

中医辨证治疗对减少乙型肝炎病毒 YMDD 变异的疗效观察

池晓玲¹ 萧焕明¹ 吴黎明¹ 张林林¹ 蒋俊民¹ 陈培琼¹ 田广俊¹ 陈 英²

(1 广东省中医院肝病科, 广东省广州市大德路 111 号, 510120; 2 广州中医药大学 2005 级硕士班)

摘要 探讨辨证运用柴芍六君汤对减少乙型肝炎病毒 YMDD 变异的疗效观察。方法: 将 360 例慢性乙型肝炎患者分为对照组 60 例, 治疗组 300 例, 分别给予拉米夫定、柴胡六君汤联合拉米夫定治疗 18 个月, 观察患者 ALT 复常率、HBeAg 阴转率、HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 阴转率及治疗 1 年及 1 年半的 YMDD 变异率。结果: 治疗组较对照组在 ALT 复常率、HBeAg 阴转率及 HBeAg 血清转换率、治疗 18 个月时 YMDD 变异率方面均明显优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 辨证运用柴芍六君汤联合拉米夫定对改善患者肝功能有良好的作用, 能提高拉米夫定抑制病毒复制作用, 减少病毒 YMDD 变异。

关键词 慢性乙型肝炎/中医药疗法; 乙型肝炎; 病毒 YMDD 变异

Observation on Efficacy of Chinese Medical Syndrome Differentiation in Reduction of HBV YMDD Mutation

Chi Xiaoling, Xiao Huanming, Wu Liming, et al.

(Guangdong Hospital of TCM, Guangzhou 510120)

Abstract Objective: To investigate efficacy on reduction of YMDD-HBV mutation by using Chaishao Liujun Tang (Chaishao Liujun Decoction) with syndrome differentiation. **Methods:** 360 chronic HBV patients were randomly divided into control group (60 cases), treated with lamivudine for 18 months, and treatment group (300 cases), treated with Chaishao Liujun Tang (Chaishao Liujun Decoction) together with lamivudine for 18 months. ALT recovery rate, HBeAg negative seroconversion rate, frequency of seroconversion, HBV-DNA negative seroconversion rate and YMDD mutation rates (12 months, 18 months) were measured before and after treatment. **Results:** The treatment group was significantly better in the above indices as compared with those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Applying Chaishao Liujun Tang (Chaishao Liujun Decoction) with syndrome differentiation can achieve good clinical efficacy in improving patients liver functions, strengthening lamivudine's inhibition for virus mutation, and reducing YMDD mutation.

Key Words Chronic Hepatitis B/ Chinese medical therapy; Hepatitis B; YMDD mutation

拉米夫定是治疗慢性病毒性肝炎的经典药物, 但随着其应用, 病毒 YMDD 变异越来越困扰广大的临床医生, 大大地限制拉米夫定在临床上的应用。我科应用柴胡六君汤联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎, 病毒变异率明显降低, 临床收效良好, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 观察病例: 所有的 360 例患者均为 2002 年 8 月到 2006 年 3 月在广东省中医院肝病门诊就诊的患者, 皆符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[1] (2000 年 9 月, 西安) 的慢性乙型肝炎诊断标准, 中医辨证属于肝郁脾虚型 (参照 1991 年中华中医药学会内科肝病专业委员会天津会议制定的《病毒性肝炎中医辨证标准 (试行)》) 所有病例均未使用抗病毒药物或前半年已停用抗病毒药物; 年龄最大 46 岁, 最小 19 岁; 无合并 HCV、HDV、HIV 抗体阳性, 同时排除妊娠、失代偿性慢性肝病、自身免疫性肝病、遗传性肝病、肾功能异常以及有严重器质性疾病、精神病、酗酒、吸毒。

以上病例分为治疗组 300 例, 男 220 例, 女 80 例,

年龄 (32.6 ± 7.6) 岁; 对照组 60 例, 男 39 例, 女 21 例, 年龄 (33.5 ± 6.2) 岁。两组病例资料 (性别、年龄、临床症状积分、B 超分级) 以及肝功能、HBV-DNA 定量经统计学分析 (t 检验或秩和检验), 差异均无显著性 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组: 嘱患者休息、禁酒、清淡饮食。给予拉米夫定, 每次 100mg, 每天 1 次, 口服, 治疗 18 个月。

1.2.2 治疗组: 在对照组治疗的基础上, 予柴胡六君汤治疗。处方: 柴胡 9g, 白芍 9g, 党参 12g, 白术 9g, 茯苓 12g, 陈皮 6g, 法半夏 6g, 甘草 6g。辨证加减: 夹湿者加白术 12g, 茯苓 15g, 薏苡仁 30g; 夹热者去陈皮、法半夏, 加郁金 12g、茵陈 15g (后下); 兼血瘀者去陈皮、法半夏, 加丹参 15g、益母草 15g、香附 15g; 气滞者去陈皮、法半夏, 加香附 15g、延胡索 15g、三棱 6g、莪术 12g; 每日 1 剂。治疗 18 个月。

1.3 观察项目: 观察患者肝功能、HBV-DNA (PCR 定量)、YMDD 变异率。

1.4 统计学处理方法: 应用 SPSS11.5 软件包进行数

据的统计分析,运用描述性分析,率的比较采用 χ^2 ,均数比较采用 t 检验,方差不齐者用秩和检验。

2 治疗结果

2.1 两组治疗后 ALT 复常率比较(见表 1):治疗 3 个月 ALT 复常率,对照组为 23.33%(14/60),治疗组为 46.00%(138/300);6 个月时对照组 ALT 复常率为 56.67%(34/60),治疗组为 88.67%(266/300),两组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 两组患者 ALT 复常率比较

组别	ALT 复常率(%)		χ^2	P
	3 个月	6 个月		
对照组(n=60)	23.33	56.67	9.32	<0.001
治疗组(n=300)	46.00	88.67	36.86	<0.001

2.2 两组患者治疗后 HBV-DNA(PCR 定量)阴转率比较、HBeAg 阴转率及 HBeAg 血清转换率,及治疗 12 个月与 18 个月时 YMDD 变异率比较:由表 2 可知,治疗组在 HBeAg 阴转率及 HBeAg 血清转换率、治疗 18 个月时 YMDD 变异率方面均优于对照组,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗 12 个月时治疗组 YMDD 变异率、HBV-DNA 阴转率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组治疗前后血清病毒标记物、HBV-DNA 定量、YMDD 变异率比较

组别	HBV-DNA 阴转率(%)	HBeAg 阴转率(%)	HBeAg 血清转换率(%)	YMDD 变异率	
				12 个月	18 个月
对照组(n=60)	85.00	30.00	13.33	15.00	20.00
治疗组(n=300)	92.00	69.00	26.67	8.00	10.67
χ^2	2.94	32.45	4.81	2.94	4.06
P	0.086	<0.001	0.028	0.086	0.044

3 讨论

慢性乙型肝炎的治疗是一个亟待解决的难题。目前西医治疗主要包括:抗病毒治疗、护肝抗炎、免疫调节、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗中的核心环节。调查显示^[2],中国仅 24.5% 的患者接受抗病毒治疗。拉米夫定是最先应用于治疗慢性乙型肝炎的核苷类抗病毒药物,但应用后引起的病毒 YMDD 变异及病毒变异后出现的肝炎复发严重影响了其疗效,有报道^[3,4,5]指出应用拉米夫定治疗出现耐药的发生率,1 年是 14%~32%,2 年 38%~40%,3 年>50%,4 年>70%,YMDD 变异多于服药 12~24 个月时出现。国内学者韩学吉等^[6]的研究显示,当服用拉米夫定 12 个月时 HBeAg 阴性及阳性群复发率分别为 0%和 12%,当 24 个月时分别为 7%和 39%。虽然阿德福韦酯、恩替卡韦、干扰素等抗病毒药物对于

YMDD 变异的患者仍有效,但使用阿德福韦酯可引起肾功能损害,恩替卡韦价格昂贵,干扰素可引起一系列的副作用,而且使用抗病毒药物所引起的一系列问题,如病毒耐药、YMDD 变异、停药反跳、不同的核苷类似物之间交叉耐药等,大大地限制了抗病毒药物的使用,有些患者甚至因不能耐受抗病毒治疗而不得不停药,因此抗病毒治疗仍然面对着巨大的挑战。

中医认为,慢性乙型肝炎是由于感受湿热疫毒,正邪相争,日久疫毒胶结于肝脏而形成的虚虚实实、虚实夹杂之证。肝郁脾虚是慢性病毒性肝炎的病机关键,贯穿于慢性乙型肝炎发病的全过程,是临床最常见的中医证型^[7,8]。柴芍六君汤方中柴胡疏肝,白芍滋阴柔肝,法半夏、陈皮理气化痰,党参、白术、茯苓、甘草合用益气健脾,全方合用具有疏肝健脾的功效。我们辨证运用柴芍六君汤结合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 300 例,治疗组患者的 ALT 复常率、HBeAg 阴转率及 HBeAg 血清转换率、治疗 18 个月时 YMDD 变异率方面均优于单纯应用拉米夫定的对照组患者,统计学差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),尤其是 YMDD 变异率的降低方面充分显示了中医干预在慢性乙型肝炎抗病毒治疗方面的优势。本研究结果提示在拉米夫定抗病毒治疗的基础上,辨证运用柴芍六君汤治疗,能提高拉米夫定抑制病毒复制作用,减少病毒 YMDD 变异。笔者认为,有必要开展大样本调查,进一步研究中医干预对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的影响。

参考文献

- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订.病毒性肝炎防治方案.中华传染病杂志,2001,19(1):56~62.
- 欧阳奕,谭德明,侯周华.1258 例慢性 HBV 感染者调查分析.中国医师杂志,2006,8(4):570~571.
- Erwin Sablon, Fred Shapiro. Advances in Molecular Diagnosis of HBV Infection and Drug Resistance. International Journal of Medical Sciences, 2005, 2(1): 8~16.
- Liu Kezhou, Hou Wei, Zumbika Edward, et al. Clinical Features of Chronic Hepatitis B Patients with YMDD Mutation after Lamivudine Therapy. Journal of Zhejiang University Science B, 2005, 6(12): 1182~1187.
- Coralie Pallier, Laurent Castera, Alexandre Soulier, et al. Dynamics of Hepatitis B Virus Resistance to Lamivudine. Journal of Virology, 2006, 80(2): 643~653.
- 韩学吉,许顺姬,朴红心,等.拉米夫定治疗 HBeAg 阳性及阴性慢性乙型肝炎患者复发率的比较.临床肝胆病杂志,2005,21(5): 269~270.
- 罗日永.慢性肝病中医证治的研究进展.现代消化及介入诊疗,2005,10(2): 112~115.
- 徐莲,方路.乙型肝炎 3373 例临床资料分析及辨证论治规律探讨.中医杂志,1989,30(8): 501~503.

(2006-12-08 收稿)