

· 论 著 ·

# 益气清肝汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究

李奕鑫, 林平冬, 徐 涛, 陈育霞, 刘理冠, 李勇飞

**[摘要]** **目的** 观察益气清肝汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。**方法** 慢性乙型肝炎肝纤维化 76 例随机分为对照组和观察组, 观察组采用益气清肝汤联合恩替卡韦进行治疗, 对照组采用恩替卡韦治疗。观察治疗后两组血清肝纤维化指标和主要临床症状的变化情况。**结果** 两组患者肝纤维化指标均较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗结束时观察组纤维化指标变化值与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者经治疗后血清 HBV-DNA 水平均明显下降, 但转阴率无明显差异 ( $P > 0.05$ ); 两组主要临床症状均有明显改善, 其中观察组在纳差和皮肤巩膜黄染消退方面显著优于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 益气清肝汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效较单独使用恩替卡韦更好。

**[关键词]** 乙型肝炎; 肝纤维化; 益气清肝汤; 恩替卡韦

**[中图分类号]** R512.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)01-0042-03

## Clinical therapeutic effect of Yi Qi Qing Gan Tang combined with entecavir on hepatic fibrosis of chronic hepatitis B

LI Yi-xin, LIN Ping-dong, XU Tao, CHEN Yu-xia, LIU Li-guan, LI Yong-fei. Live Center of Nanjing Military Command, 180 Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian 362000, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical therapeutic effect of Yi Qi Qing Gan Tang combined with entecavir on hepatic fibrosis of chronic hepatitis B. **Methods** 76 patients with hepatic fibrosis of chronic hepatitis B were randomly divided into the group treated entecavir (0.5 mg/d) combined with Yi Qi Qing Gan Tang ( $n = 39$ ), and the control group treated entecavir ( $n = 37$ , 0.5 mg/d). Serum fibrosis markers and major changes in clinical symptoms were observed after 48 weeks. **Results** The serum HBV-DNA levels and liver fibrosis of patients in two groups were significantly decreased after treating ( $P < 0.05$ ). No significant difference of the serum HBV-DNA levels was found between two groups ( $P > 0.05$ ). The clinical symptoms were significantly improved. The anorexia and yellowish discoloration of skin in treatment group were significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yi Qi Qing Gan Tang combined with Entecavir has a good effect on liver cirrhosis of HBV.

**[Key words]** HBV; hepatic fibrosis; Yi Qi Qing Gan Tang; entecavir

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生, 导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀的病理过程, 阻抑或逆转肝纤维化, 可延缓或截断慢性肝病恶性发展过程。本研究应用自拟益气清肝汤联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者进行治疗, 探讨其临床疗效, 现将观察结果报告如下。

### 1 对象与方法

**作者简介:** 李奕鑫 (1969-), 男, 福建泉州人, 本科, 主治医师, 从事传染病专业工作

**作者单位:** 362000 福建泉州, 解放军 180 医院南京军区临床肝病研究中心

**1.1 对象** 2009 年 6 月至 2010 年 9 月在我院治疗的慢性乙型肝炎 76 例, 男 41 例, 女 35 例, 年龄 26 ~ 62 ( $45.2 \pm 9.8$ ) 岁, 病程 2 ~ 25 ( $11.6 \pm 5.2$ ) 年。所有患者随机分为观察组 39 例和对照组 37 例, 两组患者在年龄、病程、肝功能指标、临床表现、肝纤维化指标及 HBeAg 阳性率及 HBV-DNA 水平等方面差异无统计学意义。

**1.2 纳入和排除标准** 全部病例符合中国中西医结合学会肝病专业委员会制订肝纤维化中西医结合诊疗指南<sup>[1]</sup>。所有患者治疗前血清 HBV-DNA  $> 2 \times 10^4$  IU/L、HBsAg 阳性; 排除药物性肝病、脂肪性肝病、自身免疫性肝病和其他嗜肝病毒感染; 排除

近 6 个月内使用过抗病毒及免疫调节药物。

**1.3 治疗方法** 观察组给予恩替卡韦分散片(正大天晴药业股份有限公司)0.5 mg/d,连续服用 48 周,并在第 1 周开始加用自拟益气清肝汤(黄芪 20 g,白芍 15 g,丹参 15 g,茵陈 15 g,大黄 10 g,甘草 6 g),每日 1 剂,分 2 次服用,每次约 200 ml,连服 6 个月。对照组给予恩替卡韦 0.5 mg/d,不服用其他抗纤维化及调节免疫药物,连续服用 48 周。

**1.4 观察指标** 肝功能指标包括血清白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转移酶(AST)。肝纤维化观察指标为:透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ-C),以及采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA 定量( $<2 \times 10^2$  IU/L 为阴性)。临床症状参照《中药新药临床研究指导原

则》<sup>[2]</sup>。  
**1.5 统计学处理** 数据采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者肝纤维化指标均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),治疗结束时观察组纤维化指标变化值与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。两组患者肝功能指标改善明显,见表 2。经治疗后,主要临床症状两组均有明显改善,其中观察组在乏力、纳差等方面显著优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。两组患者经治疗后血清 HBV-DNA 水平均明显下降,但转阴率无明显差异( $P > 0.05$ )。

表 1 两组治疗前后肝纤维化指标比较 (ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	HA		LN		PC Ⅲ		Ⅳ-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	320.5 $\pm$ 88.1	104.4 $\pm$ 45.9 <sup>*</sup> <sup>§</sup>	311.6 $\pm$ 91.1	113.7 $\pm$ 55.9 <sup>*</sup> <sup>§</sup>	204.3 $\pm$ 35.1	131.6 $\pm$ 30.3 <sup>*</sup>	225.5 $\pm$ 46.5	118.2 $\pm$ 38.8 <sup>*</sup> <sup>§</sup>
对照组	342.5 $\pm$ 73.9	152.1 $\pm$ 86.2 <sup>*</sup>	302.2 $\pm$ 77.3	169.0 $\pm$ 48.9 <sup>*</sup>	212.3 $\pm$ 25.6	111.8 $\pm$ 43.9 <sup>*</sup>	233.2 $\pm$ 61.7	143.3 $\pm$ 42.7 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;治疗后两组比较,<sup>§</sup> $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Alb (g/L)		TBil (μmol/L)		ALT (U/L)		AST(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=39$ )	32.7 $\pm$ 6.3	42.6 $\pm$ 3.3 <sup>*</sup>	146.8 $\pm$ 11.3	12.1 $\pm$ 7.2 <sup>*</sup> <sup>§</sup>	235.5 $\pm$ 63.9	70.2 $\pm$ 26.3 <sup>*</sup>	212.6 $\pm$ 54.6	44.3 $\pm$ 21.2 <sup>*</sup>
对照组( $n=37$ )	35.5 $\pm$ 4.5	40.9 $\pm$ 5.2 <sup>*</sup>	134.3 $\pm$ 6.8	17.3 $\pm$ 7.4 <sup>*</sup>	202.7 $\pm$ 59.1	66.2 $\pm$ 32.3 <sup>*</sup>	197.6 $\pm$ 67.4	39.5 $\pm$ 18.6 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;治疗后两组比较,<sup>§</sup> $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后两组临床主要症状改善情况比较(例)

组别	乏力		纳差		腹胀	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=39$ )	36	12 <sup>*</sup>	39	10 <sup>★</sup>	38	7 <sup>*</sup>
对照组( $n=37$ )	33	18	34	22	36	13 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;治疗后两组比较,<sup>★</sup> $P < 0.05$

3 讨 论

中医学基础理论认为,肝纤维化多为“湿热瘀毒之证”,病理性质以邪实为主,但湿热毒邪久羁,湿伤阳气,热伤阴血,表现为“邪实正虚”的错杂现象,但临床尤以湿热瘀毒证最为常见<sup>[3]</sup>。根据祖国医学的理论和临床研究,我们采用益气清肝汤作为治疗肝纤维化的方剂<sup>[4]</sup>,其中黄芪益气健脾,运化湿气;丹参活血祛瘀,止痛消痛,两药合用,行气祛湿逐瘀,使湿热瘀毒不能聚集,脾气健运,使患者纳差

症状得到一定程度的改善;同时现代药理研究证明丹参能够抗血栓形成,改善肝脏微循环,促进肝细胞组织修复和再生,起到保肝护肝作用;白芍养血柔肝,缓中止痛,历代医家均认为其为治肝养肝之要药,现代药理研究显示:白芍总甙可抑制小鼠肝损伤血清 ALT 的升高及血浆乳酸脱氢酶活性的增高,对肝脏病理组织改变起到保护作用。大黄清利湿热,泻火凉血,祛瘀解毒,茵陈苦平微寒,寒能清热,苦能燥湿,既能发汗使湿热从汗而出,又能利水使湿热从小便而去,是治疗黄疸的要药,两药合用,使湿热瘀毒自二便得泄,使邪有出路,皮肤巩膜黄染消退较为明显。中医药治疗肝纤维化具有多靶点的作用,多数医家认为其病因病机为湿、热、毒、瘀、痰、郁、虚作用于肝经,使络脉瘀阻,病变涉及肝脾肾三脏,临床上使用活血化瘀及养阴柔肝较多,《临证指南医案》云:“初病在气,久病必入血”。《类证治裁》:“肝为

刚脏, 职司疏泄, 用药不宜刚而宜柔, 不宜伐而宜和”。肝纤维化的中医证候多样, 其病因病机复杂, 因此非一法一方一药所能解决, 故需用多种治法联合运用。从研究结果来看, 联合益气清肝汤治疗后肝功能指标总胆红素改善程度明显优于单纯使用恩替卡韦的对照组, 但因两组治疗前总胆红素水平均为轻度异常, 其内在机制尚有待进一步深入研究。

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生, 导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀的病理过程<sup>[5]</sup>。恩替卡韦是一种有效的、选择性抑制乙型肝炎病毒复制的脱氧鸟嘌呤核苷类似物, 通过特异性抑制 HBV-DNA 聚合酶反转录活性部位, 促进 HBeAg 的血清转换, 从而起到阻断肝病的持续恶化的作用。动物模型和人体临床研究结果显示, 恩替卡韦具有极强的抑制乙型肝炎病毒复制, 降低血清病毒 DNA 水平的作用, 且未见明显的不良反应和线粒体毒性。并且与其他核苷(酸)类似物药物相比, 恩替卡韦有强大的抗病毒活性, 并且起效快, 作用强, 耐药突变发生率低, 长期使用耐受性好, 已成为抗 HBV 治疗的一线药物<sup>[6-8]</sup>。本研究结果也显示, 两组患者肝功能指标和肝纤维化指标均明显改善, HBV-DNA 阴转率较高, 提示恩替卡韦疗效安全确切, 与相关文献报道一致<sup>[9-12]</sup>。

综上所述, 在使用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的同时, 使用益气清肝汤能够明显改善肝纤维化患者肝纤维化指标, 改善肝病患者纳差和皮肤巩膜黄染症状, 有效提高患者生活质量, 其效果明显优于单纯使用恩替卡韦组, 因此建议采用中西医

结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化。

#### 【参考文献】

- [1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(5): 316-320.
- [2] 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: 143-151.
- [3] 叶放, 薛博瑜, 周珉, 等. 论湿热瘀毒与肝纤维化[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(6): 346-349.
- [4] 赵育芳, 孙国凌, 奚胜艳, 等. 中医抗肝纤维化组方规律的文献研究[J]. 中医杂志, 2011, 52(14): 1233-1235, 1245.
- [5] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
- [6] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology, 2009, 49(5): 1503-1514.
- [7] 潘雪飞, 杜斌, 范群, 等. 综合分析药物性肝损伤 4076 例[J]. 东南国防医药, 2009, 11(6): 505-507.
- [8] 李治, 苏华, 冷静. 国内外药物性肝损害状况分析[J]. 东南国防医药, 2007, 9(6): 476-480.
- [9] 彭晓明, 王煜, 刘娅. 恩替卡韦在慢性乙型重型肝炎中的应用[J]. 包头医学, 2011, 35(3): 129-131.
- [10] 王朝晖. 恩替卡韦治疗慢性乙型重型肝炎近期疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(26): 283-285.
- [11] 李青. 国产恩替卡韦治疗初治 HBeAg 阳性慢乙肝患者 24 周的早期临床疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(17): 20-21.
- [12] 徐鹤翔, 余亚新, 张明侠, 等. 替比夫定和恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者早期疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(4): 265-267.

(收稿日期: 2011-10-08; 修回日期: 2011-10-26)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)