

复方黄芩口服液治疗慢性乙型肝炎 湿热蕴结证的随机对照研究

刘芬*, 张大坤, 苏峰
(解放军371医院, 河南新乡 453000)

[摘要] **目的:**探讨复方黄芩口服液治疗慢性乙型肝炎(CHB)湿热蕴结证的临床疗效及对血清干扰素- γ (IFN- γ), 白细胞介素-10(IL-10), IL-21和IL-22水平的影响。**方法:**将146例CHB患者采用随机按数字表法分为对照组72例和观察组74例。对照组口服恩替卡韦片, 0.5 mg/次, 1次/d; 观察组在对照组治疗的基础上, 加服复方黄芩口服液, 20 mg/次, 3次/d。两组疗程均为48周。于治疗前、治疗后24周和48周检测乙型肝炎E抗原(HBeAg)和乙肝病毒基因(HBV-DNA); 每3个月检测1次谷丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和血清总胆红素(TBIL); 进行治疗前后湿热蕴结证评分; 检测治疗前后血清IFN- γ , IL-10, IL-21和IL-22水平。**结果:**治疗48周后观察组的应答率为89.19%, 对照组为73.61%, 观察组高于对照组($\chi^2 = 5.875, P < 0.05$); 治疗48周后观察组中医证候疗效总有效率为86.49%, 对照组为58.33%, 观察组高于对照组($\chi^2 = 14.541, P < 0.01$); 观察组HBeAg阴转率为41.89%高于对照组复常率的26.39% ($\chi^2 = 3.895, P < 0.05$), HBV-DNA阴转率为82.43%, 高于对照组的68.06% ($\chi^2 = 4.06, P < 0.05$); 治疗后观察组AST, ALT和TBIL水平低于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组ALT复常率为86.49%, 高于对照组的72.22% ($\chi^2 = 4.548, P < 0.05$), AST复常率为89.19%, 高于对照组的75% ($\chi^2 = 5.019, P < 0.05$); 治疗后观察组血清IFN- γ 和IL-21水平均高于对照组, IL-10和IL-22水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**复方黄芩口服液联合恩替卡韦片治疗CHB, 能提高生化学、病毒学和血清学应答, 改善中医临床症状, 并能调节患者免疫功能, 提高机体清除病毒的能力, 值得临床使用。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 湿热蕴结证; 复方黄芩口服液; 乙型肝炎E抗原; 干扰素- γ ; 白细胞介素-10; 白细胞介素-21; 白细胞介素-22

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0175-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030175

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161117.1609.038.html>

[网络出版时间] 2016-11-17 16:09

Randomized Controlled Trial on Compound Huanglu Oral Liquid in Treatment of Chronic Hepatitis B with Syndrome of Damp-Heat Stagnation

LIU Fen*, ZHANG Da-kun, SU Feng

(The People's Liberation Army 371 Hospital, Xinxiang 453000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of compound Huanglu oral liquid in treating chronic hepatitis B (CHB) syndrome of damp-heat stagnation and investigate its effects on levels of interferon- γ (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10), IL-21 and IL-22. **Method:** One hundred and forty-six CHB patients were randomly divided into control group (72 cases) and observation group (74 cases) by random number table. Patients in control group took entecavir tablets, 0.5 mg/time, 1 time/day. Based on the treatment in control group, the patients in observation group added compound Huanglu oral liquid, 20 mg/time, 3 time/day. The treatment course was 48 weeks in both groups. Before treatment, and at the 24th week and 48th week, the levels of Hepatitis B e antigen (HBeAg) and human hbv gene (HBV-DNA) were detected. For every 3 months, the levels

[收稿日期] 20160328(121)

[基金项目] 新乡市人民政府2014年重点科技攻关项目(ZC14012)

[通讯作者] *刘芬, 主治医师, 从事中西医结合感染科疾病临床工作, Tel:18503735689, E-mail:15822042@qq.com

of glutamic-pyruvic transaminase (ALT), glutamic-oxalacetic transaminase (AST) and serum total bilirubin (TBIL) were detected. Scores of syndrome of damp-heat stagnation were graded before and after treatment. Levels of IFN- γ , IL-10, IL-21 and IL-22 were detected before and after treatment. **Result:** Response rate was 89.19% in observation group, higher than 73.61% in control group at the 48th week after treatment ($\chi^2 = 5.875, P < 0.05$). The total effective rate for traditional Chinese medicine (TCM) symptoms was 86.49% in observation group, higher than 58.33% in control group ($\chi^2 = 14.541, P < 0.01$). Negative rate of HBeAg was 41.89% in observation group, higher than 26.39% in control group ($\chi^2 = 3.895, P < 0.01$). Negative rate of HBV-DNA was 82.43% in observation group, higher than 68.06% in control group ($\chi^2 = 4.06, P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, ALT and TBIL in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Complex constant effect of ALT was 86.49% in observation group, higher than 72.22% in control group after treatment ($\chi^2 = 4.548, P < 0.05$). The complex constant effect of AST was 89.19% in observation group, higher than 75% in control group ($\chi^2 = 5.019, P < 0.05$). Levels of IFN- γ and IL-21 in observation group were higher than those in control group, levels of IL-10 and IL-22 were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** compound Huanglu oral liquid combined with entecavir tablets can increase biochemistry, viral and serological response, ameliorate TCM symptoms, regulate immune function and improve the body's virus removal ability in the treatment of CHB, so it is worthy to be used in clinical.

[**Key words**] chronic hepatitis B; syndrome of damp-heat stagnation; compound Huanglu oral liquid; hepatitis Beantigen; interferon- γ ; interleukin-10; interleukin-21; interleukin-22

乙型肝炎是一种全球性流行广泛的传染性疾病,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生,导致肝纤维化、肝硬化、肝功能衰竭和肝癌而死亡,因 HBV 感染引起的肝硬化、肝癌比例分别为 30% 和 45%,在我国更是占到 60% 和 80%,其危害之大^[1]。慢性乙型肝炎(CHB)最主要治疗目标就是长期抑制 HBV 复制,以减轻其导致的肝细胞炎性坏死及肝纤维化,从而防止并发症的出现,改善生活质量和延长生存时间。抗病毒治疗药物主要包括干扰素、核苷类似物,虽然取得较好和临床疗效,但存在治疗周期长、病毒易变异、停药后易反弹等缺陷,不能彻底清除以共价闭环状形式存在的复制模板,使得这些药物的长期疗效有限^[1-2]。

中医认为 CHB 湿热疫毒之邪内侵,正气不足无力抗邪,湿热疫毒隐伏血分,因外感、情志、饮食、劳倦而诱发。中医药在长期的临床实践和科学研究中积累了丰富的治疗 CHB 的资料和经验,集抗病毒、抗肝脏炎症、抗肝纤维化等三个环节治疗为一体^[2-3]。复方黄芩口服液制剂,是在解放军 371 医院黄芩糖浆的基础上研制而成,具有保护化学性肝损伤、降低胆道括约肌张力、增加胆汁流量,降酶、利胆降黄、提高机体免疫功能的作用;已经在临床使用 40 余年,用于黄疸型病毒性肝炎有较好的效果^[4-5]。本研究采用随机、对照、前瞻性研究设计,客观评价

了复方黄芩口服液治疗 CHB 抗病毒效应及对免疫反应的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本组 158 例患者均来源于解放军 371 医院 2013 年 5 月—2014 年 12 月传染科门诊,采用 SAS 软件生成的随机数字表法分为对照组和观察组各 79 例。对照组中男性 46 例,女性 33 例;年龄 22~63 岁,平均(35.8±14.6)岁;病程 3~15 年,平均(6.0±4.4)年;观察组中男性 44 例,女性 35 例;年龄 19~60 岁,平均(36.1±15.2)岁;病程 2~13 年,平均(5.7±4.1)年。研究过程中对照组和观察组分别有 7 例和 5 例因无法联系、转院、合并用药等原因失访或剔除,最终对照组完成 72 例,观察组完成 74 例。两组患者上述基线资料比较,均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 慢性乙型肝炎诊断标准 参照 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》^[6]制定。符合 CHB 的定义,既往有乙型肝炎病史或乙肝表面抗原(HBsAg)阳性>6 个月,现 HBsAg 和(或)乙肝病毒基因(HBV-DNA)仍为阳性者。乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎:血清 HBsAg, HBeAg 阳性,乙肝 e 抗体(抗-HBe)阴性,HBV-DNA 阳性,丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变。

1.2.2 湿热蕴结证诊断标准 根据慢性乙型肝炎中医治疗专家共识(2012 年 1 月)制定^[3],主证为身目黄染,黄色鲜明;小便黄赤;口干苦或口臭;舌苔黄腻。次证为脘闷,或纳呆,或腹胀;恶心或呕吐;大便秘结或黏滞不畅;胸胁胀;脉弦滑或滑数。凡具备主证中 2 项加次证 2 项,可定为本证。

1.3 纳入标准 ①符合上述 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎诊断标准;②ALT 或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高 > 正常值 2 倍,但 < 5 倍;③血清总胆红素(TBIL) < 正常值 2 倍;④血清白蛋白 $\geq 32 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;⑤符合中医湿热蕴结证诊断标准;⑥年龄 18 ~ 65 岁,男女不限;⑦本研究经本院医学伦理委员会批准,取得患者同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①近 3 个月经系统采用过抗病毒治疗的患者;②妊娠或哺乳期妇女;③合并其他系统严重疾病者,如恶性肿瘤,精神疾病患者;④过敏体质,对已知药物成分过敏者;⑤其他病毒肝炎重叠感染者;⑥合并代谢性或自身免疫性肝病者;⑦同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组口服恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237),0.5 mg/次,1 次/d。观察组西药使用同对照组,并给予复方黄芩口服液,药物组成:黄芩 20 g,五味子 10 g,垂盆草 15 g,栀子 12 g,枸杞子 20 g,大枣 15 g 等,由解放军 371 医院制剂室统一制成口服液(批号 20130106,20140312),采用天津华延园机械有限公司生产的密闭常压单煎自动煎药机和包装,每剂药制成 60 mg/瓶,20 mg/次,3 次/d,口服。两组疗程均为 48 周。

1.6 观察指标 ①HBeAg 阴转情况检测,于治疗前、治疗后 24,48 周各检测 1 次。②肝功能 AST,ALT 和 TBIL 检测,每 3 个月检测 1 次。③乙型肝炎病毒 HBV-DNA 定量检测,采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA,试剂盒(广州中山大学达安基因有限公司,批号 20140307),于治疗前、治疗后 24 周和 48 周各检测 1 次,HBV-DNA $< 10^3 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为阴性。④中医证候评分^[3],根据无、轻、中、重四级,主证分别记录 0,2,4,6 分,次证记录 0,1,2,3 分;治疗前、治疗后 24 周和 48 周各评价 1 次。⑤检测细胞因子,分离血清干扰素- γ (IFN- γ),白细胞介素-10(IL-10),IL-21 和 IL-22,于治疗前后各检测 1 次,空腹抽静脉血 4 mL,离心后分离血清,-80 °C 保存备测,采用酶联免疫吸附测定法,试剂盒(中国军事医学科学院,批号 20140928)。

1.7 疗效判定标准 ①抗病毒疗效判断标准^[6],分为完全应答、部分应答和无应答。完全应答为 HBV-DNA,HBeAg 均阴转,ALT 复常;部分应答为 HBV-DNA,HBeAg 任 1 项阴转,或肝功能 ALT 复常;无应答为未达到上述标准者。②中医证候疗效判定标准^[3],采用尼莫地平法计算。

$$\text{疗效指标} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

显效为临床症状、体征明显改善,中医证候积分减 $\geq 70\%$;有效为临床症状、体征均有好转,中医证候积分减少 $\geq 30\%$;无效为临床症状、体征无明显改善,甚或加重,中医证候积分减少不足 30%。

1.8 统计学处理 数据资料采用 SPSS 15.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗 48 周后观察组的应答率为 89.19%,对照组为 73.61%,观察组高于对照组,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.875, P < 0.05$),结果见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	完全应答 /例	部分应答 /例	无应答 /例	应答率 /%
对照	72	25	28	19	73.61
观察	74	35	31	8	89.19 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

2.2 两组患者中医证候疗效比较 治疗 48 周后观察组中医证候疗效总有效率为 86.49%,对照组为 58.33%,观察组高于对照组,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 14.541, P < 0.01$),结果见表 2。

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) symptoms between two groups

组别	例数	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	72	22	20	30	58.33
观察	74	39	25	10	86.49 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者不同时间点 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转情况比较 观察组治疗 24 周后 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转率均高于对照组,但组间比较差异无统计学意义;治疗 48 周后,观察组 HBeAg 阴转率为

41.89%, 高于对照组的 26.39%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.895, P < 0.05$), HBV-DNA 阴转率为 82.43%, 高于对照组的 68.06%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.06, P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者不同时间点 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转情况比较

Table 3 Comparison of negative conversion of HBeAg and HBV-DNA between two groups at different time points 例(%)

组别	例数	HBeAg		HBV-DNA	
		24 周	48 周	24 周	48 周
对照	72	7(9.7)	19(26.39)	24(33.33)	49(68.06)
观察	74	10(13.51)	31(41.89) ¹⁾	30(40.54)	61(82.43) ¹⁾

注:与同期对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后血清 ALT,AST 和 TBIL 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of ALT, AST and TBIL in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	72	治疗前	164.75 \pm 31.28	156.42 \pm 28.07	44.63 \pm 12.65
		治疗后	58.03 \pm 9.27 ¹⁾	60.53 \pm 12.48 ¹⁾	19.61 \pm 4.17 ¹⁾
观察	74	治疗前	166.18 \pm 33.67	154.46 \pm 27.92	43.85 \pm 13.09
		治疗后	50.19 \pm 6.48 ^{1,2)}	51.74 \pm 6.29 ^{1,2)}	15.06 \pm 3.24 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 6 同)。

表 5 两组患者治疗 48 周后 ALT,AST 复常情况比较

Table 5 Comparison of complex constant effect of ALT and AST at the 48th week after treatment

组别	例数	ALT 复常 /例	复常率 /%	AST 复常 /例	复常率 /%
对照	72	52	72.22	54	75.00
观察	74	64	86.49 ¹⁾	65	89.19 ¹⁾

表 6 两组患者治疗前后血清 IFN- γ , IL-10, IL-21 和 IL-22 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of IFN- γ , IL-10, IL-21 and IL-22 in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

ng·L⁻¹

组别	例数	时间	IFN- γ	IL-10	IL-21	IL-22
对照	72	治疗前	46.97 \pm 6.14	35.48 \pm 5.24	60.59 \pm 16.45	91.53 \pm 11.66
		治疗后	57.28 \pm 7.43 ¹⁾	28.31 \pm 4.76 ¹⁾	97.38 \pm 25.84 ¹⁾	70.26 \pm 10.52 ¹⁾
观察	74	治疗前	47.16 \pm 5.46	36.79 \pm 5.62	58.43 \pm 17.82	93.72 \pm 13.14
		治疗后	64.51 \pm 7.93 ^{1,2)}	22.64 \pm 4.08 ^{1,2)}	121.76 \pm 32.39 ^{1,2)}	56.29 \pm 8.73 ^{1,2)}

3 讨论

乙型肝炎病毒(HBV)不直接杀伤肝细胞,其引起的免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制,反复的炎症反应导致 CHB 向肝纤维化、肝硬化和肝癌进展^[1]。HBV 可通过多种机制导致机体免疫功能低下,免疫调节功能紊乱,致持续感染。主要表现为树突状细胞, T 细胞和库普弗细胞功能低下, HBV 感染者免疫功能低下,产生弱或无效的特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)应答;同时 T 细胞可

2.4 两组患者治疗前后肝功能变化情况比较 治疗 48 周后,两组患者血清 AST,ALT 和 TBIL 水平均明显下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 AST,ALT 和 TBIL 水平均低于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗 48 周后 ALT,AST 复常情况比较 治疗后观察组 ALT 复常率为 86.49%, 高于对照组的 72.22% ($\chi^2 = 4.548, P < 0.05$), AST 复常率为 89.19%, 高于对照组的复常率 75%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.019, P < 0.05$), 结果见表 5。

2.6 两组患者治疗前后血清 IFN- γ , IL-10, IL-21 和 IL-22 水平比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 IFN- γ 和 IL-21 水平均有升高, IL-10 和 IL-22 水平均下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 IFN- γ 和 IL-21 水平均高于对照组, IL-10 和 IL-22 水平均低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 6。

诱导自身凋亡效应因子表达, 导致 T 细胞自身凋亡; HBV 还存在基因变异, 而逃避宿主的免疫识别; TH1/TH2 细胞因子分泌失衡, 病情进展免疫活性细胞耗竭等均可使免疫盲区病毒再释放, 导致病情的感染的慢性化^[7-8]。目前临床治疗仍以抗病毒治疗为核心, 以抑制 HBV 复制, 但临床仍缺乏有效清除 HBV 的药物, 临床注意到应用或联合免疫调节治疗能够得到更好的效果, 免疫治疗作为一种新思路, 但安全性和实用性还需要更多的临床实践及试验结果

来支持^[7-8]。

本病归为中医学黄疸、胁痛、疫毒等病症范畴,其病因病机呈现“湿、热、毒、瘀、虚”的正虚邪实状况,疫毒之邪侵扰机体是慢性乙型肝炎发病的外因,正气不足,脏腑功能失调为慢性乙型肝炎发病的内因^[9]。湿热瘀毒郁结是 CHB 的重要病特点,贯穿于疾病发展的始终,因此要注重化湿法清除病毒;湿热缠绵难愈,肝脾受损,日久虚及肾气,因此在治疗时当采用养肝健脾益肾之法,扶正以祛邪^[2,10]。

复方黄芩口服液方中黄芩清热解毒,散瘀止痛,用于治疗黄疸性肝炎、感冒等疾病,为君药,主要成分为黄酮(漆黄素、槲皮素)、没食子酸和单萜,具有抗氧化、抗凝血、修复肝损伤和抗菌等药理作用^[11]。垂盆草清热解毒,利湿热,用于急、慢性肝炎治疗,为臣药,其含糖类、黄酮类、三萜类及苷类成分,对损伤的肝细胞有修复保护作用,能促进肝细胞再生,其中垂盆草总黄酮是其中重要的保肝降酶活性部位之一^[12]。五味子具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心之功,为臣药,其含木脂素类、有机酸、多糖、脂肪油、氨基酸、鞣质等成分,其中木脂素类具有降酶保肝、增强肝脏解毒功能等多种作用,五味子多糖具有保肝、抗氧化、促进免疫等功能^[13]。栀子具有泻火除烦、清热利尿、解毒之功,其有效成分主要有环烯醚萜苷类、二萜类、有机酸酯等,具有抗氧化、抗炎、抗自由基损伤、促进胆汁分泌、抗病毒等药理作用^[14]。枸杞子能滋补肝肾、益精明目、延缓衰老,含有己多糖、多种氨基酸、微量元素、维生素、牛磺酸、生物碱、挥发油等化学,具有保肝降脂作用^[15]。大枣能补中益气,养血安神,缓和药性,含有三萜酸、皂甙、生物碱、黄酮及糖苷类等成分,具有免疫兴奋、抗氧化、保肝降脂药理作用^[16]。诸药合用标本兼顾,具有除湿清热退黄,补肾益肝,和中生津之功。

恩替卡韦片为核苷类似物,在 48 周治疗中,其 HBeAg, HBV-DNA 阴转率和 ALT 复常率分别为 21% ,67% ,68% ,72% ,本研究结果与之前研究结果基本一致^[1]。核苷类似物治疗应答率低、停药后复发率高,部分患者出现耐药相关病毒基因突变等问题成为影响疗效的瓶颈,因此临床正探索抗病毒联合用药的问题,以减少上述问题的发生,但最佳药物组合及用药方式,长期联合治疗的依从性及安全性等均需临床进一步的验证^[17]。

本组资料显示治疗后观察组 HBeAg 阴转分为 41.89% ,HBV-DNA 阴转率为 82.43% ,ALT 复常率为 86.49% ,AST 复常率为 89.19% ,应答率为

89.19% ,均分别高于对照组的 26.39% ,68.06% ,72.22% ,75% 和 73.61% ,提示了复方黄芩口服液的使用提高了患者的生化学、病毒学和血清学应答,临床疗效肯定。治疗 48 周后观察组中医证候疗效总有效率为 86.49% ,高于对照组的 58.33% ,提示了复方黄芩口服液明显改善了患者的临床症状。以上结果提示了采用中西医结合方案治疗 CHB 可能会提高单纯西医的治疗效果。

如前所述 TH1/TH2 失衡是 CHB 重机制之一。IFN- γ 由 TH1 产生,IL-10 由 TH2 产生,前者具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节功能,能激活肝细胞自身抗病毒机制,抑制 HBV-DNA 复制,清除 HBV。IL-10 在免疫反应中主要起抑制作用,有诱导免疫耐受的作用,高水平的 IL-10 导致机体不能有效清除受病毒感染的肝细胞,HBV 持续感染,向慢性化发展^[18]。IL-22 是 TH17 细胞分泌的重要细胞因子,能促进炎症发生造成组织损伤,使慢性肝脏炎症持续存在,HBV 在患者体内复制^[19]。IL-21 不同阶段的 T, B, NK 细胞均有调节作用,对维持病毒特异性 CTL 的抗病毒功能发挥关键作用,是 CHB 发生 HBeAg 血清转换的重要原因^[20]。本组资料显示治疗后观察组血清 IFN- γ 和 IL-21 水平均高于对照组,IL-10 和 IL-22 水平均低于对照组,提示了复方黄芩口服液能调节 CHB 免疫功能,提高机体清除病毒的能力,减轻了肝细胞的炎症损伤。

综上,复方黄芩口服液联合恩替卡韦片治疗 CHB,能提高生化学、病毒学和血清学应答,改善中医临床症状,并能调节患者免疫功能,提高机体清除病毒的能力,值得临床使用。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015,更新版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [2] 张诗军.慢性乙型肝炎临证思路浅谈[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(6):321-323.
- [3] 中医药学会内科肝胆病学组,世界中医药联合会肝病专业委员会,中国中西医结合学会肝病分会,等.慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012年1月)[J].临床肝胆病杂志,2012,28(3):164-168.
- [4] 申庆亮,商道熙,马峰,等.黄芩糖浆抗肝炎作用的药理研究[J].中国中药杂志,1991,16(12):745-749.
- [5] 解放军 371 医院.黄芩汤治疗急性黄疸型病毒性肝炎 400 例疗效观察[J].人民军医,1975,10(8):51-52.
- [6] 中华医学会肝病学会,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]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[7] 黄道, 朱韧, 张欣欣. 慢性乙型肝炎免疫发病机制及免疫治疗[J]. 中国病毒病杂志, 2013, 3(3): 233-237.

[8] 冯玉奎. 乙型肝炎免疫发病机制研究现状[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(9): 1176-1178.

[9] 张国梁, 李艳. 慢性乙型肝炎中医病因病机研究概述[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(7): 687-689.

[10] 万凌峰, 薛博瑜, 赵红兵, 等. 从肾虚论治慢性乙型肝炎病毒感染[J]. 中医杂志, 2015, 56(17): 1458-1461.

[11] 张天龙, 高昂, 巩江, 等. 黄芩药理学研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(4): 75-76.

[12] 林以宁, 赵浩如, 刘康, 等. 垂盆草制剂水溶性成分的药理活性研究[J]. 中药药理与临床, 2000, 16(6): 19-20.

[13] 李晓光, 高勤, 翁文, 等. 五味子有效部位及其药理作用研究进展[J]. 中药材, 2005, 28(2): 156-159.

[14] 张海燕, 邬伟魁, 李芳, 等. 栀子保肝利胆作用及其肝毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2610-2614.

[15] 周晶, 李光华. 枸杞的化学成分与药理作用研究综述[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 93-95.

[16] 刘世军, 唐志书, 崔春利, 等. 大枣化学成分的研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(3): 96-100.

[17] 张欣欣. 慢性乙型肝炎抗病毒联合治疗: 证据、争议、研究方向[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(2): 81-83.

[18] 赖娅芳, 杨岩, 盛慧萍, 等. 慢性乙型肝炎患者血清中 IFN- γ , IL-10, TGF- β_1 水平与 HBV-DNA 载量的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(2): 211-213.

[19] 王琦, 王煜, 刘娅, 等. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎过程中患者血清 IL-22 的变化及意义[J]. 包头医学院学报, 2014, 30(2): 37-39.

[20] 成利伟, 孔歌, 李莉, 等. 慢性乙型肝炎患者 PB MC 中 HBV 特异性 IL-21 表达及其对 CD8⁺T 淋巴细胞功能的影响[J]. 肝脏, 2014, 19(4): 246-249.

[责任编辑 何希荣]

《中国实验方剂学杂志》2016 年度优秀论文获奖名单

题目	作者	单位	刊期
苦参碱凝胶剂的制备及体外释药特性考察	徐和, 戴领, 沈成英, 白金霞, 申宝德, 袁海龙	成都中医药大学药学院	201401
炎琥宁联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及安全性的 Meta 分析	罗钦宏, 梁锦枝, 黄艳琼, 古子娟	广州中医药大学	201401
肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的变化及柴疏四君子汤的作用	赵荣华, 谢鸣, 李聪, 张敬升, 刘进娜, 王帮众	北京中医药大学基础医学院	201402
中药联合抗风湿药治疗类风湿性关节炎活动期的临床观察	马进, 陈岷, 李获, 陈璐, 卢喆	四川省人民医院	201405
多枝雾水葛化学成分	刘旭阳, 谢郁峰, 张慧, 刘天竹, 文畅, 郭丽冰	广东药学院中药学院	201406
复方血栓通胶囊抗血栓作用的实验研究	聂勇胜, 文思, 刘静, 黄萍, 吴清和, 操红缨	广州中医药大学	201408
女贞子化学成分与药理作用研究进展	刘亭亭, 王萌	天津中医药大学	201414
柴蝎丹参汤对气滞血瘀型不稳定型心绞痛患者炎症细胞因子的影响	黄柳向, 程丑夫, 王敏	湖南中医药大学第一附属医院	201501
桃红四物汤对早期闭合性骨折祛瘀生新作用的初步探讨	季兆洁, 韩岚, 彭代银, 陈卫东, 李珊珊, 周贞贞, 朱光宇	安徽中医药大学药学院, 等	201503
黄芪药材中黄芪甲苷 UPLC_ELSD 含量测定方法的优化	刘和平, 彭招华, 张润容, 黄静, 黄文漳, 曹晖	丽珠医药集团国家中药现代化工程技术研究中心	201505

注: 2016 年获奖论文产生自 2014—2015 年发表的较高被引论文(年总被引频次前 100 名), 经责任编辑推荐, 平衡不同栏目, 同行编委评选, 编委会年会通过并公布。按刊出时间排序。