

临床研究

DOI:10.11699/cyxh20130316

恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效分析

张 超, 沈 艾, 吴忠均

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效。**方法:**将 109 例乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)阳性的慢性乙型肝炎患者随机分为 2 组。治疗组(59 例), 给予恩替卡韦联合苦参素治疗; 对照组(50 例), 单用恩替卡韦治疗, 2 组疗程均为 48 周。分别于治疗前、治疗第 24、48 周检测患者的乙肝两对半、血清 HBV DNA 复制、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)。计量资料采用 *t* 检验、秩和检验, 计数资料采用 χ^2 检验。**结果:**治疗组于治疗第 24 周时的 HBeAg 阴转率、HBeAg/抗 HBe 血清转换率、HBV DNA 阴转率均显著高于对照组, 差异有统计学意义(*P* 分别为 0.021、0.044、0.042); 治疗组于治疗第 48 周时的 HBeAg 阴转率、HBeAg/抗 HBe 血清转换率、HBV DNA 阴转率显著高于对照组, 差异有统计学意义(*P* 分别为 0.039、0.012、0.011)。治疗组 ALT 复常率分别于治疗第 24、48 周时与对照组的 ALT 复常率差异均无统计学意义(*P*>0.05)。**结论:**恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙肝有较好的疗效, 能显著改善患者相关生化指标。

【关键词】慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 苦参素; 疗效

【中国图书分类法分类号】R512.6²

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-07-13

Efficacy of entecavir combined with matrine in treatment of HBeAg-positive related chronic hepatitis B

ZHANG Chao, SHEN Ai, WU Zhongjun

(Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To observe the efficacy of entecavir combined with matrine in the treatment of HBeAg-positive related chronic hepatitis B. **Methods:** Totally 109 patients with HBeAg-positive related chronic hepatitis B were randomly divided into two groups. Patients in treatment group (59 cases) were treated by entecavir combined with matrine while those in control group (50 cases) were treated by entecavir singly. The treatment lasted for 48 weeks in every group. Hepatitis B two pairs of semi, serum HBV DNA replication level and alanine transaminase (ALT) were detected respectively before treatment and at the 24th, 48th week after treatment. Quantitative data were analyzed by *t*-test and *rank sum* test while qualitative data by *chi-square* test. **Results:** HBeAg clearance rate, HBeAg/anti-HBe seroconversion, HBV DNA recovery rate were significantly higher in treatment group than in control group at the 24th week after treatment, with significant differences between two groups (*P* values were 0.021, 0.044, 0.042 respectively). HBeAg clearance rate, HBeAg/anti-HBe seroconversion, HBV DNA recovery rate were significantly higher in treatment group than in control group at the 48th week after treatment, with significant differences between two groups (*P* values were 0.039, 0.012, 0.011 respectively). There was no statistical difference in ALT normalization rate between two groups at the 24th, 48th week treatment (*P*>0.05). **Conclusions:** Entecavir combined with matrine is effective in the treatment of chronic hepatitis B and can significantly improve the biochemical indicators of patients.

【Key words】chronic hepatitis B; entecavir; matrine; efficacy

我国是乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的高发国, 乙肝表面抗原流行率为 9.09%, HBV 总感

染率约为 50.04%, HBV 的流行严重危害着国民的健康。恩替卡韦作为新一代核苷类似物, 能显著抑制 HBV 的复制, 且抗 HBV 疗效显著优于拉米夫定和阿德福韦^[1]。苦参素具有抗炎、抗病毒、调节免疫系统、抗肿瘤、稳定肝细胞膜、阻断肝细胞凋亡、清除自由基等作用, 在改善肝功能、促进肝细胞的再

作者介绍: 张 超, Email: zc106J@sina.com,

研究方向: 乙肝-肝硬化-肝癌防治临床研究。

通讯作者: 吴忠均, Email: zjingjing1011@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81171562)。

生和修复及抗 HBV 方面已经证实有较好的疗效。本研究采用恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 109 例,取得良好临床疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

109 例慢性乙型肝炎患者均为我院门诊或住院病人,其中男性 67 人,女性 42 人,年龄 19~60 岁,中位数年龄 32 岁(28,40)岁,临床诊断均符合 2005 年制定《慢性乙型肝炎防治指南》标准,且满足以下条件:①HBeAg 阳性;②血清 HBV DNA 复制数 $>10^3$ 拷贝/ml;③均为初次抗病毒治疗;④正常值上限 $<$ 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT) <10 倍正常值上限;⑤排除其他肝炎病毒及 HIV 感染。随机分为治疗组(59 例)和对照组(50 例),2 组患者性别、年龄及一般情况差异无统计学意义(表 1)。

表 1 2 组患者一般情况的比较

Tab.1 Comparison of general information between two groups

组别	年龄	女性/总数	身高 (cm)	体质量 (kg)
治疗组	33.0 (28,44)	21/59	167.90 $\pm$ 6.85	61.37 $\pm$ 6.57
对照组	31.5 (26,37)	21/50	168.20 $\pm$ 7.32	59.68 $\pm$ 7.22
P 值	0.181	0.493	0.856	0.203

1.2 治疗方法

治疗组给予恩替卡韦片(商品名 Baraclude,中美上海施贵宝制药公司生产)0.5 mg 口服,每日 1 次,并同时给予苦参素胶囊(江苏正大天晴药业股份有限公司,0.2 g/丸)2 丸口服,每日 3 次。对照组单用恩替卡韦片 0.5 mg 口服,每日 1 次。连续治疗 48 周,治疗期间均不加用其他抗乙型肝炎病毒及保肝药物。分别于治疗前 1 d、治疗 24 周、治疗 48 周时检查 ALT, HBeAg 阴转率及 HBeAg/抗 HBe 血清转换(化学发光法,仪器为 I2000),HBV DNA 复制水平(荧光定量 PCR 法,仪器为 ABI7500)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料服从正态分布的以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;不服从正态分布则采用秩和检验,以 $M(Q_{1/4}, Q_{3/4})$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗第 24 周时各指标的变化情况对比

治疗第 24 周时,2 组患者均未出现严重药物副作用,治疗组患者的 HBeAg 阴转率、HBeAg 血清学转换率、HBV DNA 阴转率均高于对照组,且差异有统计学意义,ALT 复常率 2 组差异无统计学意义(表 2)。

表 2 治疗第 24 周时各指标的变化情况

Tab.2 Changes in various indicators at the 24th week

组别	after the treatment			
	HBeAg 阴转率	HBeAg 血清学转换率	HBV DNA 阴转率	ALT 复常率 (Y/N) ^a
治疗组	39/20	13/46	45/14	48/11
对照组	22/28	4/46	29/21	35/15
χ^2 值	5.364	4.049	4.145	1.922
P 值	0.021	0.044	0.042	0.166

注:a, Y/N 即 Yes/No,表示阴转的患者例数/未阴转的患者例数

2.2 治疗第 48 周时各指标的变化情况对比

治疗第 48 周时,治疗组有 42 例(71%)出现 HBeAg 阴转、19 例(32%)发生 HBeAg 血清学转换、51 例(86%)HBV DNA 阴转,而对照组分别为 26 例(52%)、6 例(12%)、33 例(66%),两组间有明显差异(χ^2 值分别为 4.246、6.250、6.398; P 值分别为 0.039、0.012、0.011);治疗组与对照组的 ALT 复常率分别为 91.5%、86.0%,但两组差异无统计学意义($\chi^2=0.843, P>0.05$)(图 1)。

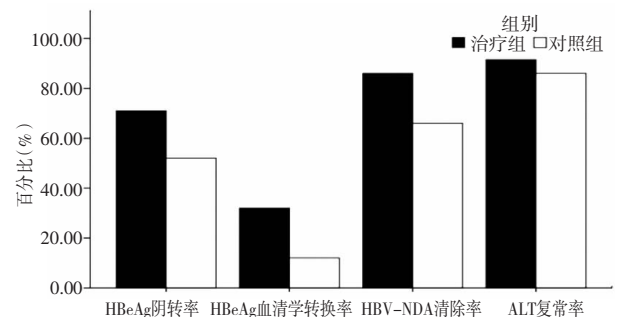


图 1 治疗第 48 周时 2 组间各指标情况的对比

Fig.1 Changes in various indicators at the 48th week after the treatment

2.3 不良反应的发生情况

2 组患者治疗中最常见的不良反应均为恶心、呕吐,发生率分别 13.5%、10%,其次治疗组为腹泻(8.5%),对照组为头晕、头痛(8%)(表 3)。多数不良反应均发生在治疗的前 6 周,经对症处理后好转,没有患者因发生严重不良反应而中止治疗,2 组患者发生不良反应的差异无统计学意义($\chi^2=0.877, P=0.349$)。

表 3 2 组患者不良反应的发生情况 (n)

Tab.3 Incidences of adverse reactions between two groups (n)

组别	恶心、呕吐	腹泻	头晕、头痛	发热	乏力	皮疹	合计
治疗组	8	5	4	2	3	2	24
对照组	5	3	4	1	1	2	16

2.4 患者依从性的评估

通过对患者每次随访时进行问卷调查的方法评估患者的依从性,其中治疗组依从性良好达 70%(41/59),依从性一般占 27%(16/59),依从性差为 3%(2/59);对照组依从性良好

达 78%(39/50), 依从性一般为 22%(11/50)。治疗组中 2 名依从性差的患者为漏服药物和没有按时到院随访, 因漏服药物量小于总服药量的 3%, 且 2 次复查各项指标均取得了明显的改善, 没有因依从性差而影响治疗效果, 因此仍纳入最终的讨论。

3 讨 论

HBV 感染仍然是一个严重的公共卫生问题。据世界卫生组织统计, 全球约 20 亿人曾感染过 HBV, 约 3.5 亿人转变为慢性乙肝患者, 每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[2], 因此治疗慢性乙肝意义重大。恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物, 通过与 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争, 能抑制病毒逆转录酶的所有 3 种活性: ① HBV 多聚酶的启动; ② 前基因组 mRNA 逆转录负链的形成; ③ HBV DNA 正链的合成, 因此能有效地抑制 HBV 的复制。Yokosuka 等^[3]报道称, 长疗程(>96 周)的恩替卡韦治疗, 乙肝表面抗原清除率为 100%, HBV DNA 阴转率可达 83%, HBeAg/抗 HBe 血清学转换率为 20%。但 1 项随机临床试验研究表明, 恩替卡韦对 HBeAg(+) 的慢性乙肝患者的 HBV-DNA 清除率(67%)显著低于 HBeAg(-) 患者(90%)^[4-5]。因此本文认为, 单用恩替卡韦治疗对 HBeAg(+) 的慢性乙肝患者疗效不佳。

苦参素的主要成分是从植物苦豆子中提取的氧化苦参碱, 具有抗炎、抗病毒、调节免疫系统、抗肿瘤、稳定肝细胞膜、阻断肝细胞凋亡、清除自由基等作用^[6]。Ding 等^[7]研究表明, 苦参素可以显著下调 HBV 感染的转基因小鼠体内 HBV 基因的表达, 降低 HBsAg 和 HBeAg 的含量, 促进 HBeAg 阴转, 在改善肝功能、促进肝细胞的再生和修复方面有较好的疗效。理论上, 二者联合应用可提高治疗 HBeAg(+) 的慢性乙肝患者的疗效, 但国内外未见相关临床研究的大宗病例报道。本研究中, 2 组患者均未因发生

严重不良反应而中断治疗, 治疗组患者的不良反应较对照组无显著差别, 因此, 恩替卡韦和苦参素联合使用具有较好的安全性。治疗组患者第 24、48 周的各项监测指标复常率均高于对照组, 除 ALT 复常率外, 其余指标差异均有统计学意义。其中治疗组第 48 周 HBV DNA 阴转率为 86%、HBeAg 血清学转换率为 32%, 不但高于对照组, 且与 Yokosuka 等^[3]报道的长疗程(>96 周)的单用恩替卡韦治疗疗效相近。由此认为, 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效优于单用恩替卡韦。但由于此次研究病例数较少, 且缺少长期的疗效随访, 因此对于该联合方案的远期疗效还有待进一步的临床研究证实。

参 考 文 献

- [1] Shaw T, Locarnini S. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2004, 2(6): 853-871.
- [2] Choi M S, Yoo B C. Management of chronic hepatitis B with nucleoside or nucleotide analogues; a review of current guidelines[J]. Gut Liver, 2010, 4(1): 15-24.
- [3] Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Longterm use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2010, 52(6): 791-799.
- [4] Lai C L, Shouval D, Lok A S, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1011-1020.
- [5] Chang T T, Gish R G, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [6] 李桂春, 于邦才. 苦参素(碱)治疗乙型肝炎临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(4): 100-101, 108.
- [7] Li G C, Yu B C. Approaches of matrine in the treatment of hepatitis B in clinical research[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2007, 14(4): 100-101, 108.
- [7] Ding P L, Liao Z X, Huang H, et al. (+)-12a-Hydroxysophocarpine, a new quinolizidine alkaloid and related anti-HBV alkaloids from *Sophora flavescens*[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(5): 1231-1235.

(责任编辑: 冉明会)