

疏肝健脾方联合拉米呋定治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎 62 例临床观察

张盛杰 孙莲娜 薛建华 杜秀萍 王春芳 齐艳艳 明利平 朱敏芳 陈建杰

(上海市浦东新区传染病医院传染科, 上海市浦东新区华夏东路 3018 弄 46 号, 201200)

[摘要] 目的 观察疏肝健脾方联合拉米呋定治疗慢性乙型肝炎(肝郁脾虚型)患者的临床疗效。方法 收集肝郁脾虚型慢性乙型肝炎病例 180 例, 其中治疗组 62 例给予疏肝健脾方联合拉米呋定治疗, 对照 1 组 58 例单纯服用拉米呋定治疗, 对照 2 组 60 例单纯服用疏肝健脾方治疗, 3 组均治疗 12 个月及随访 6 个月, 观察血清肝功能、HBV DNA 定量、乙型肝炎表面抗原(HBeAg)血清学转换、HBV DNA 聚合酶活性区发生变异(YMDD 变异)发生率、临床证候积分、总有效率等。结果 治疗组治疗 12 个月后丙氨酸氨基转移酶(ALT)改善情况优于对照 1 组($P < 0.05$); HBeAg 阴转率在随访 6 个月时, 治疗组明显高于对照 1、2 组($P < 0.05$); HBV DNA 阴转率, 治疗组治疗 6 个月、12 个月和随访 6 个月均高于两个对照组($P < 0.05$); 随访结束时, 治疗组 HBV DNA 阳性患者中 YMDD 变异检出率低于对照 1 组($P < 0.05$); 治疗组和对照 1 组、对照 2 组的总有效率分别为 85.5%、65.5%、70.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 疏肝健脾方联合拉米呋定治疗对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者恢复肝功能、改善临床症状、提高抗病毒疗效、减少拉米呋定耐药的发生均有一定的临床疗效。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 拉米呋定; 肝郁脾虚证; 疏肝健脾方; 临床疗效

Clinical Observation on Shugan Jianpi Recipe plus Lamivudine for the Liver Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome in Chronic Hepatitis B Patients: A Report of 62 Cases

ZHANG Shengjie, SUN Lianna, XUE Jianhua, DU Xiuping, WANG Chunfang, QI Yanyan, MING Liping, ZHU Minfang, CHEN Jianjie

(Infectious Disease Hospital of Pudong New Area, Shanghai 201200)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of Shugan Jianpi Recipe (Recipe to soothe the liver and strengthen the spleen) plus Lamivudine on the liver stagnation and spleen deficiency syndrome of chronic hepatitis B. **Methods** Of the 180 patients with chronic hepatitis B, 62 patients in the treatment group were prescribed Shugan Jianpi Recipe plus Lamivudine, 58 patients in the control group I were administered Lamivudine only, and 60 patients in the control group II were given Shugan Jianpi Recipe only. All the three groups were treated for 12 months and followed for 6 months. The changes in the liver functions, HBV DNA quantity, HBeAg, the incidence of YMDD, clinical symptoms, and the total effective rate were observed. **Results** After treatment for 12 months, in the treatment group, the improvement in ALT was more significant than that in the control group I ($P < 0.05$); the HBeAg negative rate in the sixth-month follow-up was significantly higher than that of the two control groups ($P < 0.05$); the HBV DNA negative rate in the sixth and twelfth-month treatment and the sixth-month follow-up was significantly higher than that of the two control groups ($P < 0.05$). When the follow-up finished, YMDD positive rate in the HBV DNA positive patients was lower than that of the control group I ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group, the control group I and II was 85.5%, 65.5%, and 70.0% respectively, the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Shugan Jianpi Recipe plus Lamivudine is effective for the liver stagnation and spleen deficiency syndrome of chronic hepatitis B in restoring the liver functions, improving the clinical symptoms, enhancing the anti-virus effect, and reducing the incidence of Lamivudine resistance.

Key Words Chronic hepatitis B; Lamivudine; Liver stagnation and spleen deficiency syndrome; Shugan Jianpi Recipe (Recipe to soothe the liver and strengthen the spleen); Therapeutic effect

目前慢性乙型肝炎抗病毒治疗常用的核苷类似物拉米呋定近期疗效较高, 但远期疗效尚不理想, 其中应用拉米呋定引起的耐药和病毒变异成为患者广泛、持续应用的主要障碍之一。慢性乙型肝炎中医辨证中以肝郁脾虚型多见^[1-2]。我们自拟疏肝健脾方联合拉米

呋定对慢性乙型肝炎肝郁脾虚型患者进行临床治疗观察, 以观察该方药对此型乙肝患者的疗效, 现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 206 例上海市浦东新区传染病医院 2004 年 6 月~2007 年 12 月门诊患者, 采用随机数字表法将患者分为治疗组、对照 1 组、对照 2 组, 治疗期内有 26 例

基金项目: 上海市卫生局“医学重点专科”科研基金资助项目(05 II 012); 上海市浦东新区卫生系统优秀学科带头人培养项目(PWRD2007-04)

通讯作者: 张盛杰, zhangshengjie621@126.com, 15900862933

病例自动脱落,其中治疗组脱落 6 例,对照 1 组脱落 8 例,对照 2 组脱落 12 例,共收集 180 例进行统计分析。治疗组 62 例,男 48 例,女 14 例;平均年龄(31.6±9.65)岁;病程 0.8~17.3 年,平均(5.61±3.15)年;病情程度:中度 27 例,轻度 35 例。对照 1 组 58 例,男 47 例,女 11 例;平均年龄(32.3±10.47)岁;病程 0.9~16.5 年,平均(5.76±3.85)年;病情程度:中度 25 例,轻度 33 例。对照 2 组 60 例,男 44 例,女 16 例;平均年龄(31.3±9.58)岁;病程 0.7~16.8 年,平均(5.23±3.28)年;病情程度:中度 26 例,轻度 34 例。3 组患者性别、年龄、病程和病情程度方面无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断根据全国病毒性肝炎会议制定的诊断标准^[3]。中医辨证标准按照 1991 年中国中医药学会肝病分会修订的慢性乙型肝炎中医证型辨证标准^[4],辨证为肝郁脾虚证。

1.3 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者;乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和/或乙型肝炎病毒 DNA(HBV DNA)阳性病史半年以上;年龄 18~60 岁;性别不限;丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤400IU/L、总胆红素(TBil)≤50mmol/L。

1.4 排除标准

排除肝功能失代偿期者;合并自身免疫性疾病、肝癌、重大器官疾病者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照 1 组给予拉米呋定(葛兰素史克制药有限公司生产,批号:H20030581)100mg 口服,每日 1 次。对照 2 组给予疏肝健脾方,组成:柴胡 12g,枳壳 9g,八月札 12g,炙黄芪 15g,炒白术 9g,茯苓 12g,陈皮 9g,苦参 12g,煎汤 200ml(上海浦东新区养和堂连锁药房加工制备),每日分 2 次口服。治疗组给予疏肝健脾方联合拉米呋定治疗,具体方法同对照 1 组和对照 2 组。3 组患者均治疗观察 12 个月,随访 6 个月。中药治疗 12 个

月后停用,拉米呋定则治疗 12 个月后继续服用。治疗观察期间均不加用其他降转氨酶、抗病毒药物和免疫调节药物。

2.2 观察指标和方法

①肝功能检查,包括 ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、TBil、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)等项目,于治疗前、治疗 12 个月后各检查 1 次,肝功能由全自动生化仪测定;②HBeAg、抗-HBe 于治疗前,治疗 6、12 个月后及随访 6 个月各检查 1 次;③HBV DNA 于治疗前,治疗 1、6、12 个月后及随访 6 个月各检查 1 次,由瑞士生产的 LightCycler 扩增仪测定,低于 1.0×10^3 copies/ml 为阴性;④HBV DNA 聚合酶活性区发生变异(即 YMDD 变异)分别在治疗及随访过程中 HBV DNA 阴转后又出现阳性者及 HBV DNA 持续阳性者中检测;⑤症状和体征^[5]:包括胁肋疼痛、脘腹胀满、食少纳呆、情绪抑郁或急躁易怒、体倦乏力、大便偏稀、舌苔白或腻、脉弦或细。观察的每个症状积分按照程度定为 0~3 分,按总积分定为:正常(0~5 分)、轻度(6~10 分)、中度(11~15 分)、重度(16~20 分)4 级,于治疗前、治疗 12 个月后各检查 1 次。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料采用频数表示,进行 χ^2 检验。

2.4 疗效判定标准

参照 2005 年制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[6]。临床治愈:肝功能恢复正常,HBV DNA 阴转,症状消失。显效:肝功能恢复正常,HBV DNA 定量降低 2 log 以上,症状程度下降 2 级以上。有效:肝功能 ALT 较治疗前下降 1/2 以上,HBV DNA 定量下降小于 2 log,症状程度下降 1 级以上。无效:未达上述标准者。

3 结果

3.1 各组患者治疗前及治疗 12 个月后肝功能比较

表 1 示,治疗前各组肝功能各项指标均无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,各组 ALT、AST、ALP、

表 1 各组患者治疗前、治疗后 12 个月肝功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照 1 组		对照 2 组	
	治疗前(62 例)	治疗后(62 例)	治疗前(58 例)	治疗后(58 例)	治疗前(60 例)	治疗后(60 例)
ALT(IU/L)	124.46±36.19	36.19±17.40*△	135.16±73.19	51.32±40.66*	146.00±60.06	34.11±2.03*△
AST(IU/L)	108.59±92.72	26.46±10.88*	97.45±53.20	37.25±30.43*	90.30±34.66	31.51±4.83*
ALP(IU/L)	102.96±37.92	68.96±18.16*	121.00±39.23	74.03±24.15*	108.43±92.02	70.73±14.89*
GGT(IU/L)	58.31±46.25	25.53±12.16*	57.61±29.30	30.96±14.33*	47.83±16.90	27.43±12.86*
ALB(g/L)	43.68±3.06	45.28±2.50	43.70±2.94	43.80±2.72	44.66±8.69	45.53±4.71
GLB(g/L)	37.18±2.84	30.23±2.78*	34.51±4.04	32.74±5.46*	35.26±3.97	30.70±3.83*
TBil(mmol/L)	16.34±6.13	11.75±3.68*	15.22±5.88	11.77±5.64*	13.69±5.47	11.45±4.21*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照 1 组治疗后比较,△ $P<0.05$

GGT、GLB、TBiL 较本组治疗前均降低($P<0.05$);治疗后组间比较,治疗组、对照 2 组较对照 1 组 ALT 改善明显($P<0.05$);其余指标改善情况各组比较无统计学差异($P>0.05$)。

3.2 治疗后各组患者 HBeAg 阴转情况及血清 HBeAg/抗-HBe 转换情况比较

治疗后 HBeAg 阴转情况:治疗 6 个月和 12 个月时,治疗组 HBeAg 阴转率分别为 15.8%(6/38 例)、36.8%(14/38 例),对照 1 组分别为 4.8%(2/42 例)、19.0%(8/42 例),对照 2 组分别为 8.3%(4/48 例)、20.8%(10/48 例),各组间比较无统计学差异($P>0.05$);随访 6 个月时,治疗组 HBeAg 阴转率 47.4%(18/38 例),对照 1 组为 23.8%(10/42 例),对照组为 25.0%(12/48 例),治疗组与对照 1、2 组相比,HBeAg 阴转率明显提高且有统计学意义($P<0.05$)。

HBeAg/抗-HBe 血清转换情况:治疗 6 个月、12 个月时,治疗组转换率分别为 15.8%(6/38 例)、36.8%(12/38 例),对照 1 组分别为 4.8%(2/42 例)、19.0%(8/42 例),对照 2 组分别为 8.3%(4/48 例)、16.7%(8/48 例),各组间比较无统计学差异($P>0.05$);随访 6 个月时,治疗组转换率 42.1%(16/38 例),对照 1、2 组分别为 23.8%(10/42 例)和 20.8%(10/48 例),治疗组较对照 1、2 组相比,HBeAg/抗-HBe 血清转换率提高且有统计学意义($P<0.05$)。不同疗程相互比较,其中治疗 12 个月时较治疗 6 个月时,治疗组 HBeAg 阴转率和 HBeAg/抗-HBe 血清转换随疗程延长有上升趋势,12 个月时较 6 个月时差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 6 个月时,治疗组 HBeAg 阴转率和 HBeAg/抗-HBe 血清转换率高,与对照 1、2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.3 治疗后各组患者血清 HBV DNA 阴转率比较

治疗 1 个月时,治疗组和对照 1、2 组 HBV DNA 阴转率分别为 45.1%(28/62 例)和 43.1%(25/58 例)、0,治疗组与对照 1 组无统计学差异,但均与对照 2 组差异显著($P<0.05$)。提示拉米呋定短期内有抗病毒的作用。治疗 6 个月时,治疗组和对照 1、2 组 HBV DNA 阴转率分别为 91.9%(57/62 例)、68.9%(40/58 例)、13.3%(8/60 例),各组间有统计学差异($P<0.05$)。治疗 12 个月时,治疗组、对照 1 组、对照 2 组 HBV DNA 阴转率分别为 93.5%(58/62 例)、75.8%(44/58 例)、16.7%(10/60 例),各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 6 个月时,治疗组和对照 1、2 组的 HBV DNA 阴转率分别为 80.6%(50/62 例)、56.9%(33/58 例)、15.0%(9/60 例),治疗组高于两个

对照组($P<0.05$),对照 1 组高于对照 2 组($P<0.05$)。

3.4 各组患者疗程及随访结束时 YMDD 变异检出情况比较

治疗组于治疗及随访过程中 HBV DNA 阳性者 12 例,检测到 YMDD 变异发生率为 14.5%(9/62 例);对照 1 组治疗及随访过程中 HBV DNA 阳性者 25 例,YMDD 变异发生率为 34.5%(20/58 例);对照 2 组治疗及随访过程中 HBV DNA 阳性的 50 例,YMDD 变异发生率为 5.0%(3/60 例)。治疗组发生 YMDD 变异率低于对照 1 组($P<0.01$)。

3.5 各组患者治疗后证候积分改善情况比较

表 2 示,3 组患者治疗 12 个月后临床证候平均积分均下降,治疗组积分明显低于对照 1、2 组,差异有统计学意义($P<0.05$);两个对照组间比较无统计学差异($P>0.05$)。观察结果提示联合治疗对改善慢性乙型肝炎肝郁脾虚型患者的证候有积极的疗效。

表 2 各组患者治疗 12 个月后证候积分改善情况[例(%)]

组别	时间	例数	正常 0~5 分	轻度 6~10 分	中度 11~15 分	重度 16~20 分	平均积分 (分)
治疗组	治疗前	62	12(19.4)	24(38.7)	18(29.0)	8(12.9)	14.3±8.6
	治疗后	62	23(37.1)	28(45.2)	8(12.9)	3(4.8)	7.5±4.7
对照 1 组	治疗前	58	10(17.2)	23(39.7)	14(24.1)	7(12.1)	14.5±8.2
	治疗后	58	16(27.6)	27(46.6)	11(19.0)	4(6.9)	10.7±5.4*
对照 2 组	治疗前	60	9(15.0)	26(45.0)	17(28.3)	8(13.3)	14.2±7.9
	治疗后	60	15(25.0)	29(48.3)	9(15.0)	7(11.6)	10.2±6.3*

注:与治疗组治疗后比较,* $P<0.05$

3.6 各组患者疗效情况比较

治疗结束时,治疗组的临床治愈率、显效率和有效率分别为 19.4%(12/62 例)、27.4%(17/62 例)、14.5%(9/62 例),总有效率为 85.5%(53/62 例);对照 1 组的临床治愈率、显效率和有效率分别为 17.2%(10/58 例)、20.7%(12/58 例)、27.6%(16/58 例),总有效率为 65.5%(38/58 例);对照 2 组的临床治愈率、显效率和有效率分别为 10.0%(6/60 例)、17.7%(10/60 例)、43.7%(26/60 例),总有效率为 70.0%(42/60 例)。治疗组总有效率高于两个对照组($P<0.05$),两个对照组间比较无统计学差异($P>0.05$)。提示联合治疗在恢复肝功能,提高临床疗效方面有积极的作用。

4 讨论

中医学认为慢性乙型肝炎病因病机错综复杂,如《素问·至真要大论》所云:“木之胜也,土湿受邪,脾病生焉”。慢性乙型肝炎患者每易导致肝气郁结,肝失疏泄,脾失运化,因此在临床上慢性乙型肝炎患者中既有肝郁气滞,又有脾虚的复杂证候者非常多见^[7-9]。据此

我们拟疏肝健脾方以疏肝理气,健脾化湿,方中柴胡为疏肝解郁之要药;枳壳、八月札加强柴胡疏肝理气的功能;茯苓、白术、黄芪健脾益气化湿;苦参苦寒燥湿,清中下焦之热;陈皮有理气运脾调中之功。拉米呋定是一种目前临床广泛使用的脱氧核苷类似物,在慢性乙型肝炎患者的长期使用过程中出现 YMDD 变异^[10-12]。连续服用拉米呋定 1 年、2 年、3 年发生耐药变异的发生率约为 14%、38%、49%^[13],因此在慢性乙型肝炎的临床治疗过程中联合中医药的治疗是一种积极的尝试。

本研究结果显示,治疗组治疗 12 个月后肝功能指标 ALT 改善情况优于对照 1 组($P < 0.05$);HBsAg 阴转率在随访 6 个月时,治疗组明显优于对照 1、2 组($P < 0.05$);HBV DNA 阴转率,治疗组治疗 6 个月、12 个月和随访 6 个月均高于两个对照组($P < 0.05$);疗程及随访结束时,治疗组 HBV DNA 阳性患者中 YMDD 变异检出率低于对照 1 组($P < 0.05$);治疗组总有效率优于对照 1、2 组。提示中药疏肝健脾方的干预在一定程度上能降低或延缓拉米呋定耐药的发生,可改善肝脏生化学指标,提高抗病毒疗效。总之,疏肝健脾方联合拉米呋定治疗能积极改善慢性乙型肝炎患者的肝功能,改善临床证候,提高 e 抗原血清转换率及 HBV DNA 阴转率,同时对减少和减缓拉米呋定耐药的发生有积极的作用。

参考文献

- [1]叶永安,江锋,赵志敏,等.慢性乙型肝炎中医证型分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(3):256-258.
- [2]楼孝惠.慢性乙型肝炎中医证型的客观指标研究进展[J].

中国中医药科技,2003,10(6):393-394.

- [3]中华医学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- [4]中国中医药学会内科肝病专业委员会.病毒性肝炎中医辨证标准(试行)[J].中医杂志,1992,33(5):391.
- [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,2002:145-148.
- [6]中华医学会肝脏病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
- [7]邢练军,季光,王育群.乙肝辨证分型与病毒复制关系的初步研究[J].辽宁中医杂志,2001,28(12):710-711.
- [8]王伯祥.中医肝胆病学[M].北京:中国医药科技出版社,1993:84.
- [9]蒋健,高月求,吴潇,等.慢性乙型肝炎中医证型与实验室指标相互关系的研究[J].上海中医药杂志,2002,36(6):15-17.
- [10]Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for Patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease [J]. N Engl J Med, 2004, 351(15): 1521-1531.
- [11]Kobayashi S, Ide T, Sata M. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers[J]. J Hepatol, 2001, 34(4): 584-586.
- [12]Kirishima T, Okanoue T, Daimon Y, et al. Detection of YMDD mutant using a novel sensitive method in chronic liver disease type B patients before and during lamivudine treatment[J]. J Hepatol, 2002, 37(2): 259-265.
- [13]朱玫,姚广弼,钱又宏.慢性乙型肝炎病人出现 YMDD 变异后继续长期应用拉米呋定的疗效[J].肝脏,2002,7(2): 113-115.

(收稿日期:2009-04-02;修回日期:2009-09-28)

[编辑:邓媛]

(上接第 127 页)

- [8]李伊为,周健洪,陈东风,等.龟板对帕金森病大鼠行为和脑内多巴胺水平的影响[J].解剖学研究,2004,26(1):17-18,21.
- [9]和冠生,刘理,彭培国.何首乌对老年大鼠纹状体神经细胞 D₂ 受体的影响[J].中国老年医学杂志,1996,15(2):80.
- [10]何建成,袁灿兴,卫洪昌,等.滋补肝肾通络解毒中药对 PD 大鼠细胞凋亡的影响[J].中国老年学杂志,2003,22(5):217.
- [11]侯家玉.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2003:185.
- [12]方永奇,匡忠生,谢宇辉,等.石菖蒲对缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响[J].现代中西医结合杂志,2002,11(17):1647.
- [13]胡丰林,樊美珍,李增智,等.一种白僵菌代谢产物中生物活性物质的研究 I.具有清除自由基的活性物质的分离和制备[J].菌物学报.2000,19(4):522-528.

- [14]丁晓娟,胡丰林,樊美珍,等.不同菌株白僵菌代谢产物对大鼠肝线粒体单胺氧化酶的抑制作用研究[J].生物化学杂志,2004,21(3):37-39.
- [15]Studer L, Spenger C, Seiler RW, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on neuronal structure of dopaminergic neurons in dissociated cultures of human fetal mesencephalon[J]. Exp Brain Res, 1996, 108(2): 328-336.
- [16]Alonso-Vanegas MA, Fawcett JP, Causing CG, et al. Characterization of dopaminergic midbrain neuron in a DBH:BDNF transgenic mouse[J]. J Comp Neurol, 1999, 413(3):449-462.
- [17]汪瀚,鲍远程,张波,等.抗震止痉胶囊对帕金森大鼠儿茶酚胺类神经递质含量的影响[J].中医药临床杂志,2007,19(2):126-128.

(收稿日期:2009-05-25;修回日期:2009-09-11)

[编辑:邓媛]