 5.3 年;丙氨酸氨基转移酶(ALT)为正常值的 2~10 倍。所有病例随机分为 2 组,拉米夫定组(对照组)32 例,男 17 例,女 15 例,年龄 17~43 岁,平均(27.1± 5.1)岁,病程(5.4± 0.7)年;拉米夫定加扶正复肝方组(治疗组)46 例,男 25 例,女 21 例,年龄 16~48 岁,平均(28.7± 3.2)岁,病程(5.7± 0.5)年。2 组病程、性别、年龄等一般情况,经统计学处理差异无显著性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按 2000 年(西安)中华医学会传染病与寄生虫病分会联合修订的《病毒性肝炎的诊断标准》中关于 HBV-DNA 阳性的慢性乙型肝炎的标准^[1]。

1.2.2 中医辨证标准 肝肾亏虚兼湿热证 (GB 中医证候诊断标准)的慢性乙型肝炎患者。主证:(1)腰膝酸软;(2)容易疲乏;(3)纳差;(4)两肋隐痛或胀痛。次证:(1)舌苔偏白腻,舌质偏淡白;(2)脘腹痞满;(3)头晕眼花;(4)厌恶油腻;(5)失眠多梦;(6)两目干涩;(7)脉弦滑或弦数;(8)舌质红。辨证要求:具备主证三项,即属本证;具备主证(2)(3)或(1)(4)即属本证;具备主证(1)(2)中任一项及次证(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)即属本证;具备主证(3)(4)中任一项及次证(3)(4)(5)(6)(7)(8)即属本证。

1.3 治疗方法 对照组:拉米夫定 (英国葛兰素药业公司)

100mg,每天 1 次口服,疗程为 52 周。治疗组:拉米夫定 100mg,每天 1 次口服,52 周为 1 个疗程。同时加中药扶正复肝方(主药:海马 3g,郁金 20g,凌霄花 9g,白术 20g,松花粉 3g),湿热重,舌苔黄腻者加茵陈 30g,焦栀 10g,苦参 10g;气阴两虚明显者加生黄芪 30g,炙鳖甲 20g,女贞子 15g;气滞明显者加佛手 10g。海马焙干研粉和松花粉装胶囊吞服,其余煎服,每天 1 剂,疗程为 52 周。

1.4 疗效标准 参照文献^[2]拟定。显效:症状明显减轻或消失,肝功能中 ALT 及 AST 降至正常,GGT 正常或接近正常。有效:症状减轻,ALT、AST、GGT 下降 >50%。无效:未达到有效标准或 ALT、AST、GGT 不降反升者。

1.5 观察指标 ALT、AST、GGT、HBV-DNA 定量检测, YMDD 基因变异情况及临床症状、体征的改变。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 软件统计。计数资料用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 见表 1。

表 1 2 组疗效比较 例				
组别	<i>n</i>	显效	有效	总有效率(%)
对照组	32	11	9	62.5
治疗组	46	25	13	82.6 *

注:与对照组比较,**P*<0.05。

2.2 2 组治疗前后 ALT 含量比较 见表 2。

表 2 2 组治疗前后 ALT 含量比较 ($\bar{X} \pm S$) U/L				
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	复常率[例(%)]
对照组	32	114.71± 50.42	40.12± 13.85 [△]	22(68.8)
治疗组	46	111.43± 50.33	32.46± 8.97** [△]	41(89.1)*

注:与对照组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与本组治疗前比较,[△]*P*<0.01。

2.3 2 组治疗后 HBV-DNA 阴转率及 YMDD 基因变异比较 治疗 12 个月治疗组 HBV-DNA 阴转率为 65.2% (30 例),对照组阴转率为 62.5% (20 例),差异无统计学意义。治疗 12 个月时,共检测出 8 例 YMDD 变异者,治疗组 2 例,对照组 6 例,治疗组和对照组变异率分别为 4.3%、18.8%,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨论

拉米夫定为第 3 代核苷类抗病毒药,已广泛应用于 CHB 的治疗。拉米夫定可迅速抑制 HBV 复制,使 HBV-DNA 转

降脂清肝汤治疗脂肪肝疗效观察

周 箐¹ 周 未² 刘利萍³

(1 山西省大同市第四人民医院 大同 037008; 2 山西省大同市五医院 大同 037006;
3 山西省大同市中医研究所 大同 037008)

摘要:目的:观察降脂清肝汤治疗脂肪肝的临床疗效。方法:将 212 例脂肪肝患者随机分为治疗组和对照组,在综合治疗的基础上,治疗组加服降脂清肝汤。3 个月为 1 个疗程,连用 2 个疗程。结果:治疗组总有效率、临床治愈率、显效率、有效率均高于对照组,经 χ^2 检验,有显著性差异($P<0.05$)。结论:降脂清肝汤对脂肪肝有较好疗效。
关键词:脂肪肝;中西医结合疗法;降脂清肝汤;脂必妥;肝泰乐;维生素 C

中图分类号:R 575.5 文献标识码:B 文献编号: 1671-4040(2007)05-0016-02

脂肪肝在临床上不是独立的一种疾病,而是由于多种病因导致肝脏脂肪代谢紊乱所致的一组综合征。近年来,我国脂肪肝发病率呈上升趋势,已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病,其肝纤维化的发生率高达 25%,如不及时治疗可引发肝硬化,甚至肝癌,为此,我们自拟降脂清肝汤治疗脂肪肝,取得较好的临床治疗效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择 将近年来我院就诊的 212 例脂肪肝患者,随机分成治疗组和对照组,治疗组 131 例,男 74 例,年龄 22~66 岁,平均年龄(49.6±10.3)岁,女 57 例,年龄 24~69 岁,平均年龄(51.6±11.2)岁;对照组 81 例,男 52 例,年龄 24~67 岁,平均年龄(48.1±9.6)岁,女 29 例,年龄 25~68 岁,平均年龄(50.2±10.8)岁。2 组患者在年龄、病情、临床表现及实验室检查各项指标等方面,经 χ^2 检验,无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 脂肪肝的超声诊断及其病因判别参照中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组 2002 年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》、《酒精性肝病诊断标准》。

1.3 疗效判定 临床治愈:症状及体征完全消失,ALT、血脂正常,B 超提示肝脏声像图恢复正常;显效:症状及体征消失或显著改善,ALT、血脂明显下降,B 超提示肝脏声像图明显改善;有效:症状及体征改善,或 ALT、血脂下降;无效:各项指标无改善。

1.4 统计学处理 运用 SPSS10.0 统计软件进行 χ^2 检验。

1.5 治疗方法 全部病例应用脂必妥、肝泰乐、维生素 C 等

阴,同时伴肝功能好转及肝组织学的改善,但在拉米夫定治疗 1 年时,YMDD 变异发生率为 14%~32%,2、3、4 年发生率分别为 38%、49%和 66%^[2]。发生变异后,拉米夫定的结合部位消失,抗病毒活性也就消失,从而导致耐药^[3]。中医对 CHB 临床表现的症状、体征都有详细描述,分别归属于“胁痛”、“黄疸”、“积聚”等范畴。临床上,CHB 的中医辨证一般认为其发生与湿热疫毒有关,由于湿热疫毒蕴蒸肝胆而致疏泄失司,脾胃阻遏而运化失常,病势缠绵,久病及肾,因此扶正复肝方确立滋补肝肾、清热化湿的治疗方法。

拉米夫定治疗 CHB 有较好的疗效,但目前尚未有理想的药物能预防或治疗拉米夫定 YMDD 变异株的产生。本课题以拉米夫定与扶正复肝方合用治疗 CHB,结果显示,拉米夫定与扶正复肝方合用能提高治疗 CHB 的疗效,并可能减

药物进行综合治疗,治疗组在此基础上加用降脂清肝汤(本院自制),150mL/次,2 次/d,口服。3 个月为 1 个疗程,共 2 个疗程。

2 治疗结果

由表 1 可见,治疗组总有效率、临床治愈率、显效率、有效率均高于对照组,经 χ^2 检验,有显著性差异($P<0.05$)。

表 1 2 组病例治疗效果比较 例(%)						
组别	n	总有效	临床治愈	显效	有效	无效
治疗组	131	115(87.79)	15(11.45)	59(45.04)	41(31.30)	16(12.21)
对照组	81	36(44.44)	4(4.94)	15(18.52)	17(20.99)	45(55.56)

3 讨论

多种原因引起肝脏脂肪代谢功能紊乱,致脂肪在肝细胞内贮积,其贮积量超过肝重量的 5%或者组织学上有 50%以上肝细胞脂肪化时,即称为脂肪肝。多因长期过食高脂肪、高胆固醇、低蛋白饮食,长期过量饮酒,肝炎治疗后期体重增加过快,内分泌失调及代谢性疾病等造成脂肪在肝脏中过量浸润未被消耗所致。中医学中无脂肪肝的病名,根据其主要症状及临床特点,将其归属于“胁痛”、“肝着”、“痰痞”、“痰浊”、“瘀血”、“积聚”、“痞满”等范畴。如:《素问》中有“肝壅,两胁痛”、《金匱》中有“心下坚,大如旋盘……”、《古今医鉴》中有“胁痛或痰积流注于血,与血相搏留为病”等。认为其病因病机主要是肝气郁结、疏泄失常,以致气机阻滞、横逆犯胃、气病及血、血流不畅而成本症;当肝病传脾、脾失健运、水湿羁留,日久生痰,以致痰湿交结、内郁肝胆而成本症。而某些胁痛(如肝炎患者),因病后过食肥甘厚味,过分强调休息,滋生痰浊;又因胁痛日久,肝、脾、肾功能失调,痰浊不能及时排少 YMDD 变异。两类药合用时,扶正复肝方可能增强拉米夫定与 HBV-DNA 基因 P 上位点的结合能力,从而抑制病毒的复制;同时扶正复肝方可能有稳定 P 基因 YMDD 的作用,从而减少变异的发生。总之,挖掘中药在 CHB 治疗方面的潜力对于提高中西医结合防治 CHB 水平具有现实的意义和临床应用价值。

参考文献

[1]中华医学会传染病与寄生虫病分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6): 324~329
[2]马亦林,万谟彬,王豪,等.2004 年拉米夫定临床应用专家共识[J].中华肝脏病杂志,2004,12(7): 425~428
[3] Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective[J].Hepatology, 1998,27(10): 628~633

(收稿日期: 2007-02-08)