

## · 综 述 ·

## 中药抗 HBV 的临床研究进展

俞加勇<sup>1</sup>, 吴晓燕<sup>1</sup> 综述, 朱方石<sup>2</sup> 审校

【摘要】 本文就近 5 年来中药对 CHB 的抗 HBV 的临床研究现状, 从中药复方、成药制剂、中西药联用和单味中药提取物等方面进行了综述, 认为中药复方应用使中医治疗 CHB 的传统方法得到了较好的继承和发扬; 中药成药制剂则在复方汤剂的基础上提高了疗效、改变了药物剂型; 中西医结合疗法在传统理论和方法学上得到了跨越, 提高了疗效; 单味中药提取物则拓展了中医治疗 CHB 的思路, 为寻求和开发新药奠定了重要基础; 同时评价了当今中医药临床抗 HBV 研究的不足, 并对抗 HBV 研究的未来提出了展望。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 临床研究/中医药疗法; 综述

中图分类号: R445 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)01-0045-03

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)严重威胁人类健康, 抑制病毒复制成为治疗 CHB 的长期目标, 而血清 HBsAg 转阴是抗病毒治疗的最终目标<sup>[1]</sup>。新近, 对其抗病毒治疗多采用 IFN- $\alpha$  和核苷(酸)类似物<sup>[2]</sup>, 但 HBV 仍难以彻底清除, 且复发率高, 难以实现患者的期望值<sup>[3,4]</sup>, 因此, 从中医药角度寻求治疗乙肝的高效低毒药物成为医学界关注的热点。近年来, 中医药对抗 HBV 的临床研究取得了丰硕的成果, 有学者总结了 100 多种中药可能具有抗 HBV 作用, 一些复方、单体、成药及中药提取物等也显示了抗病毒潜在的疗效优势<sup>[5,6]</sup>。本文仅就近 5 年来中医药治疗 HBV 的现状综述如下。

## 1 中药复方抗 HBV 的作用

许多学者采用中药复方对乙肝患者进行了抗病毒的临床研究, 取得了较好的疗效, 临床报道较多。李先锋<sup>[7]</sup>用口服益肝解毒汤(由太子参、柴胡、郁金等 18 味组成)治疗 89 例 CHB 患者, 每日 1 剂; 对照组 73 例给予甘利欣注射液 30ml、门冬氨酸钾镁注射液 20ml, 每日 1 次, 静脉滴注, 加服复方益肝灵片, 每次 4 片, 每日 3 次; 3 个月后结果显示, 治疗组 HBV-DNA 转阴率为 46.4%, 与对照组 16.0% 比较有统计学意义( $P < 0.05$ )。戴广法<sup>[8]</sup>则采用解毒治

本汤剂(叶下珠、茵陈、田基黄等组成), 每日 1 剂, 治疗 30 例 CHB 患者; 与 30 例口服护肝片进行对比, 3 个月后治疗组 HBV-DNA 的转阴率为 66.7%, 对照组为 8% ( $P < 0.01$ )。有人研究证实<sup>[9]</sup>, 叶下珠中所含主要活性成分没食子酸, 具有明显的抗乙型肝炎病毒作用; 并具有提高机体免疫力, 防止肝细胞损伤和抗肝纤维化作用。此外, 江伟<sup>[10]</sup>运用益气化瘀解毒汤(黄芪、赤芍、丹参等组成)治疗 70 例 CHB 患者, 每日 1 剂口服, 与 50 例对照组口服甘利欣胶囊进行比较, 1 疗程均为 15 天, 3 个疗程后显示, 治疗组 HBV-DNA 的转阴率为 32.86%, 对照组为 12%, 两组存在差异( $P < 0.05$ )。上述研究表明, 中药复方对 CHB 患者具有一定的抗病毒作用, 主要体现在对 HBV-DNA 病毒量的抑制及提高转阴率, 但抗 HBV 的作用靶点和环节尚不十分明确, 中药复方中发挥抗病毒作用的主要成分尚不清楚, 其抗 HBV 作用机制研究尚有待深入。

## 2 成药制剂抗病毒的作用

不少学者运用自拟成药或上市成药进行抗 HBV 的疗效观察, 取得较好的成果。如郑永光<sup>[11]</sup>用五酯胶囊口服治疗 35 例 CHB 患者, 与口服联苯双酯、护肝片对照组 25 例进行疗效对比, 疗程 90 天, 结果治疗组 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率均明显高于对照组( $P > 0.01$ ), 并认为五酯胶囊通过肝细胞中游离型核糖体蛋白和 rRNA, 进而加速了膜固有结构蛋白质的合成, 使细胞的结构特别使膜的结构和功能加强, 从而增加了肝细胞对毒物的抵御能力和损伤修复能力, 从而达到抗病毒的作用。单勇等<sup>[12]</sup>用抗病毒胶囊(由板兰根、黄连、黄芩等组成)对 30 例 CHB 患者进行了治疗观察, 并与 30 例口服

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(2009D10); 南京中医药大学中医内科学重点学科开放课题(zynk004)

作者简介: 俞加勇(1983-), 男, 江苏兴化人, 硕士研究生, 从事肝病的临床及研究工作

作者单位: 1. 210028 南京, 南京中医药大学; 2. 210028 江苏南京, 南京中医药大学附属中西医结合医院

拉米夫定进行疗效对比,疗程 12 个月,结果显示,治疗组 HBV-DNA 阴转率虽低于拉米夫定对照组( $P < 0.05$ ),但停药 12 个月后,对照组的 DNA 反跳率明显高于治疗组( $P < 0.05$ ),表明抗病毒胶囊在降低 HBV-DNA 含量、改善肝功能等方面,远期疗效优于拉米夫定,拉米夫定耐药率很高<sup>[13-14]</sup>。此外,陈建杰等<sup>[15]</sup>运用补肾冲剂(菟丝子、生地黄、青皮等组成)治疗 49 例 CHB 患者,与 41 例拉米夫定对照组进行比较,治疗组在治疗后 3、6、9 个月 HBV-DNA 阴转率均低于对照组( $P < 0.05$ ),但 1 年后复查,两组比较并无显著性差异( $P > 0.05$ ),治疗组 HBV-DNA 阴转率与疗程显著相关( $P < 0.05$ );表明随着疗程延长,中药的效果呈递增趋势。郝明霞等<sup>[16]</sup>亦运用自制成药加味甘露消毒丹(由藿香、石菖蒲、叶下珠等组成)治疗 100 例 CHB 患者,与 49 例口服拉米夫定组比较,2 个月后,治疗组 HBV-DNA 阴转率(56%)亦低于对照组(63.2%),但无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗组改善临床症状、恢复肝功能优于对照组( $P < 0.05$ ),表明加味甘露消毒丹抑制血清 HBV-DNA 复制临床疗效可靠,且具有保护肝功能的作用。上述可见,中成药抗乙肝病毒作用疗效确切,其远期疗效显示出明显优势。但目前尚缺乏特异性的抗 HBV 的成药制剂,故研制具有特异性抗 HBV 的中成药是未来研究的重要方向之一。

### 3 中西药联抗 HBV 的作用

近年来不少报道中西药联用或中西医结合疗法对 CHB 的抗病毒具有较好的协同作用,疗效明显高于单纯西药组和单纯中药组。如邵鸣等<sup>[17]</sup>采用口服中药汤剂(由柴胡、郁金、炒白术、蒲公英、甘草等组成)联合拉米夫定治疗 40 例 CHB 患者,与单纯口服拉米夫定组 40 例患者进行对比,治疗 1 年后,治疗组 HBV-DNA 的转阴率为 77.5%,对照组为 30%( $P < 0.05$ )。分析认为,拉米夫定与病毒聚合酶结合后,可以竞争抑制聚合酶的活性,造成 HBV-DNA 链的合成终止,从而抑制病毒复制,而配合中药清肝解毒治疗后抗病毒的效果明显增加。张迎春等<sup>[18]</sup>则采用加味小柴胡汤(由柴胡、黄芩、人参、大枣等组成)联合干扰素  $\alpha$ -2b 治疗 40 例 CHB 患者,与单纯干扰素组 45 例进行对照,疗程 6 个月,结果显示,治疗组与对照组在 12 周和 24 周后 HBV-DNA 阴转率分别为 28% 和 18% 及 56% 和 33%,治疗组明显高于对照组( $P < 0.05$ ),且治疗组不良反应亦明显低于对照组,认为加味小柴胡汤联合干扰素可明显提高病毒学应答率。季瑜等<sup>[19]</sup>运用健肝散(由

生晒参、生白芍、生黄芪、丹参等组成,袋泡剂),每日 3 次,每次 1 袋冲服,联合贺普丁 100 mg/日口服,治疗 50 例 CHB 患者,分别与单纯贺普丁对照 1 组 50 例和单纯健肝散对照 2 组 50 例进行比较,治疗 6 个月、12 个月后,治疗组 HBV-DNA 阴转率均高于纯西药和纯中药组,提示中西药联用可增强抗病毒作用。梁宏<sup>[20]</sup>运用口服扶正解毒汤(由黄芪、白花蛇舌草、柴胡等组成)联合阿德福韦酯 10 mg/日治疗 34 例 CHB 患者,与 34 例单纯口服阿德福韦酯 10 mg/日的患者进行比较,6 个月后,治疗组 HBV-DNA 的转阴率为 79.4%,对照组为 61.8%,两组差异显著( $P < 0.05$ )。上述可见,中西药联用、先中后西或先西后中的贯序疗法具有协同发挥疗效、减毒增效、缩短疗程等优势,并为提高抗 HBV 的远期疗效提供了治疗思路。

### 4 单味中药及提取物抗 HBV 的作用

许多学者采用单味中药或提取物对乙肝患者进行了抗病毒的研究探索,取得了较好的成果,临床报道较多。陈洁云<sup>[21]</sup>运用苦参素注射液 600 mg/日静脉给药 1 个月,后改服苦参素胶囊 200 mg,3 次/日,2 个月,与 24 例一般护肝药静脉滴注 3 个月相比较,治疗组和对照组 HBV-DNA 阴转率分别为 44.1% 和 8.8%;HBeAg 阴转率分别为 29.4% 和 0%,两者比较均有显著差异( $P < 0.01$ )。曹兴国等<sup>[22]</sup>采用口服苦参素胶囊(200 mg/次,3 次/日)联合肝利康(4 片/次,3 次/日)治疗 38 例 CHB 患者,与 38 例单纯口服肝利康比较,6 个月后结果发现,治疗组抗病毒的活性呈逐月递增,HBV-DNA 阴转率在治疗后 3 和 6 个月为 31.6% 和 39.5%,明显高于对照组的 5.3% 和 7.9%,表明苦参素抗病毒作用显著。有学者研究认为,苦参素抗乙型肝炎病毒的作用可能与其诱导干扰素产生有关<sup>[23-24]</sup>,其抗病毒的效果可能接近于干扰素。以上研究表明,单味中药提取物在抗 HBV 的领域显示出抗 HBV 的良好效果,有研究挖掘的潜力,其抗 HBV 作用及机制有深入研究的价值。

### 5 展望

综上所述,中药复方、成药制剂、中西医结合疗法以及单味中药提取物等抗 HBV 的作用逐渐得到了证实,并显示出一定的优势。中医药抗 HBV 的作用可能主要体现在:①对 HBV-DNA 病毒量的抑制及提高 HBV 的转阴率;②改善肝细胞结构和使细胞膜结构功能增强,以增加肝细胞对毒物的抵御能力

和损伤修复能力;③与抗病毒作用西药协同发挥疗效而减毒增效;④通过中医“扶正解毒”、“清热化湿”、“活血化瘀”等传统理论机制而发挥疗效。此外,中药的疏肝理气、活血化瘀、软坚散结等功效,在不同程度上具有抗 HBV 的作用,并有助于防治肝炎后肝纤维化的发生。然而,回顾现状,尚存如下问题值得我们去思考:①抗 HBV 的作用靶点和环节尚不十分明确;②中药复方中发挥抗病毒作用的主要成分尚不十分清楚;③个案报道、临床经验总结样本量偏少,可重复性、可推广性尚不能确定<sup>[25]</sup>。因此,我们认为,上述现状的不足,正是今后进一步研究深入的重点方向和探索的目标之一。我们相信,随着中医药科技的发展及广大医学者的不断努力,中医药抗 HBV 的临床研究无论在理论层次还是在方法学领域将会得到新的飞跃和突破。

## 【参考文献】

- [1] Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Mefican I. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(2): 239.
- [2] Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice Guidelines. Chronic hepatitis B: update of theraoeotic guidelines[J]. Rom J Gastronterol, 2004, 13(2): 150-154.
- [3] 温帆渊. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的现状及展望[J]. 现代医药卫生, 2005, 21(10): 1183-1184.
- [4] 潘雪飞, 张长法. 对乙型肝炎抗病毒治疗的思考[J]. 肝脏, 2008, 13(5): 416-417.
- [5] 钟有添, 王小丽, 辜宝祥. 中医药治疗病毒性乙型肝炎研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2004, 24(2): 224-227.
- [6] 于洪亮, 唐立尧, 魏 斌. 4 种常见中药治疗乙肝的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2006, 24(1): 31-34.
- [7] 李先锋. 自拟益肝解毒汤治疗慢性乙型肝炎 89 例[J]. 社区中医药, 2008, 8(10): 6.
- [8] 戴广法. 解毒治本汤治疗慢性乙型肝炎 30 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(10): 622-623.
- [9] 马新宇, 裴俊俊. 叶下珠药理研究综述[J]. 齐鲁药事, 2006, 25(2): 104-105.
- [10] 江 伟. 益气化瘀解毒汤治疗慢性乙型肝炎 70 例[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(10): 49-50.
- [11] 郑永光. 五酯胶囊治疗慢性乙型肝炎 60 例临床疗效观察[J]. 中国临床医药研究杂志, 2007, (1): 15-16.
- [12] 单 勇. 抗病毒胶囊治疗慢性乙型肝炎的远期疗效观察[J]. 中国医学创新, 2009, 6(8): 30-31.
- [13] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2004, 351(12): 1206-1217.
- [14] Lau G, Piratvisuth T, Luo K, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2682-2695.
- [15] 陈建杰, 唐芯芯, 王灵台, 等. 补肾冲剂联合苦参素治疗肝肾亏虚兼湿热型慢性乙型肝炎临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1): 23-25.
- [16] 郝明霞, 李长秦, 王 敏, 等. 加味甘露消毒丹对慢性乙型肝炎血清 HBV-DNV 影响的临床研究[J]. 陕西中医, 2007, 28(1): 14-16.
- [17] 邵 鸣, 夏跃胜, 李运昌, 等. 拉米夫定联合中药治疗活动性肝炎肝硬化 40 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 190-191.
- [18] 张迎春, 刘中景. 加味小柴胡汤联合干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效初步临床观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(33): 50-51.
- [19] 季 瑜, 朱时林, 王亚军, 等. “健肝散”联合贺普丁治疗慢性乙型肝炎 50 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2008, 40(11): 57-58.
- [20] 梁 宏. 阿德福韦酯联合扶正解毒汤治疗慢性乙型肝炎 34 例[J]. 实用中医内科杂志, 2009, 23(6): 61-62.
- [21] 陈浩云. 苦参素治疗慢性乙型肝炎 48 例疗效观察[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2006, 33(2): 143.
- [22] 曹兴国, 蔡莉静. 苦参素对慢性乙型肝炎病毒复制的抑制作用[J]. 中国生化药物杂志, 2007, 28(1): 58-59.
- [23] 刘海波. 苦参素治疗慢性乙型肝炎 30 例分析[J]. 内蒙古民族大学中医报, 2009, 15(2): 121.
- [24] 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的随机双盲对照多中心研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(10): 597-600.
- [25] 朱方石. 对慢性乙型肝炎中医药实验研究现状的评述与思考[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(3): 472-475.

(收稿日期: 2009-09-24; 修回日期: 2009-12-03)

(本文编辑: 潘雪飞)