

解郁肝舒胶囊联合阿德福韦酯、联苯双酯 治疗慢性乙型肝炎 52 例

张玉山*

(河南省南阳市中心医院感染肝病科, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**探讨解郁肝舒胶囊联合阿德福韦酯、联苯双酯治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效及对CHB患者免疫调节功能的影响。**方法:**103例CHB患者(肝郁脾虚证)随机分成观察组52例和对照组51例。对照组口服阿德福韦酯片,10 mg/次,1次/d;联苯双酯片,25~50 mg/次,3次/d,口服,至肝功能正常后4周停药。观察组在此基础上加用解郁肝舒胶囊,3粒/次,3次/d。两组疗程均为24周。检测e抗原(HBeAg)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及HBV-DNA,观察肝郁脾虚证候积分,检测T细胞亚群和血清免疫球蛋白。**结果:**治疗后两组血清HBV-DNA水平及ALT均呈下降趋势,治疗后24周观察组HBV-DNA低于对照组($P < 0.01$);治疗后12,24周观察组ALT水平均低于对照组($P < 0.01$);治疗后12,24周观察组ALT复常例数均高于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组HBV-DNA转阴例数高于对照组($P < 0.05$);观察组CD3⁺,CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺均明显上升并高于对照组,CD8⁺明显下降并低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);观察组IgG,IgA及IgM水平均明显降低,且低于对照组($P < 0.01$);观察组治疗后胃胀、胁肋胀痛、腹胀、食少纳呆、便澹不爽、情绪抑郁、善太息及肝郁脾虚证总分均明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**解郁肝舒胶囊联合阿德福韦酯、联苯双酯能抗乙肝病毒、保护肝功能、减轻临床症状,其作用机制可能与调节细胞免疫与体液免疫功能有关。

[关键词] 慢性乙型肝炎;解郁肝舒胶囊;阿德福韦酯;联苯双酯;T细胞亚群;免疫球蛋白

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0315-04

[doi] 10.11653/syfy2013130315

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130424.1500.003.html>

[网络出版时间] 2013-04-24 15:00

Treatment of Fifty-two Patients with Chronic Hepatitis B by Jieyu Ganshu Capsules Plus Adefovir Dipivoxil Tablets

ZHANG Yu-shan*

(Infection Liver Disease Department, Central Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Jieyu Ganshu capsules (JGC) plus adefovir dipivoxil tablets and bifendate tablets for treating patients with chronic hepatitis B (CHB) and the effect on immunoregulatory function. **Method:** One hundred and three patients (liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome) were randomly divided into observation group ($n = 52$) and control group ($n = 51$). Control group was given adefovir dipivoxil tablets, 10 mg daily; bifendate tablets, 25-50 mg each time, tid, and withdrawal after 4 weeks for liver function was normal. JGC was added to observation group, 3 capsules each time, tid. All patients were received treatment for after 24 weeks accordingly. Hepatitis be antigen (HbeAg), alanine aminotransferase (ALT), hepatitis B virus-DNA (HBV-DNA), T cell subset and serum immunoglobulin were tested, and score of liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome was observed. **Result:** The level of HBV-DNA and ALT in both groups after the treatment were lower than those before, and the post-treatment HBV-DNA level of observation group was more lower compared with that in control group after 24 weeks ($P < 0.01$). The post-treatment level of ALT of observation group was lower than those in control group after 12, 24 weeks ($P < 0.01$). The post-treatment

[收稿日期] 20121231(689)

[通讯作者] *张玉山,副主任医师,从事感染性疾病的防治工作, Tel:13938966286, E-mail:174661797@qq.com

complex rule number of ALT of observation group were superior to those in control group after 12, 24 weeks ($P < 0.05$). The post-treatment HBV-DNA negative number in observation group was superior compared with that in control group ($P < 0.05$). $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in observation group were increased obviously and higher than those in control group, and $CD8^+$ was dramatic declined and lower than that in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The level of IgG, IgA and IgM in observation group were declined obviously and lower than those in control group ($P < 0.01$). Bloating, distending pain in hypochondrium, abdominal distension, poor appetite and indigestion, depressed mood, preference for sighing, syndrome score of liver-stagnation and spleen-deficiency in observation group after treatment were lower compared with those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** JGC plus adefovir dipivoxil tablets and bifendate tabletes can resist HBV, protect liver function, relieve the clinical symptoms, and the mechanism of action may be related with regulating cellular immunity and humoral immunity function.

[**Key words**] chronic hepatitis B; Jieyu Ganshu capsules; adefovir dipivoxil tablets; bifendate tabletes; T cell subset; immune globulin

慢性乙型肝炎 (CHB) 是我国最常见的慢性病之一, 抗病毒、护肝、免疫调节、抗纤维化是 CHB 治疗的几个重要环节, 其中最关键的治疗是抗病毒^[1]。但目前抗病毒药物都存在病毒耐药和变异、远期疗效欠佳的问题^[2]。研究证实乙肝病毒 (HBV) 感染导致肝脏受损并不是 HBV 在肝内复制的直接结果, 而是机体对 HBV 表达的产物的免疫应答所致^[3]。因此, 治疗乙型肝炎除了抗病毒外, 调节宿主的免疫力具有重要临床作用, 选择合适的抗病毒时机及调整机体免疫力双管齐下, 会起到比单用抗病毒药物更好的效果。在中国 80% 左右的患者选择了中药作为保肝护肝、增强机体免疫功能的首选药^[4-5]。解郁肝舒胶囊具有健脾柔肝益气之功, 具有保肝功能, 临床用于 CHB 肝郁脾虚证的治疗^[5]。笔者以解郁肝舒胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎收到了较好的效果。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 103 例 CHB 患者均来自于我院 2010 年 6 月至 2011 年 12 月门诊, 随机分为观察组 52 例和对照组 51 例。观察组男 29 例, 女 23 例, 年龄 (36.5 ± 7.8) 岁, 病程 (6.5 ± 4.2) 年; 对照组男 28 例, 女 23 例, 年龄 (37.2 ± 8.4) 岁, 病程 (6.3 ± 4.7) 年。两组患者性别、年龄、病程一般资料无统计学差异, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[1] 制定, 入选患者 HBV-DNA 载量为 1×10^4 copies \cdot mL⁻¹ 以上, HBV-DNA 阳性 ≥ 6 个月。

1.2.2 肝郁脾虚证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 制定。脾虚肝郁的主症: ①胃

胀或胁肋胀痛; ②腹胀; ③食少纳呆; ④便澹不爽。次症: ①情绪抑郁或急躁易怒; ②善太息; ③肠鸣矢气; ④腹痛即泻, 泻后痛减; ⑤舌苔白或腻, 脉弦或细。主证 3 项加次证 2 项结合舌脉即可确诊。

1.3 入选标准 ①符合慢性乙型肝炎的西医诊断标准; ②符合肝郁脾虚证诊断标准; ③年龄 18 ~ 65 岁; ④取得知情同意。

1.4 排除标准 ①血清学检测证实有肝炎病毒重叠感染; ②合并有严重心脑血管疾病, 肾脏病变, 肺疾病, 糖尿病, 造血系统等严重原发性疾病, 或影响其生存的严重疾病, 如肿瘤、艾滋病及精神病患者; ③妊娠或哺乳期妇女; ④近 6 个月接受抗病毒或免疫抑制治疗。

1.5 治疗方法 对照组服用阿德福韦酯片 (葛兰素史克有限公司, 批号 05447B), 10 mg/次, 1 次/d; 联苯双酯片 (哈药集团三精制药四厂有限公司, 批号 10245), 25 ~ 50 mg/次, 3 次/d, 口服, 至肝功能正常后 4 周停药。观察组在上述用药基础上加用解郁肝舒胶囊 (三普药业股份有限公司, 批号 501142), 3 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 24 周。

1.6 观察指标

1.6.1 HBV-DNA 定量 采用实时荧光定量 PCR 法检测, 试剂盒由广州中山大学达安基因有限公司提供。于治疗前、治疗后 12 周及 24 周检测。

1.6.2 e 抗原 (HBeAg) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 于治疗前、治疗后 12 周及 24 周检测。

1.6.3 T 细胞亚群和血清免疫球蛋白检测 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 采用流式细胞仪测定, 血清免疫球蛋白 IgG, IgA 及 IgM 采用速率散射比浊法测定。治疗前后进行检测。

1.6.4 中医证候积分 根据患者轻重程度进行计分,主证无计 0 分,轻度计 2 分,中度计 4 分,重计 6 分,次证则相应计为 0,2,3 分。治疗前后进行评价。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用线性回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点 HBV-DNA,ALT 水平比较 治疗后两组血清 HBV-DNA 及 ALT 均呈下降趋势,治疗 24 周观察组 HBV-DNA 低于对照组 ($P < 0.01$);12,24 周观察组 ALT 均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 HBV-DNA,ALT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HBV-DNA / \log_{10} copies·mL ⁻¹	ALT /U·L ⁻¹
观察	治疗前	52	6.74 ± 1.50	175.4 ± 47.5
	12 周		5.15 ± 1.31	95.7 ± 22.6 ¹⁾
	24 周		3.26 ± 1.07 ¹⁾	61.2 ± 14.8 ¹⁾
对照	治疗前	51	6.72 ± 1.49	177.3 ± 49.2
	12 周		5.46 ± 1.37	107.6 ± 23.5
	24 周		3.94 ± 1.13	74.4 ± 16.1

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

表 3 两组治疗前后 T 细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察	治疗前	52	56.27 ± 6.82	31.74 ± 4.76	29.44 ± 4.25	1.08 ± 0.45
	治疗后		73.42 ± 6.77 ¹⁾	42.05 ± 5.12 ²⁾	22.02 ± 3.42 ²⁾	1.69 ± 0.67 ¹⁾
对照	治疗前	51	57.05 ± 6.75	31.62 ± 4.68	29.37 ± 4.19	1.07 ± 0.46
	治疗后		68.37 ± 6.91	37.72 ± 4.75	24.65 ± 3.76	1.37 ± 0.65

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组免疫球蛋白测定比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IgG	IgA	IgM
观察	治疗前	52	17.42 ± 3.64	4.21 ± 1.24	2.35 ± 0.95
	治疗后		9.85 ± 2.95 ¹⁾	1.18 ± 0.77 ¹⁾	1.47 ± 0.54 ¹⁾
对照	治疗前	51	17.63 ± 3.67	4.24 ± 1.26	2.38 ± 0.99
	治疗后		14.14 ± 2.77	2.21 ± 0.94	1.88 ± 0.57

g·L⁻¹

3 讨论

CHB 多缠绵难愈,易于反复,中医学根据其临床表现多归“黄疸”、“胁痛”、“虚劳”、“鼓胀”、“疫毒”等病症^[7]。CHB 的发生与外感湿热之邪及饮食、情志、劳倦等所伤正气不足密切相关。

2.2 两组治疗后 HBV-DNA,HBeAg 阴转及 ALT 复常例数比较 治疗后 12,24 周观察组 ALT 复常例数均高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后 24 周观察组 HBV-DNA 转阴例数明显高于对照组 ($P < 0.05$);HbeAg 转阴情况无显著性差异,见表 2。

表 2 两组治疗后 HBV-DNA,HBeAg 阴转及 ALT 复常例数比较

组别	例数	时间 /周	ALT 复常/例	HbeAg 转阴/例	HBV-DNA 转阴/例
观察	52	12	35 ¹⁾	4	12
		24	47 ¹⁾	9	37 ¹⁾
对照	51	12	24	4	8
		24	36	8	25

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 T 细胞亚群比较 与对照组比较,治疗后观察组 CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺ 均明显上升,CD8⁺ 明显下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗前后免疫球蛋白水平比较 治疗后观察组 IgG,IgA,IgM 水平均明显降低,且明显低于对照组 ($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组治疗前后肝郁脾虚证积分比较 观察组治疗后胃胀、胁肋胀痛、腹胀、食少纳呆、便澹不爽、情绪抑郁、善太息及肝郁脾虚证总分均明显低于对照组 ($P < 0.01$),见表 5。

CHB 属免疫介导的疾病,这就是核苷(酸)类似物治疗即使发生 HBeAg 血清学转换,停药后仍易复发的原因。机体对病毒的免疫应答有赖于一系列免疫活性细胞的相互作用,包括树突状细胞、T 淋巴细胞及非特异性免疫反应细胞如自然杀伤细胞、单核

表 5 两组治疗前后肝郁脾虚证积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

分

项目	观察组 (n = 52)		对照组 (n = 51)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胃胀	2.13 ± 0.45	0.63 ± 0.27 ¹⁾	2.15 ± 0.44	0.84 ± 0.25
胁肋胀痛	1.92 ± 0.41	0.60 ± 0.22 ¹⁾	1.90 ± 0.42	0.87 ± 0.23
腹胀	1.85 ± 0.34	0.47 ± 0.20 ¹⁾	1.82 ± 0.36	0.85 ± 0.21
食少纳呆	2.45 ± 0.35	0.56 ± 0.17 ¹⁾	2.47 ± 0.37	1.25 ± 0.35
便澹不爽	1.82 ± 0.36	0.68 ± 0.30 ¹⁾	1.88 ± 0.40	0.92 ± 0.33
情绪抑郁	2.44 ± 0.41	0.72 ± 0.37 ¹⁾	2.42 ± 0.45	1.25 ± 0.34
善太息	2.05 ± 0.46	0.71 ± 0.32 ¹⁾	2.03 ± 0.44	0.98 ± 0.33
肠鸣矢气	1.45 ± 0.25	0.43 ± 0.14	1.46 ± 0.23	0.55 ± 0.15
腹痛即泻, 泻后痛减	1.35 ± 0.22	0.42 ± 0.12	1.37 ± 0.21	0.53 ± 0.14
肝郁脾虚证总分	19.52 ± 3.75	4.57 ± 1.82 ¹⁾	19.77 ± 4.14	10.15 ± 2.27

巨噬细胞等。肝细胞的损害是机体对 HBV 表达的产物免疫反应所致,因此免疫调节治疗应作为治疗原则之一^[8]。

中医药治疗 CHB 主要有二种模式,一是以中医理论为先导,强调辨证施治为主;二是以现代医学理论为基础,中西医结合治疗为主,此种治疗多在调整免疫状态、抗病毒治疗的同时辅以辨证施治,即所谓的辨证与辨病相结合治疗,二者均能取得比较好的疗效。中药治疗 CHB 主要是通过抗病毒和免疫调节来实现,许多免疫调节中药都具有多重功效,使机体免疫能力在正常情况下发挥最大作用,使清除病毒成为可能^[9]。近来的研究表明合理中西医结合治疗方案,优势互补、扬长避短,能通过多途径、多环节、多靶点治疗慢性乙型肝炎,取得明显的临床治疗优势^[7,10]。

解郁肝舒胶囊由藏药“八味獐牙菜散”和“逍遥散”加减而成,方中以川西獐牙菜(藏茵陈)配柴胡利胆退黄、健脾柔肝;兔耳草清热解毒;逍遥散舒肝解郁;甘青青兰和胃疏肝;黄芪、党参、茯苓、甘草健脾益气以扶正祛邪;五味子、麦冬养阴柔肝。全方共奏健脾柔肝、益气解毒之功效。药理研究显示本品对肝损伤有明显的保护作用^[5]。

本组研究采用解郁肝舒胶囊与阿德福韦酯、联苯双酯治疗 24 周后,CHB 患者血清 HBV-DNA 水平及 HBV-DNA 阴转率均高于单纯西药组,提示解郁肝舒胶囊具有抗 HBV 病毒的作用;解郁肝舒胶囊使 CHB 患者血清 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 明显上升,下调 CD8⁺, IgG, IgA, IgM 水平,说明本品具有明显的调节细胞免疫功能及体液免疫功能的作用,这可能是其抗 HBV 病毒的作用机制;解郁肝舒胶囊能明显降低 ALT 水平,治疗 12 周和 24 周,ALT 复常

率均明显高于对照组,说明解郁肝舒胶囊具有明显的保肝作用,这与药理学研究结论一致,由于本组资料是联合联苯双酯,这就提示解郁肝舒胶囊保肝作用机制可能不同于联苯双酯,或与联苯双酯具有协同作用;解郁肝舒胶囊还能明显改善 CHB 肝郁脾虚证症状,降低证候积分,从而有助于改善患者症状,提高患者的生存质量。

[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] 何泽民, 何勇强, 杨迎宾, 等. 扶正解毒活血胶囊序贯治疗慢性乙型肝炎患者 46 例临床观察[J]. 中医杂志, 2011, 53(23): 2017.
 [3] Chisari F V, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis[J]. Ann Rev Immunol, 1995, 13: 29.
 [4] 姚琰, 赵红兵. 肝络欣丸对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(6): 366.
 [5] 张立娟, 畅亦杰. 大黄虫丸联合阿德福韦酯抗慢性乙型肝炎肝纤维化的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(): 862.
 [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 148.
 [7] 谭勇, 杨静, 赵宁, 等. 利用文本挖掘技术探索中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.
 [8] 刘红虹, 王福生. 慢性乙型肝炎的中医免疫调节药物治疗进展[J]. 中医杂志, 2011, 52(S1): 195.
 [9] 徐春军. 慢性乙型肝炎抗病毒的中医辨治思路[J]. 中医药管理杂志, 2007, 15(11): 865.
 [10] 阎纳新, 陈娟. 拉米呋啶配合中药治疗慢性乙型肝炎 35 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 227.

[责任编辑 何伟]