

恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗肝郁血瘀型慢性乙型肝炎疗效观察

刘雯,张贤兵,李福华,陈萍

(安徽省阜阳市第二人民医院肝病科,安徽 阜阳 236015)

[摘要]目的 观察恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗肝郁血瘀型慢性乙型肝炎的临床疗效。方法 将60例肝郁血瘀型慢性乙型肝炎患者随机分为对照组和观察组,每组30例;在常规保肝及支持治疗的基础上,对照组仅予恩替卡韦治疗,观察组在对照组治疗基础上联合扶正化瘀胶囊治疗;比较治疗前和治疗后4、12、24、48周末两组患者血清乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)定量和肝功能[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)]、肝脏瞬时弹性变化情况。结果 治疗4周末,观察组患者血清HBV-DNA转阴率显著高于对照组($P < 0.05$);治疗48周末,观察组HBeAg转阴率显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗4周末,两组患者血清ALT、TBIL水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$);治疗12周末,两组患者ALT、TBIL水平均较治疗4周末显著降低($P < 0.05$);治疗24周末与治疗48周末,两组ALT、TBIL水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗4周末血清ALT、TBIL水平,治疗12、24周末TBIL水平较对照组降低更为明显($P < 0.05$)。治疗48周末,两组患者肝脏瞬时弹性均显著降低($P < 0.05$),观察组肝脏瞬时弹性指标降低程度显著大于对照组($P < 0.05$)。结论 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗有助于提高肝郁血瘀型慢性乙型肝炎患者HBeAg转阴率、HBV-DNA快速应答率,并对肝功能改善和抗肝纤维化均有较好作用。

[关键词]慢性乙型肝炎;肝郁血瘀型;恩替卡韦;扶正化瘀胶囊

[中图分类号]R512.6⁺2 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.04.012

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是危害人类健康的主要疾病之一,全球每年约有65万人死于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。中国肝硬化和HCC患者中,由HBV感染引起的比例分别为60%和80%^[2]。在CHB的发展过程中,肝纤维化是其演变为肝硬化的必经病理过程,因此如何防治肝纤维化,甚至逆转肝纤维化成为研究的重点。研究表明,抗病毒治疗是延缓疾病发展的重要环节,但抗病毒治疗并不能替代抗纤维化治疗,中西医结合治疗效果优于单一的核苷(酸)类似物^[3]。本研究采用恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊的方法,探讨其对慢性乙型肝炎的治疗效果,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合2015年中华医学会肝病学会、感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准;中医肝郁血瘀证符合《中药新药临床研究指导原则》规定的肝炎肝郁血瘀证诊断标准。

1.2 纳入标准 同时具备以下条件:①血清乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HB-

sAg)、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)均阳性,HBV-DNA拷贝数 $> 10^5$ /mL;②丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)持续升高 ≥ 2 倍正常值上限;③之前未接受过抗病毒治疗的初治患者。

1.3 排除标准 排除合并其他肝炎病毒感染、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝损伤、遗传代谢性肝病等。

1.4 一般资料 60例均来源于2015年5月至2016年10月在安徽省阜阳市第二人民医院肝病科门诊和住院部诊治的HBeAg阳性CHB患者。采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组30例。观察组30例,男21例,女9例,平均年龄(37.47 \pm 8.31)岁,平均病程(15.83 \pm 6.05)年;对照组30例,男18例,女12例,平均年龄(37.80 \pm 10.65)岁,平均病程(15.63 \pm 7.68)年。两组性别构成、年龄、病程比较,差异均无统计学意义(性别: $\chi^2 = 0.659, P = 0.417$;年龄: $t = 0.135, P = 0.893$;病程: $t = -0.112, P = 0.911$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 两组均予以常规保肝及支持治疗。对照组予恩替卡韦分散片(每片0.5 mg,安徽贝克生物制药有限公司,国药准字H20140037),每次

0.5 mg 口服,每日1次,空腹服用。观察组在对照组疗法的基础上加用扶正化癥胶囊(每粒0.5 g,上海黄海制药有限责任公司,国药准字Z20020073)每次1.5 g口服,每日3次。疗程均为48周。

2.2 指标观察方法 治疗4、12、24、48周末,分别检测两组患者的HBV-DNA水平、HBeAg定量和肝功能指标[ALT、总胆红素(total bilirubin, TBIL)];采用法国Echohens公司Fibro Scan520(拥有肝脏弹性测量技术和肝脏脂肪变性定量诊断技术的肝脏硬度及脂肪变定量检测设备)检测肝脏瞬时弹性。

2.3 统计学方法 应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进

行统计学描述。两组不同时点均数比较,采用含有一个重复测量数据的两因素方差分析;同组治疗前后均数比较,采用配对 t 检验;两组治疗后不同时点HBV-DNA、HBeAg转阴率比较,采用 χ^2 检验。显著性水准为 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 两组患者治疗后不同时点血清HBV-DNA、HBeAg转阴率比较 治疗4周末,观察组患者血清HBV-DNA转阴率显著高于对照组($P<0.05$);治疗12周末,两组患者血清HBV-DNA转阴率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗48周末,观察组HBeAg转阴率显著高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗后不同时点血清HBV-DNA、HBeAg转阴率比较

组别	n	HBV-DNA 转阴率/%				HBeAg 转阴率/%			
		治疗 4周末	治疗 12周末	治疗 24周末	治疗 48周末	治疗 4周末	治疗 12周末	治疗 24周末	治疗 48周末
对照	30	26.7	76.7	83.3	86.7	0.00	0.00	0.00	13.33
观察	30	53.3*	90.0	93.3	96.7	0.00	0.00	3.33	36.67*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后血清ALT、TBIL水平比较 两组治疗前血清ALT、TBIL水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗4周末,两组患者血清ALT、TBIL水平均较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗12周末,两组患者ALT、TBIL均较治

疗4周末显著降低($P<0.05$);治疗24周末与治疗48周末,两组ALT、TBIL水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗4周末血清ALT、TBIL水平,治疗12、24周末TBIL水平较对照组降低更为明显($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血清ALT、TBIL水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALT/(U/L)					TBIL/(μ mol/L)				
		治疗前	治疗 4周末	治疗 12周末	治疗 24周末	治疗 48周末	治疗前	治疗 4周末	治疗 12周末	治疗 24周末	治疗 48周末
对照	30	148.8±16.3	132.2±11.6 ^a	60.2±8.2 ^b	40.4±4.9 ^c	38.5±3.1	46.25±9.78	41.13±9.24 ^a	28.00±7.92 ^b	25.15±4.76	24.67±3.46 ^b
观察	30	150.7±15.4	83.0±10.9 ^{a#}	56.3±8.2 ^b	38.2±4.4 ^c	38.2±3.8	45.17±10.23	30.26±8.74 ^{a#}	23.04±7.79 ^{b#}	22.56±4.18 [#]	23.46±3.23

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗4周末比较,^b $P<0.05$;与治疗12周末比较,^c $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3.3 两组患者治疗前后肝脏瞬时弹性比较 两组患者治疗前肝脏瞬时弹性比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗48周末,两组患者肝脏瞬时弹性均显著降低($P<0.05$),观察组肝脏瞬时弹性指标降低程度显著大于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后肝脏瞬时弹性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	肝脏瞬时弹性/kPa		
		治疗前	治疗48周末	差值
对照	30	9.87±1.15	8.91±1.04 ^a	0.96±1.39
观察	30	10.25±0.98	5.28±1.02 ^a	4.97±1.36 [#]

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3.4 两组不良反应比较 两组患者在治疗期间均未出现恶心、腹胀、乏力及肝功能损害加重等不良反应。

4 讨论

恩替卡韦是国内抗病毒治疗的一线药物,具有耐药率低,HBV-DNA转阴率高等优点,可有效抑制病毒复制。但单纯的抗病毒治疗并不能替代抗纤维化治疗,也不能完全有效降低肝癌的发生率,因此,在抗病毒同时进行抗肝纤维化治疗是必要的治疗措施。肝纤维化属中医学“胁痛”“积聚”“癥积”等范畴,慢性乙型肝炎肝纤维化多因湿热疫毒之邪瘀结,损伤肝脾,导致气滞血瘀,络脉瘀阻,治疗应以疏肝健脾、化瘀通络为法则^[7]。扶正化癥胶囊由6味中药组成。方中丹参活血祛瘀为君药;冬虫夏草补虚损、益精气,桃仁助丹参活血化瘀,共为臣药;松花粉益气润燥,绞股蓝清热解毒,同为佐药;五味子味酸为引经使药。该药针对肝纤维化正虚血瘀的基本

病机而研制,临床疗效显著,作用机制明确。临床药理研究显示,扶正化瘀胶囊可降低肝细胞中金属蛋白酶抑制因子的表达,增强金属蛋白酶的生物活性,提高金属蛋白酶水平,使过度沉积的细胞外基质降解,软化肝脏,同时可抑制肝星状细胞增殖及活性,促进肝星状细胞凋亡,有效降低细胞外基质形成,缓解并阻止纤维化进程^[8]。此外五味子内含五味子甲素、乙素、丙素、醇甲、醇乙、酯甲和酯乙、醇提物等降酶有效成分,具有较好的保肝降酶,改善肝功能作用;五味子粗多糖、五味子水煎剂具有升高白细胞及增强免疫功能的作用^[9]。

本研究结果表明,恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊比单一使用恩替卡韦治疗肝郁血瘀型 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎具有更快的保肝降酶效果,同时还可以提高 HBV-DNA 快速应答、HBeAg 的转阴率,这可能与联合治疗有助于提高人体免疫功能有关^[10]。另外观察组肝纤维化指标改善程度明显优于对照组,且无明显不良反应。

参考文献:

[1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380

(9859):2095-128.

- [2] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60(6):2099.
- [3] 慕永平, 刘平. 中西医结合抗肝纤维化的研究思路与方法[J]. 上海医药, 2016, 37(13):8-12.
- [4] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 19(3):1-18.
- [5] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 4(5):265-266.
- [6] 郝晓芳, 高晓红. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化研究进展[J]. 肝脏, 2017, 22(3):271-273.
- [7] 刘敏, 熊锦华, 李杰. 益气活血通络方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(5):298-299.
- [8] 赵长青, 吴艺青, 徐列明. 扶正化瘀胶囊抗肝纤维化的临床疗效和作用机制[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(5):467-472.
- [9] 郭冷秋, 张鹏, 黄莉莉, 等. 五味子药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2006(4):51-53.
- [10] 王传敏, 柯昌征, 张银华, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效及对免疫功能和肝功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(15):1618-1620.

(收稿日期:2018-06-20;编辑:曹健)

Clinical Effect of Entecavir Combined with Fuzheng Huayu Capsule in Treatment of Chronic Hepatitis B with Stagnation of Liver Qi and Blood Stasis

LIU Wen, ZHANG Xian-bing, LI Fu-hua, CHEN Ping

(Department of Hepatology, Fuyang Second People's Hospital, Anhui Fuyang 236015, China)

[Abstract] Objective To investigate the clinical effect of entecavir combined with Fuzheng Huayu Capsule in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) with stagnation of liver Qi and blood stasis. **Methods** A total of 60 CHB patients with stagnation of liver Qi and blood stasis were randomly divided into observation group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given routine liver-protecting therapy, supportive care, and entecavir, and those in the observation group were given Fuzheng Huayu Capsule in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of serum hepatitis B virus (HBV)-DNA level, HBeAg quantification, liver function parameters [alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin (TBil)], and transient liver elasticity before treatment and after 4, 12, 24, and 48 weeks of treatment. **Results** At the end of week 4 of treatment, the observation group had a significantly higher HBV-DNA clearance rate than the control group ($P < 0.05$), and after 48 weeks of treatment, the observation group had a significantly higher HBeAg clearance rate than the control group ($P < 0.05$). Both groups had significant reductions in the serum levels of ALT and TBil from before treatment to the end of week 4 and then to the end of week 12 ($P < 0.05$). There were no significant differences in the serum levels of ALT and TBil between the two groups at the end of weeks 24 and 48 of treatment ($P > 0.05$). Compared with the control group, the observation group had significantly greater reductions in the serum levels of ALT and TBil at the end of week 4 of treatment, as well as a significantly greater reduction in the serum level of TBil at the end of weeks 12 and 24 of treatment ($P <$

和胃方治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证临床观察

欧阳劲光¹, 邹晓华¹, 查安生¹, 章小平¹, 吴赛青²

(1. 安徽中医药大学第一附属医院消化内科, 安徽 合肥 230031;

2. 安徽中医药大学第一附属医院病理科, 安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 观察和胃方对慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证的临床疗效。方法 将71例慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证患者分为治疗组35例和对照组36例, 治疗组患者口服加减和胃方, 对照组患者口服胃复春片, 疗程均为3个月, 治疗1个疗程后比较两组临床症状评分及其临床疗效、血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、血清胃蛋白酶原I和II比值(pepsinogen I/II ratio, PGR)、胃泌素17(gastrin 17, G17)水平、胃黏膜组织形态学积分。结果 与治疗前比较, 两组治疗后各临床症状评分及总评分均显著减少($P < 0.05$); 两组患者治疗前后饱胀、纳差、疲乏、气短懒言、总积分差值比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者临床疗效分布比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗后血清PG I、PG II、G17水平改变均有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前后PG I、PGR差值比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后胃黏膜组织形态学积分均较治疗前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗前后胃黏膜组织形态学积分差值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 和胃方能有效缓解慢性萎缩性胃炎临床症状, 明显改善病理及理化指标。

[关键词]和胃方; 慢性萎缩性胃炎; 脾胃虚弱证; 血清胃蛋白酶原; 胃泌素17

[中图分类号]R573.3⁺² **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.04.013

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种胃癌的癌前疾病, 目前西医学对于CAG伴肠上皮化生和(或)上皮内瘤变尚无有效的治疗方法。众多临床报道和病理结果证实, 中医药可有效治疗CAG, 改善黏膜萎缩、肠上皮化生及瘤变^[1]。中医对CAG病证分型很多, 其中脾胃虚弱证所占比例最高^[2]。笔者运用和胃方治疗CAG脾胃虚弱证, 疗效满意, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 按照《中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海)》^[3]诊断CAG。

1.1.2 中医辨证标准 参照《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009, 深圳)》^[4]制定CAG脾胃虚弱证诊断标准。主症: ①胃脘胀满或隐痛; ②胃脘部喜

按或喜暖。次症: ①食少纳呆; ②大便稀溏; ③倦怠乏力; ④气短懒言; ⑤食后脘闷; ⑥舌质淡, 脉细弱。主症必备, 加次症2项以上即可诊断为脾胃虚弱证。

1.2 纳入标准 ①符合西医诊断标准及中医辨证标准; ②年龄为18~80岁; ③幽门螺杆菌检测结果阴性; ④配合相关治疗并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并消化性溃疡, 幽门梗阻, 胃高级别上皮内瘤变、恶性肿瘤者; ②幽门螺杆菌检测阳性; ③妊娠期或哺乳期妇女; ④不合作者, 未按规定用药或未达到疗程而自行停药, 或失访和死亡者, 无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.4 一般资料 将2015年1月至2017年12月安徽中医药大学第一附属医院消化内科门诊及住院收治的诊断CAG脾胃虚弱证71例, 按就诊顺序分为治疗组(35例)和对照组(36例)。治疗组: 男12例, 女23例; 年龄37~74岁, 平均年龄(57.29±9.32)岁; 病程1~9年, 平均病程(4.00±2.13)年。

基金项目:安徽中医药大学青年科学研究项目(2015qn028)

作者简介:欧阳劲光(1984-), 男, 硕士, 主治医师

0.05). At the end of week 48 of treatment, both groups had a significant reduction in transient liver elasticity ($P < 0.05$), and the observation group had a significantly greater reduction than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In CHB patients with stagnation of liver Qi and blood stasis, entecavir combined with Fuzheng Huayu Capsule helps to improve HBeAg clearance rate and HBV-DNA rapid response rate and has a good effect in improving liver function and preventing liver fibrosis.

[Key words] Chronic hepatitis B; Stagnation of liver Qi and blood stasis; Entecavir; Fuzheng Huayu Capsule