

土苓茜根汤联合阿德福韦酯治疗慢性乙肝的临床观察^{*}

游 真, 车德亚[△], 朱 琦

(自贡市第一人民医院中西医结合科, 四川 自贡 643000)

摘要: **目的** 观察土苓茜根汤联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 将符合条件的慢性乙肝患者随机分为治疗组和对照组。治疗组采用土苓茜根汤联合阿德福韦酯治疗, 对照组单用阿德福韦酯治疗。观察治疗前后肝功能指标及血清 HBV-DNA 水平的变化。**结果** 2 组治疗后肝功能指标、血清 HBV-DNA 水平均较治疗前下降, 且治疗组较对照组改善更为明显($P<0.01$), 治疗组病毒应答率高于对照组($P<0.05$)。**结论** 土苓茜根汤联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎具有稳定肝功能、抑制 HBV-DNA 复制的作用。

关键词: 慢性乙型肝炎; 阿德福韦酯; 土苓茜根汤

中图分类号: R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)03-0087-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.03.022

慢性乙型病毒性肝炎是一种发病率高、病程长、难治愈、易反复的常见病, 与肝硬化、肝癌关系密切, 是我国现今危害最严重的传染病之一。中医药治疗乙肝有其独特优势, 本文将土苓茜根汤加味联合阿德福韦酯对 80 例慢性乙型肝炎患者的治疗情况分析总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

80 例患者均为 2012 年 6 月-2014 年 6 月我科门诊及住院患者, 符合上述选择标准, 随机分组, 治疗组 47 例, 对照组 33 例。2 组患者在性别、年龄、病程、肝功能及 HBV-DNA 水平等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准

选取我科初治乙肝患者, 符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]诊断标准, 同时满足用核苷类似物进行抗病毒治疗的标准。年龄在 18~65 岁之间, 性别不限。

1.3 排除标准

①合并其他肝炎病毒感染; ②重型肝炎; ③有导致肝功能异常的其他因素(如饮酒、药物、自身免疫性肝炎等); ④半年内未使用过免疫调节剂及抗

HBV 药物; ⑤疑有肝细胞癌; ⑥合并其他严重的身心疾病; ⑦妊娠或哺乳期妇女。

1.4 治疗方案

2 组均给予相同常规护肝治疗。对照组采用阿德福韦酯 10mg(商品名代丁, 天津药物研究院药业有限责任公司生产)口服, 每天 1 次。治疗组在对照组基础上加用中药汤剂土苓茜根汤, 基本方由黄芪 30g, 白术 15g, 桃仁 15g, 丹参 20g, 白花蛇舌草 20g, 土茯苓 30g, 苦参 15g, 茜草 15g, 五味子 15g 组成, 并根据患者情况辨证加减。如湿重于热者加茵陈、虎杖、猪苓; 热重于湿者加栀子、大黄; 肝气郁结者加香附、枳壳、川芎; 肝阴不足者加沙参、生地、女贞子等。每日 1 剂。疗程均为 6 个月。

1.5 观察指标

分别检测 2 组患者在基线及治疗 6 个月后的如下指标: 肝功能 ALT、AST、GGT、TBI 等(采用日立 7600 全自动生化分析仪); 血清 HBV-DNA 定量(PCR 采用深圳匹基生物工程有限公司试剂盒); 病毒应答率, 即与基线相比 HBV-DNA 水平低于检测下限($<10^3$ copies/mL)的患者比例。同时观察有无药物不良反应。

1.6 统计学方法

^{*} 基金项目: 国家中医药传染病防治基地专项建设经费支撑项目(zyy20120701)

收稿日期: 2015-12-03

作者简介: 游真(1978-), 女, 四川成都人, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗脾胃疾病。

[△]通信作者: 车德亚, E-mail: dyche0820@163.com

用 SPSS10.00 统计学软件分析,数据用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。取 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 病例随访结果

共有 75 例患者坚持 6 个月治疗并完成随访,3 例患者出现轻度恶心、头晕,3~5d 后症状自行消失。无患者因不良反应而停止治疗。5 例患者因经济等原因未能完成治疗和随访而被剔除(对照组 2 例,治疗组 3 例)。

2.2 2 组患者肝功能恢复情况的比较

治疗组与对照组治疗前肝功能指标无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组 ALT、AST、GGT、TBI 均下降,与组内治疗前相比有统计学意义($P<0.01$),见表 1。治疗组治疗后 ALT、AST、GGT 指标降低较对照组更为明显($P<0.01$),而 TBI 与对照组相比无显著差异($P>0.05$)。

表 1 2 组治疗前后肝功能变化比较

组别	<i>n</i>	ALT		AST		GGT		TBI	
		/(U·L ⁻¹)		/(U·L ⁻¹)		/(U·L ⁻¹)		/(umol·L ⁻¹)	
治疗组	44	治疗前	132.1±27.4	92.7±23.0	80.3±18.2	42.3±12.6			
		治疗后	43.9±12.5**	35.5±9.2**	42.1±11.0**	18.2±6.7			
对照组	31	治疗前	126.5±22.8	95.8±18.9	76.8±13.3	38.4±7.7			
		治疗后	54.4±10.7	41.6±8.7	50.2±14.5	20.0±8.4			

注:与对照组治疗后比较,** $P<0.01$

2.3 2 组患者血清 HBV-DNA 水平比较

治疗组与对照组治疗前 HBV-DNA 滴度水平无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组滴度水平均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组下降更明显($P<0.01$);治疗组病毒应答率高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组治疗前后 HBV-DNA 滴度变化
(log₁₀ copies/mL)及病毒应答率比较

组别	n	治疗前	治疗后	应答例数	应答率/%
治疗组	44	6.53±1.11	4.15±1.22* ^{△△}	29	65.9 [▲]
对照组	31	6.49±1.17	4.88±1.06*	13	41.9

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$,[▲] $P<0.05$

3 讨论

有研究表明慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 载量与肝组织炎症及纤维化程度有关^[2],故规范的

抗病毒治疗是慢性乙肝患者治疗的重要环节。阿德福韦酯是核苷类抗病毒药物,与拉米夫定比较,它具有耐药变异出现晚、耐药发生率低、变异株对其敏感性下降程度小等优点^[3]。与恩替卡韦等其他核苷类抗病毒药物相比,又具有价格相对低廉的优势。本组资料表明,阿德福韦酯对 2 组患者 HBV-DNA 的复制均有较明显的抑制作用。

中医中药治疗慢性乙型肝炎具有良好前景,临床效果较为明显。该病属于中医学“黄疸、胁痛”范畴。中医学认为湿热疫毒是该病的基本病理因素,湿热蕴结中焦,阻滞气机,致使肝失疏泄,气滞则血凝,进而瘀血内著。《金匱要略》云:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”土苓茜根汤是我们治疗慢性乙型肝炎多年临床的经验总结,基本方由黄芪、白术、桃仁、丹参、白花蛇舌草、土茯苓、苦参、茜草、五味子组成,据患者情况辨证加减。方中以土茯苓为君药,配合白花蛇舌草、苦参等药物,针对病因,以清热解暑除湿;又重用黄芪,与白术加强健脾益气,匡扶正气,防止土虚木乘,为臣药;桃仁、丹参、茜草共为佐药,活血祛瘀,使肝气复归疏泄条达,而茜草又兼凉血止血,可防血不循经;五味子性温味酸、甘,《本草纲目》认为五味子酸咸入肝而补肾,故为使药。诸药相伍,针对该病病机,以益气健脾扶正为基础、活血化瘀为辅助、清热解毒利湿为重点,共奏扶正祛邪、标本兼顾之效。本组资料显示,与单纯应用抗病毒药物的对照组相比,中西医结合治疗组的肝功能指标(ALT、AST、GGT)复常情况更显著($P<0.01$),血清 HBV-DNA 水平明显低于对照组($P<0.01$),病毒学应答率高于对照组($P<0.05$),表明土苓茜根汤与阿德福韦酯联用对慢性乙型肝炎患者具有较明显的改善症状、稳定肝功能、抗病毒的作用,与对照组相比更具优势。

研究表明,中药桃仁、苦参等具有抗肝纤维化的作用^[4-5];土茯苓、茵陈、虎杖等具有直接或间接抗乙肝病毒的作用^[6];黄芪等具有免疫增强作用^[7];五味子、茜草等具有保护肝脏、显著降酶作用^[8-9]。治疗组能够更好的抑制乙肝病毒复制,复常肝功能指标的具体机制尚不清楚,可能是中药复方制剂发挥多重调控作用,如抑制炎症反应^[10],调节免疫功能^[11-12],抑制病毒^[13],抗肝纤维化^[14-15],保护肝细胞等多方面共同作用的结果。慢性乙型肝炎的免疫发病机制极其复杂,不同个体对 HBV 感染的免疫应答状态亦

有所不同,在土苓茜根汤基础上的辨证施治联合阿德福韦酯可能是抗 HBV 与个体化的免疫调控的联合作用,从而达到较好的疗效。由于本研究的样本量及随访观察期有限,其远期疗效尚待进一步观察,而本法具体作用机制和环节也有待于更深入的研究。

参考文献:

- [1] 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(2010年版)[J]. 胃肠病学,2011,16(6):351-366.
- [2] 汤磊,郜玉峰,叶珺,等. 慢性乙型肝炎患者HBV DNA载量与肝组织炎症及纤维化程度的相关性分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2013,5(3):1-4.
- [3] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2008,48(3):750-758.
- [4] 王玉清. 桃仁提取物抗肝纤维化作用及其分子机制研究[J]. 医学理论与实践,2014,27(15):2015-2016.
- [5] 柴宁莉,徐世平,万军,等. 氧化苦参碱协同骨髓间充质干细胞治疗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(6):840-843.
- [6] Li W. The inhibiting action of Chinese herbal medicine on HBV-DNA in vitro [J]. The Journal of Traditional Chinese Medicine,1997,38(1):46-48.
- [7] 蒋瑞雪,赵宪,孙艳,等. 黄芪多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2011,32(4):510-511.
- [8] Babita HM, Chhaya G, Goldee P. Hepatoprotective activity of *rubia cordifolia* [J]. J Ethnopharmacol,2006,103(3):484-490.
- [9] 许珂玉,柳春. 五味子多糖对 CCL₄ 诱导的肝损伤大鼠亚细胞水平的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2011,31(8):1352-1354.
- [10] 陈果,骆建兴,扈晓宇. 温化方对慢性 HBV 携带者 Fibroscan 弹性值及血清 IL10、IL17 表达水平的影响[J]. 云南中医学院学报,2014,37(3):1-4.
- [11] 季巍巍,车念聪,法振鹏,等. 攻毒扶正法对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织内 Th1/Th2 类细胞因子的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(1):104-107.
- [12] 戴琦,郭小秋,陈昆山. 益气养阴清热解毒法联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎及对 T 细胞亚群和免疫学指标的影响[J]. 陕西中医,2011,32(1):28-31.
- [13] 郭宇红. 清热解毒方对拉米夫定诱发乙肝病毒 YMDD 变异的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):262-264.
- [14] 唐开斌. 活血化瘀方对慢性乙型肝炎肝纤维化生化指标及肝功能的影响[J]. 四川中医,2015,33(6):74-75.
- [15] 柳诗意,张引强,刘燕玲,等. 不同活血化瘀法分阶段辨证干预乙肝肝纤维化的临床疗效研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(11):1457-1461.

(编辑:岳胜难)

Combination Treatment of Chronic Hepatitis B with Tuling Qiangen Decoction and Adefovir Dipivoxil

YOU Zhen, CHE Deya, ZHU Qi

(Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effects of Tuling Qiangen decoction in combination with Adefovir dipivoxil on patients with chronic hepatitis B. **Methods** Patients with chronic hepatitis B were randomly assigned to treatment group and control group. The treatment group was treated with Adefovir dipivoxil and Tuling Qiangen decoction concomitantly, the control group was treated with Adefovir dipivoxil only. The HBV-DNA levels and liver function parameters were determined before and after treatment. **Results** The above mentioned parameters of both groups in the post-treatment decreased, compared with those in the pre-treatment. The decrease in the treatment group was significantly superior to that in the control group after treatment ($P < 0.01$). The virus response rate in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tuling Qiangen decoction in combination with Adefovir dipivoxil can stabilize liver function and inhibit the reproduction of HBV-DNA on patients with chronic hepatitis B.

KEY WORDS: chronic hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Tuling Qiangen decoction