

· 临床 ·

## 补肾清透方对 e-抗原阳性乙肝病毒携带者的抗病毒疗效

陈英杰, 李慧贞, 童光东, 贺劲松, 邢宇锋, 高辉, 周小舟, 邱梅, 郑颖俊, 徐文军,  
徐韶敏, 陈亮, 唐海鸿, 张来, 占伯林, 马文峰, 孙新锋, 李群, 张晓晖, 周大桥\*  
(广州中医药大学深圳附属医院肝病科, 广州 深圳 518033)

**[摘要]** 目的:评价补肾清透方对 e-抗原阳性乙肝病毒携带者的抗病毒疗效及安全性。方法:采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究方法。300 例 e-抗原阳性乙肝病毒携带者随机双盲分入 2 个试验组,其中治疗组 200 例,对照 100 例。52 周的治疗期间,治疗组给予补肾清透方治疗,对照组给予安慰剂治疗,以上药物均为颗粒冲剂,用法均为每日 1 剂,分两次开水冲服。治疗过程中检测血清乙型肝炎病毒(HBV) DNA 定量及乙肝二对半定量并观察不良反应的发生。结果:治疗 52 周时治疗组血清 HBV DNA 水平明显下降,与 0 周及安慰剂对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );其中治疗组下降  $> 1 \lg$  及  $> 2 \lg$  的比例为 41.36%, 19.37%, 多于对照组的 15.96%, 4.26%。治疗过程中,治疗组的 HBeAg 均值、HBsAg 均值均呈持续下降趋势。52 周时,治疗组的 HBeAg 均值下降显著优于安慰剂对照组,而 HBeAg 均值下降未能优于安慰剂对照组( $P > 0.05$ );其中 HBsAg 下降  $> 0.5 \lg$  比例治疗组、对照组分别为 27.23%, 8.51%, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。52 周时,两组的血清 HBV DNA 水平下降  $> 3 \lg$  及阴转比例, HBeAg 阴转率以及 HBeAg 血清转换比例, HBsAg 下降  $> 1 \lg$ ,  $> 2 \lg$  及阴转比例相似,差异均无统计学意义。研究过程中,各组均未发生任何严重不良事件。结论:补肾清透方有一定的抑制 HBV 的作用,作用呈时间依赖趋势。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒携带者; e-抗原阳性; 补肾清透; 随机对照

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0283-06

**[doi]** 10.11653/zgsyfxz2013070283

## Antiviral Therapeutic Effects of Bushen Qingtou Prescription to Hepatitis B Virus Carriers with Positive e Antigen

CHEN Ying-jie, LI Hui-zhen, TONG Guang-dong, HE Jing-song, XING Yu-feng, GAO Hui,  
ZHOU Xiao-zhou, QIU Mei, ZHEN Ying-jun, XU Wen-jun, XU Shao-min, CHEN Liang, TANG Hai-hong,  
ZHANG Lai, ZHAN Bo-lin, MA Wen-feng, SUN Xin-feng, LI Qun, ZHANG Xiao-hui, ZHOU Da-qiao\*  
(Department of Hepatology, Shenzhen Hospital Affiliated to Guangzhou University  
of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the antiviral therapeutic effects and safety of Bushen Qingtou prescription to hepatitis B virus (HBV) carriers with positive e antigen. **Method:** With the multi-center, randomized, double-blinded and placebo-controlled methods, 300 cases of HBV carriers with positive e antigen were double-blinded randomized into 2 groups, with 200 cases in treated group and 100 cases in controlled group. During the 52-week treatments, Bushen Qingtou prescription was applied in treated group and Bushen Qingtou placebo prescription was adopted in controlled group. All the drugs above were granular formulation, one dose twice per day taken with water. During the treatments, the DNA quantitative of serum HBV and the two pairs of semi-

**[收稿日期]** 20121015(021)

**[基金项目]** 国家科技部“十一五”重大专项课题(2008ZX10005-008)

**[第一作者]** 陈英杰,主治医师,博士,从事慢性肝病的中医、中西医结合防治研究, Tel:0755-88359666-2167, E-mail: cyjqzd@126.com

**[通讯作者]** \*周大桥,主任医师,教授,博士生导师,从事慢性肝病的中医、中西医结合防治研究, E-mail: zdqdoctor@sina.com

hepatitis B quantitative were tested and the occurrence of adverse effects was observed. **Result:** At the 52nd week, the DNA levels of serum HBV in treated group were remarkably decreased, with significant difference compared with that at the 0 week respectively. The ratio of decreasing over 1 lg and over 2 lg was 41.36% and 19.37% in treated group, which were more compared with that of 15.96% and 4.26% in Controlled Group. During the treatments, the average values of HBeAg in treated group were continuously decreasing. At the 52nd week, the average values of HBeAg in treated group were obviously decreased compared with that in the placebo Controlled Group, with significant difference, while the average values of HBsAg in treated group were not better. The ratio of HBsAg decreasing over 0.5 lg was 27.23% in treated group, which was superior to that of 8.51% in Controlled Group, with significant difference. At the 52nd week, in two groups, the decreasing of DNA level of serum HBV over 3 lg and negative-transmission ratio, the HBeAg negative-transmission ratio, the HBeAg seroconversion ratio and the HBsAg decreasing over 1 lg and over 2 lg and negative-transmission ratio were almost the same without significant difference. There was no case of serious adverse effects during the treatments. **Conclusion:** Bushen Qingtong prescription has the function of HBV inhibition, which have the tendency of time-dependence.

[ **Key words** ] Hepatitis B virus carriers; positive e antigen; Bushen Qingtong prescription; randomized controlled trial

随着乙肝疫苗的普遍接种以及抗乙型肝炎病毒 (HBV) 药物的问世,我国 HBV 感染及与其相关的疾病得到了有效控制。但对于具有高度传染性及其高疾病进展风险的 e-抗原阳性 HBV 携带者,现代医学因无效果良好的药物而不主张治疗,而近年来中医药治疗显示一定的疗效。本研究采用补肾清透方中药颗粒冲剂对 e-抗原阳性 HBV 携带的临床结局高风险患者进行干预,观察其抗乙肝病毒疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2009 年 5 月—2009 年 12 月,由分布于全国东南西北中各地域的 19 家研究中心收集的 e-抗原阳性 HBV 携带者共 300 例,分为治疗组和对照组。研究者通过广州中医药大学 DME 中心的交互性语音应答系统 (IVRS) 自动进行随机化产生用药编号。入组时两组别受试者的年龄、性别、血清 HBV DNA 水平、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 水平、乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 水平等基线特征相比较,差异均无统计学意义,具有可比性。诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病分会 2005 年联合制订的《中国慢性乙型肝炎防治指南》中的慢性 HBV 携带者诊断标准<sup>[1]</sup>。本研究获得伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** ①年龄  $\geq 30$  岁,  $\leq 65$  岁;②e-Ag 阳性慢性 HBV 携带者;③HBV DNA  $> 1 \times 10^5$  copies/mL;④丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平:男  $30 \sim 40$  U·L<sup>-1</sup>,女  $19 \sim 40$  U·L<sup>-1</sup><sup>[2]</sup>;⑤肝穿刺活检术提示肝组织炎症不明显 ( $< G2S2$ );⑥符合肾虚证候或体质。

**1.1.2 排除标准** ①入选前 6 个月内使用过抗 HBV 活性药物,接受过抗肿瘤治疗或免疫调节治疗;②入选前 30 d 内参加其他药物试验;③合并感染甲、丙、丁、戊型肝炎或艾滋病病毒 (HIV);④合并代谢性或自身免疫性肝病;⑤肝细胞癌、肝硬化或血清甲胎蛋白升高;⑥入选前 1 年内出现血清 ALT 或天冬氨酸转氨酶 (AST) 不正常;⑦有滥用酒精或非法药品史;⑧有合并其他严重疾病证据;⑨怀孕或哺乳期妇女。

**1.2 试验设计** 试验采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究方法,300 例按随机化原则分入 2 个试验组,其中补肾清透治疗组 200 例,安慰剂对照组 100 例,治疗 52 周,治疗结束后揭盲。

**1.3 治疗方法及研究药物** 治疗组:给予补肾清透方治疗 (印度叶下珠 30 g,菟丝子 10 g,淫羊藿 30 g,女贞子 15 g,旱莲草 15 g,柴胡 10 g,白芍 10 g、枳实 10 g,桃仁 10 g,甘草 5 g,虎杖 15 g)。

对照组:给予补肾清透安慰剂治疗,安慰剂由藿香、糊精、淀粉、苦味剂、色素等组成,与治疗组用药外观及质量相同、口感相似。

以上药物均由深圳三九医药有限公司 (GMP 认证) 按中药颗粒冲剂国家中医药标准,一次研制成功。用法均为每日 1 剂,分 2 次开水冲服,共 52 周。

## 1.4 观察指标及方法

**1.4.1 血清 HBV DNA 定量** 使用 Roche-Cobas Ampliprep 48 系统 (最低检测值为  $12$  U·mL<sup>-1</sup>,约 60 copies/mL),在 0,24,52 周检测。

**1.4.2 血清乙肝二对半定量** 采用雅培公司

ARCHITECT i2000sr 系统化学发光免疫法,在 0,12,24,36,52 周检测。

**1.4.3 安全性指标** 血常规、尿常规、大便常规、肾功能,在 0,52 周检测;随时观察不良反应的发生。

**1.4.4 标本管理** 全部血清标本采集后保存于  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,定期专人低温条件下送广州金域医学检测中心有限公司检测。

**1.5 统计学处理** 数据采用双人 2 次录入,通过网络电子数据传输入广州中医药大学 DME 中心的数据库。采用非劣性检验,当非劣性检验成立时,再进行优效性检验。按 ITT 原则统计分析,应用 SAS 9.0 软件进行数据处理。连续性变量的统计采用  $\bar{x} \pm s$  和中位数,组间比较采用基于线性回归模型的  $t$  检验,两分类变量的统计采用频变和百分比;按照基线时 HBeAg 的不同,使用 CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 加权法对两组的应答率的差别做分层分析;合并后差值的可信区间用二项分布的正态近似法计算。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 试验完成情况** 治疗组:12 周时脱落 6 例、24 周时 7 例、36 周时 9 例,完成 52 周治疗共 191 例。对照组:12 周时脱落 1 例、24 周时 1 例、36 周时 6 例,完成 52 周治疗共 94 例。最终进入疗效统计数为治疗组 191 例,对照组 94 例。

### 2.2 血清 HBV DNA 的变化

**2.2.1 血清 HBV DNA 下降 lg 值** OW 时(基线)治疗组及对照组 HBV DNA 取 lg 后均值分别为:8.262 lg,8.113 lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,两组比较无统计学差

异。治疗 24 周时治疗组及对照组 HBV DNA 分别较基线平均下降:0.225 lg,0.026 lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,两组比较无统计学差异。52 周时治疗组及对照组 HBV DNA 分别较基线平均下降:0.801 lg,0.094 lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,其中治疗组与 OW 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.0001$ ),对照组与 OW 比较无统计学差异,组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结果提示,补肾清透治疗组降低 HBV DNA 效果明显优于安慰剂对照组。见表 1。

**2.2.2 血清 HBV DNA 下降  $>1$  lg,  $>2$  lg,  $>3$  lg 及阴转比例** 治疗 24 周时,HBV DNA 较基线下降  $>1$  lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  比例分别为治疗组 18.65% (36/193)、对照组 8.08% (8/99),两组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );下降  $>2$  lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  比例分别为:治疗组 6.74% (13/193)、对照组 2.02% (2/99),组间比较,差异无统计学意义。治疗 52 周时,HBV DNA 较基线下降  $>1$  lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  比例分别为:治疗组 41.36% (79/191)、对照组 15.96% (15/94),组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.0001$ );下降  $>2$  lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  比例分别为:治疗组 19.37% (37/191)、对照组 4.26% (4/94),组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。治疗 24 周及 52 周时 HBV DNA 较基线下降  $>3$  lg  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  及阴转比例,两组间比较差异均无统计学意义。结果提示:补肾清透方有一定的降低血清 HBV DNA 的作用,治疗 24 周时即开始起效,随着治疗时间的延长,HBV DNA 下降幅度愈发明显,但 52 周时间内难以达到 HBV DNA 阴转。见表 2。

表 1 治疗 0,24,52 周时 HBV DNA 对数值 ( $\bar{x} \pm s$ )

$\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	0 周		24 周		52 周	
	<i>n</i>	HBV DNA	<i>n</i>	HBV DNA	<i>n</i>	HBV DNA
治疗	200	8.262 ± 1.018	193	8.037 ± 1.418	191	7.462 ± 1.712 <sup>1,2)</sup>
对照	100	8.113 ± 0.947	99	8.087 ± 1.263	94	8.019 ± 1.465 <sup>2)</sup>

注:与 0 周比较<sup>1)</sup>  $P < 0.0001$ ;组间比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 治疗 24,52 周时 HBV DNA 较基线下降比例情况

例(%)

组别	时间点/周	<i>n</i>	下降 $>1$ lg	下降 $>2$ lg	下降 $>3$ lg	阴转
治疗	24	193	36(18.65) <sup>1)</sup>	13(6.74)	5(2.59)	1(0.52)
	52	191	79(41.36) <sup>2)</sup>	37(19.37) <sup>3)</sup>	19(9.95)	3(1.57)
对照	24	99	8(8.08)	2(2.02)	2(2.02)	0(0.00)
	52	94	15(15.96)	4(4.26)	3(3.19)	1(0.52)

注:组间比较<sup>1)</sup>  $P < 0.005$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.0001$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.001$ 。

### 2.3 对血清物 HBeAg 的影响

**2.3.1 血清 HBeAg 均值变化** 治疗组 HBeAg 均

值随着治疗时间的延长逐步下降,从 0 周的 1 172.43 S/Co 到 24 周的 1 084.84 S/Co,再到 52 周

的 882.51 S/Co, 明显优于安慰剂对照组 ( $P < 0.05$ ); 而对照组治疗前后无明显变化。结果提示:

补肾清透方有一定的降低血清 HBeAg 作用, 时间越长作用越明显。见表 3。

表 3 治疗 0, 24, 52 周时 HBeAg 均值 ( $\bar{x} \pm s$ )

U·mL<sup>-1</sup>

组别	0 周		24 周		52 周	
	n	HBeAg(S/Co)	n	HBeAg(S/Co)	n	HBeAg(S/Co)
治疗	200	1 172.43 ± 342.046	193	1 084.84 ± 398.856 <sup>1)</sup>	191	882.51 ± 428.427 <sup>2,3)</sup>
对照	100	1 093.46 ± 420.654	99	1 072.23 ± 472.976	94	1 074.32 ± 485.749

注: 与 0 周比较<sup>1)</sup>  $P = 0.019 8$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.001$ ; 组间比较<sup>3)</sup>  $P = 0.005 4$ 。

**2.3.2 血清 HBeAg 阴转情况** 24 周时, 血清 HBeAg 阴转率治疗组与对照组分别为 1.55% (3/193), 2.02% (2/99); 52 周时分别为 3.66% (7/191), 4.26% (4/94), 而治疗组中 7 例 HBeAg 阴转均实现血清学转换, 而对照组则有 3 例; 两组比较, 差异均无统计学意义。结果提示: 52 周内, 补肾清透方未能实现有效的 HBeAg 阴转及 HBeAg 血清转换。见表 4。

表 4 治疗 24, 52 周时 HBeAg 阴转情况

组别	0 周		24 周		52 周	
	n	n	阴转数/率	n	阴转数/血清 转换数/率	
治疗	200	193	3(1.55)	191	7(3.66)/7(3.66)	
对照	100	99	2(2.02)	94	4(4.26)/3(3.19)	

## 2.4 对血清 HBsAg 的影响

**2.4.1 血清 HBsAg 下降 lg 值** 0 周时两组将 HBsAg 取 lg 后均值比较无统计学差异。治疗组血清 HBsAg 均值持续下降, 而对照组变化趋势不明显。24 周和 52 周时, 治疗组血清 HBsAg 均值分别较基线平均下降 0.164 lg U·mL<sup>-1</sup> 和 0.428 lg U·

mL<sup>-1</sup>, 与 0 周比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 亦优于对照组的 0.056 lg U·mL<sup>-1</sup> 和 0.140 lg U·mL<sup>-1</sup> ( $P < 0.05$ ); 但 24 周和 52 周时两组间比较, HBsAg 均值的下降差异无统计学意义。结果提示: 补肾清透方可降低血清 HBsAg 水平, 其作用有随治疗时间延长而增加的趋势, 但 52 周内未能体现对安慰剂的明显优势。见表 5。

**2.4.2 血清 HBsAg 下降 >0.5 lg, >1 lg, >2 lg 及阴转比例** 治疗 24 周时, HBsAg 较基线下降 >0.5 lg U·mL<sup>-1</sup> 比例治疗组、对照组分别为 9.84%、6.06%, 差异无统计学意义; 而下降 >1 lg U·mL<sup>-1</sup>、>2 lg U·mL<sup>-1</sup> 及阴转比例, 组间比较差异均无统计学意义。治疗 52 周时, HBsAg 较基线下降 >0.5 lg U·mL<sup>-1</sup> 比例治疗组、对照组分别为 27.23%、8.51%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); HBsAg 较基线下降 >1 lg U·mL<sup>-1</sup>、>2 lg U·mL<sup>-1</sup> 及阴转比例, 组间比较差异均无统计学意义。结果提示: 补肾清透方可降低血清 HBsAg 水平, 52 周内其强度 <1 lg U·mL<sup>-1</sup>, 难以达到阴转。见表 6。

表 5 治疗 0, 24, 52 周时 HBsAg lg 值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 周		24 周		52 周	
	n	HBsAg/U·mL <sup>-1</sup>	n	HBsAg/U·mL <sup>-1</sup>	n	HBsAg/U·mL <sup>-1</sup>
治疗	200	4.691 ± 0.563	193	4.527 ± 0.782 <sup>1)</sup>	191	4.262 ± 0.871 <sup>2)</sup>
对照	100	4.554 ± 0.484	99	4.498 ± 0.576 <sup>3)</sup>	94	4.414 ± 0.686 <sup>3)</sup>

注: 与 0 周比较, <sup>1)</sup>  $P = 0.017 3$ , <sup>2)</sup>  $P = 0.000 1$ , 均有<sup>3)</sup>  $P > 0.05$ 。

表 6 治疗 24, 52 周时 HBsAg 较基线下降比例情况

例 (%)

组别	时间点/周	n	下降 >0.5 lg	下降 >1 lg	下降 >2 lg	阴转
治疗	24	193	19(9.84)	10(5.18)	1(0.52)	0(0.00)
	52	191	52(27.23) <sup>1)</sup>	20(10.47)	4(2.09)	1(0.57)
对照	24	99	6(6.06)	1(1.01)	0(0.00)	0(0.00)
	52	94	8(8.51)	4(4.26)	1(1.06)	0(0.00)

注: 组间比较<sup>1)</sup>  $P = 0.000 269$ 。

**2.5 不良反应** 治疗 52 周后两组的血常规、尿常规、大便常规、肾功能与 0 周时比较无明显变化, 研究过程中未见任何严重不良反应事件发生。结果表

明补肾清透方具有良好的安全性。

## 3 讨论

慢性乙型肝炎的自然史可简单分为 5 个阶段:

免疫耐受期、免疫活动期、非活动的 HBV 携带、HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎及 HBsAg 阴性期<sup>[4]</sup>。以 HBV 高水平复制、ALT 正常或轻度升高为特点的 HBV 免疫耐受期(e-Ag 阳性 HBV 携带状态)进展为肝硬化和肝癌的风险较大<sup>[2,5-12]</sup>。因此,若能将 e-Ag 阳性 HBV 携带状态转入非活动的 HBV 携带状态,对降低 HBV 的感染率、控制 HBV 相关肝硬化与肝癌的发生率有重大意义。然而目前抗 HBV 疗效肯定的两类药物——核苷(酸)类似物与干扰素,均需要较高的治疗前 ALT 水平(>2ULN),所以对 e-Ag 阳性 HBV 携带状态并不适用。因此,2012 年亚太肝病学会、2009 年美国肝病学会、2009 年欧洲肝病学会以及 2010 年我国中华医学会肝病学会与中华医学会感染病分会等权威学术团体制订的乙肝诊疗指南<sup>[4,13]</sup>对于 e-Ag 阳性的慢性 HBV 携带者,均只建议进行定期随访观察,而暂不治疗。中医中药有着与现代医学不同的疾病认识观,近年来一直在不断探索慢性 HBV 携带者的诊疗方法。目前中医界对慢性 HBV 携带的病因认识基本集中在疫毒入侵与正气亏虚两方面,基本病机多为“正邪交争”或“正虚邪恋”。机体免疫功能低下实属正气不足,而人体正气中的元气和卫气均源于肾,故肾虚是慢性乙型肝炎致病的根本基础<sup>[14-15]</sup>。近年来大量有关补肾法治疗慢性 HBV 携带者取得一定的疗效<sup>[16-19]</sup>的研究报道佐证了这一认识。而邪气更多指向肝郁、湿热、血瘀方面<sup>[20]</sup>。可以说,肾气亏虚是 HBV 携带的内在基础,湿热毒邪是 HBV 感染的始动因素,肝络瘀阻是病变发展的重要中间病理环节,正虚邪实相互影响,相互促进,导致疾病缠绵难愈。根据晚清温病大家柳宝诒“伏气温病”理论,以及相关文献总结和我科多年临床经验,我们认为慢性 HBV 携带其基本病机为肾虚、湿热毒邪内伏肝血<sup>[21]</sup>。不少学者与我们的观点相似<sup>[22-23]</sup>。

由我院牵头对覆盖全国东南西北中各地域的 e-抗原阳性 HBV 携带者进行中医证候与体质调查的结果显示,2 837 例证候调查者中以肾虚证候最常见(占 31.90%),而肝气郁结、肝胆湿热、湿热中阻证候亦较常见;而在 2021 例体质调查者中以平和质(占 48.9%)、肾虚质(占 7.1%)、气虚质(占 4.0%)、阳虚质(占 3.7%)最多见,而气郁质、湿热质亦较多见。这和我们慢性 HBV 携带者的发病主要归于肾气亏虚、正气不足是相符合的,兼证以肝胆湿热、湿热中阻及肝气郁结为主,这与慢性 HBV 湿热毒邪侵入肝经的病机也是一致的;体质调查的

结果亦支持 HBV 携带者的体质和证候可能与肾虚本质存在一定关系的推测。因此,针对“肾虚,湿热毒邪内伏肝血”的基本病机,我们采用以“补肾、清热透解、利湿活血”为治法的补肾清透方,治疗符合肾虚体质或证候的 e-抗原阳性 HBV 携带的临床不良结局高风险患者。

菟丝子、淫羊藿、女贞子、旱莲草为补肾方阵,针对 HBV 携带状态的肾虚本质,肾阴肾阳并补,鼓邪外出;印度叶下珠清热解毒利湿;柴胡、白芍、枳实、甘草组成四逆散疏肝养肝、透发伏邪,以其为基本方可治疗多种肝胆病证<sup>[24]</sup>;虎杖清热利湿活血;桃仁活血,引药入肝经。全方组成切中慢性 HBV 携带的核心病机,融补、清、活为一体,虚实并治,共奏补肾、清热透解、利湿活血之功。中药药理试验提示,叶下珠是目前抗 HBV 活性较强的中药之一<sup>[25]</sup>;而菟丝子有免疫调节、保护肝细胞线粒体的作用<sup>[26-27]</sup>;淫羊藿具有较强的增强免疫作用<sup>[28]</sup>;女贞子有提高免疫及较强的护肝作用<sup>[29]</sup>,与旱莲草组成二至丸其保肝降酶、免疫增强作用更为肯定<sup>[30]</sup>;虎杖亦被证实有护肝作用<sup>[31]</sup>;甘草中主要活性成分甘草酸、甘草苷、异甘草素均被证实有良好的保肝作用<sup>[32]</sup>。谭勇等<sup>[33]</sup>2011 年统计 17 834 篇有关慢性乙型肝炎的文献,得出丹参、黄芪、柴胡、虎杖、甘草、苦参、天冬、茵陈、栀子中医复方配伍治疗乙肝的核心用药。这从一定程度上反映了目前中医治疗慢性乙型肝炎的用药规律。而补肾清透方中柴胡、虎杖、甘草 3 味药与上述核心用药相同;桃仁与丹参同属活血化瘀类中药;旱莲草、印度叶下珠与苦参、天冬、茵陈、栀子同样能起到清热解毒利湿的作用;女贞子、白芍也有类似天冬的养阴作用;菟丝子、淫羊藿、女贞子、旱莲草并补肾之阴阳,实比黄芪补气扶正更适合慢乙肝病毒携带状态肾气亏虚的基本病机。综观补肾清透方药物组成暗合上述大样本文献统计筛选后的核心用药规律,从侧面反映了补肾清透方组方的科学性。

经过 52 周治疗,补肾清透方有一定的降低 e-抗原阳性乙肝病毒携带者血清 HBV DNA, HBeAg, HBsAg 水平的作用,作用呈时间依赖趋势,治疗时间越长,下降趋势越明显;但 HBV DNA 阴转比例、HBeAg 阴转及转换比例、HBsAg 阴转比例与安慰剂相似。此研究结果初步证实了补肾清透法中药有一定的抑制 HBV 的作用,但抗 HBV 作用较弱,未能达到 HBV DNA, HBeAg 及 HBsAg 阴转的期望。其原因可能有:①中药的主要作用是调节机体免疫,直接抗 HBV 作用较弱;②对于 e-抗原阳性 HBV 携带者,

52 周的治疗时间可能不足以体现中药的最大疗效;  
③对病因病机的认识仍待加深,用药仍有待筛选、组方仍有待优化。

### [参考文献]

[1] 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病与寄生虫病分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].传染病信息,2005,18(S1):1.

[2] Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines [J]. Can J Gastroenterol,2007,21(Suppl C):5C.

[3] 中华人民共和国卫生部.卫生部公布 2006 年全国人群乙肝血清流行病学调查结果[EB/OL]. [2008-4-21]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/pxwfb/200804/33253.htm>.

[4] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009(50):227.

[5] Chen C J, Yang H I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA,2006,295:65.

[6] Chen G, Lin Wy, Shen F M, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study[J]. Am J Gastroenterol,2006,101:1797.

[7] Iloeje U H, Yang H I, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. Gastroenterology,2006,130:678.

[8] Yang H I, Lu S N, Liaw F Y, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2002,347:168.

[9] Yuen M F, Yuan H J, Wong D K, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asian: therapeutic implication[J]. Gut,2005,54(11):1610.

[10] Bosch F X, Ribes J, Cleries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma [J]. Clin Liver Dis, 2005, 9(2):191.

[11] 徐润成,张闽峰,郑瑞丹,等.4200 例肝穿刺活组织病理与临床分析[J].肝脏,2008,13(2):115.

[12] 叶立红,刘莲,王狮奎,等.慢性 HBV 携带者临床和血清学指标与肝组织炎症坏死程度的相关性[J].现代中西医结合杂志,2011,20(17):2139.

[13] 亚太肝病研究学会.2012 年亚太地区慢性乙型肝炎管理共识[J].中国医学论坛报,2012,38(8):D2.

[14] Anna S F Lok, Brian J McMahon. Chronic hepatitis B: Update 2009[J]. Hepatology,2009,50(3):1.

[15] 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].胃肠病学,2011,16(6):351.

[16] 翁卫东.补肾健脾中药清除乙肝病毒携带者免疫耐受的临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2011,29

(7):1573.

[17] 王松青,范燕,谢旭善,等.补肾健脾汤对小儿乙肝病毒携带者 T 细胞亚群的影响[J].世界中西医结合杂志,2010,5(7):609.

[18] 徐秋英,刘亚敏,沈强,等.以“伏邪学说”为指导用补肾清毒法治疗慢性乙型肝炎初探[J].湖南中医杂志,2009,25(2):92.

[19] 宋敏曾.中西医结合治疗乙肝病毒携带者 56 例疗效观察[J].河南科技大学学报:医学版,2007,25(2):117.

[20] 秦丽萍,郎庆波,翟东霞,等.2958 例乙型肝炎病毒感染者证候分布初探[J].中医杂志,2011,52(17):1469.

[21] 童光东,彭胜权.从“肾虚伏气”论慢性乙型肝炎的治疗[J].中医杂志,2004,45(10):726.

[22] 何泽民.中医辨治乙型肝炎病毒携带者的思路与方法[J].中医杂志,2004,45(4):301.

[23] 胡荣昕,薛博瑜.无症状型乙肝病毒携带者治疗探讨[J].福建中医药,2007,38(1):50.

[24] 王付,谢新年.四逆散合方辨治肝胆病证[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):300.

[25] 朱宇同,方宏勋,容秉培,等.叶下珠治疗乙型病毒性肝炎研究的简况及其发展策略[J].广州中医药大学学报,1995,15(S):63.

[26] 王志军,魏晓东,孙洁,等.菟丝子醇提液对衰老模型小鼠肝线粒体氧化损伤和复合体酶活性的影响[J].黑龙江医药科学,2008,31(5):5.

[27] 王志军,欧芹,魏晓东,等.菟丝子醇提液对衰老模型小鼠肝线粒体保护作用的实验研究[J].中国老年学杂志,2008,28(15):1457.

[28] 沈自尹,吴志军,于立华,等.淫羊藿总黄酮对皮质酮诱导免疫功能低下大鼠的保护作用及配伍研究[J].中国药理学通报,2007,23(8):1061.

[29] 李璘,邱蓉丽,周长慧,等.女贞子多糖对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J].南京中医药大学学报,2008,24(6):388.

[30] 蔡秀江,黄美艳,丁安伟,等.二至丸考源及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):272.

[31] 高晚霞,罗丹,陈舒丽,等.虎杖对大鼠急性四氯化碳肝损伤保护作用的量效关系[J].咸宁学院学报:医学版,2007,21(3):215.

[32] 陈云华,万新,孙建宁,等.甘草酸、甘草苷、异甘草素对醋氨酚人肝细胞损伤模型的保护作用比较[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):245.

[33] 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.

[责任编辑 邹晓翠]