

新加达原饮治疗慢性乙型肝炎的临床研究^{*}

王礼凤¹, 宋春蓉², 曹 宁¹, 齐 婧³, 鱼富丽³, 郑旭锐¹, 惠 毅¹

(1. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学第一附属医院感染科, 陕西 咸阳 712000;
3. 陕西中医药大学第二附属医院科研部, 陕西 咸阳 712000)

摘要: **目的** 观察新加达原饮治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效。**方法** 20 例患者均给予新加达原饮治疗, 疗程 12 周, 比较治疗前、治疗后 4、8、12 周时患者肝功能, HBeAg 及 HBV-DNA 变化情况, 分析 ALT、HBeAg 及 HBV-DNA 的关系。**结果** 与治疗前比较, 患者 ALT 于治疗后 8 周时显著升高($P<0.01$), 12 周时明显下降($P<0.01$); HBeAg 及 HBV-DNA 水平持续下降, 治疗 12 周时下降最显著($P<0.01$)。**结论** 新加达原饮能快速降低慢性乙型肝炎患者 HBeAg 及 HBV-DNA 的水平, 根据治疗后患者 ALT、HBV-DNA 及 HBeAg 变化曲线不同, 推测新加达原饮抗乙型肝炎病毒的机制可能是通过激发机体免疫应答完成的。

关键词: 慢性乙型肝炎; 新加达原饮; 临床研究

中图分类号: R256.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)06-0061-03

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)引起的, 以肝脏炎性病变为主的一种传染性疾病。目前治疗此病临床主要有干扰素及核苷类药物, 但其疗效均不理想。新加达原饮是在明代温疫学创始人吴又可达原饮的基础上, 经临床实践不断加减优化而成, 前期对本方体外抗病毒作用进行了观察, 显示出显著的抗病毒疗效^[1-3], 本实验以 3 个月为 1 疗程, 观察其治疗慢性乙型肝炎的疗效, 并探讨新加达原饮的抗病毒机制。

1 临床资料

20 例均为 2013 年 7 月-2014 年 12 月我院门诊患者。其中, 男 14 例, 女 6 例; 年龄 20~54 岁, 平均年龄(32.4 ± 10.2)岁; 病程 2~21 年; 诊断符合 2010 年中华医学会感染病学分会、肝病学会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[4]。本次入选病例均为单一慢性乙型肝炎患者, 半年内未服用任何药物; 重叠感染其他肝炎病毒(如甲、丙、丁、戊型肝炎病毒等), 合并心脑、肺、肾等器质性疾病及造血系统严重疾病、精神病患者均排除在外。

2 方法

2.1 治疗药物

所有患者均采用新加达原饮散剂, 药物组成有草果、槟榔、黄芩、白芍、厚朴、柴胡、丹参、姜黄、叶下珠、僵蚕、蝉蜕、灵芝等, 购自北京同仁堂, 精选上等药材, 净化烘焙处理后, 研细粉制成散剂, 每服 5g, 每日 3 次。总疗程 12 周。治疗期间, 禁止服用任何其它抗病毒药物和保肝降酶药物。

2.2 观察指标

于治疗前、治疗后 4、8、12 周时观察患者症状、检测肝功能(ALT、AST、TBIL); HBeAg 及 HBV-DNA 定量(荧光 PCR 法)。

2.3 统计学方法

运用 SPSS15.0 统计学软件进行分析处理, 治疗前、后 ALT、HBeAg 及 HBV-DNA 变化情况比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有显著性。

3 结果

3.1 治疗前、后患者症状变化情况

20 例患者中有 5 例在开始治疗时无任何症状, 具有乏力、腹胀、纳差、口苦、便秘、腹泻、腰部酸困、失眠中两项以上者 12 例; 仅感腰部酸困、失眠者 3 例。治疗 4 周时, 腰酸及失眠者症状消失, 其他患者症状改善不明显, 在治疗 8 周时, 有 8 例患者诉纳

^{*} 基金项目: 陕西省中医管理局资助项目(13-LC074)

收稿日期: 2015-09-18

作者简介: 王礼凤(1971-), 女, 陕西西安人, 副教授, 主要从事中医药防治慢性肝病的基础与临床研究。

E-mail: lif.w@163.com

差加重,但随着治疗时间的延长,症状逐渐减轻;原来 5 例无症状患者中有 4 例在治疗 4 周时出现大便秘,轻度腹胀,在治疗 8 周时症状明显,随着治疗时间的延长,症状减轻,至 12 周疗程结束,所有患者症状基本消失。

3.2 治疗前、后肝功能变化情况

治疗过程中,肝功能各项指标一度升高,于治疗 8 周时升高明显,但随治疗时间延长逐渐下降,于治疗 12 周时基本恢复正常,见表 1。

表 1 治疗前后肝功能各指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALT/(u/L)	AST/(u/L)	TbIL/(μ mol/L)
治疗前	20	52.25 $\pm$ 19.88	41.32 $\pm$ 8.51	17.13 $\pm$ 3.31
治疗 4 周	20	71.16 $\pm$ 30.15*	51.61 $\pm$ 3.72*	18.3 $\pm$ 2.25
治疗 8 周	20	107.19 $\pm$ 21.43** Δ	56.97 $\pm$ 12.31*	20.68 $\pm$ 5.35*
治疗 12 周	20	41.34 $\pm$ 12.57* Δ *	36.85 $\pm$ 7.99** Δ *	14.78 $\pm$ 6.18** Δ *

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与治疗 4 周比较,* $P<0.05$, $\Delta P<0.01$;与治疗 8 周时比较,* $P<0.01$

3.3 治疗前、后 HBV-DNA 及 HBeAg 定量变化

与患者症状及肝功能变化情况不同,治疗后患者 HBV-DNA 及 HBeAg 水平呈现持续下降趋势,见表 2。

表 2 治疗前后 HBV-DNA 及 HBeAg 定量变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HBV-DNA 定量/ (IU/mL)	HBeAg 定量/ (S/CO)
治疗前	20	(6.13 $\pm$ 0.74) $\times$ 105	298.714 $\pm$ 41.85
治疗 4 周	20	(5.86 $\pm$ 2.09) $\times$ 105	276.82 $\pm$ 33.49
治疗 8 周	20	(7.84 $\pm$ 1.92) $\times$ 104**	254.032 $\pm$ 30.15*
治疗 12 周	20	(2.017 $\pm$ 0.382) $\times$ 103** Δ *	135.68 $\pm$ 21.47** Δ *

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与治疗 4 周比较,* $P<0.05$, $\Delta P<0.01$;于治疗 8 周比较,* $P<0.01$

4 讨论

乙型肝炎的发病机制主要是机体清除 HBV 而引发的细胞免疫病理改变,病毒和宿主免疫系统两方面相互作用决定 HBV 感染的临床结局^[5-7]。HBV 不直接诱导肝细胞损伤,CHB 患者血清 HBV-DNA 载量与肝细胞的损伤无明显相关性^[8]。而肝细胞损伤主要是由于机体对感染的肝细胞免疫应答,以及大量单核淋巴细胞在肝细胞周围积聚分泌促炎症细胞因子造成的^[9]。在机体发挥细胞免疫清除 HBV 的过程中,导致肝细胞受损,进而引起肝功能异常和临床症状出现。

在以往的研究中,我们观察了新加达原饮抗 HBV 的总体疗效,在临床治疗过程中,部分患者原本没有症状或有轻微症状,经过治疗后出现腹胀、肝区隐痛等现象,或有加重倾向,推测出现这种现象的原因可能有:药物对肝脏的损害?药物激发机体免疫应答造成了肝细胞的破坏?在本次实验中,我们以 1 月为单位深入细致地研究新加达原饮治疗前后患者症状、肝功能、HBV-DNA 及 HBeAg 的变化情况,分析它们之间的关系,并观察到在开始治疗后,患者肝功能各项指标均有升高,之后会有不同程度的症状表现,尤其是无症状慢性乙型肝炎患者表现更加明显,但随着肝功能的异常和症状的出现,病毒水平并不出现相应增长,而是持续降低;随着治疗时间的延长,上述各项指标逐渐恢复正常,此时病毒量也会进一步下降,在这一过程中,并未增加任何保肝措施,由此推测患者出现症状和肝功能异常的原因,可以排除新加达原饮对肝脏损伤这一可能,应该是药物通过激发机体的免疫应答而发挥了抗病毒的作用,进而使肝细胞在病毒清除过程中暂时受到损害。而药物通过哪些环节激发机体免疫应答,我们还将通过后续的研究进行证实。

中医认为,乙肝病毒属外感邪气,从 HBV 引起急慢性肝炎的临床表现来看,HBV 同时具有湿、热、毒邪的特点,在正气不足的情况下,HBV 侵犯人体后,湿热疫毒之邪蕴结中焦,影响肝胆脾胃的正常生理功能,致使脾胃失健、肝郁气滞。日久邪气结而不去,由气入血,病久入肾,造成瘀血内停,肝脾肾亏损。此时虚实夹杂,湿、热、毒、瘀互结,正虚不能驱邪,邪盛又不断伤正,形成恶性循环,遂致病情迁延难愈。新加达原饮由草果、苍术、槟榔、黄芩、白芍、叶下珠、厚朴、柴胡、丹参、姜黄、僵蚕、灵芝、甘草、蝉蜕组成,全方重用叶下珠,苍术为君,其中叶下珠清热解毒,苍术燥湿健脾,两药相伍清热祛湿各擅其长。现代医学研究发现:叶下珠在体外培养、体内试验均证明有抗乙肝病毒作用^[10-11],保护肝脏^[12]及调节免疫^[13]作用。以黄芩,厚朴,槟榔为臣,黄芩清热燥湿泻火解毒,厚朴行气燥湿,槟榔行气利水,三味药相互协同加强祛湿清热之功。柴胡与白芍配伍,柴胡疏肝理气,白芍柔肝敛阴,既能养肝体,又能助肝用。柴胡防治乙肝具有多成分对应多靶点的网络机制^[14]。与干扰素联合使用,能改善肝功能,抑制病毒复制,减轻用药反应,提高治疗慢性乙型肝炎的整体疗效^[15]。姜黄,僵蚕,蝉蜕活血化瘀,理气通

络。灵芝既可扶正祛邪,又可防止邪气内传。方中僵蚕能升阳中之阳气,姜黄,槟榔降阴中之浊阴,一升一降,内通外和,而杂气之流毒顿消;用柴胡配伍姜黄,一升一降加强气机舒畅的功能;诸药配合可使气机通畅,湿热清除,气血调和。本方紧扣慢性乙型肝炎的发病机制,始终坚持扶正以助祛邪,祛邪不忘伤正,激发机体免疫应答,从而使湿热伏邪不断透出,故引起或加重腹胀、便溏、纳差等症状表现,和肝功能异常,但同时也发挥了抗病毒作用,获得了显著疗效。

本研究还存在以下问题和展望:①相比《慢性乙型肝炎防治指南》关于抗病毒治疗的规定:干扰素1年以上疗程,和核苷类药物长期疗程^[9],仅用12周的时间进行观察,周期太短,如果延长治疗周期可能带来更好的疗效。②要想激发免疫应答彻底清除乙肝病毒,免疫清除的重要标志——转氨酶升高^[10],是判断疗效和预后的重要指标。肝功能的异常程度,即ALT(谷丙转氨酶)的水平多高才更加有利于抗病毒,获得完全应答,还需要更多的研究来确定,以防止发生肝功能失代偿现象;③在药物的使用方面,还需在遵循辨证论治原则下,进行长期大样本的临床实践,不断优化。

参考文献:

- [1] 王礼凤,李长秦,冯海泉,等.新加达原饮对HepG2.2.15细胞表达HBsAg的抑制作用[J].陕西中医学院学报,2012,35(6):83-85.
- [2] 王礼凤,李长秦,冯海泉,等.新加达原饮体外抗HBV的实验研究[J].中医药信息,2013,30(3):43-45.
- [3] 王礼凤,李长秦,冯海泉,等.新加达原饮对HepG2.2.15细胞表达HBsAg、HBeAg的影响[J].时珍国医国药,2013,24(7):1604-1607.
- [4] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].胃肠病学,2011,16(6):351-366.
- [5] Mondelli MU, Varchetta S, Oliviero B. Natural killer cells in viral hepatitis: facts and controversies[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40(9): 851-863.
- [6] Bertolotti A, Maini MK, Ferrari C. The host-pathogen interaction during HBV infection: immunological controversies. [J]. Antivir Ther, 2010, 15 Suppl 3: 15-24.
- [7] Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. Immunol Cell Biol, 2007, 85(1): 16-23.
- [8] 燕奎华, 赵伟, 张翠芹. 乙型肝炎病毒载量与肝损伤的相关性分析[J]. 山东医药, 2008, 48(34): 60.
- [9] Rehmann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [J]. Nat Rev Immunol. 2005, 5(3): 215-219.
- [10] 鲁玉辉, 符林春. 叶下珠复方在体外细胞培养中抗HBV活性的研究[J]. 中国热带医学, 2007, 7(2): 196-197.
- [11] 张大致, 任红. 叶下珠制剂抑制乙型肝炎病毒作用的实验研究[J]. 现代医学卫生, 2001, 17(7): 512.
- [12] 冯天保, 田广俊, 李华, 等. 福建叶下珠及其复方抗小鼠免疫性肝损伤的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(5): 343-345.
- [13] 周世文, 徐传福. 叶下珠对小鼠实验性肝损伤的保护作用[J]. 中药材, 1994, 17(12): 311.
- [14] 沈霞, 张岗, 陈莹. 柴胡防治乙型肝炎的网络分子机理初探[J]. 陕西中医, 2015, 36(1): 113-114.
- [15] 黄衍, 陈楚流, 赖远波. α 干扰素联合柴胡治疗慢性乙肝临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(11): 987-988.
- [16] 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.

(编辑:徐建平)

Clinical Research of Xinjia Dayuan Decotion on Chronic Hepatitis B

WANG Lifeng¹, SONG Chunrong², CAO Ning¹, QI Jing³, YU Fu-li³, ZHENG Xurui¹, HUI Yi¹

(1. Basic Medical College, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, 712046, China;

2. Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China; 3. Department of Science, the Second Affiliated Hospital of Shanxi University of

Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the clinical effects of treatment of Xinjia Dayuan decotion on chronic hepatitis B. **Methods** 20 patients with CHB were treated with Xinjia Dayuan decotion for 12 weeks. Compared the ALT, HBeAg and HBV-DNA of patients before treatment with 4, 8, 12 weeks of treatment, and analyzed the relationship of them. **Results** Compared with pre-treatment, the levels of ALT were risen after treatment, significantly at week 8 treatment ($P<0.01$), were significantly decreased at week 12 treatment ($P<0.01$); The levels of HBeAg and HBV DNA were decreased after treatment, significantly decreased at week 12 treatment ($P<0.01$). **Conclusion** Xinjia Dayuan decotion could reduce the levels of HBeAg and HBV DNA in patients with CHB quickly. According to the difference on the changing track between the ALT, HBV DNA and HBeAg of patients after treatment, we speculated that the antiviral mechanism about Xinjia Dayuan decotion may be done by stimulating the body's immune response.

KEY WORDS: chronic hepatitis B; Xinjia Dayuan decotion; clinical research