

本文引用:黄宗文,袁勇,卢茜.中药补肾方联合恩替卡韦治疗对乙肝患者肝纤维化、炎症反应及免疫功能的影响[J].湖南中医药大学学报, 2017,37(12):1391-1395.

## 中药补肾方联合恩替卡韦对乙肝患者肝纤维化、炎症反应及免疫功能的影响

黄宗文<sup>1</sup>,袁勇<sup>1</sup>,卢茜<sup>2</sup>

(1.海南医学院第一附属医院 海南 海口 570000;2.海南省干部疗养院 海南 海口 571100)

**【摘要】目的** 探讨中药补肾方联合恩替卡韦治疗对乙肝患者肝纤维化、炎症反应及免疫功能的临床观察。**方法** 将60例乙肝患者随机分为联合组和单药组,每组各30例,单药组给予恩替卡韦片口服治疗(0.5 mg/次,1次/日,连续治疗6个月),联合组在此基础上给予中药补肾方口服治疗(1剂/日,早晚各服1次,连续治疗6个月)。对比两组患者治疗3、6个月时的中医临床证候积分、血清中肝纤维化指标、外周血中免疫细胞含量及血清中细胞因子含量情况。**结果** 治疗3、6个月后,两组患者中医临床证候积分均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者HA、LN、PC-III、IV-C均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均升高,联合组升高程度高于单药组,CD8<sup>+</sup>均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者血清IL-15、IL-16、TGF- $\beta$ 均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 中药补肾方联合恩替卡韦治疗能有效改善乙肝患者的临床证候,能够调节免疫应答、炎症反应,以及能延缓肝纤维化,值得临床作进一步推广。

**【关键词】** 中药补肾方;恩替卡韦;乙肝;肝纤维化;炎症反应;免疫功能

**【中图分类号】**R256.4 **【文献标志码】**B **【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.12.022

### Effect of Zhongyao Bushen Decoction Combined with Entecavir on Liver Fibrosis, Inflammation and Immune Function in Hepatitis B Patients

HUANG Zongwen<sup>1</sup>, YUAN Yong<sup>1</sup>, LU Qian<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570000, China; 2. Hainan Cadre Sanatorium, Haihou, Hainan 571100, China)

**【Abstract】Objective** To investigate Bushen Huoxue decoction combined with entecavir in treatment of liver fibrosis, inflammation and immune function of patients with hepatitis B. **Methods** 60 hepatitis B patients were randomly divided into the combined group and the single group, 30 cases in each group. The single group was given entecavir tablets (0.5 mg/time, 1 times/day, treatment for 6 months), the combined group was given Bushen Huoxue decoction (1 dose/day, once in the morning and in the evening, treatment for 6 months). on the basis of the single group. The clinical syndromes of TCM, the serum liver fibrosis index, the contents of immune cells in peripheral blood, and the content of cytokine in serum in the three or six months after treatment. **Results** After treatment for 3 and 6 months, the clinical symptoms of TCM decreased in

**【收稿日期】**2017-09-05

**【基金项目】**2014年海南省自然科学基金(0104777039)。

**【作者简介】**黄宗文,男,硕士,主治医师,研究方向:中医消化,E-mail:qingdao4431@sohu.com。

both groups, and the reduction degree of the combined group was higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). HA, LN, PC-Ⅲ, Ⅳ-C decreased in both groups, and the reduction degree of the combined group was higher than the single group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> increased in both groups, the increasing degree of the combined group was higher than the single group, CD8<sup>+</sup> decreased in both groups, and the reduction degree of the combined group was higher than the single group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). IL-15, IL-16, TGF- $\beta$  decreased in both groups, and the reduction degree of the combined group was higher than the single group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Zhongyao Bushen decoction combined with entecavir could effectively improve the clinical symptoms of hepatitis B patients, could regulate immune response, inflammatory response, and delay liver fibrosis. It is worthy of further clinical promotion.

[**Keywords**] Zhongyao Bushen decoction; entecavir; hepatitis B; liver fibrosis; inflammation; immune function

乙肝的发病率逐年增加,乙肝病毒感染会引起机体免疫应答和炎症反应紊乱、细胞因子分泌异常,逐渐导致肝纤维化<sup>[1-2]</sup>。肝纤维化是肝硬化病理发展过程中的必经阶段,国内外研究认为肝纤维化是可逆的,但逐渐形成肝硬化结节后便很难再逆转<sup>[3]</sup>。因此,如何在早期乙肝患者进行调节免疫应答、炎症反应,逆转肝纤维化,延缓肝硬化病理进程显得尤为重要。临床上主要采用抗病毒药物治疗乙肝,能够抑制病毒复制及延缓肝纤维化进一步发展,但无法完全阻断肝纤维化的发生和发展,因此,需要使用抗纤维化药物来逆转肝纤维化进程,延缓肝硬化的发展。近年来,中医药在临床乙肝治疗的优势逐步得到广泛的认可。中药补肾方是近年来被用于病毒性肝炎治疗的方法,根据中医辨证施治的原则拟定了补肾阴为主的补肾方,能起到改善肝组织损伤、抗肝纤维化的作用<sup>[4]</sup>。本研究分析了中药补肾方联合恩替卡韦对乙肝患者血清免疫、炎症指标、肝纤维化指标的影响,旨在评价该治疗方式的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月-2016 年 12 月于笔者医院就诊乙肝患者 60 例设为研究对象,按照随机数字表法分为联合组和单药组,各 30 例。联合组:男 19 例,女性 11 例,年龄 23~61 岁,平均(41.52±10.52)岁,慢性乙肝病程 3~12 年,平均病程(8.96±6.77)年;单药组:男 21 例,女性 9 例,年龄 20~59 岁,平

均(40.84±9.86)岁,慢性乙肝病程 4~14 年,平均病程(8.02±7.41)年。两组患者年龄、病程、性别等一般资料比较,均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

中医诊断标准<sup>[5]</sup>:症状为乏力、面色灰暗、舌质暗红或有瘀斑、胁肋疼痛、肝区不适、脉细数。

西医诊断标准<sup>[6]</sup>:有乙型肝炎或 HbsAg 阳性史 6 个月以上者,临床表现无特异性,HBV DNA 阳性。

### 1.3 纳入及排除标准

纳入标准:(1)治疗前尿常规、肾功能、心电图均正常,白细胞 $>4\times 10^9/L$ ,血红蛋白 $>100\text{ g/L}$ ,血小板 $>80\times 10^9/L$ ,年龄均 $>18$ 岁;(2)60 U/L $<$ 谷丙转氨酶 $<400\text{ U/L}$ ,血清总胆红素正常或偏高,但低于 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ ;(3)均在知情下签署同意书,并经医院伦理委员会批准者;

排除标准:(1)血清 HAV、HCV、HDV、HEV、HIV 阳性者,或接受免疫抑制剂治疗者;(2)失代偿肝病、骨髓抑制、重要器官严重功能障碍者;(3)合并肺、肾、肝、等功能严重异常者,哺乳期或妊娠期妇女,或过敏体质者。

### 1.4 治疗方法

单药组:给予异甘草酸镁、门冬氨酸鸟氨酸等药物进行常规护肝治疗,同时进行对症治疗,在此基础上,加用恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237)0.5 mg 口服治疗,每天 1 次,空腹口服,连续治疗 6 个月。

联合组:在单药组基础上加服用中药补肾方(鳖甲 30 g,黄芪 15 g,淫羊藿 15 g,菟丝子 12 g,

丹参 15 g,白芍 15 g,甜苻蓉 12 g,青皮 6 g)<sup>[7]</sup>,每天 1 剂,水煎 2 次,混匀,分早晚各服 1 次,每周连续 5 d,暂停 2 d,继续下一周,持续治疗 6 个月。

### 1.5 指标观察

(1)中医临床症状积分:采用积分法观察记录患者肋痛、纳差、腹胀、倦怠少气、口淡乏味、舌苔、脉象、便溏等症状,治疗前、治疗 3、6 个月各观察记录 1 次,按无、轻、中、重分别记录为 0、1、2、3 分,分项记录。(2)外周血指标及血清指标检测方法:治疗前、治疗 3、6 个月时,分别采集两组患者空腹静脉外周血标本 5 mL 于两支无菌试管内,一支以 3 000 r/min 速度离心 10 min 后取血清,采用酶联免疫吸附法测定透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、白细胞介素-15(IL-15)、白细胞介素-16(IL-16)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的水平,试剂盒购自 Santa Cruz 公司;另一支采用流式细胞仪免疫荧光法检测 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞亚群水平(T淋巴细胞亚群检测盒及相关标记抗体购自研域(上海)化学试剂有限公司)。

表 2 两组患者治疗前后血清中肝纤维化指标比较

( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间      | HA/ng·mL <sup>-1</sup> | LN/ng·mL <sup>-1</sup> | PC-Ⅲ/ $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> | Ⅳ-C/ $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> |
|-----|----|---------|------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 联合组 | 30 | 治疗前     | 150.22±20.14           | 50.14±6.54             | 48.96±8.03                     | 52.42±7.95                    |
|     |    | 治疗 3 个月 | 80.95±7.58*#           | 26.85±3.74*#           | 27.55±3.85*#                   | 30.15±4.86*#                  |
|     |    | 治疗 6 个月 | 56.47±6.75*#           | 19.75±3.02*#           | 18.75±3.12*#                   | 19.44±2.78*#                  |
| 单药组 | 30 | 治疗前     | 154.85±19.74           | 48.96±8.02             | 49.85±7.54                     | 54.96±7.95                    |
|     |    | 治疗 3 个月 | 98.65±11.59*           | 34.26±4.86*            | 33.46±6.14*                    | 35.85±5.65*                   |
|     |    | 治疗 6 个月 | 79.88±8.96*            | 25.69±4.03*            | 26.75±4.21*                    | 26.95±4.25*                   |

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与单药组比较,# $P<0.05$ 。

### 2.3 两组治疗前后外周血中免疫细胞含量比较

治疗前两组患者的外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗 3、6 个月后,两组患者外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均升高,联合组升高程度高于单药组,CD8<sup>+</sup>均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组治疗前后血清中细胞因子含量比较

治疗前两组患者血清 IL-15、IL-16、TGF- $\beta$  无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 3、6 个月后,两组患者血

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,对计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,对计量资料采用  $t$  检验,在  $P<0.05$  时,差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较

治疗前两组患者的中医临床证候积分无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗 3、6 个月后,两组患者中医临床证候积分均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)

| 组别  | 例数 | 治疗前        | 治疗 3 个月     | 治疗 6 个月     |
|-----|----|------------|-------------|-------------|
| 联合组 | 30 | 12.58±3.47 | 8.40±3.26*# | 6.52±2.34*# |
| 单药组 | 30 | 13.16±3.69 | 10.98±2.90* | 8.67±2.65*  |

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与同期单药组比较,# $P<0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后血清中肝纤维化指标比较

治疗前两组患者的 HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗 3、6 个月后,两组患者 HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

清 IL-15、IL-16、TGF- $\beta$  均降低,联合组降低程度高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

慢性乙型肝炎是造成肝硬化的重要病因,乙型肝炎病毒复制所引起的免疫应答和炎症反应紊乱、细胞因子分泌异常是造成肝纤维化的重要病理环节<sup>[7-8]</sup>。临床多采取抗病毒联合抗纤维化的治疗方案治疗慢性乙型肝炎患者,核苷类药物是抗病毒治疗的首选,其中恩替卡韦的效果明显、耐药及毒副反应发生率

表3 两组治疗前后外周血中免疫细胞含量比较

( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间    | CD3 <sup>+</sup> % | CD4 <sup>+</sup> % | CD8 <sup>+</sup> % | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|-----|----|-------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|
| 联合组 | 30 | 治疗前   | 55.86±6.75         | 32.15±3.10         | 34.56±3.40         | 1.02±0.12                          |
|     |    | 治疗3个月 | 60.85±4.69*#       | 38.59±3.26*#       | 31.69±3.24*#       | 1.26±0.17*#                        |
|     |    | 治疗6个月 | 66.68±7.40*#       | 43.59±4.15*#       | 26.85±2.60*#       | 1.46±0.19*#                        |
| 单药组 | 30 | 治疗前   | 56.22±6.84         | 31.85±3.45         | 35.75±3.30         | 1.06±0.15                          |
|     |    | 治疗3个月 | 58.65±3.48*        | 33.42±3.30*        | 34.26±3.26*        | 1.15±0.16*                         |
|     |    | 治疗6个月 | 61.41±6.28*        | 37.45±3.80*        | 31.62±2.90*        | 1.20±0.19*                         |

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与单药组比较,# $P<0.05$ 。

表4 两组治疗前后血清中细胞因子含量比较

( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

| 组别  | 时间    | IL-15          | IL-16        | TGF- $\beta$   |
|-----|-------|----------------|--------------|----------------|
| 联合组 | 治疗前   | 226.35±32.56   | 103.22±15.41 | 486.33±60.25   |
|     | 治疗3个月 | 140.63±16.58*# | 65.85±8.14*# | 268.59±32.65*# |
|     | 治疗6个月 | 112.74±12.62*# | 36.58±4.68*# | 210.25±26.54*# |
| 单药组 | 治疗前   | 231.58±35.69   | 106.74±16.98 | 491.26±63.54   |
|     | 治疗3个月 | 190.33±24.12*  | 86.45±9.20*  | 385.69±43.75*  |
|     | 治疗6个月 | 169.47±16.44*  | 62.45±7.68*  | 296.86±38.59*  |

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与单药组比较,# $P<0.05$ 。

低,适合长期服药抗乙肝病毒治疗。在抗纤维化治疗方面有延缓病理进程,但无法彻底逆转肝纤维化的进程,并增加肝硬化后肝癌的发生风险<sup>[9-10]</sup>。与之相反,中药在治疗患者的肝纤维化方面有较好效果<sup>[11-12]</sup>。

肾主骨生髓,藏精,其“先天之精”为脏腑阴阳之本,肾中气充盈,脏腑功能生化不息,气血旺盛,才能补肾养髓,因此慢性乙肝患者当从补肾填精着手。本研究拟定了补肾阴为主的补肾方,主要由鳖甲、淫羊藿、黄芪等组成,能填补肾精,阴阳并用。其中鳖甲、丹参能使阴得阳之气而化生不绝,淫羊藿为温补肾阳之良药,黄芪补气健脾而补后天生化之源,均为滋补之品有滋腻碍胃之嫌。研究显示,补肾方中鳖甲、淫羊藿、黄芪、丹参能提高小鼠的淋巴细胞转化增殖,提高机体免疫功能<sup>[13-14]</sup>。为明确中药补肾方用于慢性乙型肝炎治疗效果,本文根据慢性乙型肝炎证候分级量化评分标准,分别根据患者肋痛、倦怠乏力、腹胀纳差等临床不适症状进行评分,经治疗后联合组比单药组临床不适症状明显改善,提示中药补肾方联合恩替卡韦在改善临床证候优于单用恩替卡韦。对两组治疗前后肝纤维化情况进行分析,结果显示:两组患者治疗后血清肝纤维化指标均低于治疗前,而联合组降低的程度高于单药组,这结果与相关

研究一致,能够说明中药补肾方用于慢性乙型肝炎的治疗对肝纤维化的进程具有延缓作用。笔者推测中药补肾方可能通过调节免疫应答及炎症反应来影响肝纤维化的进程。

大量文献报道在慢性乙肝患者中发现有CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>减少和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降,当肝炎恢复时或Hb-sAg转阴时,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值增加,并逐渐恢复正常<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,联合组外周血中免疫细胞含量改善程度优于单药组,提示中药补肾方促进慢性乙肝患者外周血淋巴细胞亚群增殖。中药补肾方能上调CD4<sup>+</sup>水平,增强细胞免疫的作用,利于体内CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>相对平衡,使体内的病毒得到清除或抑制,使异常的细胞免疫功能得到调整,起到改善肝组织损伤、抗纤维化的作用。宿主抗病毒免疫应答异常不仅会影响病毒的清除,还会造成非特异性免疫细胞异常分泌多种细胞因子,导致肝细胞外基质合成和降解紊乱,使肝纤维化进一步恶化。肝脏局部IL-15、IL-16、TGF- $\beta$ 均来自非特异性免疫细胞,能够激活局部组织中炎症反应的级联激活,导致多种蛋白质合成和降解紊乱,促进肝纤维化的发展。有研究证实,乙肝病情的发展及肝纤维化的进程与IL-15、IL-16、TGF- $\beta$ 异常分泌密切相关<sup>[17-18]</sup>。本研究中发现两组治疗后血清中IL-15、IL-16、TGF- $\beta$ 含量均低于治疗前,联合组降低程度高于单药组,这说明中药补肾方用于慢性乙肝治疗,能调节炎症相关细胞因子分泌,延缓肝纤维化的进程。

综上所述,中药补肾方联合恩替卡韦治疗能有效改善乙肝患者的临床证候,能够调节免疫应答、炎症反应,以及能延缓肝纤维化,值得临床作进一步推广。

## 参考文献:

- [1] 马小勇,席蓉蓉,房 荣.复方鳖甲软肝片辅助治疗慢性丙型肝炎纤维化疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(8):887-890.
- [2] 孙 乐,俞群力,刘克伟.血清 TGF- $\beta$ 1 及 VEGF 在慢性乙肝后肝纤维化、肝硬化患者的临床变化及其意义[J].现代诊断与治疗,2014,25(24):5633-5634.
- [3] 陈梅梅,范建高,陈源文.复方鳖甲软肝片对乙肝肝硬化患者代偿期肝纤维化及炎性因子的影响[J].实用药物与临床,2015,18(12):1429-1432.
- [4] 毕芳芳,陈 燕,谈玉婷.补肾健脾方联合替比夫定对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(12):1344-1346.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:143.
- [6] 姜一鸣,姜学连,刘新军,等.中医综合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化优化方案的研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(1):75-77.
- [7] 毕芳芳,陈 燕,谈玉婷.补肾健脾方联合替比夫定对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(12):1344-1346.
- [8] 张瑞凤,姚云洁,游忠岚,等.复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的观察[J].第三军医大学学报,2014,36(18):1961-1963.
- [9] 薛乐洋.阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2015,19(17):121-122.
- [10] 李学冬.扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎对患者肝纤维化、T 淋巴细胞亚群、肾功能的影响及疗效评价[J].河北医药,2016,38(14):2158-2160.
- [11] 王卫华,刘亚嫌.恩替卡韦联合甲乙煎治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 40 例[J].中西医结合肝病杂志,2016,26(4):241-242.
- [12] 傅金满,张 炜.苦参素联合干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎疗效观察及对患者肝纤维化指标与细胞免疫状态的影响[J].中华医院感染学杂志,2013,23(8):1777-1779.
- [13] 陶 然,沈婷婷,季媛媛,等.贞芪扶正胶囊与阿德福韦联合治疗对慢性乙肝患者肝纤维化和细胞免疫功能的影响研究[J].海南医学院学报,2016,22(4):346-349.
- [14] 徐 丽,孙慧萍,曹军平,等.中药补肾方对肾性骨营养不良大鼠肾功能的影响[J].中国药师,2013,16(1): 92-94.
- [15] 王见义,张美珠.补肾柔肝方治疗乙肝后肝纤维化临床对照研究[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(6):118-120.
- [16] 李建军.探讨补肾益气疏肝凉血活血方对乙肝肝纤维化患者的疗效及免疫功能的影响[J].中医临床研究,2017,9(9):70-71.
- [17] 李彩东,林 静,陈锡莲,等.细胞因子 IL-15、IL-16、IFN- $\gamma$  及 TGF- $\beta$  在慢性乙型肝炎病毒感染外周血中的表达及临床意义的研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(1):3-5.
- [18] 李彩东,陈锡莲,李惠军,等.慢性 HBV 感染者血清 IL-15 和 IL-16 水平与 HBVDNA 载量的关系及临床意义探讨[J].实用肝脏病杂志,2015,18(6):663-664.

(本文编辑 苏 维)