

拉米夫定联合中药对乙型肝炎患者表面抗原定量的影响

景博琼, 顾仁艳, 薛冰[△] (新疆医科大学第五附属医院, 乌鲁木齐 830011)

【摘要】 目的 观察拉米夫定联合自拟小柴胡加减汤对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)定量及乙型肝炎病毒(HBV)DNA载量的影响。**方法** 将74例慢性乙型肝炎患者分为对照组34例,治疗组40例,治疗组给予拉米夫定联合中药汤剂治疗、对照组给予拉米夫定治疗,治疗6个月,观察患者HBsAg定量、HBV DNA载量的变化。**结果** (1)治疗6个月后,两组HBsAg定量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组与对照组HBsAg定量治疗后差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)治疗3个月后,两组HBV DNA定量分级情况、HBV DNA定量阳性结果、两组治疗前后HBV DNA阳性结果对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,两组HBV DNA定量分级情况对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组与对照组HBV DNA阳性结果对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后与治疗前HBV DNA阳性结果对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗后与治疗前HBV DNA阳性结果对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小柴胡加减汤联合拉米夫定可抑制乙型肝炎病毒复制。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 肝郁脾虚; 拉米夫定

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.02.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)02-0157-02

Effect of Lamivudine in combination with Chinese medicine on quantitative detection of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B JING Bo-qiong, GU Ren-yan, XUE Bin[△] (The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Ulumuqi, Xinjiang 830011, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of Lamivudine combined xiaochahujiajiantang on HBsAg antigen in patients with chronic hepatitis B. **Methods** 74 chronic hepatitis B patients were randomly divided into 2 groups, 40 in the control group, and 34 in the treated group. The treated group was treated with Lamivudine in Combination with xiaochahujiajiantang for 6 months, the control group was treated with Lamivudine for 6 months. At the 3th, 6th month during the treatment, HBV DNA and HBsAg antigen were observed, at 6th month. **Results** (1) After treatment of 6 months, there was no significant difference of HBsAg antigen in two groups ($P>0.05$). (2) After 3 months of treatment, there were no significant difference of HBV DNA quantitative classification, HBV DNA quantitative positive results and HBV DNA positive results HBsAg of two groups before and after treatment ($P>0.05$). After 6 months of treatment, there was significant difference of HBV DNA quantitative classification between two groups ($P<0.05$), there was significant difference of HBV DNA positive results in two groups ($P<0.05$). There was no significant difference of HBV DNA positive results in control group before and after treatment ($P>0.05$). There was significant difference of HBV DNA positive results in treated group before and after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Lamivudine combined xiaochahujiajiantang can reduce HBV DNA copy reproduction.

【Key words】 chronic hepatitis B; stagnation of liver qi and spleen deficiency; lamivudine

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的一种传染性肝脏疾病,具有传染性强、发病率高等特点。CHB已成为全球严重危害人类公共卫生与健康的重要问题^[1]。HBV感染后临床表现呈多样性,可表现为重症肝炎、急性肝炎、慢性肝炎或无症状携带者,其中大部分患者表现为慢性肝炎,而部分慢性肝炎可演变成肝硬化或肝癌。因此治疗HBV感染,阻断其慢性化,阻止其向肝硬化和肝癌发展,具有重要意义。在慢性乙型肝炎的治疗中,拉米夫定是常用的抗病毒药物之一,它对HBV有较强的抑制作用^[2]。近年来中医在治疗慢性乙型肝炎中也取得了一定的疗效。作者辨证运用自拟中药方剂联合拉米夫定治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎,观察对乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)定量及HBV DNA的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 74例慢性乙型肝炎患者,诊断符合2000年

全国病毒性肝炎学术会议制定的《病毒性肝炎防治方案》慢性乙型肝炎诊断标准^[3]。由2名以上中医专业副主任医师选择肝郁脾虚型(参考《中药新药临床研究指导原则》^[4])患者。入选患者年龄18~80岁,性别不限,治疗组与对照组年龄性别相近。2周随访1次,将患者随机分为两组,治疗组34例,对照组40例。

1.2 治疗方案 对照组:嘱患者休息、禁酒、清淡饮食,禁用其他抗病毒药物,予拉米夫定片每次100 mg,每天1次,晨起口服,服用6个月。治疗组:嘱患者休息、禁酒、清淡饮食,禁用其他抗病毒药物,给予拉米夫定片每次100 mg,每天1次,晨起口服,间隔半小时后,予自拟方口服。处方组成:柴胡9 g、法半夏9 g、党参12 g、生姜3 g、大枣6 g、炙甘草6 g、黄芩9 g、白花蛇舌草12 g、蚤休9 g、生黄芪30 g、猪苓9 g、桃仁9 g、生山楂9 g、五味子12 g,方剂由医院煎药室按传统煎药法煎制为袋装中药,每袋200 mL,每日2次,服用6个月。

[△] 通讯作者, E-mail: xuebing@163.com.

1.3 观察项目 (1)HBsAg 定量检测:仪器为罗氏 cobas e 601,检测原理为电化学发光法,试剂购自罗氏公司。每 3 个月检测 1 次。(2)HBV DNA 检测:仪器为 Lightcycler2.0 扩增仪,检测原理为荧光定量聚合酶链反应(RCR)法,试剂购自达安基因股份有限公司。每 3 个月检测 1 次。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件包进行数据的统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组治疗前后 HBsAg 定量检测结果(治疗组 $F=0.087, P=0.769$, 对照组 $F=0.018, P=0.893$)满足正态性和方差齐性要求,采用配对 t 检验。治疗前后两组 HBsAg 定量检测结果差值对比满足正态性和方差齐性要求($F=1.597, P=0.210$),采用差值 t 检验,两组治疗后 HBV DNA 定量分级情况比较采用两组独立样本秩和检验,两组间及两组治疗前后 HBV DNA 定量阳性结果比较采用两独立样本 t 检验,方差不齐,采用 Satterthwaite 近似 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前基线比较 治疗组 34 例,男 24 例,女 10 例,平均年龄(49.52 ± 12.71)岁;对照组 40 例,男 31 例,女 9 例,平均年龄(45.00 ± 10.71)岁。两组病例一般资料(性别、年龄)以及 HBV DNA 载量,HBsAg 定量值差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组受试者基线情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	女	男	年龄(岁)	DNA(copy/mL)	HBsAg 定量 (COI/mL)
治疗组	30	10	24	49.52±12.71	4.77±1.33	6 064.24±2 622.99
对照组	40	9	31	45.00±10.71	5.50±1.45	6 350.10±2 569.44
统计量	$\chi^2=0.460$		$t=1.663$	$t=1.850$	$t=0.210$	
<i>P</i>	0.498		0.070	0.070	0.820	

2.2 两组治疗前后 HBsAg 定量结果 治疗组治疗前后 HBsAg 定量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗前后 HBsAg 定量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组 HBsAg 定量差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 2。

表 2 两组治疗 6 个月后表面抗原定量比较($\bar{x} \pm s$, COI/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 6 个月后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	34	6 064.2±2 622.99	4 981.9±2 944.86	-1.00	0.32
对照组	40	6 350.1±2 569.44	5 257.1±2 837.46	-1.55	0.12

注:治疗后两组表面抗原定量差值比较 $t=-0.033, P=0.974$ 。

表 3 治疗后两组 DNA 定量分级情况比较(*n*)

DNA 定量分级	治疗 3 个月后		治疗 6 个月后	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
低于检测下限	13	11	8	10
10 ³ ~10 ⁴	13	18	23	14
10 ⁵ ~10 ⁶	8	9	3	7
>10 ⁷	0	2	0	3
<i>Z</i>	-0.99		1.91	
<i>P</i>	0.35		0.05	

2.4 两组 HBV DNA 结果 治疗 3 个月后,两组 HBV DNA 定量分级情况对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个

月后,两组 HBV DNA 定量分级情况对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 3 个月后两组 HBV DNA 定量阳性结果对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后两组 HBV DNA 定量阳性结果对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗 3、6 个月后与治疗前 HBV DNA 定量阳性结果对比,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗 3 个月后,HBV DNA 定量阳性结果与治疗前对比,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组治疗 6 个月后,HBV DNA 定量阳性结果与治疗前对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 3、4。

表 4 两组治疗后 DNA 定量 log 值阳性结果比较($\bar{x} \pm s$, COI/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
治疗组	34	4.82±1.44	4.92±1.32	4.10±0.99
对照组	40	5.50±1.45	4.85±1.30	4.81±1.28
<i>t</i>		1.853	-0.160	-2.579
<i>P</i>		0.070	0.988	0.013

注:对照组治疗后,DNA 阳性结果与治疗前对比, $P>0.05$,治疗组治疗 3 个月后,DNA 阳性结果与治疗前对比, $P>0.05$,治疗组治疗 6 个月后 DNA 阳性结果与治疗前对比, $t=2.214, P=0.033\blacktriangle$, $\blacktriangle$ 方差不齐,用 Satterthwaite 近似 t 检验。

3 讨 论

慢性乙肝属中医学“黄疸”、“胁痛”等病范畴。肝郁脾虚是临床最常见的证型,本研究自拟方是针对慢性乙型肝炎肝郁脾虚证辩证立法组方,以小柴胡汤为基础方,在小柴胡汤的基础上加减白花蛇草、蚤休、桃仁、山楂、猪苓、五味子、黄芪而成。本方以肝脏体阴用阳的生理特性为基础遣方用药。既有养阴药,又有疏肝之药。且针对肝病特点配伍组方,甘草、黄芪、大枣味甘,缓肝之急。肝欲散,生姜味辛以散之,五味子味酸以泻之。诸药相合,升中寓降,降中寓升,使气机升降协调,祛邪以扶正,扶正以祛邪,体现了辨证的统一。本方有疏肝健脾,清瘟解毒,益气固本之效;既能调节人体气机的升降出入,又能增强透邪外出之力,还能预防邪陷太阴之变。前期临床应用观察,中药汤药对慢性乙型肝炎患者临床症状改善及肝功能保护有一定的疗效。为了进一步观察运用此方联合拉米夫定治疗对 HBsAg 定量的影响及观察联合用药的抗病毒疗效而进行本研究。

HBsAg 是 HBV 的外壳蛋白,其一但释放入血很难被机体清除,会持续存在。作者所采用的 HBsAg 定量检测水平可以间接反映肝内 HBVcccDNA 和肝内 HBV DNA 水平,因此可以作为临床药物治疗效果评价的一个指标^[5-7]。本研究表明治疗组与对照组在治疗 6 个月后 HBsAg 定量值平均水平差异无统计学意义($P>0.05$)。可能与 HBsAg 入血后在血中持续时间较长,在 6 个月观察期间还无法检测到 HBsAg 在血清中的变化。而中药方剂起效较慢也可能是其中原因之一。HBsAg 定量检测与 HBV DNA 载量的相关性还需进一步研究,口服中药汤剂能否降低 HBsAg 定量值及其作用机制,可作为今后研究重点,加大样本量及用药时间后进行观察。

检测 HBV DNA 载量作为评价 HBV 复制程度的可靠指标,本次研究结果为治疗 6 个月后,两组 HBV DNA 定量分级情况、两组 DNA 阳性结果对比、治疗组治疗前后 DNA 阳性结果对比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。可能是小柴胡加减汤联合拉米夫定在抑制 HBV 复制方面优于(下转第 160 页)

续表 1 铜绿假单胞菌对 14 种抗菌药物的药敏试验结果

抗菌药物	敏感		耐药	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
头孢吡肟	54	49.6	55	50.4
美洛培南	94	86.3	15	13.7
左氧氟沙星	63	57.8	46	42.2
环丙沙星	54	49.6	55	50.4
复方新诺明	12	11.1	97	88.9

注:在本文数据处理中,耐药为耐药加上中介。

3 讨 论

PAE 广泛存在于自然环境、人体皮肤、呼吸道、肠道及医疗器械上,属于条件致病菌,易发生在免疫力低下的人群中,主要引起医院获得性肺炎。铜绿假单胞菌可通过多种不同的机制产生耐药。近年来,由于 β-内酰胺类抗菌药物、免疫抑制剂、抗肿瘤化疗药物的广泛应用,PAE 的耐药现象越来越严重^[4,6]。

由统计结果可见,本院分离的 109 株 PAE 主要分布在肿瘤科(40 株,占 36.7%)、内科(34 株,占 31.2%)、外科病区(25 株,占 22.9%)和其他科室(10 株,占 9.2%)。PAE 在标本中的分布情况为:痰 60 株,占 55.0%;脓液及分泌物 20 株,占 18.3%;尿液 12 株,占 11.0%;胸、腹腔积液 11 株,占 10.0%;血液 6 株,占 5.5%。PAE 对 14 种抗菌药物药敏试验结果表明:耐药率较高的抗菌药物有复方新诺明、庆大霉素、头孢噻肟、头孢吡肟、氨曲南、环丙沙星、左氧氟沙星等,达 44.9%~88.9%。目前,敏感率较高的抗菌药物有:亚胺培南、美洛培南、头孢他啶、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦,因此对 PAE 医院感染应根据药敏试验结果选择应用以上的抗菌药物。

铜绿假单胞菌耐药机制主要有:β-内酰胺酶的产生;外膜通透性下降;外膜蛋白 OprD₂ 的缺失引起对亚胺培南的耐药;外膜上存在着特异的药物主动外排系统;氨基糖苷类钝化酶的产生;靶位改变;细菌生物被膜形成。其中产生 β-内酰胺酶是铜绿假单胞菌对 β-内酰胺类抗菌药物耐药的主要原因。随着新的 β-内酰胺类抗菌药物应用于临床,细菌也产生了多种

β-内酰胺酶,如超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)、质粒介导的 AmpC 酶、碳青霉烯酶等^[7-10]。

综上所述,铜绿假单胞菌的耐药性已十分严重,应引起临床医生高度重视。医院务必采取切实有效的干预对策,严格执行消毒隔离制度,切断医院感染的传染链,合理使用抗菌药物,预防与控制医院感染的发生。

参考文献

[1] 李立华,范文.荆州市多药耐药铜绿假单胞菌的耐药特性探讨[J].中华医院感染学杂志,2011,21(6):1227-1228.

[2] 宋玉兰,赵丽,申子路,等.铜绿假单胞菌耐药机制研究现状[J].中华医院感染学杂志,2010,20(6):898-900.

[3] 吴祖煌,秦玲,金辉.泛耐药铜绿假单胞菌 β-内酰胺酶基因分型及菌株亲缘性分析[J].中华医院感染学杂志,2009,19(13):1621-1623.

[4] 陈海荣,陈一强,温红侠,等.生物膜形成相关的铜绿假单胞菌蛋白质组学研究[J].中华医院感染学杂志,2010,20(6):751-754.

[5] 卞海林,张婷,彭伟,等.重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性分析及对策[J].中华医院感染学杂志,2010,20(10):1470-1472.

[6] 易应高,李海玲,赵勇.269 株铜绿假单胞菌耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(2):267-269.

[7] 胡琴,陆学东,陈群.铜绿假单胞菌耐药机制研究进展[J].中华医院感染学杂志,2009,19(3):358-360.

[8] 文继东,周丽珍,宫玲玲,等.铜绿假单胞菌的多重耐药基因研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(3):241-244.

[9] 王豫平,王慕云,廖致红.多重耐药铜绿假单胞菌感染相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2006,16(9):1059-1060.

[10] 于亮,王梅,袁军,等.2001~2006 年医院重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性的变迁[J].中华医院感染学杂志,2008,18(3):437-439.

(收稿日期:2012-05-30 修回日期:2012-11-11)

(上接第 158 页)

单纯使用拉米夫定。可能与本方的某种成分能抑制 HBV 逆转录酶的活性,从而抑制 HBV DNA 复制有关,现代药理研究柴胡、白花蛇蛇草、蚤休均有抗 HBV 的作用,但中药对这一过程的作用缓慢,治疗 3 个月后,两组比较差异无统计学意义,在中药干预 6 个月后才开始显效。

参考文献

[1] Ganem D,Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med,2004,350(8):1118-1119.

[2] Lai CL,Ratziu V,Yuen MF,et al. Voral hepatitis B[J]. Lancet,2003,362(9702):2089-2094.

[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合

修订.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.

[4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国科技出版社,2002:4.

[5] 张继东.乙型肝炎病毒表面抗原定量检测临床意义的探讨[J].标记免疫分析与临床,2000,7(4):183-185.

[6] 汪锐.中药治疗乙肝患者前后血清中 ALT、AST 及 AST/ALT 的变化[J].临床和实验医学杂志,2010,9(15):1176-1177.

[7] 王东亮,黄勇,王凤山,等.中药体外抗乙肝病毒活性的研究进展[J].中原生物学杂志,2010,6(6):462-465.

(收稿日期:2012-06-26 修回日期:2012-11-27)