

## · 药物与临床 ·

## 中医辨证联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察

沈启刚<sup>a</sup>, 韩宗儒<sup>a</sup>, 闵晓春<sup>a</sup>, 姚勤<sup>a</sup>, 马维娜<sup>b</sup> (上海健康医学院附属嘉定区中心医院: a. 感染科, b. 药剂科, 上海 201800)

**[摘要]** 目的 探讨中医辨证联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。方法 选取本院中医肝病门诊就诊的慢性乙型肝炎患者 80 例作为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组 40 例。对照组患者予恩替卡韦片, 观察组在对照组的基础上联合中医辨证治疗。将两组患者治疗 48 周后临床症状、肝功能指标、血清学转换及乙肝病毒基因的改善程度进行对比。结果 观察组在改善临床症状如腹胀、乏力、胁痛、纳差等方面均优于对照组, 两组有显著差异( $P<0.05$ )。观察组在丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率方面较对照组有显著治疗优势( $P<0.05$ ), 尤其是在 24 周前效果更明显。观察组和对照组经治疗 12 周、24 周、48 周后血清学转换及乙肝病毒基因均转阴( $P>0.05$ ), 结果差异无统计学意义。结论 中医辨证联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎, 其临床症状及肝功能生化指标改善显著, 值得临床推广应用。

**[关键词]** 中医辨证; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 临床疗效

**[中图分类号]** R259 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)02-0170-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.201904148

## Clinical efficacy of TCM syndrome differentiation combined with entecavir in chronic hepatitis B patients

SHEN Qigang<sup>a</sup>, HAN Zongru<sup>a</sup>, MIN Xiaochun<sup>a</sup>, YAO Qin<sup>a</sup>, MA Weina<sup>b</sup> (a. Jiading District Central Hospital, b. Department of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical effect of traditional Chinese medicine syndrome differentiation-based treatment combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods** A total of 80 outpatients with chronic hepatitis B were randomly divided into the observation group ( $n=40$ ) and control group ( $n=40$ ). The patients in the control group were treated with entecavir tablets. The patients in the observation group were given TCM syndrome differentiation-based treatment in addition to the treatment received by the control group. Clinical symptoms relief, improvement of liver function indexes, serological conversion and HBV-DNA negative rate were compared between the two groups after 48 weeks of treatment. **Results** The clinical symptoms of abdominal distension, fatigue, pain and anorexia were relieved better in observation group than in control groups. The difference was significant between the two groups ( $P<0.05$ ). The observation group had significant therapeutic advantages over the ALT recurrence rate compared to the control group, especially 24 weeks ago ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference between the combined group and the control group after 12, 24, 48 weeks after treatment, and the HBV-DNA (both greater than 0.05) were clinically modified. **Conclusion** TCM syndrome differentiation-based treatment combined with entecavir had significant therapeutic advantages in the treatment of chronic hepatitis B, which could relieve clinical symptoms, improve liver function indexes, and converse serological changes and be worthy of clinical popularization.

**[Key words]** TCM syndrome differentiation; entecavir; chronic hepatitis B; clinical efficacy

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染所导致的疾病,具有反复性、长期性等特点,可造成肝硬化、肝癌等严重肝脏疾病甚至导致患者死亡<sup>[1]</sup>。根

据慢性乙型肝炎临床症状和体征,中医辨证可将其归属于“黄疸”、“胁痛”、“肝着”、“肝瘟”、“湿阻”、“疫疔”等范畴<sup>[2]</sup>。中医药治疗 CHB 可依据中医的症状,以中医宏观调控理论为主,并参照西医检查肝功能、病理学检查、病毒定量等手段进行辨证论治。此外,中医的免疫调节作用还可能使纯中药或中西医结合治疗成为降低核苷(酸)类似物停药复发率的一种选择<sup>[3]</sup>。本研究通过观察中医辨证联合恩替卡韦后治疗 CHB 的临床疗效,比较两种

**[基金项目]** 上海市临床药学重点专科建设项目

**[作者简介]** 沈启刚, 学士, 主治医师, Email: 330384563@qq.com

**[通讯作者]** 马维娜, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药理学 Email: maweina26@163.com

治疗方案的优劣,为临床使用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年10月至2018年9月上海健康医学院附属嘉定区中心医院中医肝病门诊就诊的CHB患者80例作为研究对象。选择标准:符合CHB的临床诊断标准,符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中相关诊断标准及首次抗病毒条件<sup>[4]</sup>,且均乙型肝炎E抗原阳性、乙型肝炎E抗体阴性。排除标准:肝细胞癌或失代偿性肝病

者,重叠或合并其他肝炎病毒感染者,对核苷、核苷类似物高度过敏者,合并心脏等脏器严重疾病者,6个月内接受过抗病毒、免疫抑制剂治疗者。将入选的80例CHB患者按随机数字表法分为两组。观察组依据中医辨证分型施药加恩替卡韦治疗,患者40例,男27例,女13例,年龄在16~60岁之间,平均40岁。对照组以恩替卡韦治疗,患者40例,男25例,女15例,年龄17~58岁之间,平均38岁。观察组与对照组在年龄、性别、病程以及辨证分型等方面比较,无显著差异( $P>0.05$ ),具有一定可比性,见表1。

表1 两组慢性乙型肝炎患者辨证分型情况 [例(%)]

组别	例数	肝气郁结	肝郁脾虚	气滞血阻	肝肾阴虚	湿热阻滞
对照组	40	11(30)	8(20)	5(10)	9(23)	7(17)
观察组	40	12(33)	9(23)	6(13)	7(17)	6(13)

### 1.2 治疗方案

对照组给予西医常规治疗,选用恩替卡韦片(南京正大天晴药业公司)1 mg qd po。观察组加用中药治疗,草药汤剂由本院中药房提供。中医治疗根据“慢性乙型肝炎中医辨证规范和疗效评价体系<sup>[5]</sup>”辨证分型为5种:肝气郁结证、肝郁脾虚证、气滞血阻证、肝肾阴虚证、湿热阻滞证。肝气郁结以柴胡舒肝散(柴胡10 g、白芍10 g、枳壳10 g、炙甘草3 g、川芎10 g、香附12 g)为主方;肝郁脾虚以逍遥散(柴胡9 g、薄荷3 g、党参15 g、茯苓12 g、白芍10 g、白术12 g、炙甘草3 g、当归12 g、生姜3片)为主方;气滞血阻以大七气汤加减(三棱10 g、莪术10 g、青皮9 g、陈皮12 g、木香5 g、炙甘草3 g、藿香10 g、益智仁9 g、桔梗6 g、肉桂3 g、生谷麦芽各30 g)为主方。肝肾阴虚以一贯煎(北沙参12 g、麦冬9 g、当归9 g、生地12 g、枸杞子12 g、川楝子6 g)为主方;湿热阻滞以茵陈四苓汤(茵陈15 g、郁金12 g、金钱草15 g、茯苓12 g、猪苓12 g、泽泻12 g、白术12 g、陈皮12 g、枳壳10 g、焦三仙12 g、甘草3 g)为主方。肝病门诊患者每2周复诊一次,临床根据症状,食积加神曲、麦芽、山楂、砂仁等药;化痰加三棱、莪术、桃仁、红花、川芎、当归、鳖甲等药;行气者多用青皮、陈皮、厚朴、木香、香附等药;化痰者多用半夏、白芥子、莱菔子等药;温阳散寒者多用肉桂、干姜、良姜、茴香、丁香等药;养阴益精、清化燥热、软坚散结者多用生地、白芍、乌梅,以及黄连、大黄等药。用法:每日一剂,煎服2次。24周为1个疗程,为期2个疗程。

治疗48周后,观察患者的临床症状,肝功能指标、血清学转换及乙肝病毒基因的改善程度。

### 1.3 检测方法

ALT检测采用速率法,正常值范围0~64 U/L。HBV-DNA定量采用实时荧光免疫聚合酶链式反应(PCR)法测定,其最低检测值为1000 IU/ml,低于其检测值可视为转阴。e抗原及e抗体检测采用酶联免疫吸附法,检测试剂由广州达安基因有限公司提供。

### 1.4 安全性观察指标

实验室指标:肝功能、肾功能、血常规、淀粉酶、心电图。每月复查一次实验室指标。不良反应:头痛、疲劳(原有乏力者无明显加重)、眩晕、恶心。每半个月门诊随访或就诊时详细记录。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行数据统计,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床症状比较

观察组与对照组相比,治疗前后患者出现的腹胀、胁痛、纳差、乏力情况的例数均有所减少,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),结果见表2。

### 2.2 ALT复常率比较

观察组的ALT复常率较对照组有显著优势。治疗12周,观察组的复常率为33例,对照组为22例;治疗24周,观察组的复常率为38例,对照

表2 两组慢性乙型肝炎患者治疗后症状改善情况比较 [例 (%)]

组别	腹胀		胁痛		乏力		纳差	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32 (80)	12 (30)	20 (50)	11 (28)	21 (53)	10 (25)	20 (50)	8 (20)
观察组	36 (90)	2 (5)*	24 (60)	2 (5)*	32 (80)	3 (7.5)*	24 (60)	0 (0)*

\* $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

组为 32 例; 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 48 周, 两组的复常率均为 40 例。结果见表 3。

表3 两组慢性乙型肝炎患者 ALT 复常率比较 [例 (%)]

组别	治疗12周	治疗24周	治疗48周
对照组	22(55)	32(80)	40(100)
观察组	33(82.5)*	38(95)*	40(100)

\* $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

### 2.3 血清学转换及乙肝病毒基因比较

观察组和对照组经治疗 24 周以及 48 周后, 患者血清学转换及 HBV-DNA 阴转无统计学意义

( $P > 0.05$ ), 但是 24 周观察组 HBeAg 转阴率以及 24 周血清学转换分别达 30%、27.5%, 48 周观察组 HBeAg 转阴率以及 24 周血清学转换分别达 35%、32.5%, 表明观察组有一定治疗效果。结果见表 4。

### 2.4 安全性评价

观察组中出现 1 例患者肝功能 ALT 一过性轻度增高(未作特殊处理), 发生率为 2.5%。对照组中出现 1 例患者肾功能异常, 表现为一过性肌酐轻度增高(未作特殊处理), 1 例患者出现恶心, 发生率为 5%。均未明确与药物有关。提示恩替卡韦联合中药治疗 CHB 副作用较少, 且两组不良反应发生率间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表4 两组慢性乙型肝炎患者治疗后各阶段疗效比较 [例 (%)]

组别	HbeAg下降> 1log		HBeAg转阴率			血清学转换		HBV-DNA转阴率	
	12周	24周	24周	48周	24周	48周	24周	48周	
对照组	6 (15)	9 (22.5)	9 (22.5)	11 (27.5)	9 (22.5)	10 (25)	35 (87.5)	38 (95)	
观察组	8 (20)	12 (30)	11 (27.5)	14 (35)	11 (27.5)	13 (32.5)	36 (90)	39 (97.5)	

## 3 讨论

《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》, 首次明确定义了“临床治愈”的含义是基于停止治疗后依然稳定的病毒学应答, 伴有 HBsAg 消失。这一目标是停药后依然获得持续免疫控制的表现。在 CHB 的抗病毒治疗中, 获得持续性免疫学控制, 即在持续性 HBV-DNA 阴性基础上的 HBeAg 血清学转换和 HBsAg 消失是抗病毒理想的治疗终点<sup>[6]</sup>。恩替卡韦是一种环戊酰鸟苷类似物, 最初应用于疱疹病毒的治疗, 后来发现其对 HBV 具有良好的抑制效果, 能够强力阻断 HBV 与 DNA 的合成, 遂将其应用于 CHB 的治疗中<sup>[7]</sup>。恩替卡韦能够抑制 HBV 的病毒活性, 且可对其复制产生有效抑制, 从而改善其生化学和组织学, 进而达到治疗的目的<sup>[8]</sup>。而基于辨证论治使用中医药治疗 CHB 的本质与调节免疫功能有关, 尽管不同中医药治疗方案对于 CHB 患者免疫系统功能的调节作用侧重点可能不同, 但与《指南》关于持续免疫控制的目标有一定共

识<sup>[9]</sup>。中医理论在认识免疫耐受、免疫清除等 CHB 病理阶段的认识有邪正盛衰关系作为其辨证论治的理论基础<sup>[10]</sup>, 通过中医扶正祛邪的辨证思路配合恩替卡韦, 能够实现提高 CHB 的临床疗效, 无限接近甚至达到“临床治愈”的标准。

本研究观察中, 两组均符合抗病毒基线要求并均为“大三阳”, 其中, 中医组根据患者腹胀、胁痛、乏力、纳差等症状结合舌脉四诊合参进行理论辨证分型, 共分五型, 各型均拟一相应主方, 临床辨证加减施治。结果显示: 两组在改善临床症状腹胀、乏力、纳差、胁痛诸症有显著差异 ( $P < 0.05$ ), 在 24 周前 ALT 的复常率中西药联用组亦明显优于西药单用组, 在 HBeAg 血清学转换方面 12 周下降大于 1log 以及 24 周、48 周 HBeAg 阴转、血清学转换方面亦有一定效果。有研究<sup>[11]</sup>表明, 单纯使用恩替卡韦短期治疗(48~52 周) HBeAg 血清学转换率 21%, HBV-DNA 转阴率 67%, 无 HBsAg 消失。而本研究中, 24 周观察组 HBeAg 转阴率以及 24 周血清学转换率分别达 30%、27.5%, 48 周观察组

HBeAg 转阴率以及 24 周血清学转换率分别达 35%、32.5%。HBeAg 血清学转换率观察组和对照组差异虽无统计学意义,却可提示观察组对 HBV-DNA 低于检测下限的比率和血清 HBeAg 低于检测下限的比率以及 HBeAg 血清学转换率有一定的治疗意义,此结果与相关研究<sup>[12]</sup>一致,也高于 21% 的对照组短期疗效。辨证论治联合恩替卡韦治疗不仅提高 HBV-DNA 阴转率、还能较明显提高 HBeAg 血清学转换率、改善中医证候提高及患者生活质量,推测辨证论治中药治疗可能通过调控机体免疫状态,诱导机体免疫应答等各方面影响而达到上述效果<sup>[13]</sup>。其次,辨证论治联合恩替卡韦治疗有理想的近期疗效,但远期疗效需延长随访时间做进一步研究。因此,中医辨证在改善 CHB 机体免疫、提高血清学转换方面有一定临床治疗意义。当然,由于样本数较少、观察时间不长以及对于 CHB 的基因型尚未考虑等因素使得结论尚存不足之处,今后将不断完善总结。

总之,中医辨证分型施治具有抗病毒、调节免疫等各种作用,可调理肝、脾、胃、肾,通过“清”和“通”化湿泄浊,理气通滞。可以通过“补”和“调”益肾补脾,调气治血等方法治疗,对患者康复十分有利<sup>[3,14]</sup>。笔者认为中西医结合治疗 CHB 可以改善患者症状,提高其生活质量,并能平衡阴阳,调整机体免疫,而且草药源于自然,价格适中,值得临床推广研究。

#### 【参考文献】

- [1] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.
- [2] 冯玥玥,王蕾.慢性乙型肝炎患者中医辨证与实验室指标相关性的研究进展[J].*检验医学*,2016,31(2):147-152.
- [3] 傅燕燕,来杰峰,程贤文,等.中医药对慢性乙型肝炎免疫调控的研究进展[J].*浙江中西医结合杂志*,2018,28(3):248-251.
- [4] 中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].*中国病毒病杂志*,2015,31(6):1941-1960.
- [5] 中华医学会肝病学会;中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].*泸州医学院学报*,2016,19(1):1-20.
- [6] SETO W, HUI A J, WONG V W S, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B E antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study[J]. *Gut*, 2015, 64(4): 667-672.
- [7] FUNG J, WONG T, CHOK K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1036-1044.
- [8] XIE Y D, MA H, FENG B, et al. Efficacy of real-world entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(18): 2190-2197.
- [9] 薛芳.中医治疗慢性乙型肝炎的分析研究[J].*中国实用医药*,2012,7(33):126-127.
- [10] 袁今奇.中医学对慢性乙型肝炎免疫耐受的认识与治疗对策[J].*中西医结合肝病杂志*,2007,17(2):65-67.
- [11] 衣展华,丁铿,陈俊飞.恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎96周的疗效评估[J].*肝脏*,2011,16(5):426-427.
- [12] 毛日成,张继明,尹有宽,等.恩替卡韦耐药乙型肝炎病毒株的出现和消失[J].*肝脏*,2007,12(3):171-174.
- [13] 杨楠,代二庆,赵红艳.中医药临床疗效评价的可视化研究[J].*天津中医药大学学报*,2018,37(2):108-112.
- [14] 杨先照,江锋,茹淑瑛,等.中医药治疗乙型肝炎肝硬化用药规律的文献研究[J].*中国医药导报*,2017,14(18):157-160,180.

【收稿日期】 2019-04-29 【修回日期】 2019-09-16  
【本文编辑】 李睿旻