

清热解毒方对拉米夫定诱发乙肝病毒 YMDD 变异的干预作用

郭宇红*

(郑州铁路职业技术学院, 郑州 450052)

[摘要] 目的:观察清热解毒方对慢性乙型病毒性肝炎拉米夫定抗病毒治疗及其耐药株发生率的影响。方法:按照诊断标准选取慢性乙型病毒性肝炎患者 276 例,随机分为 3 组(西药组、中药组、联合组),分别给予口服拉米夫定、清热解毒方、拉米夫定联合清热解毒方治疗,每组疗程均为 48 周,分时间段观察患者的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT),门冬氨酸氨基转移酶(AST),乙肝-DNA(HBV-DNA),乙肝基因(YMDD)以及临床症状的变化情况。结果:3 组患者在治疗期间均无失访,治疗后临床症状均明显改善,ALT,AST,HBV-DNA 均降低,治疗前后对比,差异均具统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者在治疗后指标改善方面差异无统计学意义。中药组及联合组对乙肝病毒 YMDD 变异有明显的抑制作用($P < 0.01$)。结论:清热解毒方对拉米夫定抗病毒治疗诱发的乙型肝炎病毒 YMDD 变异起到较理想的抑制作用,且对慢性乙型病毒性肝炎患者也有较好的治疗效果。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎;清热解毒方;拉米夫定;YMDD 变异

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0262-03

拉米夫定(lamivudine, LAM)是核苷类抗病毒药物之一,目前主要在临床上用于治疗乙型肝炎病毒(HBV)感染,其药物的作用靶位是 HBV 的核糖核酸(RNA)所控制的脱氧核糖核酸聚合酶(DNAP),DNAP 的催化中心主要存在于高度保守的酪氨酸(Y)-蛋氨酸(M)-天冬氨酸(D)-天冬氨酸(D)基因序列中。如长期使用拉米夫定进行抗病毒治疗,可致 YMDD 基因序列发生变异,从而发生耐药现象,使抗病毒疗效下降。因此,为了提高治疗慢性乙型肝炎(CHB)的抗病毒疗效,降低拉米夫定抗病毒药物耐药株的发生率,笔者于对 276 例 CHB 患者进行了拉米夫定联合清热解毒方治疗的相关研究,观察联合治疗对 YMDD 变异的干预作用和对 CHB 的近期疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 276 例慢性乙型肝炎患者来源于河南医科大学附属医院。其中男性 210 例,女性 66 例,年龄 16~72 岁,病程在 0.8~30 年,无其他并发症。研究治疗期间各组病例均无失访。西药组共

94 例,年龄最小 15 岁,最大 72 岁,平均(37.28 ± 12.41)岁,男性 64 人,女性 30 人;中药组共 90 例,年龄最小 18 岁,最大 57 岁,平均(37.22 ± 10.79)岁,男性 68 例,女性 22 例;联合组共 92 例,年龄最小 16 岁,最大 64 岁,平均(30.05 ± 11.35)岁,男性 78 例,女性 14 例。3 组患者在年龄、病程、性别、入组时证候总分、初始转氨酶值等指标上的差异,均无统计学差异。

1.2 诊断标准

纳入标准:①参考 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝脏病学分会《病毒性肝炎防治方案》^[1]以及《拉米夫定临床应用指导原则》^[2]的要求临床或病理诊断为慢性乙型肝炎,就诊时转氨酶 ALT 或 AST 高于正常者;②HBsAg 阳性持续半年以上且年龄 ≥ 16 岁;③FQ-HBV-DNA 定量 $> 1.0 \times 10^3$ copy·mL⁻¹。

排除标准:①血清总胆红素 $> 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;②入院前 3 个月内接受过系统抗病毒、免疫调节剂或者激素治疗者;③属于妊娠哺乳期妇女或合并有心脏病、高血压病、精神病、肾脏病、糖尿病、甲状腺功能异常及其他严重疾病者;④合并有自身免疫性肝病、遗传性肝病;⑤合并酒精性肝病、药物性肝损害者。

中医证候诊断标准^[3]: (结合中国中医学会内

[收稿日期] 2010-11-08

[通讯作者] *郭宇红,讲师,主要从事临床疾病的诊治及教学, Tel: 0371-63509108, 手机: 13526552021, E-mail: guoyuhong2005@hotmail.com

科分会肝病专业委员会制定的慢性肝炎分型标准和临床实际情况拟定):辨证为热毒内蕴,毒热蕴于血分(可兼有肝郁脾虚、肝肾阴虚、瘀血阻络3型)证候,主症体征舌脉包括肝区疼痛(不适)、腹部胀满、肝掌、蜘蛛痣、舌苔(白腻或黄腻)、脉象(弦数或滑数)等。且在治疗前3个月内未使用过其他抗病毒药物者。

治疗前患者均被告知须长期治疗、不良反应及发生YMDD变异的可能性,全部患者均签署了知情同意书。

1.3 方法 对276例患者按随机数字表随机分入3个不同的治疗组,其中联合组,口服拉米夫定(商品名贺普丁,由葛兰素史克公司提供), $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,加服清热解毒方(处方:赤芍、牡丹皮各10g,白花蛇舌草、虎杖、丹参、生黄芪、旱莲草各30g,郁金、女贞子各12g,生甘草6g);中药组,单纯应用清热解毒方;西药组,口服拉米夫定, $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。疗程均为48周。根据中国中医学会内科分会肝病专业委员会制定的慢性肝炎诊疗标准计算治疗前后证候总分。

1.4 血清标本的采集 抽取患者清晨空腹全血约3~5mL,经离心分离血清,于4℃冰箱保存,由河南医科大学附属医院检验中心统一进行检测。

1.5 观察项目及检测方法^[4,6]

1.5.1 转氨酶 使用IFCC法,由美国Randox公司提供试剂,每隔1个月复检1次。

1.5.2 HBV-DNA 使用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测,由广州达安基因诊断中心提供试剂和技术,每隔3个月复检1次。

1.5.3 YMDD 变异 应用PCR以及电泳法检测,由广州达安基因诊断中心提供试剂和设备,于治疗前、治疗满48周进行检测,必要时(如出现DNA伴ALT升高)则随时检测。

1.5.4 观察临床表现和体征 如肝区疼痛(不适)、腹部胀满、肝掌、蜘蛛痣、舌苔(白腻或黄腻)、脉象(弦数或滑数)等。

1.5.5 安全性评价 注意记录治疗期间临床和实验室检查发现的一切不良事件。

1.6 统计学分析 采用SPSS 13.0统计分析软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,所有的统计检验均采用双侧检验。治疗前后采用配对样本 t 检验,不同治疗组间比较采用独立样本 t 检验以及单因素的方差分析。不同治疗组计数资料采用频数(构成比)进行统计描述,采用 χ^2 检验或者非参数检验, P 值小于或等于0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组对YMDD变异的干预 应用PCR以及电泳法检测,西药组有24例出现YMDD变异,联合组有10例出现YMDD变异,变异时间全部出现在用药后12个月,中药组无1例YMDD变异,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 各组疗效比较 3组患者在治疗后,其症状,降低ALT,AST,HBV-DNA方面均有较好的改善,与治疗前比较,差异具有统计学意义($P<0.01$);在治疗后12个月,在证候评分,ALT,AST,HBV-DNA的改善方面,3组之间无统计学差异。见表1。

表1 3组患者疗效(证候评分、转氨酶、HBV-DNA)比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	证候总分	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	DNA/copy
西药	94	治疗前	11.45±5.65	151.70±107.18	110.53±88.74	$6.3\times 10^7\pm 1.7\times 10^7$
		治疗后1月	8.93±4.60 ²⁾	89.66±99.45 ¹⁾	61.85±53.73 ²⁾	$2.3\times 10^6\pm 6.8\times 10^5$ ¹⁾
		治疗后6月	7.70±4.3 ²⁾	52.26±43.01 ²⁾	41.43±27.54 ²⁾	$2.0\times 10^6\pm 7.0\times 10^5$ ¹⁾
		治疗后12月	6.21±3.81 ²⁾	46.65±37.34 ²⁾	36.47±17.40 ²⁾	$1.8\times 10^6\pm 8.0\times 10^5$ ¹⁾
中药	90	治疗前	10.49±5.58	131.7±93.07	94.67±74.25	$8.0\times 10^7\pm 1.9\times 10^6$
		治疗后1月	8.18±5.15 ²⁾	88.87±71.91 ¹⁾	61.98±43.02 ²⁾	$1.3\times 10^7\pm 4.8\times 10^5$ ¹⁾
		治疗后6月	6.67±4.92 ²⁾	73.2±82.52 ²⁾	55.00±56.51 ¹⁾	$3.5\times 10^5\pm 1.2\times 10^5$ ¹⁾
		治疗后12月	6.22±4.87 ²⁾	62.4±70.39 ²⁾	48.22±40.52 ²⁾	$7.2\times 10^6\pm 2.1\times 10^5$ ¹⁾
联合	92	治疗前	10.0±5.18	121.98±67.41	80.61±42.56	$9.3\times 10^7\pm 2.5\times 10^7$
		治疗后1月	8.04±4.83 ²⁾	74.00±63.76 ²⁾	57.06±57.24 ¹⁾	$8.12\times 10^6\pm 1.9\times 10^5$ ¹⁾
		治疗后6月	6.96±4.19 ²⁾	78.67±161.52 ¹⁾	54.83±67.34 ¹⁾	$4.2\times 10^6\pm 1.4\times 10^6$ ¹⁾
		治疗后12月	6.22±4.33 ²⁾	64.50±110.77 ¹⁾	53.13±89.38 ¹⁾	$1.5\times 10^6\pm 6.5\times 10^5$ ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

2.3 不良反应及副作用 西药治疗组有 2 例治疗中出现皮疹;联合治疗组中有 4 例出现脱发现象,但经过对症处理均可耐受;所有病例随访中未发现精神抑郁等副作用。

3 讨论

对慢性乙型肝炎在中医学并无此病名,但是历代医家对其临床表现、体征均有较为详细的描述,CHB 可归属于祖国医学“胁痛”、“黄疸”、“积聚”等范畴。胁痛早在《内经》就有记载,并明确指出胁痛的发生主要是肝胆的病变。如《素问·热论篇》曰:“三日少阳受之,少阳主胆,其脉循胁络于耳,故胸胁痛而耳聋。”《素问·刺热论篇》谓:“肝热病者,小便先黄,……胁满痛。”《灵枢·五邪》说:“邪在肝,则两胁中痛。”其后,历代医家对胁痛病因的认识,在《内经》的基础上,逐步有了发展。《景岳全书·胁痛》将胁痛病因分为外感与内伤两大类,并提出以内伤为多见。《临证指南医案·胁痛》对胁痛之属久病人络者,善用辛香通络、甘缓补虚、辛泄祛瘀等法,立方遣药,颇为实用,对后世医家影响较大。《类证治裁·胁痛》在叶氏的基础上将胁痛分为肝郁、肝瘀、痰饮、食积、肝虚诸类,对胁痛的分类与辨证论治作出了一定的贡献。总之,胁痛主要责之于肝胆,且与脾、胃、肾相关。病机转化较为复杂,既可由实转虚,又可由虚转实,而成虚实并见之证;既可气滞及血,又可血瘀阻气,以致气血同病。胁痛的基本病机为或肝阴不足,络脉失养,不荣则痛,或气滞、血瘀、湿热蕴结致肝胆疏泄不利,不通则痛,如《症因脉治·胁痛》所述:“内伤胁痛之因,或痰饮、悬饮,凝结两胁,或死血停滞胁肋,或恼怒郁结,肝火攻冲,……皆成胁肋之痛矣。”^[6]此治宜疏泄肝胆,清热解毒,本方中赤芍、丹皮、蛇舌草、虎杖、丹参、旱莲草等药清热解毒、活血化瘀,郁金、女贞子疏解肝郁,具有解毒与活血通络双重作用,故能奏效。

本研究结果显示,西药治疗组有 24 例出现 YMDD 变异,联合治疗组有 10 例出现 YMDD 变异,而且变异时间均出现在用药 1 年后,中药组无一例 YMDD 变异($P < 0.001$),差异具有统计学意义,结

果表明,清热解毒方对拉米夫定诱发乙型肝炎病毒 YMDD 变异有很好的干预作用^[7-8]。

本研究表明,联合治疗组、中药治疗组、西药治疗组 3 组在改善症状、降低 ALT,AST,DNA 方面均具疗效,组间比较差异无统计学意义,此结果也说明了清热解毒方治疗慢性乙型肝炎的疗效与常规抗病毒西药疗效无明显区别。联合组疗效不比单独用药理想。清热解毒方对拉米夫定诱发的 CHB-YMDD 变异起到较好的干预作用,而变异是肝炎西药治疗中颇为棘手的问题,故对清热解毒方值得进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝脏病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(1):324.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝脏病学分会. 2000 年拉米夫定临床应用指导意见[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(2):248.
- [3] 徐春军. 乙肝病毒基因变异与中医药治疗策略探讨[J]. 中国中医药信息杂志,2002,11(1):24.
- [4] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2009, 50(3):661.
- [5] Janssen H L, Van Zonneveld M, Senturk H, et al. Peginterferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial[J]. Lancet,2005,365(9454):123.
- [6] 邹述玲,侯青顺,王德欣,等. 乙型肝炎病毒基因型用干扰素联合苦参素治疗的临床研究[J]. 现代医药卫生,2006,22(24):3720.
- [7] WANG Fu-sheng, ZHANG Ji-yuan. Bringing the antiviral therapy home for chronic hepatitis B patients: host immunity influences the efficacy and disease prognosis [J]. Chin J Hepatol,2009, 3(17):164.
- [8] European Association for the study of liver. EASL clinical practice Guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. J Hepatol,2009, 50(2):237.

[责任编辑 何伟]