

本文引用:崔林阁,杨晓波,刘畅,梁武,王先洁. 健肝化纤胶囊联合恩替卡韦治疗脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(12):1553-1556.

健肝化纤胶囊联合恩替卡韦治疗脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察

崔林阁¹,杨晓波¹,刘畅²,梁武¹,王先洁¹

(1.溆浦县中医医院肝病科,湖南 溆浦 419300;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕目的 观察健肝化纤胶囊联合恩替卡韦对脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化患者乙肝病毒脱氧核糖核酸(hepatitis b virus DNA, HBV-DNA)转阴率、血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及肝纤维化指标的影响。**方法** 将80例脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分为治疗组40例和对照组40例,两组患者均常规给予恩替卡韦治疗,治疗组加用健肝化纤胶囊,疗程为6个月。观察两组治疗前后HBV-DNA、ALT、AST及肝纤维化指标的变化。**结果** 治疗后治疗组HBV-DNA阴转率(92.5%)与对照组(90.0%)相比差异无统计学意义($P>0.05$);两组ALT、AST较治疗前均明显下降($P<0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);对照组治疗后肝纤维化改善不明显($P>0.05$),治疗组肝纤维化指标较治疗前明显下降($P<0.05$),优于对照组($P<0.05$)。**结论** 健肝化纤胶囊联合恩替卡韦可改善脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化患者肝纤维化程度。

〔关键词〕 慢性乙型肝炎肝纤维化;脾虚血瘀;健肝化纤胶囊;恩替卡韦

〔中图分类号〕 R256.4

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.12.022

Efficacy Observation on Jian'gan Huaxian Capsule Combined with Entecavir in the Treatment of Liver Fibrosis of Chronic Hepatitis B with Spleen Deficiency and Blood Stasis Syndrome

CUI Linge¹, YANG Xiaobo¹, LIU Chang², LIANG Wu¹, WANG Xianjie¹

(1. Xupu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xupu, Hunan 419300, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the effects of Jian'gan Huaxian Capsule combined with entecavir on hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) negative conversion rate, serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and liver fibrosis indexes in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis of spleen deficiency and blood stasis syndrome. **Methods** A total of 80 cases of chronic hepatitis B with liver fibrosis of spleen deficiency and blood stasis syndrome were randomly assigned into a treatment group ($n=40$) and a control group ($n=40$). Both groups were treated with entecavir as routine, while the treatment group was additionally treated with Jian'gan Huaxian capsule. The course of treatment was 6 months. The changes of HBV-DNA, ALT, AST and liver fibrosis indexes were observed and compared between the 2 groups before and after treatment. **Results** After the treatment, the HBV-DNA negative conversion rate (92.5%) of the treatment group was not significantly different from that of the control group (90.0%) ($P>0.05$); the ALT and AST of the 2 groups were significantly decreased than before the treatment ($P<0.05$), but the difference between the 2 groups was not statistically significant ($P>0.05$); the improvement of liver fibrosis in the control group was not significant after the treatment ($P>0.05$), and the liver fibrosis indexes in the treatment group were significantly decreased

〔收稿日期〕 2020-06-01

〔基金项目〕 湖南省中医药科研计划项目(201950)。

〔作者简介〕 崔林阁,男,主治医师,研究方向:中西医结合防治肝病及感染性疾病,E-mail:xpzyeui@126.com。

than before the treatment ($P<0.05$), and it was better than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Jian'gan Huaxian Capsule combined with entecavir can improve the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B with spleen deficiency and blood stasis syndrome.

[**Keywords**] chronic hepatitis B liver fibrosis; spleen deficiency and blood stasis; Jian'gan Huaxian Capsule; Entecavir

我国属于乙肝病毒感染的中度流行区,一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)流行率为5%~6%,慢性乙型肝炎病毒感染者约7 000万例,发展为慢性乙型肝炎患者有2 000万~3 000万例^[1]。肝纤维化是慢性乙型肝炎向肝硬化发展的必经阶段,减轻甚至逆转肝纤维化则可极大程度延缓肝硬化失代偿的出现,避免肝癌的发生。本研究采用健肝化纤胶囊联合恩替卡韦治疗脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化40例,效果满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选择溆浦县中医医院2019年3月至2019年11月就诊的脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化患者80例,随机分为对照组和治疗组。对照组40例,其中男22例,女18例;年龄28~52(42.63±7.42)岁;治疗组40例,其中男23例,女17例;年龄28~53(43.27±6.85)岁;两组患者的性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年更新版)^[2]中相关标准诊断为慢性乙型肝炎肝纤维化。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中脾虚血瘀证诊断标准^[3]。主症:面色晦暗,倦怠乏力;胁肋刺痛或胁下有痞块。次症:食欲减退,便秘或腹泻,神疲懒言,面部或手掌赤红,身体可见蜘蛛痣;舌质淡或紫暗,舌边有瘀斑或瘀点,舌下脉络迂曲,脉弦或涩。具有上述主症1项、次症2项和典型舌脉表现,即符合诊断。

1.3 纳入排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)乙型肝炎E抗原(hepatitis Be antigen, HBeAg)阳性且乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(hepatitis B virus DNA, HBV-

DNA)定量 $\geq 1 \times 10^5$ copies/mL或HBeAg阴性且HBV-DNA定量 $\geq 1 \times 10^4$ copies/mL;(3)血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $\geq 2 \sim 5$ 倍正常值上限;(4)胆红素正常且没有进行过抗病毒治疗;(5)年龄在18~65岁;(6)自愿参加本次研究,经医学伦理委员会批准,并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)伴有甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒等病毒性感染,或伴有药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝炎者;(2)影像学提示肝硬化患者;(3)并发肝性脑病、腹水、肝肾综合征、肝肺综合征、肝癌、出血倾向及严重的心、肺、肾疾病患者;(4)近6个月或正在参加其他临床试验者;(5)肥胖者、孕妇、哺乳期患者。

1.4 治疗方法

对照组患者给予恩替卡韦(由正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字H20100019,规格0.5 mg/片)治疗,口服,0.5 mg/次,1次/d;治疗组在对照组的基础上加用健肝化纤胶囊(药物组成:丹参、醋鳖甲、党参、茯苓、白术、黄芪、山药、酒当归、郁金、佛手、白芍、黄芩、五味子、白花蛇舌草、山楂、甘草等。由本院制剂室生产,湘药制字Z20080485,规格0.5 g/粒)治疗,口服,5粒/次,3次/d。疗程6个月,治疗期间均未加用其他护肝及抗肝纤维化药物。

1.5 观察指标

治疗前后检测患者HBV-DNA定量、肝功能、肝纤维化指标。由本院检验科采用荧光定量PCR法检测HBV-DNA定量、全自动生化检测仪检测血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALT;由本院肝病科经培训的医师使用Fibro Touch检测肝脏硬度值以评估肝纤维化。

1.6 统计学分析

采用SPSS 16.0统计学分析软件,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, t 检验;计数资料用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗6个月后,治疗组 HBV-DNA 阴转率为92.5% (37/40),对照组为 90.0% (36/40),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组肝功能和肝纤维化指标差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 ALT、AST 较治疗前明显下降($P<0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组肝脏硬度值较治疗前明显下降($P<0.05$),而对照组下降不明显($P>0.05$),两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后肝功能和肝纤维化指标比较($\bar{x}\pm s, n=40$)

组别	时间	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	肝脏硬度值/kPa
对照组	治疗前	119.3±69.6	98.2±33.7	14.15±3.12
	治疗后	38.5±14.5*	33.4±6.1*	13.45±3.86
治疗组	治疗前	123.4±74.1	97.9±32.4	13.53±3.79
	治疗后	37.7±13.6*	34.1±5.9*	8.25±3.07*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

3 讨论

目前,慢性乙型肝炎仍属于难以治愈的疾病,最大限度长期抑制乙肝病毒复制,减轻肝脏炎症,延缓肝脏纤维化进展,最大程度避免肝硬化的发生是慢性乙型肝炎治疗的目标。恩替卡韦作为一种鸟嘌呤核苷酸类似物,其主要作用为抑制乙肝病毒的多聚酶活性,通过与多聚酶底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争从而抑制其酶活性,最终抑制病毒的复制^[4]。长期应用恩替卡韦的优点是不良反应少、耐药率低、耐受性好等,是目前一线抗乙肝病毒药物。有研究表明,恩替卡韦能减少肝星状细胞的激活和胶原蛋白的合成,通过持久有效的病毒抑制减少肝细胞损伤,达到抑制肝纤维化形成的目的,但其作用有限且集中于肝纤维化尚未形成阶段,对已经发生的肝纤维化没有明显的改善和逆转作用^[5]。

对肝纤维化的诊断,肝组织活检仍是金标准,然由于其创伤性难以普及,肝纤维化的无创诊断技术包括纤维化血清学标志物、FIB-4 评分、APRI 评分及肝脏硬度值测定等方法,而肝脏瞬时弹性成像技术是最常用的肝脏硬度值测定方法,在有设备且经

济条件允许的情况下,推荐肝脏瞬时弹性成像技术作为无创肝纤维化评估的首选检测^[6]。本研究采用 Fibro Touch 利用肝脏瞬时弹性成像技术测得肝脏硬度值可客观反映肝纤维化程度。

中医学无“慢性乙型肝炎”“肝纤维化”病名,但其具有“胁痛”“瘀血”等病证的特征,结合症状、体征、发病特点可分属“黄疸”“胁痛”“肝积”等病证范畴。现代中医学对慢性乙型肝炎的认识,认为系湿热毒邪内侵,耗损正气,其中湿热伤脾最为常见,久病致瘀,可见瘀血阻络之征象。感染乙肝病毒到导致肝炎的发生需要较长的过程,从数年到数十年不等,因此脾虚血瘀是慢性乙型肝炎最常见的证型。综上,中医学对慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗当以健脾祛瘀为主。健肝化纤胶囊作为湖南省食品药品监督管理局批准的院内制剂,在本院应用多年,在改善慢性肝病腹胀、胁痛等相关症状方面效果显著,本次研究证实其可明显改善脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化程度。健肝化纤胶囊组方中,黄芪、党参、茯苓皆入脾经,均可补气健脾,现代药理研究表明均有增强和调节机体免疫功能,对干扰素信号转导系统有促进作用,同时黄芪可促进血清和肝脏蛋白质的更新,对乙肝病毒有抑制作用,能很好地降低四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠的胶原纤维面积和积光分密度水平,从而发挥抗肝纤维化作用^[7]。当归、白芍、丹参皆归肝经,三药合用可养血、柔肝、活血、祛瘀,丹参还能保护肝细胞,促进肝细胞恢复和再生^[8],改善大鼠肝纤维化程度,降低实验大鼠肝脏 I 和 III 型胶原 mRNA 水平,从而抑制胶原的合成,并抑制脂质过氧化,促进胶原降解^[9];白芍总苷能明显降低血清 AST、ALT 含量,减少胶原纤维合成,抑制肝纤维化^[10]。郁金性寒入肝胆经,能清利湿热,保护肝细胞,去脂,抑制纤维化,对抗肝脏毒性病变^[11]。佛手芳香醒脾,辛苦疏肝,为治疗肝脾气滞之要药,更能促进腹腔巨噬细胞的吞噬作用,及时清除炎症因子及细胞代谢产物凋亡小体等^[12]。五味子酸甘化阴,可降低血清转氨酶,促进肝细胞再生,是常用的保肝降酶中草药^[13]。鳖甲既可滋补肝肾,又可软坚散结,擅

治肝脾肿大、癥瘕积聚,改善肝脏微循环,提高淋巴细胞转化率,增强免疫功能,减轻炎症,加快肝脏功能恢复^[14]。诸药合用,健脾化湿、疏肝行气、活血祛瘀,符合慢性乙型肝炎肝纤维化脾虚血瘀证的治疗原则,现代药理研究也表明,方中诸药在调节免疫功能、抑制乙肝病毒,特别是抗肝纤维化方面有重要作用。

本研究紧密结合慢性乙型肝炎肝纤维化患者最常见的“脾虚血瘀”证候及病机特点,采用院内制剂健肝化纤胶囊联合恩替卡韦进行中西医结合治疗,结果表明,经治疗后患者肝纤维化程度明显改善($P < 0.05$),提示在脾虚血瘀型慢性乙型肝炎患者常规抗乙肝病毒治疗中加用健肝化纤胶囊治疗,有利于减轻肝脏组织纤维化程度,保护肝功能,其效果优于单纯的恩替卡韦抗病毒治疗,有一定的临床应用推广价值。

参考文献

- [1] XU Y, LIU H, WANG Y, et al. The next step in controlling HBV in China[J/OL]. *British Medical Journal*, 2013, 347: f4503.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].*临床肝胆病杂志*,2015,31(12):1941-1960.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:85-86.
- [4] KWEON Y O, GOODMAN Z D, DIENSTAG J L, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B[J]. *Journal of Hepatology*, 2007, 35(6): 749-755.
- [5] 黄宗文,袁勇,卢茜.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[J].*湖南中医药大学学报*, 2017,37(12):1391-1395.
- [6] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J].*临床肝胆病杂志*,2019,35(7):1444-1449.
- [7] 阎小女,王金茹,韩子岩.丹参与黄芪配伍干预四氯化碳诱导大鼠肝损害的实验研究[J].*山西医科大学学报*,2014,45(6):450-452,545.
- [8] 魏明兰.阿德福韦酯联合丹参片治疗慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化的临床疗效[J].*北方药学*,2018,15(4):69-70.
- [9] 张莎莎,吕文良,张旭,等.单味药治疗肝纤维化研究进展[J].*辽宁中医药大学学报*,2012,14(7):77-79.
- [10] 高世乐,胡宗涛,董六一,等.白芍总苷防治放射性肝损伤形成的临床研究及其作用机制[J].*中国中药杂志*,2017,42(7):1390-1394.
- [11] 李海涛,卢秉久.卢秉久教授运用药对治疗慢性乙型病毒性肝炎经验[J].*实用中医内科杂志*,2010,24(7):10-11.
- [12] 张思荻,杨海燕,曾俊,等.佛手的研究进展[J].*中华中医药杂志*, 2018,33(8):3510-3514.
- [13] 刘杰,徐剑,郭江涛.五味子活性成分及药理作用研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2019,25(11):206-215.
- [14] 蒋华波,陆斌.鳖甲在抗肝纤维化和抗肝癌作用中的研究进展[J].*基因组学与应用生物学*,2017,36(4):1446-1450.

(本文编辑 马薇)