

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.014

垂苓汤联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎的疗效分析

李美彧¹, 那琳², 刘姝璇³, 代丹丹⁴, 魏刚¹

(辽宁省辽阳市中医医院:1. 老年病科;2. 糖尿病科;3. 心脑血管科;4. 药剂科 111000)

摘要:目的 探讨中药垂苓汤和西药恩替卡韦分散片联合用药在治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床治疗效果。方法 将 150 例 CHB 患者分成垂苓汤和恩替卡韦分散片联合用药组(联合用药组)、单一恩替卡韦分散片用药组(对照组),每组 75 例,疗程 6 个月,观察两组患者的生化指标及病毒复制指标的差异。结果 治疗 6 个月后,与对照组相比,联合用药组丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)和 HBV DNA 阴转率差异均有统计学意义($P < 0.05$),联合用药组疗效好于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 垂苓汤联合恩替卡韦分散片治疗 CHB 疗效显著,比单用恩替卡韦分散片疗效好。

关键词:慢性乙型肝炎; 垂苓汤; 恩替卡韦分散片

中图法分类号:R575.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)02-0189-03

Analysis of chronic hepatitis B treated by the combination of Chuling decoction and entecavir dispersible tablets

LI Meiyu¹, NA Lin², LIU Shuxuan³, DAI Dandan⁴, WEI Gang¹

(1. Department of Geriatrics, Liaoyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Liaoyang, Liaoning 111000, China;

2. Department of Diabetes, Liaoyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Liaoyang, Liaoning 111000, China;

3. Department of Cardio Cerebral Diseases, Liaoyang Traditional Chinese Medicine Hospital,

Liaoyang, Liaoning 111000, China; 4. Department of Pharmacy, Liaoyang Traditional Chinese

Medicine Hospital, Liaoyang, Liaoning 111000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical curative effect of the combination Chinese medicine Chuling decoction and entecavir dispersible tablet in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods** 150 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into Chuling decoction combination with entecavir dispersible tablet group (treatment group) and entecavir dispersible tablet group (control group), and each group had 75 cases. After 6 months, the change of biochemical index and viral replication index in the two groups were observed. **Results** 6 months after treatment, compared with the control group, the ALT recovery rate, HBeAg and HBV DNA negative rate in treatment group were significantly different ($P < 0.05$), the clinical curative effect of treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Combination of Chuling decoction and entecavir dispersible tablet has a good effect for the treatment of chronic hepatitis B, better than using entecavir dispersible tablet only.

Key words: chronic hepatitis B; Chuling decoction; entecavir dispersible tablet

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的,HBV能够通过母婴、不安全注射、血液制品、破损的皮肤黏膜及性接触等方式在人群中广泛传播。据世界卫生组织报道,全球约 20 亿人感染 HBV^[1]。在世界范围内每年约有 65 万人死于由 HBV 感染导致的肝衰竭、肝硬化(30%)和肝细胞癌(HCC, 45%)^[2-3]。而在我国,由 HBV 引起的肝硬化和 HCC 所占比例极高,分别为 60%和 80%^[4]。近年来,由于人们防范意识提高,加上乙肝疫苗的普及,HBV 感染或携带者的老龄化,以及抗病毒药物的广泛应用,使急性 HBV 感染明显减少^[5]。虽然近些年对于 CHB

的防治取得了积极进展,但远未获得满意疗效,患者生活质量依然很低。笔者于 2015 年 10 月至 2016 年 11 月联合应用中药垂苓汤和西药恩替卡韦分散片治疗 CHB 患者,并与单一使用西药恩替卡韦分散片作比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 11 月在本院接受治疗的 150 例 CHB 患者,分成两组。联合用药组 75 例,其中男 50 例、女 25 例,年龄 18~60 岁、平均(33.61±5.31)岁。对照组 75 例,其中男 52 例、女 23 例,年龄 19~60 岁、平均(32.22±7.34)岁。

所有患者临床诊断均符合 2015 年中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会修订的《病毒性肝炎防治方案》^[6] 的诊断标准。所有 CHB 受试者在用药开始前均签署了患者知情同意书。两组患者性别、年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 年龄 18~60 岁;临床诊断为 CHB;血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性持续时间 ≥ 6 个月,血清 HBV DNA 水平 $\geq 1 \times 10^5$ U/mL,丙氨酸氨基转移酶(ALT)值升高为正常水平最大值的 2~10 倍。

1.2.2 排除标准 处于妊娠或哺乳期;有心血管、呼吸、泌尿、神经、消化等系统性重大疾病;正接受或 3 个月内接受过抗病毒如核苷类药物治疗的患者;有腹水、静脉曲张出血或肝性脑病;伴有其他肝病毒或艾滋病毒的感染;肝脏甲胎蛋白水平高于 100 ng/mL;由酒精性、药物性、免疫性、代谢性等肝病所引发的肝炎。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组:口服恩替卡韦分散片(由山东鲁抗医药股份有限公司生产,产品编号 14200370699,每片 0.5 mg),每次 0.5 mg,每日 1 次。联合用药组:在对照组治疗基础上加服垂苓汤。垂苓汤药方由垂盆草 30 g、茯苓 15 g、苦参 10 g、虎杖 20 g、白术 12 g、茵陈 15 g、绞股蓝 30 g、白花蛇舌草 30 g、五味子 15 g、金钱草 20 g 组成,随具体症状加减服用^[7]。治疗 6 个月后判定两组治疗效果并进行统计分析。

1.3.2 测定方法 分别于接受治疗后 1、2、4、6 个月后采集两组患者空腹静脉血,离心分离血清,采用速率法测定患者血清中的 ALT 水平,采用酶标法测定乙型肝炎 e 抗原(HBeAg),采用微板核酸杂交-核酸定量检测法测定 HBV DNA 转阴率。

表 2 两组患者治疗不同时间后 HBV DNA 及 HBeAg 转阴率比较[n(%)]

项目	n	HBV DNA 转阴			HBeAg 转阴		
		2 个月	4 个月	6 个月	2 个月	4 个月	6 个月
联合用药组	75	15(20.00)	42(56.00)	64(85.33)	10(13.33)	17(22.67)	28(37.33)
对照组	75	7(9.33)	30(40.00)	50(66.67)	4(5.33)	8(10.67)	12(16.00)
χ^2		3.409	3.846	7.164	2.836	3.888	8.727
P		>0.05	0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗疗效情况比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合用药组	75	28(37.33)	40(53.33)	7(9.33)	68(90.67)*
对照组	75	12(16.00)	45(60.00)	18(24.00)	57(76.00)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗效果比较 治疗结束后,采用秩

1.4 观察指标及疗效标准

1.4.1 肝功能 治疗前检测 ALT,分别于治疗后 1、2、4、6 个月复查。显效:ALT 水平恢复正常;有效:ALT 水平降低;无效:ALT 水平无变化或升高。

1.4.2 血清 HBV 标志物 检测 HBeAg、HBV DNA 转阴率。显效:HBV DNA 转阴,即其水平 $< 10^3$ U/mL。

1.4.3 疗效判断 当 HBeAg 和 HBV DNA 转阴,ALT 恢复正常值时认为此法显效;当 HBV DNA 阴转、ALT 恢复正常值,但 HBeAg 未见转阴时认为此法有效;当 HBeAg 和 HBV DNA 均未见阴转,且 ALT 值也未恢复正常值时认为无效。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行分析,计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料的比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生化指标比较 两组治疗结束(6 个月后),联合用药组和对照组 ALT 复常率分别为 93.33%(70/75)、66.67%(55/75),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗不同时间后 ALT 复常率比较[n(%)]

项目	n	1 个月	2 个月	4 个月	6 个月
联合用药组	75	45(60.00)	53(70.67)	65(86.67)	70(93.33)
对照组	75	36(0.48)	42(56.00)	53(70.67)	55(66.67)
χ^2		2.174	3.474	5.720	10.800
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组治疗后病毒学指标变化 治疗结束后,与对照组相比,联合用药组 HBV DNA 和 HBeAg 转阴率均明显提高,且两组 HBV DNA 和 HBeAg 转阴率分别在接受治疗 4 个月和 6 个月后开始差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

和检验对两组患者的治疗效果进行分析,结果显示联合用药组疗效明显好于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

CHB 是指 HBV 检测为阳性,病程超过半年或发病日期不明确的一种病症,有研究显示 CHB 在发展

中国的发病人数占到了世界总数的 70% 以上。其临床症状主要有无力、不愿进食或恐惧进食、恶心、腹胀、肝疼痛等。病情严重的患者或可伴有蜘蛛痣、慢性肝病面容、肝功能异常、脾大、肝掌等临床症状。根据临床症状可将其分为轻度、中度和重度 CHB。据报道, HBV DNA 水平是决定 HBV 是否可通过母婴进行传播的关键性因素^[8-9], HBV DNA 水平越高, 发生母婴传播的概率就越大。HBeAg、HBV DNA 载量、ALT 与 CHB 关系密切, 可作为其检测标志物^[10]。

由于肝炎表现多为湿热蕴蒸之证, 故垂苈汤药方以清热利湿解毒为主。为防止药味太苦, 特选性味偏甘淡的垂盆草、金钱草、白花蛇舌草、绞股蓝等以利湿解毒。同时, 为防引起肝胃不和, 此方中加茯苓、炒白术, 另用五味子滋肾收敛降酶, 故此方顾及肝、脾、肾三脏, 有放有敛, 有泻有补, 有解毒的功效。此外, 苦参、垂盆草、五味子、白花蛇舌草等还具有抗病毒、保护肝脏、调节免疫等功效^[8]。

恩替卡韦是鸟嘌呤核苷类似物, 是治疗 CHB 的一线药物, 能够有效抑制病毒的复制, 少见发生耐药抗性, 其主要是通过三磷酸盐与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷酸竞争, 从而实现选择性抗病毒作用, 通过抑制 HBV DNA 多聚酶的活性, 促进临床安全用药^[11-12], 但在治疗过程中仍会出现干扰素不良反应、耐受性差、适应证范围窄等现象, 且核苷酸类似物无确定疗程, 必须坚持长期用药, 病毒变异或停药后易出现复发甚至肝衰竭等, 严重影响患者生活质量^[13]。

近年来, 中西医结合治疗 CHB 的临床治疗效果优于单一西药治疗, 已广泛用于乙肝的临床治疗^[14-16]。本研究采用垂苈汤联合恩替卡韦分散片治疗 CHB, 治疗 6 个月后检测各指标, 发现中西医联合用药 ALT 复常率、HBeAg 阴转率、HBV DNA 转阴率与单一恩替卡韦分散片治疗比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合用药组临床疗效好于对照组, 显示出较高的临床应用价值, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.

[2] OTT J J, STEVENS G A, GROEGER J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection; new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012, 30(12): 2212-2219.

[3] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380 (9859): 2095-2128.

[4] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60 (6): 2099-2108.

[5] FUNG J, SETO W K, LAI C L, et al. Profiles of HBV DNA in a large population of Chinese patients with chronic hepatitis B: Implications for antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2011, 54(2): 195-200.

[6] 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 年版[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.

[7] 陆用连, 兰晶, 黄绍, 等. 中药垂苈汤联合拉米夫定治疗慢性病毒性乙型肝炎临床疗效观察[J]. 广西医学, 2005, 27 (6): 816-817.

[8] SINGH A E, PLITT S S, OSIOWY C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J]. J Viral Hepat, 2011, 18 (7): 468-473.

[9] 陈小波, 费倩倩, 苏良香. 乙肝病毒携带孕妇产后乳汁中乙肝标志物的分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(7): 833-834.

[10] 张宇红. 中西医结合治疗慢性乙肝临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(8): 78-79.

[11] 杨洁. 恩替卡韦的药效学特征及抗乙型肝炎病毒试验荟萃[J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1150-1152.

[12] 吕晓芳, 方立峰, 马瑞丽, 等. 恩替卡韦联合双环醇治疗慢性乙肝的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(9): 110-111.

[13] 赵攀, 赵冰缙, 吴永杰. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗慢性乙肝所致不良反应情况的比较[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(5): 261-262.

[14] 方健源, 高慧, 陈炳权, 等. 慢性乙肝患者 HBeAg 和 HBV-DNA 载量与 ALT 水平相关性探讨[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(5): 538-539.

[15] 石晓峰. 小柴胡汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14 (24): 203-204.

[16] 陈少东, 王宏国, 杨嘉恩, 等. 菖郁逍遥方联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎伴抑郁症 35 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(14): 1208-1211.