

# 强肾愈肝汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 40 例

孙良秀\*, 吴晶, 蒋荆萍, 周忠文  
(毕节市中医院, 贵州 毕节 551700)

**[摘要]** **目的:**探讨自拟强肾愈肝汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效及对白细胞介素-12、-21(IL-12, IL-21)的影响。**方法:**将 80 例 CHB 患者随机按数字法分为对照组和观察组各 40 例。两组均口服恩替卡韦, 0.5 mg/次, 1 次/d, 观察组加用自拟强肾愈肝汤, 1 剂/d。疗程 24 周。监测血清乙肝病毒基因(HBV-DNA), 乙型肝炎血清免疫标志物(HBV-M)水平, 检测血清 IL-12, IL-21 水平, 检测肝功能, 观察临床症状、体征。**结果:**观察组应答率 85.0% 优于对照组的 55.0% ( $P < 0.05$ ); 治疗后 24 周, 观察组 HBV-DNA 拷贝数明显下降, 并低于对照组 ( $P < 0.05$ ), HBV-DNA 阴转率达 82.5%, 高于对照的 52.5% ( $P < 0.05$ ); 观察组 HBeAg 阴转率 42.5%, 高于对照组的 20.5% ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗天冬氨酸转移酶(AST), 丙氨酸转氨酶(ALT), 谷氨酰转肽酶(GGT)及总胆红素(TBil)水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), ALT 复常率 85.0%, 高于对照组 52.5% ( $P < 0.05$ ); 观察组血清 IL-12, IL-21 水平均明显上升并高于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 治疗第 8 周至疗程结束, 观察组临床、症状评分均明显下降, 处于较低水平, 且低于同期对照组 ( $P < 0.01$ )。**结论:**自拟强肾愈肝汤能抑制 HBV 复制, 降低 HBeAg 表达, 能改善患者临床症状、体征, 促进肝功能的恢复, 其作用机制可能与升高 CHB 患者 IL-12, IL-21 水平、调节免疫功能有关。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; 自拟强肾愈肝汤; 恩替卡韦; 白介素-12; 白介素-21

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0287-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013220287

## Qiangshen Yugan Decoction Combined Entecavir Treatment for Chronic Hepatitis B 40 Cases

SUN Liang-xiu\*, WU Jing, JIANG Jin-ping, ZHOU Zhong-wen  
(Bijie Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bijie 551700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Self-made Qiangshen Yugan decoction combined with entecavir on treating chronic hepatitis B (CHB) and the influence on (IL-12), (IL-21). **Method:** Eighty patients with chronic pyelonephritis were randomly divided into observation group ( $n = 40$ ) and control group ( $n = 40$ ). Patients in the two groups were both treated with entecavir. Self-made Qiangshen Yugan decoction was used in the observation group (one dose per times, 24 weeks as one cycle). Levels of serum hepatitis B virus-DNA (HBV-DNA), Hepatitis B virus markers (HBV-M), interleukin-12 (IL-12) and interleukin-21 (IL-21) were tested, liver function and clinical symptoms and signs were also observed. **Result:** Response rate of observation group (85.0%) was better than the control group (55.0%) ( $P < 0.05$ ); after treatment, HBV-DNA copy number of the observation group was significantly decreased, and lower than the control group ( $P < 0.05$ ). HBV-DNA negative conversion rate of observation was 82.5%, higher than the control group (52.5%) ( $P < 0.05$ ); HBeAg negative rate of observation group was 42.5%, higher than the the control group (20.5%) ( $P < 0.05$ ); aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), glutamyl transpeptidase (GGT) and total bilirubin (TBil) levels of observation group were low than control group ( $P < 0.01$ ), ALT normalization

**[收稿日期]** 20130627(165)

**[基金项目]** 国家中医药管理局“十一五”重点专科(专病)项目(24J2X1L103K107)

**[通讯作者]** \* 孙良秀, 副主任医师, 从事中西医结合治疗肝病临床工作, Tel: 13885718983, E-mail: 1960057842@qq.com

normalization rate of observation group was 85.0%, higher than the control group (52.5%) ( $P < 0.05$ ); Serum IL-12, IL-21 levels of observation weeks treatment, group were significantly increased and higher than the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); after 8 weeks treatment, symptom scores of observation group were significantly decreased, at a low level, and was lower than the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Self-made Qiangshen Yugan decoction can inhibit HBV replication, reduce HBeAg expression, it also can improve clinical symptoms and signs, promote the recovery of liver function. Its mechanism may be able to increase CHB patients IL-12, IL-21 levels, immune function and it is worth further study.

**[Key words]** chronic hepatitis B; Self-made Qiangshen Yugan decoction; entecavir; interleukin-12; interleukin-21

数据显示全球有 20 多亿人口被乙型肝炎病毒 (HBV) 感染,约 3.5 亿人成为慢性 HBV 感染者 (CHB),每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝癌<sup>[1]</sup>。据有关权威数据估算,2006 年我国有慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万例<sup>[2]</sup>,是严重的公共卫生问题之一。因此采取积极有效的措施防治 CHB 患者具有重要的社会意义。

目前西医主要采用抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键。中医治疗采用辨证施治、整体治疗,中西医结合,优势互补、扬长避短,是目前我国治疗慢性乙型肝炎的重要措施<sup>[3]</sup>。笔者认为 CHB 慢性过程与“肾虚伏邪”理论相拟<sup>[4]</sup>,在肝肾同源理论指导下结合临床实践,自创强肾愈肝汤治疗 CHB 取得了较好的临床疗效。

## 1 材料与方

**1.1 一般资料** 80 例慢性乙型肝炎 (CHB) 患者来自 2011 年 4 月 - 2013 年 1 月贵州省毕节市中医院,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 40 例。对照组男 27 例,女 13 例,年龄 22 ~ 57 岁,平均 (34.8 ± 6.9) 岁,病程 1 ~ 15 年,平均 (7.5 ± 2.2) 年;丙氨酸转氨酶 (ALT) (167.4 ± 38.2) U · L<sup>-1</sup>;乙型肝炎病毒基因 (HBV-DNA) (5.72 ± 1.15) /copies · mL<sup>-1</sup>。观察组男 24 例,女 16 例,年龄 24 ~ 55 岁,平均 (35.1 ± 7.3) 岁,病程 1.5 ~ 13 年,平均 (7.2 ± 2.6) 年; ALT (170.3 ± 35.6) U · L<sup>-1</sup>; HBV-DNA (5.69 ± 1.13) /copies · mL<sup>-1</sup>。两组患者性别、年龄、病程、ALT 及 HBV-DNA 等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参照《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[1]</sup>: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) HBV-DNA 仍为阳性者,可诊断为慢性 HBV 感染。

**1.3 自拟纳入标准** ①符合 CHB 诊断标准;②年

龄 18 ~ 65 岁;③6 个月内未使用过核苷类似物、干扰素抗病毒治疗者;④血清 ALT 未超过正常上限 6 倍者;⑤受试者知情并同意加入研究。

**1.4 排除标准** ①丙型肝炎、丁型肝炎、艾滋病、失代偿性肝病;②合并有严重心脑血管、肺、肾、内分泌、造血系统原发病的患者,恶性肿瘤、精神疾病患者,合并肝硬化者;③近 6 个月接受抗病毒或免疫抑制治疗;④妊娠或哺乳期妇女。

**1.5 治疗方法** 两组均口服恩替卡韦 (中美上海施贵宝制药有限公司,批号 10725、11431),0.5 mg/次,1 次/d,饭后 2 h 服用。观察组在此治疗基础上加用自拟强肾愈肝汤,药物组成:菟丝子 12 g,淫羊藿 10 g,女贞子 15 g,墨旱莲 15 g,炙黄芪 30 g,柴胡 12 g,白芍 15 g,郁金 10 g,五味子 6 g,三七粉 6 g (冲服),鸡骨草 12 g,胡黄连 12 g,茵陈 20 g,甘草 10 g,随证加减:脾虚湿盛加白术 15 g,茯苓 20 g,党参 15 g;湿热蕴脾加苦参、猫爪草、重楼各 15 g。常规水煎,口服,2 次/d,两组疗程均为 24 周。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 血清 HBV-DNA 及乙型肝炎五项指标 (HBV-M) 测定** 采用实时荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA (试剂盒为广州中山大学达安基因有限公司产品,批号 007B3),以 < 10<sup>3</sup> copies · mL<sup>-1</sup> 为阴性;采用 ELISA 法测定 HBV-M,试剂盒由英科新创科技有限公提供,批号 10412。

**1.6.2 肝功能** 包括丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、谷氨酰转肽酶 (GGT) 及总胆红素 (TBil)。每 3 个月检测一次。

**1.6.3 血清白细胞介素-12、-21 (IL-12, IL-21) 水平** 采用酶联免疫吸附剂 (ELISA) 法,试剂盒由上海华联生物科技公司提供,批号 0368。治疗前后各检测 1 次。

**1.6.4 记录临床症状体征** 纳差,腹胀,乏力,黄疸,肝区痛,肝脾大等症状评分<sup>[5]</sup>:①纳差:1 分 食

欲减退,食量减少 < 1/3; 2 分 食欲不佳,食量减少 1/3 以上; 3 分 不欲进食,食量减少 1/2 以上。  
 ②腹胀: 1 分 食后脘闷腹胀, 0.5 h 内自行缓解; 2 分 食后脘闷腹胀, 2 h 内自行缓解; 3 分 整天脘闷腹胀。  
 ③肝脾大: 1 分 肋下 < 1 cm; 2 分 肋下 1 ~ 2 cm; 3 分 肋下 > 2 cm。  
 ④肝区痛: 1 分 隐痛, 不影响工作; 2 分 疼痛影响生活; 3 分 疼痛较重, 难以忍受。  
 ⑤乏力: 1 分 肢体倦怠, 可坚持体力工作; 2 分 四肢乏力, 勉强坚持工作; 3 分 全身无力, 终日不想活动。  
 ⑥黄疸: 1 分 色淡黄; 2 分 色黄; 3 分 色深黄。每 2 周进行 1 次评价。

**1.7 综合疗效评估**<sup>[6]</sup> 分为完全应答、部分应答和无应答。完全应答: HBV-DNA, HBeAg 均阴转, ALT 复常; 部分应答: 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。

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

**2 结果**

**2.1 两组综合疗效比较** 观察组应答率 85.0%, 对照组为 55.0%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组综合疗效比较 ( $n = 40$ )

组别	完全应答/例	部分应答/例	无应答/例	应答率/%
对照	10	12	18	55.0
观察	14	20	6	85.0 <sup>1)</sup>

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 同)。

表 3 两组治疗前后血清肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	时间	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	GGT/U·L <sup>-1</sup>	TBil/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	167.4 ± 38.2	154.7 ± 24.8	128.4 ± 41.5	44.9 ± 16.3
	治疗后	64.5 ± 12.7 <sup>1)</sup>	59.3 ± 10.3 <sup>1)</sup>	67.6 ± 22.7 <sup>1)</sup>	21.3 ± 8.8 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	170.3 ± 35.6	151.2 ± 26.5	130.3 ± 45.6	45.2 ± 16.9
	治疗后	51.9 ± 10.8 <sup>1,2)</sup>	50.6 ± 9.7 <sup>1,2)</sup>	54.6 ± 17.5 <sup>1,2)</sup>	15.2 ± 7.4 <sup>1,2)</sup>

注: 与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 4 两组治疗前后血清 IL-12, IL-21 及 HBV-DNA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	时间	IL-12/ng·mL <sup>-1</sup>	IL-21/ng·L <sup>-1</sup>	HBV-DNA/copies·mL <sup>-1</sup>
观察	治疗前	551.6 ± 152.5	61.37 ± 14.75	5.72 ± 1.15
	治疗后	796.4 ± 194.3 <sup>1)</sup>	102.52 ± 17.68 <sup>1)</sup>	4.18 ± 1.09 <sup>1)</sup>
对照	治疗前	544.8 ± 157.6	60.28 ± 13.86	5.69 ± 1.13
	治疗后	979.5 ± 212.7 <sup>1,2)</sup>	125.36 ± 16.59 <sup>1,3)</sup>	3.47 ± 0.95 <sup>1,2)</sup>

注: 与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与观察组疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.2 两组不同时点 HBV-DNA 阴转情况比较** 治疗后 12 周, 两组 HBV-DNA 阴转情况比较差异无统计学意义; 治疗后 24 周, 观察组 HBV-DNA 阴转 33 例, 阴转率 82.5%, 对照组阴转 21 例, 阴转率 52.5%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组 HBV-DNA 及 HBeAg 阴转情况比较 ( $n = 40$ )

组别	HBV-DNA		HBeAg	
	疗后 12 周	疗后 24 周	疗后 12 周	疗后 24 周
对照	7(17.5)	21(52.5)	1(2.5)	8(20.5)
观察	9(22.5)	33(82.5) <sup>1)</sup>	2(5.0)	17(42.5) <sup>1)</sup>

**2.3 两组不同时点 HBeAg 阴转情况比较** 治疗后 12 周, 两组 HBeAg 阴转情况比较差异无统计学意义; 治疗后 24 周, 观察组 HBeAg 阴转 17 例, 阴转率 42.5%, 对照组 8 例, 阴转率 20.5%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.4 两组治疗前后肝功能情况比较** 治疗后两组血清 AST, ALT, GGT 及 TBil 水平均明显下降, 观察组以上指标均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。观察组治疗后 ALT 复常 34 例, 复常率 85.0%, 对照组 ALT 复常 21 例, 复常率 52.5%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.5 两组治疗前后血清 IL-12, IL-21 水平比较** 治疗后两组 IL-12, IL-21 水平均明显上升, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 见表 4。治疗后两组血清 HBV-DNA 拷贝数均明显下降, 观察组 HBV-DNA 拷贝数低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.6 两组临床症状、体征评分比较** 从第 4 周开始,观察组症状、体征评分低于对照组 ( $P < 0.05$ );至第 8 周观察组临床、症状评分均明显下降,处于较低水平,明显低于同期对照组 ( $P < 0.01$ ),见图 1。

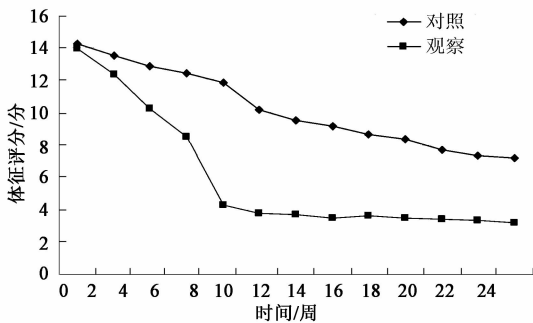


图 1 两组临床症状、体征评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

### 3 讨论

核苷类抗乙肝病毒药物为慢性乙型肝炎的治疗开辟了一个新的领域,但停药后易引起病情复发,长期治疗产生的耐药性仍然困扰临床,迄今为止仍然未能找到一个能完全治愈乙型肝炎的药物<sup>[7]</sup>。中西医结合治疗 CHB 是我国独特的治疗方法,最大的优势是中医的辨证结合西医的辨病,其优势获得中西医学者的广泛认可<sup>[8]</sup>。

CHB 根本原因是 HBV 感染,由于 HBV 的持续复制和机体免疫功能失调导致慢性化而成 CHB。中医湿热邪毒乘虚侵入机体,宿于肝,导致肝胆不疏是本病的始动因素,湿热最易耗伤脾胃,因此临床清热除湿、疏肝解郁,健脾益气是主要的治法。近年来学者在长期临床实践观察到 CHB 患者常有腰膝酸软等肾虚症状<sup>[9]</sup>,创立从肾论治慢性乙型肝炎的理论<sup>[10]</sup>,取得了较好临床疗效。

根据 CHB 病因、发病机制及临床特点,学者提出 CHB 符合“伏邪”致病学说的牛,其“发则有证可辨,伏则无机可循”与 CHB 特点极其相似,CHB 在感染后病毒潜伏于体内,大多伏而不发,因无症状而难辨,但当肝炎活动时,症状明显,这恰恰与传统“伏气”的认识相一致<sup>[11]</sup>。自拟强肾愈肝汤中以女贞子、墨旱莲补肝益肾,助养阴;菟丝子、淫羊藿补肾益精,助肾阳,四药相用阴阳双补,阴阳既得,则正气自旺。柴胡、白芍、五味子、郁金、甘草疏肝解郁,炙黄芪益脾气,鸡骨草、茵陈清热除湿,三七粉配郁金以活血化痰。全方共奏强肾益肝,祛邪外出之功。本组资料显示强肾愈肝汤联合恩替卡韦治疗后 HBV-DNA 阴转率达 82.5%,HBeAg 阴转率达 42.5%,ALT 复常率达 85.0%,均明显优于单用恩替卡韦,表明强肾愈肝汤能有效抑制 HBV 复制,降低 HBeAg

表达,促进肝功能的恢复。强肾愈肝汤能治疗 8 周后 CHB 患者临床症状平均控制在 4 分以下,表明本方迅速改善 CHB 患者的临床症状,从而有利患者生活质量提高,增强患者长疗程服药的信心。

IL-12 是树突状细胞释放的最有效的细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞活性刺激因子,在机体抗病毒和抗肿瘤等一系列免疫病理条件下均能发挥关键作用,研究表明在 CHB 患者中明显降低<sup>[12]</sup>。IL-21 主要由活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞 (NK) 细胞产生,参与机体的天然免疫和获得性免疫,IL-21 表达有利于机体促进免疫应答对 HBV 的清除。本组资料显示,强肾愈肝汤能升高 CHB 患者血清 IL-12 和 IL-21 水平,提示强肾愈肝汤有调节 CHB 患者免疫的功能,从而有利于 HBV 的清除。

### [参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)[J]. 肝脏, 2011, 16(1): 2.
- [2] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122: 3.
- [3] 谭勇, 杨静, 赵宁, 等. 利用文本挖掘技术探索中西药治疗慢性乙型肝炎的用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 232.
- [4] 胡振义, 熊楠华. 试论柳宝诒学术思想及治温经验 [J]. 江西中医药, 2004, 35(10): 15.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143.
- [6] 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324.
- [7] 张玥, 周植星, 江振洲, 等. 治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(2): 120.
- [8] 季盛, 卓蕴慧. 中西医治疗慢性乙型肝炎免疫耐受研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(3): 138.
- [9] 孙学华, 朱晓骏, 高月求, 等. 灵猫方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(6): 42.
- [10] 王灵台. 王灵台肝病论治经验集 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 76.
- [11] 聂红明, 董慧琳, 高月求, 等. 从“伏邪学说”论述慢性乙型肝炎从肾论治的理论渊源 [J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 541.
- [12] 彭皓均, 沈强, 刘亚敏, 等. 补肾清毒法对慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞表型和功能的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(6): 348.

[责任编辑 蔡仲德]