

加味逍遥丸联合替诺福韦酯治疗肝郁脾虚型慢性乙肝的临床研究

张君合¹, 刘俊玲², 刘家义³, 董昌武^{4*}

1. 青岛市海慈医院 肿瘤二科, 山东 青岛 266000

2. 青岛市海慈医院 感染科, 山东 青岛 266000

3. 山东中医药大学 中医诊断学教研室, 山东 济南 250355

4. 安徽中医药大学 中医学院, 安徽 合肥 230038

摘要: **目的** 探讨加味逍遥丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗肝郁脾虚型慢性乙肝的临床疗效。**方法** 选取2016年9月—2017年9月青岛市海慈医院收治的肝郁脾虚型慢性乙肝患者116例,按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各58例。对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片,300 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服加味逍遥丸,6 g/次,2次/d。两组患者均连续治疗9个月。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组肝功能指标、乙肝标志物转阴率和T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为79.31%、93.10%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组肝功能指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,对照组和治疗组乙肝表面抗原(HBsAg)转阴率分别为17.24%、32.76%,e抗原(HbeAg)转阴率分别为34.48%、53.44%,乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率分别为75.86%、89.66%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD56⁺水平均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组T淋巴细胞亚群水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 加味逍遥丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗肝郁脾虚型慢性乙肝具有较好的临床疗效,能改善患者肝功能,提高乙肝标志物转阴率,调节免疫功能,具有一定临床推广应用价值。

关键词: 加味逍遥丸; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 肝郁脾虚型慢性乙肝; 肝功能指标; 乙肝标志物转阴率; T淋巴细胞亚群; CD3⁺

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2629-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.035

Clinical study on Jiawei Xiaoyao Pills combined with tenofovir in treatment of chronic hepatitis B with liver depression and spleen deficiency

ZHANG Jun-he¹, LIU Jun-ling², LIU Jia-yi³, DONG Chang-wu⁴

1. No. 2 Department of Oncology, Qingdao Haici Hospital, Qingdao 266000, China

2. Department of Infectious Diseases, Qingdao Haici Hospital, Qingdao 266000, China

3. Department of Diagnostics of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. School of Chinese Medicine, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Jiawei Xiaoyao Pills combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets in treatment of chronic hepatitis B with liver depression and spleen deficiency. **Methods** Patients (116 cases) with chronic hepatitis B with liver depression and spleen deficiency in Qingdao Haici Hospital from September 2016 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 58 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, 300 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jiawei Xiaoyao Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 9 months. After treatment,

收稿日期: 2018-07-27

作者简介: 张君合(1979—),男,主治医师,硕士,研究方向为中医诊断学肝郁脾虚。E-mail: 351135572@qq.com

*通信作者 董昌武(1965—),男,安徽舒城人,教授,医学博士,研究方向为中医证候学。E-mail: dcw1018@aliyun.com

the clinical efficacy was evaluated, and the liver function indexes, the negative rates of hepatitis B markers and the levels of T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 79.31% and 93.10%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, TBIL, and ALP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the negative rates of HBsAg in the control and treatment groups were 17.24% and 32.76%, respectively, the negative rates of HbeAg in the control and treatment groups were 34.48% and 53.44%, respectively, and the negative rates of HBV-DNA in the control and treatment groups were 75.86% and 89.66%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, and $CD56^+$ levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And T lymphocyte subsets levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiawei Xiaoyao Pills combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis B with liver depression and spleen deficiency, can improve liver function, improve the negative rates of hepatitis B markers, and regulate immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Jiawei Xiaoyao Pills; Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets; chronic hepatitis B; liver function indexes; negative rates of hepatitis B markers; T lymphocyte subset; $CD3^+$

慢性乙肝是临床常见的感染性病变, 主要病因为感染乙型肝炎病毒 (HBV)。近年来慢性乙肝的发病率呈上升趋势, 若不能及时有效的救治, 病情逐渐恶化, 可发展为肝纤维化、肝硬化、肝癌、肝衰竭等, 严重威胁患者的生命健康^[1]。目前西医治疗慢性乙肝以抗病毒为主。替诺福韦酯是2014年被国家食品药品监督管理总局批准用于慢性乙肝的新型药物, 具有高效、低耐等特点, 可有效抑制病毒复制, 但无法彻底清除乙肝病毒, 无法彻底纠正肝细胞炎症性病变^[2]。随着中药在乙肝治疗研究的深入, 中药在提高疗效、改善肝功能等方面取得了较好的效果。肝郁脾虚证是慢性乙肝最常见的中医证型之一, 占整个患病人群的50%左右, 并且中医治疗的原则为疏肝解郁、健脾益气^[3]。加味逍遥丸具有疏肝健脾、清热养血的功效, 具有较好的机体免疫调节效应^[4]。因此本研究选取青岛市海慈医院收治的116例肝郁脾虚型慢性乙肝患者, 探讨加味逍遥丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年9月—2017年9月青岛市海慈医院收治的肝郁脾虚型慢性乙肝患者116例为研究对象。其中男78例, 女38例; 年龄19~57岁; 平均 (37.08 ± 7.30) 岁; 病程2~12年, 平均 (7.40 ± 1.35) 年; 按照病情分为轻度51例, 中度65例。

纳入标准: 西医符合《慢性乙型肝炎防治指南》中相关诊断标准^[5], 中医符合《中药新药临床研究指导原则》中病毒性肝炎肝郁脾虚证诊断标准^[6];

患者乙肝表面抗原、e抗原均为阳性, 愿意接受抗病毒治疗者; 患者自愿参加本研究, 知情同意。

排除标准: 药物性肝损伤、酒精性肝炎、丙型肝炎、血吸虫肝病、肝硬化、重型肝炎、肝癌等肝部病变; 心脑血管、肾功能、造血功能、神经功能等严重病变者; 依从性差, 不能配合完成研究者; 对本研究药物过敏; 近3个月内进行抗病毒、干扰素、免疫调节剂等治疗者; 妊娠、哺乳妇女。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各58例。对照组患者男38例, 女20例; 年龄20~55岁, 平均 (37.06 ± 7.31) 岁, 病程2~11年, 平均 (7.36 ± 1.40) 年; 轻度28例, 中度30例。治疗组患者男40例, 女18例; 年龄19~57岁, 平均 (37.10 ± 7.24) 岁; 病程2~12年, 平均 (7.42 ± 1.29) 年; 轻度23例, 中度35例。两组患者的性别、年龄、病程、程度比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片[Aspen Port Elizabeth (Pty) Ltd, 规格300 mg, 产品批号16085697、17062436], 300 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服加味逍遥丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂, 规格6 g/100丸, 生产批号20161130、20170514), 6 g/次, 2次/d。两组患者均连续治疗9个月。

1.3 临床疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则》中慢性乙型肝炎的疗效标准^[6]。显效: 临床症状完全消失,

肝脾、肝功能恢复正常,乙肝表面抗原、e 抗原、乙肝病毒的脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 均转阴,稳定 6 个月以上;有效:临床症状明显改善,肝脾肿大稳定,肝功能恢复正常或异常值降低一半以上,乙肝表面抗原、e 抗原、HBV-DNA 至少有 1 项转阴者,稳定 3 个月以上;无效:未达到上述标准者。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

于治疗前后采集患者空腹静脉血 5~11 mL,使用全自动生化分析仪检测两组患者肝功能指标水平,包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、碱性磷酸酶 (ALP);记录两组患者的乙肝表面抗原 (HBsAg)、e 抗原 (HbeAg)、乙肝病毒的脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴情况;采用流式细胞仪检测两组患者 T 淋巴细胞亚群水平,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD56⁺的水平。

1.5 不良反应观察

观察治疗期间两组患者发生的胃肠道疾病如腹痛、淀粉酶升高等不良反应。

1.6 统计学处理

采用的统计学软件为 SPSS 21.0。疗效、转阴率等计数资料采用百分率表示,组间比较行 χ^2 检验,肝功能指标、HBV-DNA 等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料,组间比较行独立 t 检验,组内比较行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效 30 例,有效 16 例,无效 12 例,总有效率为 79.31%;治疗组显效 33 例,有效 21 例,无效 4 例,总有效率为 93.10%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较

治疗后,两组 ALT、AST、TBIL、ALP 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组肝功能指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者乙肝标志物转阴率比较

治疗后,对照组和治疗组乙肝表面抗原转阴率分别为 17.24%、32.76%,e 抗原转阴率分别为 34.48%、53.44%,HBV-DNA 转阴率分别为 75.86%、89.66%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后,治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD56⁺水平均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组 T 淋巴细胞亚群水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中,两组患者均未出现明显的不良反应。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	58	30	16	12	79.31
治疗	58	33	21	4	93.10*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	127.86 ± 33.04	116.82 ± 32.07	40.19 ± 5.21	160.98 ± 24.13
	治疗后	47.52 ± 13.71*	41.37 ± 11.46*	15.43 ± 3.86*	63.57 ± 16.09*
治疗	治疗前	129.65 ± 31.47	118.49 ± 31.28	40.98 ± 5.06	161.84 ± 23.07
	治疗后	38.97 ± 11.28*▲	34.51 ± 9.74*▲	12.09 ± 3.17*▲	51.97 ± 14.50*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者乙肝标志物比较

Table 3 Comparison on hepatitis B markers between two groups

组别	n/例	HBsAg 转阴情况		HbeAg 转阴情况		HBV-DNA 转阴情况	
		n/例	转阴率/%	n/例	转阴率/%	n/例	转阴率/%
对照	58	10	17.24	20	34.48	44	75.86
治疗	58	19	32.76*	31	53.44*	52	89.66*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表4 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD56 ⁺ /%
对照	58	治疗前	62.01 ± 7.20	40.85 ± 4.23	1.19 ± 0.26	21.38 ± 3.10
		治疗后	62.82 ± 7.58	41.07 ± 4.11	1.21 ± 0.24	22.07 ± 2.98
治疗	58	治疗前	61.78 ± 7.15	40.41 ± 4.18	1.15 ± 0.24	21.49 ± 3.06
		治疗后	67.94 ± 8.26*▲	45.26 ± 3.97*▲	1.59 ± 0.17*▲	25.25 ± 2.47*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

慢性乙肝是 HBV 持续感染引起的免疫介导性病变, 可导致肝脏慢性炎症性坏死, 早期临床的主要表现为肝部不适、胸痛、乏力、食欲减退、腹胀、失眠等。慢性乙肝已成为全球性病变, 约有 3.5 亿人群感染 HBV, 而我国是 HBV 感染人群最多的国家, 给家庭、社会带来了沉重的负担^[7]。

替诺福韦酯是脱氧腺苷磷酸的无环核苷磷酸酯类似物, 具有强效的抗 HBV 作用 and 低耐药性, 被国内外推荐为一线乙肝病毒感染治疗药物。替诺福韦酯经肠道吸收后可进入肝细胞内部, 被磷酸激酶激活后, 竞争性与 HBV-DNA 反转录酶结合, 终止 DNA 链延长, 从而阻止病毒细胞复制^[8]。祖国医学认为, 慢性乙肝属于中医“肝瘟”“胁痛”“肝着”范畴, 主要病机为机体正气亏虚, 外邪乘虚内侵, 以致肝郁气滞, 肝失疏泄, 脾失运化, 气血失调, 出现胸胁胀痛, 腹胀纳差, 肢软乏力等症, 中医治疗的原则为疏肝解郁、健脾益气^[9]。加味逍遥丸由柴胡、白芍、白术、茯苓、甘草、当归、牡丹皮、薄荷、栀子等中药组成, 具有疏肝清热、健脾养血、扶正益气、缓解止痛、活血化瘀等功效, 以通过梳理肝木以解郁, 培补脾土以助正气, 使肝郁得解, 脾虚得补, 肝郁脾虚证得除^[3]。本研究结果表明, 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 79.31%、93.10%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

肝功能是评估慢性乙肝病情发展的重要指标, 与肝细胞炎症、病毒活跃程度有关^[10]。随着 HBV-DNA 水平的增加, 乙肝患者血清 AST、ALT、TBIL、ALP 水平明显升高, 肝损伤加重。ALT 可反映肝损伤的程度, 具有较高的特异性, 与乙肝表面抗原、HBV-DNA 具有相关性^[11]。研究表明, 将肝功能与乙肝标志物相结合, 才能更客观准确地评估乙肝患者的病情变化和疗效转归情况^[12]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组 ALT、AST、TBIL、ALP 水平比对照组低。治疗组乙肝表面抗原、e 抗原、HBV-DNA 转阴率高于对照组。结果提示加味逍遥丸有助于进一步改善肝郁脾虚型慢性乙肝患者的肝功能, 减轻病毒的活跃程度减轻肝损伤的炎症程度。

慢性乙肝的病情发展与机体免疫功能异常密切相关, 与肝功能损伤和纤维化有关^[13]。CD3⁺是所有成熟 T 细胞的总称, 根据表面抗原的不同分为 CD4⁺、CD8⁺。CD4⁺是主要的辅助 T 细胞, 能促进 B 细胞产生抗体, 参与 T 细胞抗原受体识别抗原的信号传导, 促进机体杀死乙肝病毒^[14]。CD8⁺是细胞毒性细胞, 能结合特异性靶抗原, 直接或间接引起肝细胞凋亡, 清除乙肝病毒, 参与肝细胞的炎症损伤和肝纤维化^[15]。CD56⁺是机体免疫功能的重要组成部分, 直接杀死靶细胞, 消灭乙肝病毒^[16]。慢性乙肝患者免疫功能低下, 血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD56⁺水平较正常人低。本研究结果显示, 治疗后治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、

CD56⁺高于对照组。

综上所述,加味逍遥丸联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗肝郁脾虚型慢性乙肝具有较好的临床疗效,可改善患者肝功能,提高乙肝标志物转阴率,调节免疫功能,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 严丽波,唐红.慢性乙型肝炎诊治进展和展望[J].实用医院临床杂志,2016,13(2):5-9.
- [2] 卢婷,李成忠.替诺福韦酯挽救治疗对核苷(酸)类药物耐药的慢性乙型肝炎研究进展[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):369-372.
- [3] 陈延光.从肝郁脾虚论慢性乙型肝炎的治疗[J].医学综述,2016,22(14):2803-2805.
- [4] 王成刚,石中顺,程为玉.加味逍遥丸联合拉米夫定治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎99例[J].中国中西医结合杂志,2006,26(4):369-370.
- [5] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,19(5):1-18.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:147-150.
- [7] 李游,颜迎春,王妍,等.慢性乙型肝炎中医治疗研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(5):174-176.
- [8] 孙继云,马小艳,蔡皓东.长期应用替诺福韦酯对慢性乙型肝炎患者肾脏和骨骼肌肉相关实验室指标的影响[J].药物不良反应杂志,2017,19(2):109-112.
- [9] 刘海涛,施家希,罗丹,等.中医药辨证治疗慢性乙型肝炎用药规律文献研究[J].中医杂志,2016,57(16):1421-1425.
- [10] 覃小梅,范宸颖,李双杰,等.慢性乙型肝炎患儿HBV DNA载量与肝脏病理、肝功能、肝纤维化血清学指标的相关性分析[J].临床肝胆病杂志,2016,32(3):472-475.
- [11] 李仁杰,徐灵,张宇亮,等.乙型肝炎患者病毒复制指标与乙肝标志物及肝功能关系分析[J].临床和实验医学杂志,2017,16(3):225-227.
- [12] 赵冬凤.慢性乙肝病毒携带者ALT、AST及HBeAg与血清HBV DNA[J].临床检验杂志:电子版,2017,6(1):11-13.
- [13] 杨柳,宋红丽.乙肝病毒感染慢性化与相关免疫细胞[J].实用医学杂志,2016,32(6):1022-1024.
- [14] 苗静,袁晨翼,李秋伟,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血CD4⁺、CD8⁺T细胞的表达与HBsAg定量的相关性分析[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(4):399-403.
- [15] 孙明令,宋翊.CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺/CD8⁺与慢性乙肝不同中医体质存在相关性[J].基因组学与应用生物学,2018,37(1):31-35.
- [16] 张璐,路遥,刘梦,等.乙型肝炎患者NK细胞亚群的变化[J].中华实验和临床病毒学杂志,2015,29(5):439-442.