

补肾健脾胶囊治疗慢性乙肝病毒携带者的随机双盲实验

贺劲松, 周大桥*, 童光东, 陈英杰, 高辉, 邱梅, 郑颖俊, 陈亮, 占伯林, 邢宇锋
(广州中医药大学深圳附属医院肝病科, 广东 深圳 518033)

[摘要] 目的: 观察补肾健脾胶囊对慢性乙肝病毒携带者的抗病毒作用。方法: 采用随机、双盲、安慰剂对照的研究方法。90 例慢性乙肝病毒携带者均为 HBeAg 阳性, HBV DNA 定量大于 10^7 copies/mL, ALT 水平男性在 $30 \sim 40$ IU/mL, 女性在 $20 \sim 40$ U · mL⁻¹。被随机分成 2 组, 试验组 60 例, 对照组 30 例。试验组接受补肾健脾胶囊治疗, 对照组接受安慰剂治疗, 每次 4 粒, 每日 3 次, 疗程 48 周。观察血清 HBV DNA 定量、血清乙肝标志物 (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HbcAb)、肝功能 (ALT, AST, GGT, TBil) 的变化, 以及血常规、大便常规、尿常规、肾功能、心电图等安全性指标的情况, 分别于治疗前及第 48 周各检查 1 次。结果: 治疗后, 试验组的血清 HBV DNA 定量下降水平中位数为 $3.4 \log_{10}$ copies/mL, 而对照组为 $0.1 \log_{10}$ copies/mL ($P < 0.01$)。60 例试验组患者中有 13 例 (21.7%) 血清 HBV DNA 水平下降至 $3 \log_{10}$ copies/mL 以下, 而 30 例安慰剂对照组患者中仅观察到 1 例 (3.3%) ($P < 0.01$)。试验组的 HBeAg 阴转率为 20% (12/60), 对照组为 3.3% (1/30) ($P < 0.01$)。在血清 HBeAg/HBeAb 转换率方面, 试验组为 15% (9/60), 对照组为 0% (0/30), 两组比较, 差异显著 ($P < 0.05$)。结论: 补肾健脾胶囊能有效抑制乙肝病毒复制, 并增加血清 HBeAg 转化率, 可用于慢性乙肝病毒携带者的治疗。

[关键词] 慢性乙肝病毒携带者; 治疗; 中医药; 补肾健脾胶囊

[中图分类号] R 285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0246-04

A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial on a Chinese Herbal Formula (Invigorating the Kidney and the Spleen Gelatin Capsule) in the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Carriers

HE Jin-song, ZHOU Da-qiao*, TONG Guang-dong, CHEN Ying-jie, GAO Hui, QIU Mei,
ZHENG Ying-jun, CHEN Liang, ZHAN Bo-lin, XING Yu-feng
(Department of Hepatology, Shenzhen Hospital affiliated to Guangzhou University of
Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study is to investigate the anti-viral effects of a Chinese Herbal Formula (invigorating the kidney and the spleen gelatin capsule) in treating chronic hepatitis B Virus carriers. **Method:** This was a randomized, double-blind, placebo-controlled study. 90 patients enrolled in the study who were satisfied with the following criteria: presence of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen, HBV DNA level greater than $7 \log_{10}$ copies/mL, and normal alanine aminotransferase level ($30 \sim 40$ U · mL⁻¹ for male, and $20 \sim 40$ U · mL⁻¹ for female). They were randomly divided into trial group ($n = 60$) and control group ($n = 30$). During the trial period, patients in both trial group and control group received medication invigorating the kidney and the spleen gelatin capsule and a placebo for 48 weeks respectively, 4 capsules per time, 3 times per

[收稿日期] 20100203(005)

[基金项目] 国家十一五科技重大专项(2008ZX10005-008); 深圳市科技计划项目(200902125)

[第一作者] 贺劲松, 博士, 副教授, 副主任医师, 主要研究方向为中医、中西医结合防治慢性肝病, Tel: (0755) 88359666-3246, E-mail: hjsprayforyou@sina.com

[通讯作者] * 周大桥, 博士, 教授, 主任医师, 主要研究方向为中医、中西医结合肝病, Tel: (0755) 83797729, E-mail: zdqdoctor@sina.com

day. The serum HBV DNA level, serum markers of HBV (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HbcAb) and serum biochemistry of liver functions (ALT, AST, GGT, TBil) were measured at the before and 48th week of the treatment. And the indexes of safety, such as blood analysis, stool analysis, urinalysis, renal functions and electrocardiogram were also detected. **Result:** After treatments, the median decrease in serum HBV DNA levels was 3.4 log 10 copies/mL in the trial group and 0.1 log 10 copies/mL in the control group ($P < 0.01$). Serum HBV DNA $< 3 \log 10$ copies/mL was observed in 13 of the 60 subjects (21.7%) in the trial group and 1 of the 30 subjects (3.3%) in the placebo group ($P < 0.01$). The proportion of patients with HBeAg loss was 20% (12/60) and 3.3% (1/30) respectively in the trial group and control group ($P < 0.01$). The ratio of HBeAg seroconversion to anti-HBe was 15% (9/60) in the trial group and 0% (0/30) in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Invigorating the kidney and the spleen gelatin capsule is effective in inhibiting the copy of hepatitis B virus and increase the ratio of HBeAg seroconversion, which can be used to treat Chronic Hepatitis B Virus carriers.

[**Key words**] Hepatitis B virus carriers, chronic; Therapy; Traditional Chinese Medicine; invigorating the kidney and the spleen gelatin capsule

临床研究^[1-3]显示,乙肝病毒感染者的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平小于 $40 \sim 50 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 包括 ALT 水平在 $20 \sim 30 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 是严重肝病及其相关致死性并发症的危险因素。据此可知,相当多的慢性乙肝病毒携带者将最终发展为肝硬化、肝癌等严重并发症。令人遗憾的是,目前对慢性乙肝病毒携带者尚无有效的治疗方法。近期研究发现中草药方对慢性乙肝病毒感染患者有一定的治疗效果。补肾健脾胶囊是本科运用中医药临床治疗慢性乙型肝炎及慢性乙肝病毒携带者的经验方,在抑制乙肝病毒复制方面有较好疗效。为观察补肾健脾胶囊治疗慢性乙肝病毒携带者的疗效及其安全性,以藿香作为安慰剂对照药物,采取随机双盲 2:1 平行对照的方法对补肾健脾胶囊治疗慢性乙肝病毒携带者进行了临床试验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 90 例慢性乙肝病毒携带者均来自 2007 年 5 月至 2007 年 10 月深圳市中医院肝病专科门诊病人。按 2:1 的比例将患者随机分配至补肾健脾胶囊试验组和安慰剂对照组。其中补肾健脾胶囊试验组 60 例,男 47 例,女 13 例,年龄 20~65 岁,平均 (35.4 ± 8.7) 岁,病程 1.5~38.0 年,平均 (6.2 ± 3.7) 年;安慰剂对照组 30 例,男 23 例,女 7 例,年龄 18~64 岁,平均 (34.7 ± 9.1) 岁,病程 2.0~40.0 年,平均 (5.7 ± 3.9) 年。两组患者的基本资料经统计学处理比较,无明显差异,具有可比性。

1.2 入选标准 参照 2005 年 12 月中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制订的《慢

性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[4],临床诊断符合慢性乙肝病毒携带者;血清乙肝病毒表面抗原(HBsAg)和乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)阳性至少 6 个月以上,血清抗-HBs 阴性,乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)阳性(大于 10^7 copies/mL),且血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)1 年内连续随访 3 次以上均正常(每次检测间隔时间 $\geq 14 \text{ d}$,男性在 $30 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,女性在 $20 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$),年龄 18~65 岁,并自愿签署知情同意书的患者均可纳入研究对象。

1.3 排除标准 同时感染艾滋病、丙型肝炎、丁型肝炎者,合并代谢性或自身免疫性肝病者,滥用酒精或非法药品史者,30 d 内参加其它肝炎药物的试验者,1 年内出现血清 ALT 不正常者,入选前 24 周用过核苷类或干扰素治疗者,非活动性 HBsAg 携带者,精神病和其他严重脏器疾病者,妊娠或哺乳期患者,以及对叶下珠及本研究药物其他成分过敏者均予以排除。

1.4 药物及治疗方法 补肾健脾胶囊由仙灵脾 30 g,菟丝子 10 g,杜仲 15 g,怀牛膝 15 g,枸杞子 15 g,黄芪 15 g,白术 15 g,茯苓 15 g,猪苓 10 g,枳壳 15 g,印度叶下珠 15 g,丹参 20 g,三七 5 g,郁金 15 g 组成,诸药配伍,共奏健脾补肾、清热解毒、活血利湿之功。安慰剂药物生药成分为藿香,配以水溶淀粉、无水葡萄糖、食用巧克力棕色素、食用果绿色素、食用柠檬黄色素。均由深圳市中医院制剂室制成胶囊,每粒含生药 0.25 g。

试验组口服补肾健脾胶囊,对照组口服安慰剂胶囊,服法均为 4 粒/次,3 次/d,疗程 48 周,治疗结

束后统计疗效。

1.5 观察方法

1.5.1 疗效指标 血清 HBV DNA 定量(荧光定量 PCR 法);血清乙肝标志物:HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, 采用 ELISA 法检测;肝功能:血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBil), 采用 Olympus AU 2700 自动生化分析仪检测。分别在治疗开始及第 48 周各检查 1 次。

1.5.2 安全性指标 血、尿、大便常规检查,心电图、肾功能检查及临床试验中出现的不良反应。各常规检查在治疗前后各检查 1 次。如出现不良反应,则随时观察与检查。

1.6 疗效判定标准 按 2005 年 12 月中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[4] 中的抗病毒治疗单项应答标准。病毒学应答:血清 HBV DNA 检测不到(PCR 法)或低于检查下限,或较基线下降 $\geq 2 \log 10$ 。血清学应答:血清 HBeAg 转阴或 HBeAg 血清学转换,或 HBsAg 转阴或 HBsAg 血清学转换。

1.7 统计学处理 数据分析采用统计软件 SPSS 15.0。计量资料用表示,计数资料用构成比(%)表示;计量资料组间比较采用 t 检验(方差不齐采用 Wilcoxon 秩和检验),自身前后比较用配对 t 检验或配对秩和检验。分类资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清 HBV DNA 的变化 如表 1 所示,治疗 48 周后,试验组 60 例患者中有 13 例(21.7%)血清 HBV DNA 阴转($< 3 \log 10$ copies/mL),而对照组 30 例患者中仅观察到 1 例(3.3%) HBV DNA 阴转,经四格表资料的 χ^2 检验,有统计学

意义($P < 0.05$);其中试验组 HBV DNA 水平下降中位数为 $3.4 \log_{10}$ copies/mL,对照组为 $0.1 \log 10$ copies/mL,经取 HBV DNA 定量水平对数差值的 t 检验,有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后 HBV DNA 的变化

组别	例数	HBV DNA 阴转 / 例(%)	HBV DNA 水平下降中位数/ \log_{10} copies/mL
试验	60	13(21.7) ¹⁾	3.4 ²⁾
对照	30	1(3.3)	0.1

注:与对照组比较,有 1 个格子理论值 $1 < T < 5$,采用 Fisher's Exact Test,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后血清 HBeAg 阴转和转换的情况 如表 2 所示,治疗 48 周后,试验组 60 例患者中有 12 例出现 HBeAg 阴转,其中 9 例出现 HBeAg/HBeAb 血清转换,HBeAg 阴转率和 HBeAg 血清转换率分别为 20%,15%;对照组 30 例患者中仅 1 例出现 HBeAg 阴转,无 HBeAg 转换发生,HBeAg 阴转率和 HBeAg 血清转换率分别为 3.3%,0%。两组相比较,有显著性差异($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后血清 HBeAg 阴转和转换的情况[例(%)]

组别	例数	HBeAg 阴转	HBeAg 转换
试验	60	12(20.0) ¹⁾	9(15.0) ²⁾
对照	30	1(3.3)	0(0.0)

注:与对照组比较,因有 1 个格子理论值 $1 < T < 5$,采用 Fisher's Exact Test,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后肝功能的变化情况 如表 3 所示,治疗前肝功能各项指标(ALT,AST,GGT)两组比较均无明显差异。治疗 48 周后,试验组肝功能各项指标(ALT,AST,GGT)与治疗前比较,均明显降低($P < 0.05$);对照组肝功能各项指标治疗前后比较无显著差异;治疗后两组肝功能各项指标比较,有显著差异($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后肝功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	GGT/U · L ⁻¹	TBil/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
试验	60	治疗前	32.7 \pm 5.1	28.5 \pm 6.4	35.6 \pm 8.3	15.1 \pm 4.2
		治疗 48 周	23.1 \pm 7.8 ^{1,2)}	17.6 \pm 7.1 ^{1,2)}	27.1 \pm 6.8 ^{1,2)}	12.2 \pm 3.7
对照	30	治疗前	34.1 \pm 7.2	27.9 \pm 7.7	34.8 \pm 8.7	14.9 \pm 4.6
		治疗 48 周	29.8 \pm 10.3	29.0 \pm 8.9	35.1 \pm 7.9	13.8 \pm 5.5

注:与同组治疗前相比,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 补肾健脾胶囊的安全性及不良反应 在用补肾健脾胶囊治疗期间,有 5 例患者出现轻度腹胀、食欲下降、胃部不适感的症状,不需处理症状自行消失,未观察到严重不良反应发生。治疗后血、尿、大

便常规,心电图、肾功能检查等均无明显异常,表明补肾健脾胶囊具有良好的安全性。

3 讨论

慢性乙肝病毒携带状态多无症状,中医古代无

此病名,故在中医学中没有统一的病名归属范畴。根据本科多年临床经验及结合文献报道^[5-7],笔者认为:慢性乙肝病毒携带状态的核心病机主要包括肾虚、脾虚、湿热、血瘀 4 个方面,湿热毒邪是乙肝病毒感染始动因素,脾肾亏虚是乙肝病毒携带的内因基础,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。对应慢性乙肝病毒携带的特殊病机,其主要治疗原则为健脾补肾、清热解毒、活血利湿。基于以上认识及临床不断摸索,笔者拟定了治疗慢性乙肝病毒携带及慢性乙型肝炎的经验方——补肾健脾胶囊,方中菟丝子、仙灵脾、杜仲、怀牛膝为补肾方阵,共为君药,针对乙肝携带状态的肾虚本质,固补肾精,可鼓邪外出;叶下珠性苦寒,具清热解毒利湿之效,黄芪、白术、茯苓、猪苓,健脾化湿,俱为臣药;枳壳、丹参、三七、郁金行气活血化瘀,共为佐药;枸杞子为使药,引诸药入肝血。全方组成针对慢性乙肝病毒携带的核心病机,君臣佐使配伍合理,先后天并补,虚实兼治,合清、补、活为一体,共奏健脾补肾、清热解毒、活血利湿之功。

本研究结果表明,治疗后补肾健脾胶囊组的血清 HBV DNA 定量下降水平中位数为 3.4 log₁₀ copies/mL,而对照组为 0.1 log₁₀ copies/mL,两者比较,有显著性差异($P < 0.01$)。其中补肾健脾胶囊组中有 13 例(21.7%)血清 HBV DNA 水平下降至 3 log₁₀ copies/mL 以下,而安慰剂对照组患者中仅观察到 1 例(3.3%),两组结果比较差异显著($P < 0.01$)。在 HBeAg 阴转方面,补肾健脾胶囊组亦明显优于对照组($P < 0.05$),其中补肾健脾胶囊组的 HBeAg 阴转率为 20% (12/60),而对照组为 3.3%

(1/30)。补肾健脾胶囊组有 9 例发生血清 HBeAg/HBeAb 转换,而对照组无 1 例发生血清 HBeAg/HBeAb 转换,两组血清 HBeAg/HBeAb 转换率分别为 15%,0% (0/30),差异显著($P < 0.05$)。研究发现补肾健脾胶囊还有一定的保肝降酶作用。在治疗期间,未发现补肾健脾胶囊有明显的不良反应,安全性良好。综上所述,本方组方有理有据,配伍科学合理,很好体现了中医治疗慢性乙肝携带的特色,并经临床试验验证疗效确切,具有较大的临床应用前景,值得进一步研究及推广应用。

[参考文献]

- [1] Chen C J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. JAMA, 2006,295: 65.
- [2] 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.
- [3] Sherman M. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines [J]. Can J Gastroenterol, 2007, 21 (1) Suppl C: 5.
- [4] 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 [S]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1):3.
- [5] 邓光远. 论体质分型法治疗无症状性乙型肝炎 [J]. 中国中医药信息杂志, 1997,4(1):22.
- [6] 毛德西,朱光. 乙型肝炎辨证用药思路 [J]. 中医杂志, 2002,43(2):144.
- [7] 庄弘,江家骥. 中医体质和宿主基因与 HBV 慢性感染的关系 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2003,13(5):270.

[责任编辑 邹晓翠]

(上接第 245 页)

- [6] 吴峻,孙明,周宏研. 高血压微量白蛋白尿形成与血管及肾小球损害的关系 [J]. 湖南大学学报, 2002, 27 (6):629.
- [7] 钟先阳,罗仁,魏连波,等. 丹参酮 II A 对大鼠出血性休克-再灌注肾损伤的防治作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002,3(1):13.

- [8] 张洁,曾小荣,杨艳,等. 丹参酮 II A 磺酸钠和丹参素对猪冠状动脉平滑肌细胞钙激活钾通道得激活机制 [J]. 泸州医学院学报, 2005,19(3):270.
- [9] 万建新,吴可贵,林金秀,等. 氯沙坦和苯那普利联合治疗肾性高血压的临床研究 [J]. 中华心血管杂志, 2003,31(6):413.

[责任编辑 邹晓翠]