

# 芪参清肝汤对拉米夫定抗乙型肝炎病毒治疗应答的影响

邵铭<sup>1\*</sup>, 万凌峰<sup>1</sup>, 骆家富<sup>2</sup>, 高加齐<sup>2</sup>, 赵红兵<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 南京 210029; 2. 安徽省五河中医院, 安徽 五河 233300)

**【摘要】** 目的: 研究芪参清肝汤对拉米夫定抗乙肝病毒治疗应答的影响。方法: 将 79 例慢性乙型肝炎患者随机分为两组, 治疗组 41 例以芪参清肝汤联合拉米夫定治疗, 对照组 38 例以拉米夫定治疗, 疗程 52 周, 观察治疗前后血清乙肝病毒载量、乙肝标志物、肝功能的变化。结果: 疗程结束, 治疗组与对照组乙肝病毒转阴率 ( $< 1\ 000$  拷贝/mL) 分别为 92.68% 和 76.31%, 差异显著 ( $P < 0.05$ )。HBeAg 阴转率分别为 46.67% 和 20.69%, 差异显著 ( $P < 0.05$ ); HBeAg 血清学转换率分别为 33.33% 和 17.24%, 差异无统计学意义; 乙肝病毒变异发生率分别为 4.88% 和 10.52%, 差异无统计学意义。两组治疗后肝功能 (ALT, AST, TBil, Alb) 均较治疗前明显改善 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。结论: 芪参清肝汤能提高拉米夫定抗乙肝病毒治疗的应答率。

**【关键词】** 芪参清肝汤; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎

**【中图分类号】** R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2011)14-0250-03

## Clinical Efficacy of Qishen Qinggan Decoction Combined with Lamivadine for Treatment of Chronic Hepatitis B

SHAO Ming<sup>1\*</sup>, WAN Ling-feng<sup>1</sup>, LUO Jia-fu<sup>2</sup>, GAO Jia-qi<sup>2</sup>, ZHAO Hong-bing<sup>1</sup>

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Wuhe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhe 233300, China)

**【Abstract】 Objective:** To study clinical efficacy of Qishen Qinggan Decoction combined with lamivadine for treatment of chronic hepatitis B (CHB). **Method:** Seventy-nine CHB patients were randomly divided into two

**【收稿日期】** 2011-02-16

**【基金项目】** 江苏省中医药局资助项目 (LZ09029)

**【通讯作者】** \* 邵铭, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医消化系统疾病诊治, Tel: 13813931591, E-mail: jszygr@163.com

- (6); 324.
- [3] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(4): 474.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 1993: 112.
- [5] 池肇春. 黄疸的鉴别诊断与治疗 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 102.
- [6] 黄正凤, 朱朝敏. 胆汁酸的毒性作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(2): 152.
- [7] 贺江平, 汪承柏. 中医药对重症瘀胆型肝炎的退黄效果——附 312 例分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1998, 8(1): 33.
- [8] 陈中, 许圣献, 倪家连. 肝内胆汁淤积的诊断与治疗 [J]. 中华临床医药, 2003, 4(12): 71.
- [9] 贺江平, 汪承柏. 中西医结合治疗重症胆汁淤积型肝炎 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997(9): 540.
- [10] 潘国辉, 梁世香, 谢和平. 下消清和法辨治慢性肝内胆汁淤积性黄疸初探 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(10): 71.
- [11] 蒋跃绒, 殷惠军, 陈可冀. 赤芍 801 研究现状 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(8): 763.
- [12] 刘兴祥. 大黄的药理作用及其临床应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(9): 571.

[责任编辑 邹晓翠]

groups,41 were involved in treatment group,38 were involved in control group. The treatment group were treated by Qishen Qinggan Decoction combined with Lamivadine,the control group was treated by lamivadine. Fifty-two weeks for a course of treatment. Serum level of HBV DNA,HBV-M,liver function were detected to compare the therapeutic effect. **Result:** Baseline characteristics were well balanced between two groups. The serum HBV DNA became undetectable( $<1\ 000$  copies/mL) in 92.68% of treatment group vs 76.31% of control group( $P<0.05$ ). The rates of serum HBeAg became negative between 2 groups, were 46.67% vs 20.69% ( $P<0.05$ ). The rates of serum HBeAg seroconversion between 2 groups were 33.33% vs 17.24%. The rates of hepatitis B virus variation between 2 groups were 4.88% vs 10.52%. Liver function(ALT,AST,TBil,ALb)was significantly improved in both groups ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion:**Qishen Qinggan Decoction combined with Lamivadine for the treatment of CHB has better virus respension.

[**Key words**] Qishen Qinggan Decoction; lamivadine; chronic hepatitis B

流行病学调查显示我国人群中 HBsAg 携带率为 9.75%,经过乙型肝炎疫苗接种推广 10 年后,3 岁以上人群中 HBsAg 阳性率为 9.09%<sup>[1]</sup>,拉米夫定是目前临床应用最多的核苷类抗乙型肝炎病毒(HBV)药物之一,疗效确切,但拉米夫定抗病毒治疗完全应答率低,随着用药时间的延长,患者发生病毒耐药变异的比例增高<sup>[2]</sup>。我们以芪参清肝汤联合拉米夫定抗 HBV 治疗,发挥中西医结合优势,提高了抗病毒应答率。

## 1 资料与方法

**1.1 试验设计** 多中心、随机、对照试验。按 1:1 的比例,将未经抗乙肝病毒治疗的慢性乙型肝炎(CHB)患者分为治疗组和对照组,疗程 52 周。52 周后,患者进入后续的随访阶段。

### 1.2 病例选择

**1.2.1 入选标准** 年龄 18~65 岁;确诊为 CHB<sup>[2]</sup>,即 HBsAg 阳性 $>6$  个月、HBeAg 阳性或阴性、HBV DNA 水平 $\geq 10^4$  拷贝/mL(PCR 法);ALT 2~10 倍正常值高限;TBil $\leq 3$  倍正常值高限;凝血酶原时间(PT)比正常值延长 $\leq 3$  s;血清白蛋白 $\geq 30$  g·L<sup>-1</sup>。

**1.2.2 排除标准** 年龄在 18 岁以下或 65 岁以上;重叠其他(甲型、丙型、戊型、丁型)肝炎病毒感染者;合并有脂肪肝、酒精性肝病、血吸虫肝病、自身免疫性肝病的患者;失代偿期肝病和肝癌患者;合并心血管、造血系统等严重原发病者;酗酒患者;孕妇及哺乳期妇女;对本药有过敏者;根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变者。

### 1.3 治疗方法

**1.3.1 对照组** 拉米夫定(100 mg/粒,葛兰素史克公司,批号 08120045),口服,每次 100 mg,1 次/d。

**1.3.2 治疗组** 在对照组用药基础上,加用芪参清肝汤(黄芪 10 g,苦参 10 g,丹参 15 g,白花蛇舌草 30 g,叶下珠 30 g,虎杖 10 g 等),水煎 2 次,合并为 400 mL,早晚分 2 次温服,每次 200 mL。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 病毒学指标** HBsAg,抗 HBs,HBeAg,抗 HBe,抗 HBc;HBV-DNA 定量;HBV-DNA 基因测序。每 6 月检查 1 次。

**1.4.2 肝功能指标** 天门冬氨酸氨基转移酶(ALT),丙氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP), $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT),总胆红素(TBil),白蛋白(Alb),球蛋白(Glb);每 1 个月检查 1 次。

**1.5 疗效评价标准**<sup>[2]</sup> 病毒学应答:血清 HBV-DNA 低于检测下限( $<1\ 000$  拷贝/mL);血清学应答:血清 HBeAg 转阴或 HBeAg 血清学转换;生物化学应答:血清 ALT 和 AST 恢复正常。

**1.6 统计方法** 用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,分析采用  $t$  检验;计数资料分析采用  $\chi^2$  检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 入组患者基线情况比较** 2 个中心共入组患者 79 例,治疗组 41 例,对照组 38 例,两组患者的一般资料和疾病基线特征比较,差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

**2.2 两组患者 HBV-DNA 阴转率比较** 治疗组 HBV-DNA 阴转率 92.68% (38/41),对照组为 76.31% (29/38),差异显著( $P<0.05$ )。

**2.3 两组患者血清学应答** 治疗组 HBeAg 阴转率 46.67% (14/30),对照组为 20.69% (6/29),差异显著( $P<0.05$ )。治疗组 HBeAg 血清学转换率为

表 1 两组患者基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄/岁	男/女	病程/年	HBeAg 阳性 /例数(%)	HBV DNA /lg 拷贝/mL
治疗	41	47.45 ± 11.10	33/8	13.70 ± 8.84	30(73.17)	6.50 ± 0.87
对照	38	49.11 ± 9.76	31/7	16.66 ± 10.28	29(76.31)	6.81 ± 0.95

33.33% (10/30), 对照组为 17.24% (5/29), 差异无统计学意义。

**2.4 两组患者乙肝病毒 YMDD 变异比较** 治疗组乙肝病毒变异率 4.88% (2/41), 对照组为 10.52% (4/38), 差异无统计学意义。

**2.5 两组患者治疗前后肝功能比较** 两组治疗后 ALT, AST, TBil, Alb 均较治疗前明显改善 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 其中 TBil 含量治疗组下降强于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	TBil/μmol·L <sup>-1</sup>	ALB/g·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	255.33 ± 110.74	215.01 ± 127.46	36.62 ± 16.35	36.10 ± 7.10
	治疗后	31.41 ± 10.28 <sup>2)</sup>	28.09 ± 9.86 <sup>2)</sup>	14.26 ± 3.60 <sup>2)</sup>	41.60 ± 3.31 <sup>2)</sup>
	治疗前	272.24 ± 115.30	235.82 ± 112.41	31.20 ± 14.50	36.60 ± 5.06
对照	治疗后	35.50 ± 11.33 <sup>2)</sup>	32.61 ± 11.87 <sup>2)</sup>	25.36 ± 8.69 <sup>1)</sup>	39.85 ± 3.51 <sup>2)</sup>

注:与组内治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

由于我国乙型肝炎患者多数是围产期感染, 存在免疫耐受, 机体始终不能建立完整的免疫清除功能; 肝细胞内的 HBV 共价闭合环状 DNA (CCCDNA) 难以清除, 导致 HBV 的感染呈慢性持续性, 疾病迁延难愈<sup>[3]</sup>。《慢性乙型肝炎防治指南》明确指出: 抗病毒是治疗 CHB 的关键, 只要有适应证, 且条件允许, 就应进行规范的抗病毒治疗。临床研究证实, 口服拉米夫定每日 100 mg, 1 年后有 80% 患者出现 HBV-DNA 阴转; 长期治疗可以减轻肝脏炎症, 降低肝纤维化和肝硬化的发生率; 降低肝功能失代偿和肝癌发生率; 在失代偿期肝硬化患者也能改善肝功能, 延长生存期。拉米夫定对 HBV CCCDNA 无效, 治疗 HBV<sub>e</sub> 抗原血清转换率低, 要求患者长期服药治疗。但是随用药时间的延长, 患者发生病毒耐药变异的比例增高<sup>[2]</sup>。YMDD 变异株对拉米夫定的耐药性增强, 同时病毒变异导致患者 HBV-DNA 反跳、肝功能异常, 使病情出现反复, 给临床治疗带来一定的困难。近几年来, 临床报道中西医结合, 采用益气清肝方药联合拉米夫定治疗 CHB, 能提高抗 HBV 疗效<sup>[4]</sup>。我们课题组通过临床实践, 结合现代医学对乙型肝炎的认识, 提出“湿热疫毒感染是 HB 的主要致病因素”, “疫毒湿热瘀郁, 肝脾肾失养是 HB 的主要病理环节”等学术观点, 运用健脾益气、清肝化瘀法治疗 CHB, 取得了满意的临床效果<sup>[5]</sup>。

米夫定抗病毒治疗的 CHB 患者病机为肝脾肾不足、湿热血瘀内蕴, 病性为本虚标实、虚实夹杂<sup>[6]</sup>。在以往研究成果基础上, 我们优化处方, 设立芪参清肝汤 (黄芪、苦参、丹参、白花蛇舌草、叶下珠、虎杖等), 全方以黄芪、苦参为君药, 扶正益气、清肝解毒; 白花蛇舌草、叶下珠、虎杖等清热解毒、利湿退黄; 丹参等活血化痰; 配伍补脾健脾调肝之品, 全方共奏健脾柔肝、清热利湿、活血化痰之功, 联合拉米夫定治疗能提高患者乙肝病毒转阴率、HBeAg 阴转率, 改善肝功能。

### [参考文献]

[1] 梁晓峰, 陈国生, 王晓军, 等. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9): 655.

[2] 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881.

[3] 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 388.

[4] 万凌峰, 赵红兵, 邵铭. 益气清肝方药联合拉米夫定抗乙肝病毒临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(24): 115.

[5] 陈四清. 乙型肝炎中医辨治思路与方法研究[J]. 江苏中医药, 2004, 25(10): 8.

[6] 万凌峰, 赵红兵, 邵铭. 拉米夫定抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者的中医证候分析[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(2): 146.

[责任编辑 何伟]