

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.19.014

葆肝康配方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝郁脾虚型 32 例临床观察

张玉峰^{*}, 钟丹², 党中勤¹, 郭巍³

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南省郑州市东风路 6 号, 450002; 2. 井冈山大学附属医院; 3. 江阴天江药业有限公司)

摘要 目的 观察葆肝康配方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。方法 将 66 例慢性乙型肝炎(肝郁脾虚型)患者随机分为治疗组及对照组各 33 例, 对照组患者口服恩替卡韦分散片 0.5 mg, 每日 1 次; 复方甘草酸苷注射液 100 ml, 静脉滴注, 每日 1 次; 治疗组患者在对照组治疗的基础上, 加用葆肝康配方每日 1 剂, 早晚饭后 1 h 分两次冲服。两组疗程均为 2 个月。治疗前后分别观察两组肝功能 [包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)]、血清纤维化指标 [包括Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C)、层粘连蛋白 (LN)、透明质酸酶 (HA)]、凝血酶原时间 (PT)、症状和体征积分, 并评价临床疗效。结果 治疗组总有效率为 93.75%; 对照组总有效率为 75.00%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后 ALT、AST、TBIL 均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低明显 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 HA、Ⅳ-C、PCⅢ、LN 均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 且治疗组较对照组降低明显 ($P < 0.01$)。治疗后两组 PT 较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组治疗后症状积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 葆肝康配方联合恩替卡韦能够显著改善慢性乙型肝炎患者肝功能及凝血功能, 缓解肝纤维化, 改善症状。

关键词 乙型肝炎; 恩替卡韦; 葆肝康; 肝郁脾虚

慢性乙型肝炎是由乙肝病毒引起的、以肝脏炎性病变为主, 并可引起多器官损害的一种疾病, 在乙型肝炎的基础上可发生肝硬化和肝癌, 肝纤维化是由乙型肝炎到肝硬化和肝癌发病的关键环节, 核酸类似药能够有效控制乙肝病毒的复制, 但治疗和预防肝纤维化的效果仍难以令人满意^[1]。我们观察葆肝康配方联合核酸类似药恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 参照《病毒性肝炎防治方案》^[1]有关慢性乙型肝炎(中度)的诊断标准。

中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2]辨证为肝郁脾虚型。主症: 胁肋胀满, 饭后腹胀或腹胀下午加重, 倦怠乏力, 纳差, 大便溏薄。次症: 恶心嗝气, 烦躁易怒, 常太息, 神疲懒言, 舌淡苔薄, 脉弦或弦缓。

1.2 纳入标准

年龄 18~65 岁; 符合上述诊断及中医辨证标准; 乙肝病毒表面抗原 (HbsAg) 及乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg) 均阳性, 乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 检测 > 104 IU/ml; 未使用干扰素和服用核苷类药物者。

1.3 排除标准

重型肝炎、乙型肝炎肝硬化或合并肝癌患者; 妊娠或准备妊娠妇女, 哺乳期妇女; 严重肺、肾、心脑血管等重大疾病、精神病患者; 患者入选前 1 周内曾服用降转氨酶、抗病毒中药或西药者。

1.4 脱落标准

不愿意继续进行临床试验, 提出退出临床试验者; 虽未明确提出退出临床试验, 但不接受用药或不按时复诊, 不能坚持治疗者; 出现严重不良事件或严重不良反应者。

1.5 一般资料

66 例均来自河南中医药大学第二临床医学院门诊及住院的慢性乙型肝炎患者, 采用随机数字表

* 通讯作者: jzgo2003@163.com, 13838071291

法分为治疗组和对照组各 33 例。治疗组中男 21 例,女 12 例;年龄 23 ~ 61 岁,平均 (39.83 ± 10.85) 岁;病程 3 ~ 25 年,平均 (6.04 ± 5.65) 年。对照组中男 22 例,女 11 例;年龄 25 ~ 62 岁,平均 (40.84 ± 11.29) 岁;病程 4 ~ 21 年,平均 (5.98 ± 4.90) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:给予恩替卡韦分散片(每片 0.5 mg,正大天晴药业集团股份有限公司,批号 20150820) 0.5 mg,晨起空腹口服,每日 1 次;复方甘草酸苷注射液(派甘能,每支 20 ml,西安利君制药有限公司,国药准字 H20057478) 100 ml,加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml,静脉滴注,每日 1 次。

治疗组:在对照组治疗的基础上加用葆肝康配方颗粒(北柴胡 12 g,白芍 20 g,鳖甲 20 g,丹参 20 g,党参 20 g,白术 20 g,佛手 20 g,香橼 20 g,山药 20 g,茯苓 20 g,甘草 10 g)(华润三九医药股份有限公司,批号 20151001)。每日 1 剂,早、晚饭后 1h 分两次冲服。

两组疗程均为 2 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 实验室检查 包括肝功能 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)];血清肝纤维化指标 [包括 III 型前胶原 (PC III)、IV 型胶原 (IV-C)、层粘连蛋白 (LN)、透明质酸酶 (HA)];凝血酶原时间 (PT)。治疗前后分别于晨起空腹采集静脉血检测。

2.2.2 中医症状和体征积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9] 计分。各症状(胁肋疼痛、倦怠乏力、脘闷腹胀、食欲不振、大便稀溏、恶心呕吐、善叹息及烦躁易怒等)按无、轻、中、重分别计 0、1、3、5 分。治疗前后各统计 1 次。

2.3 临床疗效标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]。治愈:治

疗后患者无任何症状,症状和体征积分降低 $\geq 95\%$;显效:治疗后患者症状明显减轻,症状和体征积分降低 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$;有效:治疗后患者症状减轻,症状和体征积分降低 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$;无效:疗程结束后,症状不变甚至加重,症状和体征积分降低 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件处理。计数资料采用 χ^2 检验。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

在治疗过程中治疗组与对照组各脱落 1 例。两组最终完成统计分析的均为 32 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组治愈 0,显效 21 例,有效 9 例,无效 2 例,总有效率为 93.75%;对照组分别为 0、14 例、10 例、8 例及 75.00%,治疗组总有效率明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后血清 ALT、AST、TBIL 比较

表 1 示,两组治疗后 ALT、AST、TBIL 均较治疗前下降 ($P < 0.05$);且治疗组较对照组降低明显 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较

表 2 示,治疗组治疗后 HA、IV-C、PC III、LN 均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 HA、IV-C、PC III、LN 明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后 PT 及中医症状、体征积分比较

表 3 示,两组治疗后 PT 较治疗前明显降低 ($P < 0.01$),但两组治疗后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后症状、体征积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$),对照组治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而治疗组治疗后较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。

表 1 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后血清 ALT、AST、TBIL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	治疗前	32	90.56 ± 37.03	72.18 ± 38.69	36.41 ± 13.55
	治疗后	32	29.03 ± 21.35 ^{*△}	22.18 ± 10.25 ^{*△}	11.27 ± 4.72 ^{*△}
对照组	治疗前	32	89.32 ± 36.34	73.03 ± 32.24	35.21 ± 13.35
	治疗后	32	53.41 ± 12.38 [*]	49.15 ± 11.26 [*]	22.47 ± 6.85 [*]

注:ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,门冬氨酸氨基转移酶;TBIL,总胆红素;与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 2 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后血清纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HA (ng/ml)	IV-C (ng/ml)	PCⅢ (ng/ml)	LN (ng/ml)
治疗组	治疗前	32	140.5 ± 39.2	200.6 ± 59.3	323.5 ± 79.8	270.0 ± 60.4
	治疗后	32	52.3 ± 16.8 ^{*△}	38.5 ± 10.8 ^{*△}	100.9 ± 15.6 ^{*△}	87.3 ± 19.5 ^{*△}
对照组	治疗前	32	138.6 ± 43.4	210.9 ± 63.4	331.6 ± 82.6	265.0 ± 57.3
	治疗后	32	126.3 ± 14.3	196.5 ± 28.7	297.2 ± 58.6	248.1 ± 31.9

注: HA, 透明质酸酶; IV-C, IV 型胶原; PCⅢ, Ⅲ型前胶原; LN, 层粘连蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 3 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后 PT 及中医症状、体征积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PT (s)	症状、体征积分 (分)
治疗组	治疗前	32	16.4 ± 2.6	63.8 ± 9.5
	治疗后	32	10.6 ± 2.0 [*]	36.7 ± 7.6 ^{*△}
对照组	治疗前	32	15.5 ± 2.1	62.5 ± 9.1
	治疗后	32	11.1 ± 1.9 [*]	58.3 ± 9.8

注: PT, 凝血酶原时间; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

慢性乙型肝炎的发生主要是因为乙肝病毒复制活跃导致肝脏炎症反复波动而产生肝纤维化, 最后造成肝硬化的发生^[1]。慢性乙型肝炎临床多表现为右胁部隐痛不适, 面色晦暗, 面部血丝、蜘蛛痣, 纳差, 乏力, 消瘦, 大便稀薄, 小便量少, 夜眠差, 舌质暗有瘀点和瘀斑, 苔腻, 脉弦细等症状、体征^[4]。葆肝康配方中柴胡、白芍疏肝理气, 党参、白术补气健脾, 佛手、香橼理气解郁; 丹参活血化瘀, 通络止痛; 鳖甲软肝散结。诸药合用, 共奏软肝散结、活血化瘀的作用^[5]。

实验研究发现, 柴胡、白芍均具有改善淋巴细胞、巨噬细胞等趋向功能, 能够提高免疫细胞的功能^[6], 鳖甲可以降低肝脏内细胞外基质, 抑制肝星状细胞的激活, 提高基质金属蛋白酶含量, 降低金属蛋白酶组织抑制剂, 调和基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂的平衡, 可通过降低胶原形成和提高胶原酶的合成降低纤维化的发生, 从而发挥保护肝脏、减轻肝损伤、抑制肝纤维化的作用^[7]; 丹参能够降低结缔组织生长因子, 有效降低肝纤维化^[8]。现代药理学研究表明, 恩替卡韦具有明显的抑制乙肝病毒作用^[9], 并能够改善肝功能及肝脏的组织病理结构^[10-11]。ALT 和 AST 反映肝细胞损伤与否及损伤程度, TBIL 反映肝脏分泌和排泄功能, 三者与凝血酶原时间联合能准确反映肝脏损伤情况, PCⅢ、IV-C、LN、HA 可较准确灵敏地反

映肝内已生成的纤维量, 是肝纤维化和肝硬化的敏感指标^[12]。

本研究结果表明, 葆肝康配方通过保护肝脏、减轻肝损伤、降低肝纤维化的形成等多种作用机制, 联合应用恩替卡韦抗乙肝病毒, 从而发挥对慢性乙型肝炎的综合治疗作用而取得满意疗效。葆肝康配方联合恩替卡韦能够显著改善慢性乙型肝炎肝郁脾虚型患者肝功能及凝血功能, 缓解肝纤维化, 从而延缓或慢性肝病的发展, 防止肝硬化的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [2] 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: 109-110.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京, 南京大学出版社, 1994: 213-214.
- [4] 王仲霞, 李筠, 李永纲, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭中西医结合药物治疗概况 [J]. 中医杂志, 2015, 17(2): 1513-1514.
- [5] 周强, 张声生. 论调肝十五法 [J]. 中医杂志, 2015, 56(19): 1648-1649.
- [6] 王林. 浅谈中药柴胡抗炎及调节免疫功能作用 [J]. 医药前沿, 2012, 2(16): 12-15.
- [7] 王丽春, 赵连三. 中药抗纤维化的实验研究概况 [J]. 中医杂志, 2005, 46(3): 228-229.
- [8] 李晓杰, 车景超. 中药抗纤维化研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(9): 94-96.
- [9] 唐琳晓. 恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎近期效果观察 [J]. 世界临床医学, 2013, 4(2): 37-38.
- [10] 张燕, 王全楚. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 10(5): 24-25.
- [11] 慢性乙型肝炎长期治疗讨论会专家. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的长期性 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 11(9): 7-8.
- [12] 许书维, 林怀德, 彭胜权. 健脾疏肝方治疗慢性乙型肝炎肝郁脾虚型临床研究 [J]. 新中医, 2009, 11(6): 36-37.

Clinical Observation on *Baogankang* (葆肝康) Formula Combined with Entecavir in Treating 32 Cases with Chronic Hepatitis B of Stagnation of Liver Qi and Spleen Deficiency Type

ZHANG Yufeng¹, ZHONG Dan², DANG Zhongqin¹, GUO Wei³

(1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450002; 2. The Affiliated Hospital of Jinggangshan University; 3. Jiangyin Tianjiang Pharmaceutical Co., LTD)

ABSTRACT **Objective** To observe clinical effects of *Baogankang* (葆肝康) formula combined with entecavir treating chronic hepatitis B. **Methods** Sixty-six patients with chronic hepatitis B of stagnation of liver Qi and spleen deficiency type were randomly divided into treatment group and control group with 33 in each. The control group took entecavir dispersible tablets, 0.5 mg, once a day, and made intravenous drip with Compound Glycyrrhizin injection, 100 ml, once a day. Based on the treatment in the control group, the treatment group also took *Baogankang* formula 1 dose a day, one half at 1 h after meals in the morning and the other half in the evening. The treatment in both groups last for 2 months. The researchers respectively observed Liver function including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL), serum fibrosis index including procollagen III (PC III), IV-collagen (IV-C), laminin (LN) and hyaluronidase (HA), prothrombin time (PT), scores of signs and symptoms and evaluated clinical effects before and after treatment in the two groups. **Results** The total effective rate in the treatment group was 93.75%, but in the control group was 75.00%. The treatment group is better than the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, ALT, AST and TBIL decreased after treatment in both groups ($P < 0.05$), and those in the treatment group reduced more significantly than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, HA, IV-C, PC III and LN decreased obviously after treatment in the treatment group ($P < 0.01$), and those in the treatment group reduced more significantly than that in the control group ($P < 0.01$). Compared with that before treatment, PT decreased obviously after treatment in both groups ($P < 0.05$), but there was no statistically difference in the comparison between groups ($P > 0.05$); Compared with that before treatment, scores of symptoms decreased obviously after treatment in the treatment group ($P < 0.05$), and were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Baogankang* formula combined with entecavir can significantly improve liver function and coagulation function, and alleviate hepatic fibrosis and improve symptoms of patients with chronic hepatitis B.

Keywords hepatitis B; entecavir; *Baogankang* (葆肝康); stagnation of liver Qi and spleen deficiency

(收稿日期: 2016-03-16; 修回日期: 2016-04-27)

[编辑: 叶 晨]