

扶正解毒活血胶囊序贯治疗慢性乙型肝炎患者 46 例临床观察

何泽民^{1*} 何勇强² 杨迎宾¹ 曾为华¹

(1. 邵阳学院医院肝病科, 湖南省邵阳市大祥区七里坪, 422000; 2. 湖南中医药大学第二临床学院)

基金项目: 湖南省教育厅资助项目(06C748); 邵阳市科技局资助项目(N0958)

* 通讯作者: hzm1889@yahoo.com.cn, (0739)5305891

[摘要] 目的 观察扶正解毒活血胶囊序贯治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效。方法 将 91 例 CHB 患者随机分为两组, 对照组(45 例)口服拉米夫定片、联苯双酯滴丸、肌苷, 治疗组(46 例)在此治疗基础上, 依次口服扶正解毒活血胶囊 I 号、II 号、III 号各 90 天。两组疗程均为 270 天, 第 0(治疗前)、30、60、90、180、270 天检测肝功能、乙型肝炎病毒(HBV)五项、HBV-DNA 载量和肝纤维化指标, 进行临床症状评分。结果 两组治疗后不同时间点丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率均明显提高($P < 0.05$), 但两组间同时点比较差异无统计学意义($P > 0.05$); HBV-DNA 和乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)转阴率、乙型肝炎病毒表面抗原/乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAg/HBsAb)及乙型肝炎病毒 e 抗原/乙型肝炎病毒 e 抗体(HBeAg/HBeAb)转换率治疗组均高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组肝纤维化指标均明显下降, 但治疗组比对照组下降幅度更大($P < 0.05$); 治疗后临床症状总积分减少两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 扶正解毒活血胶囊序贯治疗 CHB 有较好的综合疗效, 可在一定程度上克服 HBV 耐药与变异。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 扶正解毒胶囊; 拉米夫定; 序贯治疗

Clinical Observation on 46 Cases of Chronic Hepatitis B Treated by Sequential Treatment of Fuzheng Jiedu Huoxue Capsule

HE Zemin¹, HE Yongqiang², YANG Yingbin¹, ZENG Weihua¹

(1. Hospital of Shaoyang College, Hunan Province 422000; 2. The Second Clinical College of Hunan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the effect of sequential of Fuzheng Jiedu Huoxue Capsule (Capsule for reinforcing resistance, removing toxins, and activating blood circulation) treatment on chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Totally 91 CHB patients were randomized into two groups. The control group of 45 cases were administered lamivudine tablets, bifendate pills, and inosine tablets. Additionally, the treatment group was given sequentially I, II, and III, each for 90 days. The course of treatment was 270 days in total. Before treatment and on the 30th, 60th, 90th, 180th, and 270th day of treatment, the liver function, hepatitis B virus (HBV) five items, HBV-DNA capacity, and indices of liver fibrosis were detected and the main symptom scores were recorded. **Results** The negative conversion rate of alanine aminotransferase (ALT) in both groups was improved ($P < 0.05$), but the difference between groups at the same time point was not significant ($P > 0.05$). The HBV-DNA and the negative conversion rate of HBeAg, the HBsAg/HBsAb, and the transformation rate of HBeAg/HBeAb of the treatment group were all higher than those of the control group, but the difference was not significant ($P > 0.05$). After treatment, the indices of liver fibrosis of both groups were significantly decreased, but the amplitude of decrease in the treatment group was larger ($P < 0.05$). The total score of main symptoms in the treatment group was reduced, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The sequential treatment of Fuzheng Jiedu Huoxue Capsule is comprehensively effective on CHB, to a certain degree, it overcomes the resistance and variation of HBV.

Key Words chronic hepatitis B (CHB); Fuzheng Jiedu Huoxue Capsule (Capsule for reinforcing resistance, removing toxins, and activating blood circulation); lamivudine; sequential treatment

抗病毒、护肝、免疫调节、抗纤维化是慢性乙型肝炎(CHB)治疗的几个重要环节, 其中最关键的治疗是抗病毒, 但目前抗病毒药物都存在病毒耐药和变异、远期疗效欠佳的问题。针对乙型肝炎病毒(HBV)耐药和变异, 我们研制出 3 种扶正解毒活血

胶囊, 于 2006 年 6 月至 2009 年 2 月采取中药复方序贯治疗 CHB, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 符合《病毒性肝炎防治方案》中

病毒性肝炎诊断标准^[1]。

中医辨证标准:符合《中医内科疾病诊疗常规》中“肝著(着)(胀)”诊断和辨证标准^[2]。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①乙型肝炎病史>6个月,②血清中乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)均为阳性,或 HBsAg、乙型肝炎病毒 e 抗体(HBeAb)、HBcAb 均为阳性,并且前二者乙型肝炎病毒基因(HBV-DNA)阳性;③HBV-DNA 数量级 $>10^5$ copies/ml;④丙氨酸氨基转移酶(ALT) >80 U/L, ≤ 240 U/L;⑤中医辨证属于脾肾两虚、湿热兼瘀证;⑥年龄 18~60 岁;⑦签署知情同意书。

排除标准:①并发其他病毒性肝炎者;②合并有脑、心、肝、肾等严重疾病;③妊娠或哺乳期妇女;④按临床治疗计划未完成全程治疗者。

1.3 一般资料

91 例 CHB 患者均为邵阳学院医院门诊或住院患者,采用随机数字表法分为两组,治疗组 46 例,男 27 例,女 19 例;年龄 18~60 岁,平均(30.50±5.50)岁;病程 1~15 年,平均(4.50±0.82)年;HBsAg、HBeAg、HBcAb 均为阳性(大三阳亚组)31 例;HBsAg、HBeAb、HBcAb 均为阳性(小三阳亚组)15 例;病情轻度 16 例,中度 22 例,重度 8 例。对照组 45 例,男 26 例,女 19 例;年龄 19~59 岁,平均(31.20±5.62)岁;病程 1~14 年,平均(4.24±0.95)年;大三阳亚组 30 例,小三阳亚组 15 例;病情轻度 17 例,中度 21 例,重度 7 例。两组患者年龄、性别、病程、感染类型和病情轻重程度方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:口服拉米夫定(LAM,葛兰素威康公司,批号:H20103481,每片 100mg)100mg,每日 1 次;联苯双酯滴丸(浙江万邦药业有限公司,批号:H33021305)7.5mg,肌苷(湖南洞庭药业股份有限公司,国药准字 H43021568,每片 200mg)200mg,均为每日 3 次,ALT 恢复正常 1 个月后停服联苯双酯滴丸。

治疗组:在对照组治疗基础上依次口服扶正解毒活血胶囊 I 号、II 号、III 号(无批号)各 90 天,均为每次口服 7 粒,每日 3 次。方药组成:扶正解毒活血胶囊 I 号,叶下珠 20g,虎杖 20g,重楼 15g,板蓝根

10g,黄柏 10g,土茯苓 15g,薏苡仁 15g,太子参 15g,山茱萸 15g,狗脊 15g,(制)菟丝子 15g,(制)鳖甲 15g,当归 15g,三七 15g。扶正解毒活血胶囊 II 号:苦参 20g,白花蛇舌草 20g,黄芩 15g,柴胡 15g,黄芪 20g,茯苓 15g,(炒)白术 15g,野灵芝 15g,枸杞子 20g,鹿角霜 10g,肉苁蓉 15g,丹参 15g,川芎 15g,甘草 10g。扶正解毒活血方 III 号:猪苓 20g,山豆根 20g,贯众 20g,大黄 10g,金银花 10g,绞股蓝 15g,西洋参 15g,山药 15g,肉桂 15g,紫河车 15g,白芍 15g,红花 15g,赤芍 15g,神曲 10g。各方药物经干燥、研磨、过 120 目筛、混匀后灭菌、分别用 0 号空心胶囊(浙江新昌一诺胶囊有限公司提供)充填包装,每粒胶囊含中药 0.45g,由邵阳学院医院制剂室制备。

两组疗程均为 270 天。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 肝功能及肝纤维化相关指标 两组在治疗前及治疗第 30、60、90、180、270 天,检测肝功能及 HBV 5 项,荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 HBV-DNA 载量,血清肝纤维化指标:透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)。HA 和 LN 放射免疫分析试剂盒由上海海军医学研究所研制,PCⅢ放射免疫分析试剂盒由重庆肿瘤研究所提供。两组患者治疗第 90、180、270 天检查 ALT 复常率。

2.2.2 临床症状与体征 主要观察疲倦乏力、肝区疼痛、腹胀、黄疸、舌苔黄腻、肝掌等,每项相应计分^[3]:重度计 3 分、中度计 2 分、轻度计 1 分、无计 0 分。

2.2.3 随访及观察指标 两组患者治疗结束后,通过电话或门诊随访 1 年。比较两组患者 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率,HBsAg/HBsAb 及 HBeAg/HBeAb 转换率,血清肝纤维化指标,疗效的稳定性和不良反应。

2.2.4 不良反应 记录观察期间不良事件。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件进行分析比较,计数资料的组间比较用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

3 结果

3.1 两组 CHB 患者不同时间点 ALT 复常率比较 治疗组在治疗前、治疗第 90、180、270 天、随访时 ALT 的复常分别为:0、35 例(76.1%)、44 例(95.7%)、45 例(97.8%)、42 例(91.3%);对照组依次为:0、28 例(62.2%)、35 例(77.8%)、37 例(82.2%)、31 例(68.9%)。两组治疗后不同阶段与

治疗前比较, ALT 复常率都明显提高 ($P < 0.05$); 两组在治疗后同时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 随访时治疗组 ALT 的复常率高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组 CHB 患者不同时间点 HBV-DNA 转阴比较

表 1 示, 治疗 270 天时两组 HBV-DNA 转阴率与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组和对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随访时两组 HBV-DNA 转阴率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组 CHB 患者不同时间点 HBV-DNA 转阴情况比较

组别	时间	例数	大三阳亚组 (例)	小三阳亚组 (例)	合计 [例(%)]
治疗组	治疗前	46	0	0	0
	治疗 90 天	46	2	3	5(10.87)
	治疗 180 天	46	12	8	20(43.48)
	治疗 270 天	46	24	14	38(82.61)*
	随访时	46	19	12	31(67.39) Δ
对照组	治疗前	45	0	0	0
	治疗 90 天	45	2	2	4(8.89)
	治疗 180 天	45	9	6	15(33.33)
	治疗 270 天	45	20	13	33(73.33)*
	随访时	45	11	9	20(44.44)

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同时间比较,

$\Delta P < 0.05$

3.3 两组 CHB 患者治疗后 1 年随访 HBV 血清标志物比较

3.3.1 HBsAg/HBsAb 转换率比较 治疗后 1 年随访, 治疗组和对照组分别有 6 例、1 例出现了 HBsAg/HBsAb 转换, 中药序贯治疗可能有促进人体产生保护性抗体 HBsAb 的作用, 但由于病例太少, 未做统计学分析。

3.3.2 HBeAg 转阴率和 HBeAg/HBeAb 转换率比较 治疗后 1 年随访, 治疗组和对照组 HBeAg 转阴率分别为 18.75%(6 例/32 例)、13.33%(4 例/30 例), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HBeAg/HBeAb 转换率分别为 43.75%(14 例/32 例)、30%(9 例/30 例), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组 HBeAg 转阴率和 HBeAg/HBeAb 转换率均高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 两组 CHB 患者治疗前后肝纤维化指标比较

表 2 示, 治疗组治疗前后 HA、LN、PCⅢ均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对

照组治疗前后 HA 也有所下降 ($P < 0.05$); 两组治疗后比较, HA 与 PCⅢ差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组 CHB 患者治疗前后血清 HA、LN 和 PCⅢ比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HA	LN	PCⅢ
治疗组	治疗前	46	302.2 $\pm$ 219.7	114.5 $\pm$ 29.7	263.5 $\pm$ 129.3
	治疗后	46	102.2 $\pm$ 65.7** Δ	90.5 $\pm$ 25.5*	130.5 $\pm$ 79.3** $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	45	322.0 $\pm$ 243.8	115.5 $\pm$ 35.7	270.7 $\pm$ 116.7
	治疗后	45	132.9 $\pm$ 165.8*	101.5 $\pm$ 27.7	190.5 $\pm$ 119.7

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3.5 两组 CHB 患者临床症状积分比较

治疗组和对照组在治疗前主症总积分分别为 (404.0 $\pm$ 54.50) 分、(384.0 $\pm$ 34.50) 分, 治疗后分别为 (81.0 $\pm$ 11.50) 分、(145.0 $\pm$ 24.30) 分, 两组治疗前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组治疗后组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.6 不良反应

两组患者均未发现呕吐、腹痛、腹泻、出血等不良反应。

4 讨论

CHB 是常见病和多发病, 属于中医学“肝著(胀)”、“胁痛”、“积聚”等范畴。湿热毒邪为本病始动因素, 并贯穿 CHB 的全过程; 脾肾两虚是根本, 先天(肾)和后天(脾)正气不足, 无力抗邪, 加之湿邪黏滞, 缠绵难清, 则 CHB 常迁延难愈; 久病入络、久病多瘀, 肝脾气血瘀滞是其变证。因此, CHB 应采取扶正祛邪的治疗原则, 运用清热解毒、健脾益肾、活血通络来遣药组方, 扶正解毒活血胶囊 I 号中叶下珠、虎杖、重楼、板蓝根、黄柏、土茯苓、薏苡仁清热解毒燥湿, 太子参、山茱萸、狗脊、(制)菟丝子、(制)鳖甲滋补肝肾, 当归、三七活血养血通络。II 号方中苦参、白花蛇舌草、黄芩、柴胡清热解毒燥湿, 黄芪、茯苓、(炒)白术、野灵芝、枸杞子、鹿角霜、肉苁蓉、甘草补气健脾益肾, 丹参、川芎活血化瘀通络。III 号方中猪苓、山豆根、贯众、大黄、金银花、绞股蓝清热解毒祛湿, 西洋参、山药、肉桂、紫河车、白芍、神曲健脾益肾, 红花、赤芍活血化瘀。达到祛邪而不伤正, 扶正而不留邪之目的。

现代实验研究表明, 苦参、茯苓、虎杖、叶下珠、重楼、土茯苓、薏苡仁等对 T 淋巴细胞激活和调节有一定作用, 能提高杀伤 HBV 或诱导病毒感染细

胞凋亡的能力,这可能是抑制 HBV 复制和清除病毒的重要途径^[4];补肾中药肉苁蓉、山茱萸、肉桂、鹿角霜、菟丝子、紫河车、(制)鳖甲、太子参、西洋参等,能明显增强 Th1 型细胞因子的表达,降低 Th2 型细胞因子的表达,促进 CD8⁺ 的表达,可能使 HBV-DNA 复制得到抑制^[5];黄芪^{[6]3886-3932}、茯苓^{[6]3114-3131}、绞股蓝^{[6]3519-3549}、黄芩^{[6]3943-3970}、白芍^{[6]1484-1505}、灵芝^{[6]2489-2516}能诱生干扰素和促进自然杀伤细胞 NK 的活性;贯众^{[6]3037-3043}、虎杖^{[6]2800-2806}、黄柏^{[6]4043-4060}、猪苓^{[6]4159-4172}、大黄^{[6]364-355}等具有明显的抑制 HBsAg 的作用;柴胡^{[6]3680-3710}、金银花^{[6]2931-2956}、山豆根^{[6]547-554}、土茯苓^{[6]314-320}、甘草^{[6]1256-1304}都有抗 HBV 作用;当归、三七、川芎、红花、丹参、赤芍能针对肝纤维化的肝血瘀阻证候而治^[7]。本研究显示,3 个扶正解毒活血胶囊分别都有较好的抗 HBV 和抗肝纤维化的作用,使得治疗组在 ALT 复常、抗 HBV、主症改善和抗纤维化均优于对照组。

在多年临床临床实践中,我们发现治疗 CHB 的中药复方,用到一定时期,其抗病毒的疗效呈下降趋势,这很可能主要是 HBV 产生耐药或为躲避药物攻击而发生基因变异的结果。因此,为了增强该方抗 HBV 的疗效,不宜一方加减长期应用,要尽可

能不给 HBV 变异的时机,而使之持续处于中药的多层次、多方位、多靶点的作用下,进而提高治疗 CHB 效果,本研究亦表明中药复方序贯治疗 CHB,在 ALT 复常、抗 HBV、主症改善和抗纤维化具有较好疗效。

参考文献

- [1]中华医学会传染病与寄生虫病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [2]朱文锋.中医内科疾病诊疗常规[M].长沙:湖南科学技术出版社,1999:396-398.
- [3]中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):155-158.
- [4]张诗军,陈泽雄,林右武,等.化湿中药对慢性乙型肝炎湿证患者激活和功能 T 细胞亚群的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(12):1078-1081.
- [5]高月球,孙小华,章小英,等.补肾方对慢性乙型肝炎 T 细胞亚群及其功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2005,25(5):408-411.
- [6]郑虎占,董泽宏,余靖.中药现代研究与应用[M].北京:学苑出版社,1998.
- [7]茹清静,唐智敏,张振鄂.血府逐瘀汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2004,24(11):983-985.

(收稿日期:2011-02-28;修回日期:2011-05-30)

[编辑:叶晨]

欢迎邮购《中国现代名中医医案精粹》

《中国现代名中医医案精粹》(1-6 集),由董建华、王炎两位院士牵头,组织全国第一批、第二批、第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师编写,共收录 434 位名老中医的 5172 例医案。这些医案是现代中医名家灵活运用中医理法方药治病活人的真实记录。通过阅读这些医案,读者如同在名老中医的带领下一步一步走近患者,进行思考分析,对于广大的中医医生临床诊治、深入研究及成长发展具有重要的指导作用。医案中的按语或为名医本人所撰,或由后人、门徒所加;编者评注由丛书主编、副主编所撰。第 1、2 集主要收录 146 位名老中医的 1850 例医案,第 3、4 集主要收录 142 位名老中医的 1884 例医案,第 5、6 集主要收录 146 位名老中医的 1438 例医案。本丛书特点:①所选名中医在全国有广泛的影响,极具权威性。②各集内对名中医均按行政区划和军队分类编排。③每则医案均由名老中医亲自选定,真实、可靠。其中一部分名老中医已谢世,因此所收医案尤为珍贵。④每集正文后均有该集的病名病证索引,第 6 集书末附有丛书的总病名病证索引,方便读者查阅。

《中国现代名中医医案精粹》(1-6 集)为精装 16 开本,已由人民卫生出版社于 2010 年 12 月出版。第 1 集 694 页,定价 95 元;第 2 集 669 页,定价 92 元;第 3 集 720 页,定价 96 元;第 4 集 820 页,定价 108 元;第 5 集 619 页,定价 85

元;第 6 集 558 页,定价 75 元。单购一集每本加邮挂号费 5 元,全套购买免邮费。款到寄书。汇款地址:北京市东直门南小街 16 号中医杂志北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162,(010)64014411-3053。

旨可平®降脂通络软胶囊 有奖征文通知

神威药业旨可平®降脂通络软胶囊是国家食品药品监督管理局批准用于治疗高脂血症的国家级新药,也是目前临床上确证具有肝脏保护作用的调脂药。自 2004 年上市以来,其确切的疗效及良好的完全性,获得了临床医生和患者的一致认可。为了促进临床用药经验交流,神威药业于 2011 年 7-12 月面向全国临床医生征集旨可平®临床研究和临床观察的论文,篇幅 2000 字以上。获奖者名单将刊登于 2012 年第 1 期《中华心血管病杂志》。奖项设定如下:一等奖:1 名,奖金 5000 元;二等奖:2 名,奖金 3000 元;三等奖:5 名,奖金 2000 元;优秀奖:50 名,价值 500 元礼品 1 份;参与奖:名额不限,价值 150 元礼品 1 份(凡投寄论文者均可获此奖)。

请将论文电子版发至:zhikeping@126.com,有奖征文热线:010-85860066 转 6230。

欢迎广大医生积极参与、踊跃投稿!