

中西医结合方案治疗慢性乙型肝炎的临床研究

郝大林*

(北华大学附属医院传染科, 吉林 吉林 132011)

[摘要] **目的:**探讨中西医结合方案治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效。**方法:**76例CHB患者随机分成观察组39例和对照组37例。对照组采用派罗欣180 μg/次,1次/周,sc,观察组在此基础上根据不同中医证候加用十味溪黄草颗粒或人参健脾丸。疗程均为48周。观测两组肝功能、中医证候积分、HBV-DNA定量及乙肝病毒血清标志物。**结果:**疗后24,48周观察组血清HBV-DNA水平低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);疗后12,24,48周观察组中医证候积分明显低于对照组($P < 0.01$);疗后24,48周观察组门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),总胆红素(TBil)水平低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);疗后48周观察组肝功复常率及HBV-DNA转阴率均优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**中西医结合治疗CHB较单纯的西医治疗有更明显的临床优势,值得推广使用。

[关键词] 慢性乙型肝炎;派罗欣;十味溪黄草颗粒;人参健脾丸;临床疗效

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0330-04

Clinical Research of Chronic Hepatitis B Treated with Integrative Chinese and Western Medicine

HAO Da-lin*

(Department of Infectious Diseases, North China University Hospital, Jilin 132011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effect on chronic viral hepatitis B (CHB) treated with integrative Chinese and western medicine. **Method:** Sixty cases of chronic viral hepatitis B were randomized into observation group (39 cases) and control group (37 cases). The control group was treated with pegasys 180 μg/times, 1time/week, subcutaneously; the observation group was treated with the Shiwei Xihuangcao granules or Renshen Jianpi wan according to the different traditional Chinese medicine (TCM) symptoms on the basis of the control group. The course of treatment was 48 weeks. Liver function, TCM syndrome score, HBV-DNA quantitative and HBV markers of two groups were observed. **Result:** The level of aspartate aminotransferase (AST), alanine

[收稿日期] 20120806(488)

[通讯作者] * 郝大林,主治医师,从事传染病的临床与临床教学工作;Tel: 13904403717,E-mail: dalinhao120@163.com

- [5] 许红,蔡业峰.原发性高血压患者中医体质研究进展[J].中国中医药信息杂志,2011,18(6):104.
- [6] 周华,武彦,戎靖枫,等.原发性高血压中医体质与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010(2):127.
- [7] 王元昭.清脑熄风法治疗高血压病的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(7):72.
- [8] 杨颖林,唐玉清,杨佳燃.清脑降压片治疗老年单纯性收缩期高血压60例[J].陕西中医,2010,31(6):661.
- [9] 许祖建,戴小华,顾健霞.养肝益水颗粒对高血压病患者内皮功能的影响[J].中国中医急症,2012,21(2):182.
- [10] 全毅红,秦洁,樊怡,等.疏通通注射液对老年高血压患者肾素-血管紧张素系统及其活性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):242.
- [11] 张志斌,陆曙,周春刚.降防保心胶囊对原发性高血压患者血管内皮细胞功能紊乱的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):254.

[责任编辑 何伟]

transaminase (ALT), total bilirubin (TBil) of the observation group was lower than that of the control group after 24, 48 weeks treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The TCM syndrome score of the observation group was lower than the control group after 12, 24, 48 weeks treatment ($P < 0.01$). The level of serum HBV-DNA of the observation group was lower than the control group after 24, 48 weeks treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The Liver function normalization rate and HBV-DNA negative rate of the observation group were better than the control group after 48 weeks treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Integrative treatment of CHB has more obvious clinical advantages than the simple treatment of western medicine and worth to promote to use clinically.

[Key words] chronic hepatitis B; pegasys; Shiwei Xihuangcao gnanules; Renshen Jianpi wan; clinical efficacy

慢性乙型肝炎(CHB)严重威胁人类健康,目前尚无满意的治疗方法和特效药物,治疗目标是最大限度地长期抑制HBV,减轻肝细胞炎症坏死和肝纤维化,改善症状,提高患者的生活质量,主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化及对症治疗,其中抗病毒治疗是关键^[1]。但由于此类药物价格昂贵、疗程长、副作用大,核苷类药物易引起乙肝病毒基因变异、耐药,停药后易复发等^[2]。近年来的研究^[3-4]表明,合理的中西医结合治疗方案,能通过多途径、多环节、多靶点治疗CHB,因此探讨中西医结合治疗的方案具有重要的临床意义。笔者探讨了在 α -干扰素治疗的基础上根据中医证候采用不同的中成药治疗CHB的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组共纳入76例慢性乙型肝炎患者,均来源于我院2010年4月至2012年4月门诊患者,按随机数字表分为观察组39例和对照组37例。观察组男22例,女17例,年龄(34.5 ± 10.1)岁,病程(5.9 ± 4.7)年;对照组男19例,女18例,年龄(35.2 ± 9.6)岁,病程(6.1 ± 4.9)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 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/mL以上,HBV-DNA阳性 ≥ 6 个月。中医湿热蕴脾证及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:湿热蕴脾证主症:①腹胀闷;②口渴少饮;③食少纳呆;④大便溏而不爽;⑤舌质红,苔黄腻。次症:①身目色黄鲜明;②恶心想呕;③肢体困重;④腹胀满;⑤脉濡数。脾虚肝郁的主症:①胃胀或胁肋胀痛;②腹胀;③食少纳呆;④便溏不爽。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并符合中医湿热蕴脾证或肝郁脾虚证标准;②年龄18~65岁;③受试者知情并同意加研究。

1.4 排除标准 ①合并心血管、肺、肾及造血系统等严重原发疾病、精神病患者;②妊娠或哺乳期妇女;③近6个月接受抗病毒或免疫抑制治疗;④合并其他病毒肝炎重叠感染者;⑤检测证实由药物中毒、乙醇中毒等因素所致的肝炎及自身免疫性肝炎。

1.5 治疗方法 两组均以派罗欣(上海罗氏制药有限公司生产)180 μ g/次,1次/周,sc,疗程48周。治疗组在此基础上根据中医辨证选择用中成药,湿热蕴脾证加服十味溪黄草颗粒(青云山药业有限公司,4g/袋),2袋/次,3次/d;若湿热不明显,以脾虚肝郁为主要表现者加服人参健脾丸(宛西制药股份有限公司,6g/丸),1丸/次,2~3次/d,疗程48周。

1.6 观察指标

1.6.1 HBV-DNA 定量 分别于治疗前,治疗12,24,48周分别进行检测。HBV-DNA采用广州中山大学达安基因有限公司试剂,应用实时荧光定量PCR法检测。

1.6.2 乙肝病毒血清标志物及肝功能指标 包括表面抗原(HBsAg)和表面抗体(HBsAb)、e抗原(HBeAg)和e抗体(HBeAb)、核心抗原(HBcAg)和核心抗体(HBcAb)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、胆红素(TBil),于治疗前、治疗24,48周进行检测。

1.6.3 中医证候积分^[5] 根据患者轻重程度进行计分,主证无计0分,轻计2分,中计4分,重计6分,次证则相应计为0,2,3分。于治疗前,治疗12,24,48周进行评价。

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, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点 HBV-DNA 水平比较 治疗后两组血清 HBV-DNA 水平均较疗前明显降低 ($P < 0.01$); 治疗 24,48 周观察组血清 HBV-DNA 水平低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组不同时点中医证候积分比较 疗后两组中医证候积分均治疗明显降低 ($P < 0.01$); 观察组

在治疗不同时点积分均低于对照组, 差异显著 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较 两组治疗 24,48 周血浆 AST, ALT, TBil 水平均较疗前明显下降 ($P < 0.01$); 观察组在治疗后各时点 AST, ALT, TBil 水平低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

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

\log_{10} copies \cdot mL $^{-1}$

组别	例数	治疗前	12 周	24 周	48 周
观察	39	6.62 \pm 1.48	5.53 \pm 1.24 ¹⁾	3.72 \pm 1.08 ^{1,2)}	1.95 \pm 0.97 ^{1,3)}
对照	37	6.60 \pm 1.49	5.64 \pm 1.25 ¹⁾	4.22 \pm 1.14 ¹⁾	2.86 \pm 1.02 ¹⁾

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 2 两组不同时点中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	治疗前	12 周	24 周	48 周
观察	39	24.57 \pm 6.85	13.27 \pm 4.85 ^{1,2)}	5.42 \pm 3.38 ^{1,2)}	4.47 \pm 2.82 ^{1,2)}
对照	37	24.65 \pm 6.77	19.75 \pm 5.64 ¹⁾	16.65 \pm 4.76 ¹⁾	12.19 \pm 4.55 ¹⁾

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组治疗前后血清肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	AST/U \cdot L $^{-1}$	ALT/U \cdot L $^{-1}$	TBil/ μ mol \cdot L $^{-1}$
观察	39	治疗前	171.5 \pm 46.27	158.2 \pm 50.62	55.9 \pm 24.47
		治疗后 24 周	74.7 \pm 30.64 ^{1,3)}	71.6 \pm 29.58 ^{1,3)}	26.4 \pm 16.55 ^{1,2)}
		治疗后 48 周	47.2 \pm 14.72 ^{1,3)}	50.3 \pm 15.46 ^{1,3)}	12.2 \pm 8.79 ^{1,2)}
对照	37	治疗前	172.4 \pm 48.51	157.5 \pm 51.29	56.1 \pm 23.82
		治疗后 24 周	96.8 \pm 32.55 ¹⁾	92.7 \pm 33.42 ¹⁾	34.5 \pm 17.63 ¹⁾
		治疗后 48 周	58.6 \pm 21.72 ¹⁾	61.8 \pm 22.36 ¹⁾	19.3 \pm 10.45 ¹⁾

2.4 两组肝功能复常率、HbeAg 转阴率及 HBV-DNA 转阴率比较 治疗 48 周, 观察组肝功能复常率及 HBV-DNA 转阴率均优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组肝功能复常率、HbeAg 转阴率及 HBV-DNA 转阴率比较

例 (%)

组别	时间/周	肝功能复常	HbeAg 转阴	HBV-DNA 转阴
观察	24	21 (56.41)	4 (10.25)	24 (61.53)
	48	29 (74.35) ¹⁾	9 (23.07)	30 (79.48) ¹⁾
对照	24	13 (35.13)	3 (8.1)	18 (48.64)
	48	19 (51.35)	8 (21.62)	22 (56.75)

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

据 WHO 报道, 从全球来看, 感染过 HBV 的病人约 20 亿, 其中慢性 HBV 感染者约有 3.5 亿人^[1], 据统计我国目前有 9 300 万人慢性乙型肝炎病毒感染者, 其中 2 000 万人为慢性乙型肝炎患者^[6], 严重

威胁人类健康。 α -干扰素和核苷(酸)类似物是目前临床最常用的抗病毒药物, 但是由于宿主和和病毒等因素的差异, 仍有相当一部分患者疗效不佳^[7]。中医采用辨证施治、整体治疗, 中西医结合, 优势互补、扬长避短, 是目前治疗 CHB 的重要手段^[8]。50 多年的中西医结合实践证明, 恰当的中西药联用具有增效减毒的特点^[9]。

祖国医学将慢性乙型肝炎归为“黄疸”、“胁痛”、“虚劳”、“鼓胀”等病证范畴。中医认为 CHB 是人体感受湿热疫毒之邪后, 因正气不足, 无力驱邪外出, 以致病邪羁留不解, 从而引起脏腑一系列的病理变化^[10]。调查显示^[11]乙型肝炎(乙肝)病毒携带者以湿热质、痰湿质、气虚质为主, 与气虚染毒学说理论相符。中医所辨之病证, 乃机体体质反应特征与脏腑经络气血功能紊乱的综合表现, 病证随体质而转化, 体质是产生病证异同的关键^[12]。临床上湿热内蕴及脾虚肝郁是 CHB 最主要的 2 个证型。

十味溪黄草颗粒由溪黄草、白花蛇舌草、茵陈、白术、茯苓、布渣叶等组成,具有清热利湿、健脾消滞之功,用于肝炎所致的黄疸、胁胀不适或疼痛、食欲不振、倦怠乏力等症,体外试验显示其具对 HBsAg, HBeAg 的分泌有显著的抑制作用^[13]。本品功能主治正投 CHB 湿热内蕴病机,笔者在临证中体会凡 CHB 湿热内蕴之证,一般经服本品 4~8 周左右,其证基本消失。但由于湿热浊毒之邪伏于体内血分^[14],往往遇到饮食不节、季节等因素而发,故临床上湿热之证易反复出现。人参健脾丸方出《证治准绳》由人参、白术、甘草、山药、莲子等组成,具有补气健脾、和胃消食之功,用于脾胃虚弱诸症的治疗。在湿热不明显时,笔者嘱患者长期服用,以固护脾胃。因湿热之邪最易困阻中焦、损伤脾胃,临床 CHB 患者经常出现乏力、腹胀、纳呆、面色不华、失眠多梦、月经不调等脾虚证候。脾胃为后天之本,气血生化之源。脾胃得健,则气血生化有源,正气日甚,有助于祛邪外出。

本组资料结果显示,在 α -干扰素治疗的基础上采用中药辨证治疗,能有效改善患者的肝功能,能迅速改善患者的临床症状,明显降低血清 HBV-DNA 水平,肝功能复常率及 HBV-DNA 转阴率均明显优于对照组,结果表明采用中西医结合方案较单纯的 α -干扰素治疗有更明显的临床治疗优势,值得推广使用。

[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] 王薇,孙公凯,杨世忠. 慢性乙型肝炎的现代研究进

- 展[J]. 海南医学院学报,2011,17(6):861.
[3] 汤伯宗,李曼,高月求. 抑毒方治疗肝肾阴虚兼湿热型慢性乙型肝炎的疗效及对 T 细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(8):823.
[4] 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.
[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:148
[6] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122:3.
[7] 侯金林,樊蓉,孙剑. 慢性乙型肝炎——疗效预测和优化治疗研究进展[J]. 肝脏,2012,17(2):73.
[8] 谭勇,杨静,赵宁,郑光,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.
[9] 周顺,滕树忠. 中西医药联用对临床药效的影响[J]. 中国现代医生,2008,46(8):100.
[10] Lee Y H, Cui L H, Shin M H, et al. Associations between carotid intima-media thickness, plaque and cardiovascular risk factors [J]. Prev Med Pub Health, 2006,39(6):477.
[11] 项凤梅,邓科穗,江一平,等. 乙型肝炎病毒携带者中医体质分类及与相关体检指标的关系[J]. 南昌大学学报:医学版,2011,51(1):21.
[12] 池晓玲,蒋俊民,蔡高术,等. 从五行人体质探讨慢性乙型肝炎的诊治规律[J]. 世界中医药,2011,6(6):518.
[13] 谢华娣,陈鸿珊. 十味溪黄草颗粒对乙型肝炎病毒的体外抑制作用[J]. 广东药学,2004(6):60.
[14] 蔡春江,裴林,李佃贵. 伏邪理论在慢性乙型肝炎治疗中的应用[J]. 浙江中医杂志,2002,37(2):51.

[责任编辑 何伟]