

中西医结合治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床研究

谷灿立¹ 张振强² 付月箫¹ 李新强³ 杨韶峰¹

(1 河南省汝阳县人民医院,汝阳县城关居文化路 40 号,471200; 2 河南中医学院第一附属医院; 3 河南省汝阳县中医院)

摘要 目的:观察中西医结合治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性。方法:将 144 例患者按照数字随机法以 3:1 的比例依次纳入观察对象,最后纳入评价者 136 例,其中治疗组 102 例给予疏肝扶正合剂,同时联用北京远策药业有限责任公司生产的远策素(干扰素 IFN- α 2b)5MU,6 个月为 1 个疗程;对照组单用远策素(干扰素 IFN- α 2b)治疗,用法同治疗组。分别于治疗前后评价症状、体征、肝功能、HBV-DNA、影像学指标和临床综合疗效。结果:治疗组和对对照组的近期(治疗 6 个月后)基本有效率分别为 62.75% 及 41.18%,两组比较差异有显著性,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$),而总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);随访 6 个月时,治疗组 HBV-DNA 阴转率明显高于对照组($P < 0.05$);治疗 6 个月与治疗前比较,两组 ALT、AST 均有明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:中西医结合治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗效显著,安全性好。

关键词 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎/中西医结合疗法

Clinical Study of Treating Chronic Hepatitis B of Negative HBeAg with Integrative Chinese and Western Medicine

Gu Canli¹, Zhang Zhenqiang², Fu Yue Xiao¹, Li Xinqiang³, Yang Shaofeng¹.

(1 People's Hospital of Ruyang County, Henan Province, 471200; 2. First Affiliated Hospital, Henan College of Chinese Medicine; 3. Chinese Hospital of Ruyang County)

Abstract **Objectives:** to observe clinical effectiveness and safety of integrative Chinese and western medicine on treatment of chronic hepatitis B of negative HBeAg. **Methods:** 144 patients were randomly selected for trials in the ratio 3:1. Among final 136 subjects, 102 subjects were given Shugan Fuzheng Heji (Liver-soothing health restoring composition) plus IFN- α 2b (manufacturer: Beijing Interferon Pharmaceuticals. Co.) for a treatment course of 6 months; the control group was treated with IFN- α 2b only. Symptoms, physical signs, liver function, HBV-DNA, imageology index, and clinical effectiveness were observed before and after treatment. **Results:** after six months of treatment, the effective rate of treatment group was 62.75% and the control group, 41.18% with a significant difference ($P < 0.05$), but total effective rates were not significantly different ($P > 0.05$). In the six month follow-up, the treatment group had a significantly higher rate of HBV-DNA negative conversion rate in comparison with that of the control group ($P < 0.05$); after treatment, ALT and AST levels were decreased in both groups ($P < 0.01$), and there was no significant difference between two groups. **Conclusion:** integrated Chinese and western medical treatment is effective and safe for chronic hepatitis B of negative HBeAg.

Key Words Chronic Hepatitis B of Negative HBeAg/ Integrative Chinese and Western Medical Treatments

近年来的临床和基础研究表明,乙型肝炎 e 抗原 (Hepatitis B e Antigen, HBeAg) 阴性慢性乙型肝炎在慢性乙型肝炎患者中所占比例有逐年增高的趋势,用中西医结合的方法治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎有着非常重要的现实意义。我们从 2003 年 5 月~2006 年 5 月用疏肝扶正合剂联合干扰素治疗本病,取得了满

意的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:2003 年 6 月~2006 年 5 月在汝阳县人民医院、汝阳县中医院就诊的符合本病诊断标准的门诊与住院患者 144 例,按照数字随机法随机以 3:1 的比例依次纳入观察对象。其中 4 例患者失访,2 例

[4] 蔡春江,裴林,李佃贵.伏邪理论在慢性乙型肝炎治疗中的应用.浙江中医杂志,2002,37(2):51.

[5] 郑民实.100 种中草药对乙型肝炎病毒表面抗原抑制作用的观察.中草药,1987,18(10):459.

[6] 郑民实.150 种中草药对乙型肝炎病毒表面抗原抑制作用的观察.药学通讯,1988,23(4):243.

[7] 郑民实.1000 种中草药对乙型肝炎病毒表面抗原的实验研究.中医杂志,1989,30(11):687.

[8] 郑民实.400 种中草药对 HBsAg 的抑制作用.中国医药学报,1991,6(3):30.

[9] 张梅喜.经鸭肝匀浆处理后中药抗 HBsAg 的作用.河南医科大学学报,1992,27(3):232.

[10] 难波恒雄,等.国外医学·中医中药分册,1983,(3):57.

[11] 韩经襄,李凤阁.中西医结合治疗肝病的研究.北京:人民卫生出版社,第二版,1989,173.

(2007-12-18 收稿)

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	时间	例数	基本治愈	有效	无效	总有效率
治疗组	治疗 6 个月后	102	64(62.75)	32(31.37)	6(5.88)	96(94.12)
	随访 6 个月后	102	60(58.82)	34(33.33)	8(7.84)	94(92.16)
对照组	治疗 6 个月后	34	14(41.18)*	14(41.17)	6(17.65)	28(82.35)
	随访 6 个月后	34	12(35.29)*	15(44.12)	7(20.59)	27(79.41)

注:与治疗组同时间比较,* $P < 0.05$ 。

患者未能完成观察项目,2 例在试验初期因合并其他疾病而退出,最后纳入评价者 136 例,其中治疗组 102 例,对照组 34 例。治疗组 102 例,男 63 例,女 39 例;年龄 21~61 岁,平均 (47.38 ± 9.5) 岁;病程 1~8 年,平均 $(3.38 \sim 1.29)$ 年;慢性乙型肝炎轻度 32 例,中度 70 例。对照组 34 例,男 23 例,女 11 例;年龄 22~64 岁,平均 (44.34 ± 10.54) 岁;病程 1~7 年,平均 (3.16 ± 1.58) 年;慢性乙型肝炎轻度 10 例,中度 24 例。经统计学处理,两组治疗前性别、年龄、病情程度、病程相比差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 疾病诊断标准:病毒性肝炎的临床诊断按照 2000 年(西安)中华医学会传染病与寄生虫分会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎诊断标准》^[1]。另外,所有患者治疗前血清乙肝病毒 DNA(HBV-DNA) $> 10^3$ 拷贝/ml、HBeAg 阴性,乙型肝炎表面抗原(Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg)及乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)均为阳性,丙氨酸氨基转移酶(ALT)为正常值的 2~5 倍。

1.3 纳入标准:1)符合病毒性肝炎的诊断标准,所有患者治疗前血清 HBV-DNA $> 10^3$ 拷贝/ml、HBeAg 阴性,HBsAg 及抗 HBcAb 均为阳性,丙氨酸氨基转移酶(ALT)为正常值的 2~5 倍;2)年龄在 21~65 岁之间;3)知情同意,志愿受试,获得知情同意书过程应符合 GCP 规定;4)病例观察期间未用其他药物,配合治疗方案,能坚持 1 个疗程(6 个月)的治疗,并完成主要观察指标。

1.4 排除标准:1)凡符合其他类型病毒(包括甲、丙、丁、戊型等)感染者除外;2)自身免疫性肝病、脂肪性肝病、药物性肝炎等其他肝病;3)半年内使用过抗病毒及免疫调节药物的患者;4)年龄在 21 周岁以下或 65 周岁以上者,或为妊娠期、哺乳期妇女;5)未完成随访,或其他原因退出治疗者。

1.5 治疗方法:治疗组予疏肝扶正合剂(柴胡 9g,当归 12g,白芍 15g,炒白术 12g,茯苓 15g,黄芪 20g,党参 15g,淫羊藿 15g,黄精 15g,怀山药 15g,白花蛇舌草 15g,半枝莲 15g,丹参 15g,赤芍 15g,甘草 10g。用全自动煎药包装机煎药并包装),每日 3 次,每次 100ml,于餐前 30min 服用;同时联用北京远策药业有限责任公

司生产的远策素(干扰素 IFN- $\alpha 2b$)5MU 皮下注射,每日 1 次,连用 4 周后改为每周 3 次。对照组单用远策素(干扰素 IFN- $\alpha 2b$)治疗,用法同治疗组。两组治疗期间不使用降酶药物及其他抗病毒和免疫调节药物,6 个月为 1 个疗程。

1.6 观察项目及检测方法:治疗及随访过程中观察患者的临床症状、体征的变化,同时每个月检测 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)(采用日本产奥林巴斯全自动生化分析仪测定)和腹部 B 超;同时,每个月采集 1 次患者血清,于观察结束时由专人统一检测乙型肝炎病毒标志物(采用酶联免疫吸附分析法,ELISA),试剂盒系郑州绿科生物工程有限公司生产、HBV-DNA 定量检测(采用上海三科仪器有限公司 FX-990PCR 检测仪,检测试剂盒系上海申友生物技术责任有限公司生产)。所有标本均在同等条件下检测,具体操作方法严格按照说明书进行。

1.7 疗效判定标准:根据 2000 年 9 月第十次全国传染病学学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》慢性乙型肝炎的疗效评定标准^[2],将疗效综合判断标准分为基本治愈:症状完全消失,肝脾肿大回缩或稳定不变,且无明显压痛,肝功能恢复正常,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制指标完全应答或部分应答;有效:症状明显好转,但未完全消失,肝脾肿大稳定不变,无明显压痛,肝功能恢复正常或下降至峰值 1/2 以下,HBV 复制指标无应答或 1 项转阴;无效:未达到上述标准。

1.8 统计学分析:计量资料用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验;等级比较用 Ridit 分析。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效:两组比较基本治愈率差异有显著统计学意义,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)而总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗后乙型肝炎病毒标志物变化比较:治疗 6 个月后两组 HBV-DNA 阴转($< 10^3$ 拷贝/L)率均较高;两组间比较虽然治疗组较高,但差异无显著性($P > 0.05$)。随访 6 个月时,治疗组 HBV-DNA 阴转率明显高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表2 两组患者治疗后乙型肝炎病毒标志物变化比例[例(%)]

组别	时间	例数	HBeAg 阴转	HBV-DNA 阴转
治疗组	治疗6个月后	102	8(7.84)	68(66.67)
	随访6个月后	102	9(8.82)	42(41.18)*
对照组	治疗6个月后	34	1(2.94)	19(55.89)
	随访6个月后	34	1(2.94)	7(20.59)

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后肝功能变化比较:治疗6个月与治疗前比较,两组ALT、AST均有明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后肝功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)
治疗组	治疗前	102	156.7 $\pm$ 18.3	145.6 $\pm$ 17.2	15.9 $\pm$ 6.7
	治疗后	102	50.9 $\pm$ 16.3**	44.7 $\pm$ 10.8	11.2 $\pm$ 8.7
对照组	治疗前	34	154.8 $\pm$ 18.6**	160.4 $\pm$ 13.7	15.7 $\pm$ 6.8
	治疗后	34	65.4 $\pm$ 16.3	49.6 $\pm$ 10.6	15.6 $\pm$ 5.6

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$ 。

2.4 不良反应:治疗组83例出现流感样表现,32例出现白细胞或(和)血小板减少,15例出现不同程度脱发,4例出现烦躁、睡眠障碍。予对症处理或不处理,3~20天均缓解。对照组28例出现流感样表现,14例出现白细胞或(和)血小板减少,7例出现不同程度脱发,3例出现烦躁、睡眠障碍。均予以处理,5天~1个月可缓解。

3 讨论

中医学认为,慢性乙型肝炎是由于人体正气不足,湿热疫毒深伏于肝所致。其病理变化虽然繁杂,但以肝郁脾虚为其基础和核心。HBeAg阴性慢性乙型肝炎病程较长,发病年龄较大,故本病的主要病机为肝郁

络阻、脾肾两虚。临床治疗应以疏肝通络,补益脾肾为基本治法。疏肝扶正合剂中党参、黄芪、甘草健脾补气;怀山药、黄精性味平和,补阴而不滞腻,补益脾肾阴精;当归养血,又能活血;淫羊藿温补脾肾,温阳而不助热,如此滋养肝肾之品并无助湿之弊,温补脾肾阳气亦无助热之虑,对于慢性乙型肝炎久服固本甚为适宜;柴胡疏肝,调理气机;茯苓、白术健脾祛湿;毒伏血分,用药当力求活血解毒,故选用白花蛇舌草、半枝莲等活血解毒;丹参、赤芍、凉血活血,有利于血分热毒清除,对于瘀血留着于肝脏尤为适宜。综上所述,全方共奏疏肝扶正、解毒化瘀之功效。

α -干扰素为临床常用的抗HBV药物,其治疗乙型肝炎的疗效与治疗剂量及疗程有关,目前多用5MU每周3次,疗程6个月,治疗结束的(近期)应答(ALT复常,HBV-DNA及HBeAg阴转)率为40%~60%^[3]。我们采用疏肝扶正合剂联合干扰素(5MU)治疗慢性乙型肝炎的基本治愈率及治疗终结随访结束后的HBV-DNA的阴转率均较单用干扰素治疗高,而且对肝功能有明显改善。同时,疏肝扶正合剂不仅有一定的抗病毒作用,而且能够调节机体的免疫状态,修复肝组织的病理损伤,具有整体的治疗意义。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎诊断标准. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(1): 56-60.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 369-370.
- [3] 斯崇文. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗进展. 中西医结合肝病杂志, 2003, 13(1): 45-47.

(2007-08-29 收稿)

第二届扶阳论坛暨火神派(扶阳学派)与中医各家学说学术研讨会 征文及培训班报名通知

中华中医药学会拟于2008年10月下旬在北京举办为期6天的“第二届扶阳论坛暨火神派与中医各家学说学术研讨会及培训班”,该项目为国家中医药管理局继续教育项目(编号:330101002)。届时将邀请全国名老中医、火神派传人(李可、吴荣祖、卢崇汉、刘力红等)、各家学说研究专家做学术讲座,并进行学术交流。现将有关事宜通知如下。

1 征文内容

火神派源流探讨;火神派学术思想与特色研究;火神派用药经验总结;火神派辨证治疗技巧研究。中医各家学说学术经验探讨;中医各家理论临床应用体会;名老中医、民族医药及特色疗法等经验总结;中医学术流派研究等。

2 相关说明

每篇论文3000字左右为宜,200字摘要;报名及截稿日期:2008年8月30日;培训费用:每人1200元,食宿自理,会议统一安排。

3 联系方式

地址:中华中医药学会学术部,北京市朝阳区樱花园东街甲4号;邮编:100029;联系人:孙永章,刘平,刘延华,杨光(13381403638);电话:010-64212828 64210755(传真);E-mail:xueshubu205@yahoo.com.cn

4 特别提示

由于奥运会之后住宿紧张,为了保证培训效果,此培训班限100人。务请参会者于8月30日前将报名费100元通过邮局汇款至学术部;回执请通过电话、传真、电子邮件、短信等方式通知学术部,按报名顺序依次录取,额满为止。回执请到学会网站www.cacm.org.cn下载。