

# 恩替卡韦伍用七味化纤汤治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察<sup>※</sup>

● 吴春城 唐金模 梁惠卿 张满英 王敏 陈悦 毛乾国<sup>▲</sup>

**摘要** 目的:对比观察恩替卡韦伍用七味化纤汤与恩替卡韦单药治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效的差异。方法:164 例经肝组织活检证实的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,依患者意愿分为联合治疗组 84 例及单药治疗组 80 例。其中联合治疗组予恩替卡韦伍用七味化纤汤治疗,联合治疗疗程 6 个月,中药停药后继续恩替卡韦治疗;单药治疗组单纯予恩替卡韦治疗。观察两组治疗 6 个月及 12 个月时的疗效。统计学分析采用意向治疗分析。结果:治疗 6 个月时两组在 HBeAg 血清学转换率、HBV DNA 阴转率、完全应答率及治疗前后肝纤维化瞬时弹性值差值方面,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );治疗 12 个月时两组在 HBeAg 血清学转换率、HBV DNA 阴转率、ALT 复常率、完全应答率及治疗前后肝纤维化瞬时弹性值差值方面,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:七味化纤汤可显著降低慢性乙型肝炎患者肝纤维化瞬时弹性值,并提高恩替卡韦抗病毒疗效。

**关键词** 慢性乙型肝炎 七味化纤汤 恩替卡韦 疗效

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)危害大,公共卫生负担重。目前我国约有 1 亿多的乙肝病毒感染者,其中一部分可进展为 CHB、肝硬化、甚至肝癌。乙型肝炎病毒引起肝脏反复炎症活动而导致肝损伤,而肝纤维化是肝脏对炎症损伤的一种愈合反应,也是慢性肝炎向肝硬化发展的中间过程。抗纤维化的基础是抗病毒治疗,恩替卡韦是 CHB 抗病毒治疗的一线药物,但效果仍差强人意。寻找更有效的抗病毒及抗纤维化治疗对 CHB 预后具有重要的意义。我院肝病中心自拟协定方七味化纤汤治疗 CHB,显著改善患者纤维化程度及症状<sup>[1]</sup>,并且显著提高干扰素疗效、减少干扰素不良反应<sup>[1]</sup>。笔者采用七味化

**※基金项目** 福建省卫生厅青年科研课题资助计划(No. 2012-2-109);福建省厦门市科技惠民计划项目(No. 3502Z20154057);2013 年福建省厦门市科技计划指导下项目(No. 3502Z2013003)

**▲通讯作者** 毛乾国,男,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。主要从事病毒性肝炎、肝硬化、脂肪性肝病的临床研究。E-mail:maoqg1962@163.com

• **作者单位** 福建中医药大学附属厦门市中医院(361009)

纤汤联合恩替卡韦与恩替卡韦单药对比治疗 CHB,进一步观察其伍用恩替卡韦的抗病毒疗效及抗纤维化作用。结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 共纳入 164 例 HBeAg 阳性 CHB 患者,为 2012 年 4 月至 2016 年 3 月间厦门市中医院肝病中心肝三科住院及门诊患者。依患者意愿分组,其中伍用七味化纤汤者为联合治疗组( $n = 84$ ),拒绝口服七味化纤汤者为单药治疗组( $n = 80$ )。联合治疗组男性构成比为 69.0% (58/84),单药治疗组男性构成比为 70.0% (56/80);联合治疗组的年龄为( $30.6 \pm 8.0$ )岁,单药治疗组为( $30.1 \pm 6.7$ )岁;联合治疗组肝组织炎症活动度 G1、G2、G3、G4 的构成比分别为 13.1%、63.1%、21.4%、2.4%,单药治疗组分别为 12.5%、62.5%、21.3%、3.0%;联合治疗组肝组织纤维化程度 S1、S2、S3、S4 的构成比分别为 70.0%、16.3%、10.5%、3.2%,单药治疗组分别为 67.3%、13.4%、15.7%、3.7%;联合治疗组 ALT 水平[中位数

(范围)]为[267(65~744)]IU·L<sup>-1</sup>,单药治疗组为[259(79~831)]IU·L<sup>-1</sup>(ALT水平正常值上限=40IU·L<sup>-1</sup>);联合治疗组HBV DNA[中位数(范围)]为[7.22(5.14~9.17)]log<sub>10</sub>拷贝·mL<sup>-1</sup>,单药治疗组为7.25(4.29~9.26)log<sub>10</sub>拷贝·mL<sup>-1</sup>。两组在年龄、性别、肝组织炎症活动度、肝组织纤维化程度、HBV DNA定量、血清ALT水平之间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 诊断标准** 符合慢性乙型肝炎诊断标准<sup>[2]</sup>及抗病毒治疗的适应证,即兼备如下5项:(1)血清HBsAg阳性且持续时间>6个月;(2)血清HBeAg阳性且持续时间>6个月;(3)血清乙型肝炎病毒DNA(Hepatitis B virus DNA,HBV DNA)≥20 000 IU·mL<sup>-1</sup>;(4)近1周内血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)≥2×正常值上限(upper limit of normal,ULN);(5)全部入组病例均经B超引导下肝组织活检证实为CHB(入组前6个月内)。

**1.3 入组标准** 符合前述CHB诊断标准及抗病毒治疗的适应证,并签署《慢性乙型肝炎抗病毒治疗知情同意书》。

**1.4 排除标准** (1)曾经使用核苷(酸)类似物抗病毒治疗;(2)近6个月内曾使用干扰素抗病毒治疗;(3)近半年内曾接受免疫调节治疗;(4)失代偿期肝硬化;(5)肝癌;(6)拟在近期生育或已妊娠;(7)合并其它肝炎病毒或HIV感染;(8)合并自身免疫性疾病:红斑狼疮、肾炎、甲状腺机能亢进症、甲状腺炎、糖尿病等;(9)合并精神疾病;(10)血液系统疾病:凝血功能障碍、血小板计数减少等;(11)合并有症状的心脏疾病;(12)合并其它较严重疾病。

**1.5 治疗方法** 联合治疗组:恩替卡韦(润众,江苏正大天晴药业有限公司生产,国药准字:H20100019,规格:0.5mg)0.5mg·次<sup>-1</sup>,口服,1次·d<sup>-1</sup>,在接受恩替卡韦治疗的前6个月,伍用七味化纤汤(黄芪20g,赤芍12g,丹参12g,当归12g,柴胡6g,醋鳖甲12g,炙甘草5g)每日1剂,水煎浓缩成100ml的袋装液2袋,100ml·次<sup>-1</sup>,2次·d<sup>-1</sup>。单药治疗组:恩替卡韦0.5mg·次<sup>-1</sup>,口服,1次·d<sup>-1</sup>。2组恩替卡韦疗程至少12个月。

**1.6 检测指标** (1)B超引导下肝组织活检术:于治疗开始前6个月内进行。参照文献<sup>[3]</sup>对肝组织炎

症活动度分级(Grading,G,G0~G4)和纤维化程度分期(Staging,S,S0~S4)。(2)血清ALT水平:取治疗开始前1周内的峰值作为治疗前值。(3)血清HBVM检测:HBeAg、HBeAb以Abbott公司EIA试剂盒检测,其余标志物以国产标准试剂检测。(4)血清HBV DNA定量:荧光定量PCR法。以Roche公司的Lightcycler荧光定量PCR系统测定,检测下限为2.5log<sub>10</sub> IU·mL<sup>-1</sup>。(5)肝纤维化瞬时弹性值:采用法国ECHOSENS公司生产的肝纤扫描仪(FibroScan)检测肝脏硬度,检测方法参照FibroScan用户手册,以弹性值(kPa)表示。FibroScan、ALT水平、HBV DNA定量、HBVM于治疗开始时、疗程6个月及12个月检测。

**1.7 疗效评定标准** HBeAg血清学转换:HBeAg阴转、出现抗-HBe并且HBV DNA定量低于检测下限。HBV DNA阴转:HBV DNA定量低于检测下限。ALT复常:ALT低于正常值上限。完全应答:ALT在正常范围、HBV DNA定量低于检测下限且HBeAg血清学转换。

**1.8 统计学分析** 采用意向治疗分析(intention-to-treat analysis,ITT分析)。计量资料若符合正态分布采用 $t$ 检验,若不符合正态分布采用秩和检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验。上述统计学分析均借助于SPSS13.0统计软件包完成。

## 2 结果

**2.1 病例脱落与失访** 联合治疗组有3例因失联失访,81例完成治疗6个月和12个月随访,失访按观察时点时无应答、肝脏硬度值无改善(治疗6个月和12个月时肝脏硬度值均按治疗开始时所测值);单药治疗组全部完成治疗6个月和12个月随访。

**2.2 治疗6个月和12个月时疗效** 治疗6个月时,两组在HBeAg血清学转换率、ALT复常率及完全应答率方面差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),而在HBV DNA阴转率方面差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗12个月时,两组在HBeAg血清学转换率、HBV DNA阴转率、ALT复常率、完全应答率方面差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),联合治疗组优于单药治疗组。见表1。

表 1 两组治疗 6 个月及 12 个月疗效[n(%)]

观察指标	时间	联合治疗组(n=84)	单药治疗组 (n=80)	$\chi^2$	P
HBeAg 血清学转换	治疗 6 个月时	13(15.5)	3(3.8)	6.399	0.011
	治疗 12 个月时	20(23.8)	9(11.3)	4.440	0.035
HBV DNA 阴转	治疗 6 个月时	43(51.2)	32(40.0)	2.068	0.150
	治疗 12 个月时	66(78.6)	51(63.8)	4.403	0.036
ALT 复常	治疗 6 个月时	43(51.2)	18(25.7)	10.360	0.001
	治疗 12 个月时	77(91.7)	62(77.5)	6.365	0.012
完全应答	治疗 6 个月时	12(14.3)	3(3.8)	5.473	0.019
	治疗 12 个月时	20(23.8)	9(11.3)	4.440	0.035

2.3 两组治疗前后肝纤维化瞬时弹性值差值的变化情况 治疗 6 个月时,两组在治疗前后肝纤维化瞬时弹性值差值方面比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗 12 个月时,两组在治疗前后肝纤维化瞬时弹性值差值方面比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),联合治疗组比单药治疗组降低更明显。见表 2。

表 2 两组治疗前后肝纤维化瞬时弹性值差值的变化 [中位数(范围),Kpa]

时间	联合治疗组 (n=84)	单药治疗组 (n=80)
治疗 6 个月时 <sup>a</sup>	3.0(0.0~15.2)	1.9(0.0~6.2)
治疗 12 个月时 <sup>b</sup>	3.3(0.0~15.9)	2.1(0.0~7.1)

注:a; $Z = -3.768, P = 0.001$ ;b; $Z = -3.493, P = 0.012$ 。

### 3 讨论

《内经》曰:“邪之所凑,其气必虚”“正气存内,邪不可干”。正邪斗争贯穿于疾病发生发展的过程中,其斗争的结果决定着疾病的转归。“扶正”以增强正气,提高机体的抗邪抗病和再生、修复的能力;而“祛邪”可以避免邪气的伤害,从而固护正气、使疾病痊愈,故“正足邪自去,邪去正自安”。人体的免疫功能与脾肾两脏密切相关。《医宗必读》曰:“肾为先天之本。”肾气是人体生长发育、先天禀赋、脏腑功能的根本。肝肾两脏在生理和病理上密切关联。两脏同居下焦,经脉皆起于足,循行于下肢内侧,入腹达胸,并有多处交会,经脉相通。肝主藏血,肾主藏精,相互制约调节,保持藏泄平衡,“精血同源”,且肾为先天之本,久病易及肾,故肝病常累及肾脏。而《素问·灵兰

秘典论》说:“脾胃者,仓廩之官。”金元时代著名医家李东垣在其《脾胃论》中指出:“内伤脾胃,百病由生。”脾肝关系密切,《金匱要略》云:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”因此,王灵台提出,CHB 治疗应主要围绕肝、脾、肾三脏进行,健脾、疏肝、补肾为主要治法<sup>[4]</sup>。CHB 的外因为湿热疫毒之邪,内因为正气不足,而正气不足与肾气不足密切相关。邓铁涛治疗 CHB,亦认为需“祛邪不忘扶脾、肝病治当实脾、瘀血阻络当益气健脾活血、久病及肾应益脾滋水涵木”<sup>[5]</sup>。

七味化纤汤采取解毒活血、健脾补肾之法,共奏扶正祛邪之效。方中以黄芪、当归、炙甘草益气健脾,活血养血以扶正;赤芍清热解毒,凉血退黄以祛邪;丹参、醋鳖甲、柴胡活血化瘀,疏肝理气,软肝解郁。现代药理研究显示,黄芪、甘草等补益中药能增强机体的免疫功能及抗病能力,配合祛邪中药,用于正虚邪盛之证,以达到扶正祛邪之疗效,从而战胜疾病<sup>[6]</sup>;丹参、赤芍、当归等活血化瘀药具有改善血流动力学、改善血液流变学、促进纤维蛋白溶解酶活性、改善微循环、修复受损血管内皮细胞结构或功能等作用<sup>[7]</sup>。前期研究显示七味化纤汤可改善肝脏纤维化,提高了 $\alpha$ 干扰素抗病毒治疗应答率,使用安全<sup>[1]</sup>。

本研究进一步验证了七味化纤汤可明显降低 CHB 患者肝纤维化瞬时弹性值,与恩替卡韦联合使用较恩替卡韦单药,显著提高了 HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清转换率及 ALT 复常率。患者使用过程中未有因不能耐受或其它严重不良反应而退出研究,安全性良好,值得扩大样本量进一步研究。

(下转第 49 页)

善妊娠结局;可降低 LUFs 的发生,有效提高排卵率及妊娠率,改善妊娠结局,疗效优于单纯来曲唑促排卵治疗,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] Asuncion M, Calvo RM, San Milla JL, et al. A prospective study of the prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain[J]. Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 2434 - 2438.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long - term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Human reproduction, 2004, 19(1): 41 - 47.
- [3] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[s]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 240 - 243.
- [5] 沈雪勇. 经络腧穴学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 61 - 76
- [6] 吴家满. 调任通督针刺法配合穴位埋线治疗多囊卵巢综合征不孕症[J]. 吉林中医药, 2014, 34(5): 526 - 529.

- [7] Ni RM, Mo Y, Chen X, et al. Low prevalence of the metabolic syndrome but high occurrence of various metabolic in Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161: 411 - 418.
- [8] 金凯黎, 许小凤. 中医药诱发排卵治疗不孕症研究近况[J]. 吉林中医药, 2014, 34(9): 965 - 968.
- [9] 钟燕梅, 徐晓娟, 黄立华. 从“肾主生殖”论多囊卵巢综合征不孕现状分析[J]. 成都中医药大学学报, 2014, 37(1): 125 - 127.
- [10] 张迎春, 张 花, 陈 明, 等. 穴位埋线配合中药治疗多囊卵巢综合征患者月经影响[C]. 第十三次全国中医妇科学术大会论文集, 贵阳 2013: 412 - 415.
- [11] 徐 甜, 李忠仁. 关元穴在妇科疾病中的应用及作用机制[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(5): 953 - 955.
- [12] 郭玉怀, 孙忠人, 仇立波, 等. 三阴交治疗相关妇科疾病的机理[J]. 杏林中医药, 2014, 34(2): 196 - 198.
- [13] 罗济璇, 邹燕齐, 李志雄, 等. 阴陵泉穴临床应用概述[J]. 针灸临床杂志, 2011, 27(3): 62 - 64.
- [14] 解桔萍, 刘桂玲, 李 蔚, 等. 电针丰隆穴调节血脂优化参数的研究[J]. 中国针灸, 2007, 27(1): 39 - 43.

(上接第 45 页)

## 参考文献

- [1] 唐金模, 陈国良. 七味化纤汤对慢性乙肝患者抗肝纤维化作用的临床及组织学研究[J]. 中医杂志, 2003, 44(7): 514 - 516.
- [2] 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 81 - 89.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324.

- [4] 王灵台. 辨治慢性肝病的临证经验[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(4): 1.
- [5] 肖会泉, 罗日永. 邓铁涛治疗慢性乙型肝炎经验[J]. 实用中医药杂, 2000, 16(12): 35.
- [6] 肖 开, 苗明三. 补气中药相关研究[J]. 中医学报, 2014, 29(192): 718 - 720.
- [7] 周瑜, 方锐, 王国佐等. 活血化瘀方药对血瘀证模型的作用机制的研究进展[J]. 中医药导报, 2015, 21(12): 87 - 90.

## 中医文化

### 巧用药联讽袁贼

“起病六君子, 送命二陈汤。”这两句话, 从字面上看, 是用中药方名组成的对联, 然而实际上是在袁世凯死后对他讥讽的挽联。

“六君子”即六君子汤, 由人参、白术、茯苓、炙甘草、半夏、陈皮等组成, 功用益气健脾, 燥湿化痰。二陈汤则是由半夏等组成的药方, 适用于咳嗽痰多等病症。

袁世凯窃踞“中华民国大总统”宝座后, 加紧进行复辟帝制的活动。他授意“立宪派”杨度、孙毓筠、严复、刘师培、李燮和、胡瑛等六人组成“筹安会”, 这 6 个人当时被称为“六君子”, 是袁世凯称帝的吹鼓手。陈树藩、陈宦、汤芑铭原是袁的心腹, 曾出谋划策拥袁上“金銮殿”。

“起病六君子, 送命二陈汤。”上联隐讽袁垂涎皇帝宝座的心病, “六君子”即杨度等 6 人大造政治舆论是“起病”的前奏曲。下联“二陈汤”二陈指陈树藩、陈宦, 汤指汤芑铭, 在全国人民一片讨袁声中, 袁世凯陷入绝境后, 他们 3 人见大势如东流, 就倒戈反袁, 分别在安徽、四川、湖南宣布独立。这一举动, 使袁世凯更感到众叛亲离, 大势已去, 不久便抱命归黄泉。“二陈汤”恰成了袁世凯的“送命汤”。这副药名对联, 寥寥十个字包含着“六君子”、“二陈汤”和袁世凯等十个历史人物, 勾勒出“袁世凯称帝”的梦想破灭, 而且上下联都一语双关, 既指中药, 又指历史人物和史实, 堪称妙联。

(摘自中华中医网)