

复方黄根颗粒联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎血阻络证 临床观察

林海¹, 吴悠², 莫琼², 覃文慧^{2,3*}

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530011; 2. 广西中医药大学, 南宁 530200;
3. 广西中医药大学第一附属医院仁爱分院, 南宁 530001)

[摘要] 目的:观察复方黄根颗粒联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎血阻络证患者的临床疗效。方法:采用随机数字表法,130例慢性乙型肝炎血阻络证患者随机分为观察组和对照组,观察组65例,口服复方黄根颗粒及恩替卡韦分散片治疗,对照组65例,单用恩替卡韦口服治疗。观察两组患者24,48周肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT),门冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(TBIL)及白蛋白(Alb)],凝血功能[凝血酶原时间(PT),活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT),纤维蛋白原(FIB)],血清乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)水平,乙肝病毒e抗原(HBeAg)定量,肝脏僵硬程度(Stiffness),肝脏影像(门静脉宽度、脾脏厚度),肝组织病理检测慢性肝炎Knodell HAI分级,Ishak纤维化评分的变化。结果:在48周后,两组患者各项指标较本组治疗前均有不同程度地改善($P<0.05$, $P<0.01$);且观察组患者肝功能、凝血指标,肝脏僵硬程度,门静脉内径,Knodell HAI分级的门脉炎症,界面活动度,肝小叶活动度,Ishak纤维化评分,血清HBV DNA转阴率优于对照组($P<0.05$);对照组慢性肝炎Knodell HAI分级中肝小叶活动度在治疗前后改善差异无统计学意义。结论:复方黄根颗粒联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎血阻络证患者较单纯使用恩替卡韦分散片治疗效果明显,有助于提高HBV DNA快速应答率,并对改善肝功能、控制肝纤维化发展以及防治相关并发症有较好的作用。

[关键词] 复方黄根颗粒;恩替卡韦;慢性乙型肝炎;瘀血阻络;临床观察

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)21-0142-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201971

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1347.023.html>

[网络出版日期] 2020-7-23 14:57

Clinical Observation on Compound Huanggen Granules Combined with Entecavir Tablets in Treating Chronic Hepatitis B with Syndrome of Collateral Retardation Due to Blood Stasis

LIN Hai¹, WU You², MO Qiong², QIN Wen-hui^{2,3*}

(1. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China;
2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;
3. Renai Branch Hospital, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of compound Huanggen granules combined with Entecavir tablets for patients with chronic hepatitis B with syndrome of collateral retardation due to blood stasis. **Method:** The 130 patients with chronic hepatitis B with syndrome of collateral retardation due to blood stasis were randomly divided into observation group and control group by using random number table method. The 65 patients in observation group were treated with compound Huanggen granules combined with Entecavir tablets,

[收稿日期] 20200213(020)

[基金项目] 广西科技重大专项(桂科AA17195003);广西卫计委计划课题项目(Z20180886)

[第一作者] 林海,主治医师,从事肝病内科临床及研究,E-mail:16679030@qq.com

[通信作者] *覃文慧,博士,副教授,中医内科临床、中药药效筛选及药性研究,E-mail:583939070@qq.com

and 65 patients in control group were treated with Entecavir tablets orally. The changes of liver function [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), albumin (Alb)], coagulation function [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB)], serum Hepatitis B Virus DNA (HBV DNA) levels, hepatitis B e antigen quantification (HBeAg), stiffness of the liver, liver imaging (portal vein width, spleen thickness), liver histopathology Knodell HAI classification for chronic hepatitis, and changes in Ishak fibrosis score at 24, 48 weeks were observed in both groups. **Result:** After 48 weeks, the indexes of the two groups were improved to different degrees ($P < 0.05$, $P < 0.01$), serum HBV DNA negative conversion rate, liver function, coagulation index, liver stiffness, portal vein diameter, Knodell HAI grade portal inflammation, interface activity, hepatic lobular activity, and Ishak fibrosis score in observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$). Patients in the control group had no significant improvement in liver lobular activity after treatment in the Knodell HAI classification of chronic hepatitis. **Conclusion:** Compound Huanggen granules combined with Entecavir tablets are more effective in treating patients with chronic hepatitis B with syndrome of collateral retardation due to blood stasis than Entecavir tablets alone. The combination of two drugs helps to improve the rapid response rate of HBV DNA, and has a better effect on improving liver function, controlling the development of liver fibrosis and preventing related complications.

[Key words] compound Huanggen granules; Entecavir tablets; chronic hepatitis B; syndrome of collateral retardation due to blood stasis; clinical observation

慢性乙型肝炎(CHB)是感染乙型肝炎病毒(HBV)所致,为肝脏慢性炎症性疾病,是危害人类健康的主要疾病之一。全球每年约有65万人死于乙型肝炎病毒感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[1]。我国由HBV感染引起肝硬化和肝细胞癌的患者占其该病总数的比例分别为60%和80%^[2],提示病毒感染是肝硬化发生的主要因素之一,因此抗病毒是控制肝硬化的进程的有效途径。目前西药抗HBV主要有恩替卡韦、阿德福韦酯、替比夫定等药。而近年来不少临床报道表明中药复方或中西药联用具有良好的治疗慢乙肝和防治肝纤维化等^[3-4]的作用。复方黄根颗粒的处方为(全国第六批老中医药专家学术经验继承工作指导老师)邓家刚教授基于临床经验对大量治疗慢性乙型肝炎有效方剂的筛选^[5]而得的中药复方,已研发为广西中医药大学瑞康医院院内制剂(由黄根25g,黄芪25g,三姐妹25g,绞股蓝20g,叶下珠25g,三七6g,白术10g组成,批准文号桂制药字Z20100009),具有活血通络、清热解毒、益气健脾之功,前期临床及实验研究结果表明具有良好的抗病毒、保肝等作用。基于此,本研究采用复方黄根颗粒联合恩替卡韦的方法,探讨其治疗CHB瘀血阻络证的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 130例均为2017年2月至2018年

12月广西中医药大学附属瑞康医院肝病科门诊CHB患者,中医证型为瘀血阻络证患者,对患者一般资料进行比较,如性别,年龄,HBV感染时间,病程等。采用随机数字表法将其分为观察组和对照组。观察组65例,男46例,女19例,平均年龄(38.92±9.25)岁,平均病程(18.38±6.94)年;对照组65例,男48例,女17例,平均年龄(39.47±9.37)岁,平均病程(19.67±8.26)年。两组性别构成、年龄、病程比较,差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经广西中医药大学瑞康医院医学伦理委员会批准(批号KY2017-026),患者或家属知情,并自愿签署知情同意书,研究过程中无病例脱落。

1.2 诊断标准 符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[6]慢乙肝诊断标准,即乙肝表面抗原(HBsAg)和(或)HBV DNA阳性6个月以上。中医诊断标准参照《病毒性肝炎中医辨证标准》^[7]中瘀血阻络证。临床表现为胁肋刺痛,面色晦暗,口干但欲漱水不欲咽,或肋下痞块,赤缕红丝;舌质紫暗或有瘀斑瘀点,脉沉涩。主证为①胁肋刺痛;②面色晦暗;③舌质紫暗或有瘀斑瘀点;次证为①赤缕红丝或肋下痞块;②口干但欲漱水不欲咽;③脉沉涩;辨证标准,具备所有主证者,即属本证;具备主证2项及次证2项者即属本证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准;符合抗病毒标准,ALT持续异常,HBeAg阳性,HBV-DNA阳性 $>1 \times$

10⁴拷贝/mL; ALT处于正常上限2~10倍; 年龄>18岁, <60岁; 患者存在明显肝纤维化或肝脏炎症等, 以上情况需同时满足中医辨证分型为瘀血阻络证的慢性乙型肝炎患者。

1.4 排除标准 合并感染其他嗜肝病毒的患者; 排除合并出现严重的心、脑、肾、恶性肿瘤等方面重大疾病患者; 排除不规则服用受试药物和使用其他中药制剂患者; 排除妊娠和哺乳期患者; 排除研究期间病情突然恶化的患者。

1.5 治疗方法 两组均予口服恩替卡韦分散片(每片0.5 mg, 正大天晴药业集团, 国药准字H20100019)0.5 mg/次, 1次/d。同时, 观察组口服复方黄根颗粒治疗、对照组口服安慰剂(主要含可溶性淀粉、食用色素、苦味剂等), 每次水冲服1小袋(15 g), 每天早、中、晚服用3次。安慰剂由瑞康医院制室提供, 外观、包装、标签等同复方黄根颗粒。两组均治疗48周, 观察组和对照组均不再使用其他抗病毒药、免疫调节剂以及保肝降酶的中、西药物。

1.6 观察指标

1.6.1 肝功能 治疗前, 治疗24, 48周采用7180型全自动生化分析仪(日本日立公司)测定患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)及白蛋白(Alb)水平, 试剂盒购自Maccura公司, 批号均为1019041。

1.6.2 凝血功能 治疗前, 治疗24, 48周采用7180型全自动生化分析仪(日本日立公司)测定患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)水平, 试剂盒购自德国德赛诊断有限公司, 批号均为07854。

1.6.3 肝脏Fibrotouch检测值 治疗前, 治疗24, 48周采用Fibrotouch C型检测仪(中国无锡海斯凯尔公司)测定患者肝脏僵硬程度, 以弹性值(kPa)表示。患者取仰卧位, 双手背于脑后, 使用超声转换器探头置于患者右侧, 于腋前线至中线的第7, 8, 9肋间与肝表面垂直进行检测, 连续10次取中位数, 代表肝脏僵硬程度。

1.6.4 影像学相关检查 采用美国GE公司LOGIQ7型彩色超声诊断系统检查患者门静脉内径、脾脏厚度(mm)。

1.6.5 病毒定量检测 治疗前, 治疗24, 48周采用全自动实时荧光定量PCR仪(上海科华生物工程股份有限公司)测定患者血清HBV-DNA水平, 试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司, 批号19080111; 应用免疫分析仪(科美生物仪器有限公

司)测定患者血清乙肝e抗原定量, 试剂盒购自博阳生物科技有限公司, 批号A1903。

1.6.6 组织学检查 治疗前, 治疗48周患者肝组织病理检测, 采用Knodell肝组织学活动指数(HAI)评分^[8], 包括无或轻微病变(0分); 仅汇管区炎症(1分); 轻度或局部的界面性肝炎(2分); 中度或广泛的界面性肝炎(3分); 重度和更广泛的界面性肝炎(4分)。

纤维化分期使用Ishak^[9]评分, 包括无纤维化(0分); 部分汇管区纤维化, 有或无短的纤维间隔(1分); 大部分汇管区纤维化扩大, 有或无短的纤维间隔(2分); 大部分汇管区纤维化扩大, 偶见汇管区—汇管区桥接纤维化(3分); 汇管区扩大, 伴明显的桥接纤维化(4分); 显著桥接纤维化, 偶见再生结节(5分); 可能或肝硬化(6分)。

1.6.7 不良反应监测 治疗前, 治疗24, 48周治疗前后分别复查心电图、胸片、血常规、尿常规、大便常规。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0专业统计软件进行统计学分析, 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验及方差分析对数据进行统计。计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为两组之间具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝功能水平比较 两组治疗前血清ALT, AST, TBIL, Alb水平比较, 差异均无统计学意义。治疗24, 48周后, 与本组治疗前比较, 两组患者血清ALT, AST, TBIL水平均显著降低($P < 0.01$), Alb明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗后与同时期对照组比较, 观察组ALT, AST, TBIL, Alb改善优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者凝血四项比较 两组治疗前PT, APTT, TT, FIB水平比较, 差异均无统计学意义。与本组治疗前比较, 治疗24周后, 两组患者血清PT, APTT, TT水平均明显降低($P < 0.05$), FIB明显升高($P < 0.05$); 治疗48周, 两组患者血清PT, APTT, TT水平均显著降低($P < 0.01$), FIB显著升高($P < 0.01$); 治疗后与同时期对照组比较, 观察组PT, APTT, TT明显降低($P < 0.05$), FIB明显升高($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者肝脏僵硬程度、门脉内径、脾脏厚度比较 两组治疗前肝脏僵硬程度门脉内径、脾脏厚度比较, 差异均无统计学意义。与本组治疗前比较, 治疗24周, 两组患者肝脏僵硬程度显著降低($P < 0.01$); 治疗后与对照组比较, 观察组患者肝脏僵硬

表1 两组患者治疗前后肝功能水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=65$)

Table 1 Comparison of liver function levels before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=65$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Alb/g·L ⁻¹
观察	治疗前	99.82±27.20	70.72±30.40	46.10±11.85	35.91±3.74
	24周	35.60±11.16 ^{2,3)}	36.51±10.22 ^{2,3)}	22.03±6.60 ^{2,3)}	38.88±3.76 ^{2,3)}
	48周	31.54±9.09 ^{2,3)}	30.08±9.81 ^{2,3)}	19.87±3.95 ^{2,3)}	40.21±4.19 ^{2,3)}
对照	治疗前	103.23±25.89	72.91±22.55	48.63±12.27	36.04±3.95
	24周	40.62±16.43 ²⁾	40.49±12.88 ²⁾	24.57±6.77 ²⁾	37.26±4.95 ¹⁾
	48周	34.51±6.63 ²⁾	33.37±8.98 ²⁾	21.66±5.17 ²⁾	38.67±4.35 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组同期比较³⁾ $P<0.05$ (表2~4同)。

表2 两组患者治疗前后凝血四项水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=65$)

Table 2 Comparison of four coagulation indexes before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=65$)

组别	时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
观察	治疗前	14.68±1.37	38.14±3.80	19.45±2.47	1.89±0.29
	24周	14.11±1.34 ^{1,3)}	36.39±3.75 ^{1,3)}	18.26±2.59 ^{1,3)}	2.02±0.34 ^{1,3)}
	48周	13.53±1.07 ^{2,3)}	34.11±4.82 ^{2,3)}	17.87±2.88 ^{2,3)}	2.27±0.39 ^{2,3)}
对照	治疗前	15.02±1.21	38.95±3.94	20.13±2.42	1.82±0.25
	24周	14.55±1.20 ¹⁾	37.72±2.89 ¹⁾	19.15±2.61 ¹⁾	1.91±0.26 ¹⁾
	48周	14.00±1.17 ²⁾	35.98±3.63 ²⁾	18.90±2.76 ²⁾	2.15±0.36 ²⁾

程度明显降低($P<0.05$);门脉内径、脾脏厚度均有下降趋势,但差异无统计学意义。治疗48周,与本组治疗前比较,观察组患者肝脏僵硬程度、门脉内径、脾脏厚度均明显降低($P<0.05, P<0.01$),对照组患者

肝脏僵硬程度、脾脏厚度均明显降低($P<0.05, P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组肝脏僵硬程度、门脉内径、脾脏厚度均明显降低($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后肝脏硬度、门脉内径、脾脏厚度比较 ($\bar{x}\pm s, n=65$)

Table 3 Comparison of liver stiffness, portal vein diameter, and spleen thickness before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=65$)

组别	时间	肝脏僵硬程度/kPa	门脉内径/mm	脾脏厚度/mm
观察	治疗前	12.08±3.379	12.89±1.30	41.54±4.67
	24周	9.85±3.35 ^{2,3)}	12.62±1.32	41.02±3.38
	48周	7.51±2.68 ^{2,3)}	12.29±1.28 ^{1,3)}	40.12±4.06 ¹⁾
对照	治疗前	12.88±5.01	12.85±1.29	41.82±4.68
	24周	10.44±3.33 ²⁾	12.78±1.26	41.54±3.92
	48周	8.26±2.92 ²⁾	12.74±1.25	41.11±3.78 ¹⁾

2.4 两组患者肝病理检测评分比较 两组治疗肝病理检测评分比较,差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗48周,两组患者 Knodell HAI 分级, Ishak 纤维化评分均明显降低($P<0.05, P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组患者门脉炎症、肝小叶活动度评分, Ishak 纤维化评分明显降低($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组患者治疗前后 HBV-DNA 比较, HBeAg 转阴率比较 治疗48周末,与对照组比较,观察组患

者血清 HBV-DNA 转阴率明显增高($P<0.05$);治疗48周与对照组比较,观察组 HBeAg 转阴率趋势更高,但差异无统计学意义。见表5。

2.6 两组患者药物不良反应 两组患者在服药期间均未出现心电图、血常规、大便常规、尿常规、肾功能等异常改变。无严重恶心、腹胀、头晕、乏力等症状。

3 讨论

我国2006年乙型肝炎流行病学调查结果表明

表4 两组患者治疗前后肝病病理检测评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=65$)

Table 4 Comparison of liver pathology examination scores before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=65$)

组别	时间	Knodell HAI 分级			Ishak 纤维化评分/分
		门脉炎症	肝小叶活动度	界面活动度	
观察	治疗前	3.41±0.79	2.34±0.82	2.18±0.70	5.63±0.54
	48周	2.77±0.84 ^{2,3)}	2.14±0.70 ¹⁾	1.37±0.57 ^{2,3)}	4.81±0.81 ^{2,3)}
对照	治疗前	3.54±0.83	2.46±0.93	2.17±0.76	5.69±0.56
	48周	3.09±0.78 ²⁾	2.29±0.74	1.58±0.61 ²⁾	5.11±0.64 ²⁾

表5 两组患者治疗前后HBV-DNA, HBeAg转阴率比较

Table 5 Comparison of HBV-DNA and HBeAg negative conversion rates before and after treatment between two groups of patients 例(%)

组别	时间	HBV DNA 转阴	HBeAg 转阴
观察	治疗前	-	1(1.53)
	24周	61(93.85)	3(4.62)
	48周	63(96.92) ¹⁾	10(15.38)
对照	治疗前	-	1(1.53)
	24周	54(83.08)	2(3.08)
	48周	56(86.15)	8(12.3)

注:与对照组同期比较¹⁾P<0.05。

1~59岁人群HBsAg的携带率为7.18%,推算目前我国慢性HBV感染患者约为9300万,其中的CHB者高达2000万人^[10]。CHB严重威胁公众的生命健康,是我国面临极为重要的社会及公共卫生问题。肝纤维化是肝硬化发生过程的一个病理阶段,若HBV不断复制,肝脏反复对病毒进行识别消除,其过程产生大量炎症因子,使肝脏脂肪细胞应激向纤维母细胞转变,肝脏细胞的纤维化而影响肝脏功能,损伤因素长期不能消除,最终导致肝硬化甚至衰竭^[11]。如果早期进行抗病毒治疗可有效延缓甚至阻止慢乙肝向肝纤维化发展^[12]。目前,研究结果表明中西药联合用药能显著提高抗病毒、抗肝纤维化、改善症状等作用,李贞芳^[13]应用小柴胡汤联合西医阿德福韦酯治疗乙肝肝纤维化的临床疗效观察,结果发现联合用药组用药组临床疗效显著,能有效抑制肝纤维化,改善肝功能,提高病毒载量转阴率。王万娥等^[14]应用解毒凉血法联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察,结果显示观察组ALT,AST,HBeAg低于对照组。李娜^[15]应用复方鳖甲软肝片联合氢氯噻嗪治疗慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化患者,结果总有效率、肝功能的改善、肝纤维化指标(IV-C, LN, HA),降低脏器(脾厚度、脾静脉、门静脉)厚度等均优于单用氢氯噻

嗪。曲天华等^[16]应用菖郁逍遥散治疗CHB伴抑郁症患者疗效及对患者血清炎症因子、抑郁情绪的影响,结果发现联合用药临床疗效显著,可提高总有效率、降低中医症状积分、改善肝功能等且无不良反应。

CHB属于现代医学的病名范围,属于中医学“胁痛”“肝着”“黄疸”“痞满”“积聚”等范畴。《黄帝内经》最早记载“胁痛”,认为本病的发生与肝关系密切,《黄帝内经·素问·脏气法时论》:“肝病者,两胁下痛引少腹,令人善怒”^[17]。中医认为湿热疫毒内侵是慢性乙型肝炎发病首要因素,正气不足是慢性乙型肝炎发生发展的内在基础,肝络瘀阻是病变发展的重要病理环节,即“湿热羁留邪未尽,肝郁血瘀脾肾虚”,故以扶正祛邪、活血化瘀为原则。慢性乙型肝炎的瘀血阻络证多为久病致瘀,久病入络而成,而肝纤维化也属于中医“胁痛”等范畴,主要因气滞血瘀、络脉瘀阻而发病,应以化瘀通络、疏肝健脾为治疗原则^[18]。复方黄根颗粒由黄根、黄芪、三姐妹、三七、绞股蓝、叶下珠、白术组成。方中黄根微苦、性凉,具有活血化瘀,利胆退黄,凉血止血之功,是为君药;黄芪味甘、微温,具有补脾益肺之功,是为臣药。《本草纲目》中载:“元素曰:黄芪甘温纯阳。其用有五,补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃……”。三姐妹味微苦性温,有清热解毒、利湿消肿的功效,是为臣药,主要用于治疗黄疸性肝炎等。三七粉味甘、微苦,性温,具有活血化瘀、消肿止痛之效,是为佐药。绞股蓝味甘、苦,性寒,具有益气健脾化痰,清热解毒之功,是为佐药。叶下珠微苦、甘,凉,具有清热利尿,明目,消积功效,是为佐药。白术味甘、苦,性温。具有健脾益气之功,是为佐药。诸药合用,具化瘀通络、清热解毒、益气健脾之效,以治疗肝纤维化的中医治则相符。

本研究发现,观察组患者可改善患者肝功能、凝血功能、肝脏炎症,减轻肝脏硬化程度,减小门脉内径、脾脏厚度,增强抑制病毒,提示在常规西医疗

疗基础上给予复方黄根颗粒治疗慢乙肝瘀血阻络证具有较好的临床疗效。这与复方黄根组方的与药物组成有关,黄根、三七粉祛瘀生新而化肝经瘀阻,缓肝经瘀阻之胁肋疼痛、烦躁易怒。黄芪、绞股蓝补中益气,改善正气虚弱之神疲懒言、倦怠乏力等证;叶下珠、三姐妹、白术改善湿阻中焦之脘闷腹胀、纳差、大便稀溏等,从而改善患者临床症状,前期研究发现复方黄根颗粒的临床研究证实对慢性乙型肝炎具有较好治疗作用^[19-20];同时与复方以及药物组成均具有良好的抗病毒、抗纤维化、保肝护肝、抑制肝星状细胞增殖和胶原合成作用、清除自由基下调信号通路TGF- β 等有关,以往实验证明复方黄根颗粒在体外和体内都具有良好的抗病毒和保肝护肝的作用^[5,21-22],黄根提取物(甲基异茜草素)抑制HepG2.2.15细胞分泌HBeAg作用明显^[23],黄根具有抗纤维化、保肝作用^[24-25]等;黄芪的提取单体、单味药以及其他药配伍均有强而有效的抗肝纤维化活性^[26];三姐妹具有抗肝纤维化、抗肝损伤等作用^[27];三七粉具有止血、抗血栓、促进造血、抗炎、保肝、抗肿瘤、镇痛等作用^[28];绞股蓝有着保护肝脏、增强免疫等作用^[29]。叶下珠抗肝纤维化的机制主要包括保肝降酶、抑制脂质过氧化损伤和清除自由基下调信号通路TGF- β ,抑制肝星状细胞(HSC-T6)增殖和胶原合成、促进HSC凋亡、促肝组织内细胞外基质(ECM)降解作用、抗病毒作用^[30]。

综上所述,与单用恩替卡韦相比较,复方黄根颗粒联合恩替卡韦能提高抗病毒的应答和HBeAg的转阴率、改善肝脏炎症病变、延缓肝纤维化的进程、提高凝血功能和肝脾器质性病变、能更好的改善临床症状。同时,患者在服药期间未发现不良反应,是一种值得推广的治疗方法,为将复方黄根颗粒开发成新药提高临床依据,同时也为临床防治肝纤维化提高一种用药思路。本研究仅从抗病毒、保肝降酶、抗纤维化等这个方面观察了中西药联合用药治疗慢性乙型肝炎瘀血阻络证的临床疗效。今后可从细胞、基因等研究方面探讨其作用机制,为中西医结合治疗慢性乙型肝炎瘀血阻络证提供可靠的实验数据。

[参考文献]

[1] OTT J J, STEVENS G A, GROEGER J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.

[2] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.

[3] 曾健,张玲,李军,等. 软肝化纤汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚并瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化患者临床疗效和生活质量观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(11): 177-183.

[4] 彭勇,张华,甘一立,等. 化纤汤治疗肝纤维化的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(17): 141-144.

[5] 邓家刚,郑作文,王勤,等. 八个中药复方对2.2.15细胞HBsAg和HBeAg分泌的影响[J]. *广西中医药*, 2004, 8(4): 43-47.

[6] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941-1960.

[7] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(10): 193-194.

[8] KNODELL R G, ISHAK K G, BLACK W C, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis[J]. *Hepatology*, 1981, 1(5): 431-435.

[9] ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(6): 696-699.

[10] 齐小秋,王宇. 全国人群乙型病毒性肝炎血清流行病学调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 53-55.

[11] 赵琴. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的病毒载量、细胞因子及肝纤维化指标动态变化[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(3): 288-290.

[12] 刘薇,袁海霞,时强婷,等. 抗病毒治疗慢性乙型肝炎肝硬化后肝纤维化逆转情况观察[J]. *肝脏*, 2019, 24(9): 1055-1057.

[13] 李贞芳. 中西医联合治疗162例慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(05): 159-160.

[14] 王万娥,李晶,李荣,等. 解毒凉血法联合恩替卡韦抗病毒治疗慢性乙型肝炎临床疗效及对患者炎症因子的影响研究[J]. *陕西中医*, 2018, 39(10): 1387-1389.

[15] 李娜. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的效果研究[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(28): 4-6.

[16] 曲天华,刘华宝,卢薇,等. 菖郁逍遥散治疗慢性乙型肝炎伴抑郁患者疗效及对抑郁情绪、中医证候积分的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24

- (3):191-196.
- [17] 孟景春,王新华. 黄帝内经素问译释[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009:230.
- [18] 刘敏,熊锦华,李杰,等. 益气活血通络方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2016,26(5):298-299.
- [19] 黄彬,李益忠,张红星,等. 不同剂型复方黄根治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 广西中医药,2011,34(5):3-6.
- [20] 覃文慧,涂燕云,黄彬,等. 复方黄根液治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 时珍国医国药,2010,21(10):2612-2613.
- [21] 邓家刚,郑作文,王勤,等. 复方黄根对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中华中医药学刊,2007,25(11):2215-2217.
- [22] 邓家刚,郑作文,王勤,等. 复方黄根对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(5):37-39.
- [23] 彭政,田炜,蓝富,等. 黄根提取物抗乙型肝炎病毒活性的初步研究[J]. 广西医科大学学报,2017,34(6):820-822.
- [24] 杨增艳,韦金育,张青青,等. 壮药黄根对肝纤维化大鼠肝脏纤维增生程度的影响[J]. 中国民族民间医药,2011,20(24):1-2.
- [25] 何飞,覃佩莉,黄若干,等. 黄根片对急性肝损伤和肝纤维化作用的研究[J]. 中药药理与临床,2016,32(2):157-161.
- [26] 罗飘,楚世峰,陈乃宏,等. 黄芩在肝纤维化治疗中的研究进展[J]. 神经药理学报,2018,8(6):43.
- [27] 庾延和,魏江存,张昕,等. 三叶香茶菜研究进展[J]. 亚太传统医药,2017,13(3):57-59.
- [28] 邓春兰,廖一兰,王馨,等. 三七及其有效活性成分在保肝方面的研究进展[J]. 中南药学,2015,13(12):1292-1295.
- [29] 袁志鹰,谢梦洲,黄惠勇,等. 绞股蓝植物资源、化学成分及药理研究进展[J]. 亚太传统医药,2019,15(7):190-197.
- [30] 杨浩然,沈志强. 叶下珠抗肝纤维化机制的作用研究进展[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(3):111-114.

[责任编辑 张丰丰]