

# 归芍六君子汤联合恩替卡韦对乙型病毒性肝炎患者经阿德福韦酯治疗后肾损伤的改善作用

孟春萍, 沈华江, 丁丰, 俞亚峰, 孙芳, 王剑钢

绍兴市立医院, 浙江 绍兴 312000

**[摘要]** 目的: 观察归芍六君子汤联合恩替卡韦对乙型病毒性肝炎患者经阿德福韦酯治疗后肾损伤的改善作用。方法: 选取 80 例经阿德福韦酯治疗后肾损伤的乙型病毒性肝炎患者为研究对象, 随机分为观察组与对照组各 40 例。观察组给予归芍六君子汤联合恩替卡韦分散片治疗, 对照组单纯以恩替卡韦分散片治疗, 比较 2 组的临床疗效, HBeAg 阴转率、HBeAg/HBeAb 血清学转换率、HBV DNA 阴转率, 血肌酐、肾小球滤过率等肾功能指标及不良反应发生情况。结果: 观察组总有效率 (95.00%) 高于对照组 (80.00%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组 HBeAg 阴转率、HBeAg/HBeAb 血清学转换率及 HBV DNA 阴转率均高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 12 周、24 周后, 观察组血肌酐低于对照组, 肾小球滤过率高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 24 周后, 观察组中医证候积分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 2 组患者均未发生不良反应。结论: 中西医结合用药能有效抑制病毒复制, 病毒学应答较好, 疗效显著, 可降低患者的血肌酐水平, 提高肾小球滤过率, 改善肾功能, 且无不良反应发生, 安全可靠。

**[关键词]** 乙型病毒性肝炎; 阿德福韦酯; 肾损伤; 中西医结合疗法; 归芍六君子汤; HBeAg 阴转率; 肾功能

**[中图分类号]** R595.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 02-0048-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2017.02.015

## Improving Effect of Guishao Liujunzi Tang Combined with Entecavir on Renal Injury of Patients with Hepatitis B After Being Treated with Adefovir Dipivoxil

MENG Chunping, SHEN Huajiang, DING Feng, YU Yafeng, SUN Fang, WANG Jiangan

**Abstract:** Objective: To observe the improving effect of Guishao Liujunzi tang combined with entecavir on renal injury of patients with hepatitis B after being treated with adefovir dipivoxil. Methods: Selected 80 cases of renal injury patients with hepatitis B after being treated with adefovir dipivoxil as study objects, and divided them into the observation group and the control group, 40 cases in each group. The observation group was treated with Guishao Liujunzi tang combined with entecavir tablets, while the control group was only treated with entecavir tablets. Compared the clinical effect, some indexes such as the negative conversion rate of HBeAg, the conversion rate of HBeAg/HBeAb serological, the negative conversion rate of HBeAg DNA, the serum creatinine and the glomerular filtration rate and adverse reaction between two groups. Results: The total effective rate of the observation group (95.00%) was higher than that of the control group (80.00%) ( $P < 0.05$ ). The negative conversion rate of HBeAg, the conversion rate of HBeAg/HBeAb serological and the negative conversion rate of HBeAg DNA in the observation group were all higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). While 12 weeks and 24 weeks after treatment, in the observation group, the serum creatinine was lower than that in the control group, but the glomerular filtration rate was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). While 24 weeks after treatment, Chinese medicine symptom scores in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). No adverse reaction was found in both groups during the treatment. Conclusion: Integrated Chinese and western medicine therapy can effectively inhibit virus replication and has better viral response and evident curative effect. It can reduce levels of serum creatinine, increase glomerular filtration rate and improve renal function. It doesn't cause any adverse reaction, which is safe and reliable.

**Keywords:** Hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Renal injury; Integrated Chinese and western medicine therapy; Guishao Liujunzi tang; Negative conversion rate of HBeAg; Renal function

**[收稿日期]** 2016-10-18

**[作者简介]** 孟春萍 (1974-), 女, 副主任中医师, 研究方向: 中西医结合治疗肝病。

我国病毒性肝炎发病率较高,尤其是乙型病毒性肝炎(以下简称乙型肝炎),现已成为影响我国公共卫生的严重问题。阿德福韦酯是核苷酸类似物,在肾脏近曲小管的浓度相对较高,易造成肾损伤;还可直接损伤肾小管线粒体,减少线粒体DNA含量,对氧化磷酸化过程造成不利影响,使肾小管上皮细胞凋亡,出现肾小管功能障碍<sup>[1]</sup>。恩替卡韦属于核苷类似物,经肾脏代谢的速度较快,对肾脏损伤相对较小,是一种强效抗病毒药物,耐药率低<sup>[2]</sup>。中医药在治疗乙型肝炎方面有悠久的历史 and 确切的疗效,与抗病毒药物合用可增强疗效<sup>[3]</sup>。为了更好地研究归芍六君子汤对乙型肝炎患者经阿德福韦酯治疗后肾损伤的改善作用,笔者选取80例经阿德福韦酯治疗后肾损伤的乙型肝炎患者为研究对象进行研究,现将结果报道如下。

## 1 临床资料

1.1 纳入标准 符合《病毒性肝炎防治方案》<sup>[4]</sup>中乙型肝炎的诊断标准;符合参照《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》<sup>[5]</sup>相关标准拟定的脾胃气虚兼痰湿证辨证标准;服用阿德福韦酯出现肾损伤者,表现为血清肌酐升高,肾小球滤过率降低;自愿签署知情同意书者;临床资料完整者;相关药敏检测合格者。

1.2 排除标准 患有严重心、肝、肺、肾功能不全,肝硬化失代偿,肝性脑病,结缔组织病,甲状腺疾病,消化道出血,精神功能障碍,自身免疫性疾病,严重心脏疾病、癌症及其他严重疾病的患者;妊娠或哺乳期妇女;治疗依从性差者。

1.3 一般资料 选取本院2012年5月—2014年10月治疗的80例经阿德福韦酯治疗后肾损伤的乙型肝炎患者为研究对象,按抽签随机分为观察组与对照组,每组40例。观察组男29例,女11例;年龄18~68岁,平均(36.23±9.15)岁;病程0.5~25年,平均(8.62±4.02)年。对照组男31例,女9例;年龄18~65岁,平均(36.10±9.05)岁;病程0.5~25年,平均(8.43±4.15)年。2组性别、年龄、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 口服恩替卡韦分散片(江苏正大天晴药业股份有限公司)每次0.5 mg,每天1次。12周为1疗程,治疗2疗程。

2.2 观察组 在对照组治疗基础上给予归芍六君子汤治疗,处方:当归、白芍、茯苓、太子参各15 g,陈皮、法半夏、白术各10 g,甘草5 g。随症加减:黄疸者加茵陈20 g,栀子15 g;腹水者加陈葫芦10 g,地骷髅、玉米各15 g;低热者加知母10 g,地骨皮15 g;有出血倾向者加仙鹤草15 g,同时予三七粉2.5 g,每天2次冲服;腹胀或者纳差者加焦三仙各15 g,厚朴、莱菔子各10 g。每天1剂,水煎,早晚服用。12周为1疗程,治疗2疗程。

## 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 比较2组的HBeAg阴转率、HBeAg/HBeAb

血清学转换率、HBV DNA阴转率,血清肌酐、肾小球滤过率等肾功能指标,以及不良反应发生情况。观察治疗前后中医证候积分的变化:对中医症状进行评分,主症为眼白发黄、皮肤黄染,按轻、中、重度分别记为2、4、6分,次症为厌油、纳差、倦怠、尿黄等,按轻、中、重度分别记为1、2、3分。

3.2 统计学方法 选用SPSS15.0统计学软件对研究数据进行分析 and 处理。计数资料以率(%)表示,进行 $\chi^2$ 检验;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 疗效指数=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分 $\times 100\%$ 。痊愈:临床症状消失及体征恢复正常,疗效指数 $> 90\%$ ;显效:临床症状及体征显著改善,疗效指数 $71\% \sim 90\%$ ;有效:临床症状一定程度上改善,疗效指数 $30\% \sim 70\%$ ;无效:临床症状未见显著改善或出现恶化。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

组别	n	例(%)				总有效
		痊愈	显效	有效	无效	
观察组	40	21(52.50)	10(25.00)	7(17.50)	2(5.00)	38(95.00)
对照组	40	12(30.00)	6(15.00)	14(35.00)	8(20.00)	32(80.00)
$\chi^2$ 值						4.114
P						<0.05

4.3 2组HBeAg阴转率、HBeAg/HBeAb血清学转换率及HBV DNA阴转率比较 见表2。观察组HBeAg阴转率、HBeAg/HBeAb血清学转换率及HBV DNA阴转率均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

组别	n	例(%)		
		HBeAg阴转	HBeAg/HBeAb血清学转换	HBV DNA阴转
观察组	40	21(52.50)	23(57.50)	37(92.50)
对照组	40	11(27.50)	12(30.00)	30(75.00)
$\chi^2$ 值		5.208	6.146	4.501
P		<0.05	<0.05	<0.05

4.4 2组治疗前后肾功能指标比较 见表3。2组治疗前血肌酐、肾小球滤过率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。随着治疗进展,2组血肌酐含量均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),治疗24周时含量均低于治疗12周( $P < 0.05$ ),且组间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组肾小球滤过率均较治疗前增高( $P < 0.05$ ),治疗24周时数值均高于治疗12周( $P < 0.05$ ),且组间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

4.5 2组治疗前后中医证候积分比较 见表4。治疗前,2组

中医证候积分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗24周后,2组中医证候积分均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),观察组中医证候积分低于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 2组治疗前后肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

组别	血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )			肾小球滤过率( $\text{mL}(\text{min} \cdot 1.73\text{-m}^2)$ )		
	治疗前	治疗12周	治疗24周	治疗前	治疗12周	治疗24周
观察组	85.69±4.52	71.67±4.36 <sup>①②</sup>	68.82±4.16 <sup>①②③</sup>	95.17±6.89	105.61±7.62 <sup>①②</sup>	109.62±8.21 <sup>①②③</sup>
对照组	85.56±4.47	80.97±4.62 <sup>①</sup>	76.52±4.57 <sup>①②</sup>	95.06±6.75	96.82±7.50 <sup>①</sup>	98.61±7.78 <sup>①②</sup>

与治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与本组治疗12周比较,② $P < 0.05$ ;与对照组同期比较,③ $P < 0.05$

表4 2组治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗24周后
观察组	40	7.14±1.28	4.52±1.41 <sup>①</sup>
对照组	40	7.02±1.23	6.65±1.53 <sup>①</sup>
t值		0.428	6.475
P		>0.05	<0.05

与治疗前比较,① $P < 0.05$

4.6 2组不良反应发生情况 治疗期间,2组患者均未发生不良反应。

## 5 讨论

目前临床主要使用核苷类药物治疗乙型肝炎,该类药能较好地抑制病毒复制,但血清转换率、HBeAg阴转率低,且易复发、耐药率高。有研究表明,核苷类药物联合中药治疗乙型肝炎具有明显优势<sup>[9]</sup>。采用中医药治疗乙型肝炎时,以整体观和辨证论治为原则,主要通过调节机体的免疫功能来清除乙型肝炎病毒;与抗病毒药物联用时,可提高抗病毒药物的疗效,并减少抗病毒药物的副作用<sup>[7]</sup>。

乙型肝炎可归属于中医学黄疸、肝着、胁痛等疾病范畴,以望、闻、问、切四诊资料为主,据王恩成等<sup>[8]</sup>研究学者报道,通过中医辨证发现乙型肝炎患者多出现肾虚、脾虚、肝气郁结、痰湿中阻等证型,分析病因多由地域、饮食、体质等因素引起,病机核心在于脾胃功能失调,受纳运化失职,造成脾胃不健,痰湿中阻,而久病必瘀。同时,老中医关幼波老师曾提出“治黄必活血,血行黄易却”的理论,而归芍六君子汤可明显改善血瘀症状。归芍六君子汤由当归、茯苓、太子参、白芍、陈皮、法半夏、白术、甘草8味中药组成,当归补血调经,活血止痛,润肠通便;白芍养血调经、柔肝止痛、平抑肝阳、敛阴止汗;陈皮理气健脾,法半夏燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结;白术补气健脾,燥湿利水,固表止汗;茯苓利水渗湿,健脾安神;太子参润肺、补气生津,有益脾气、养胃阴之功效;甘草清热解毒、祛痰止咳,调和诸药。六君子汤能够益气健脾、燥湿化痰,加白芍和当归能获得柔肝止痛、敛阴止汗

及活血化瘀的效果。现代药理研究表明,当归提取物具有较好的保肝作用,可改善肝脏代谢,减轻肝细胞炎症反应<sup>[9]</sup>;白芍中含有芍药苷、羟基芍药苷等,具有抗炎、止痛功效,可较好地发挥免疫调节作用<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,观察组HBeAg阴转率、HBeAg/HBeAb血清学转换率、HBV DNA阴转率与肾小球滤过率均高于对照组,血肌酐水平低于对照组,提示中西医结合疗法可有效改善阿德福韦酯治疗后的肾损伤。与戴以顺等<sup>[11]</sup>研究的结果相吻合。综上,中西医联合用药能有效抑制病毒复制,病毒学应答较好,疗效显著,可降低患者的血肌酐水平,提高肾小球滤过率,改善肾功能,且无不良反应发生,安全可靠,可在临床推广应用。

## [参考文献]

- 徐勇,冯继红.核苷(酸)类似物对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响[J].药物不良反应杂志,2016,18(1):35-40.
- 赵亚娟,王丽.恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床观察[J].河北医药,2012,34(13):1987-1988.
- 尹燕耀,林云华,宗亚力,等.柴芍六君子汤加减对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎免疫介导发病机制的干预研究[J].辽宁中医杂志,2014,41(11):2394-2396.
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
- 中国中医药学会内科肝病专业委员会.病毒性肝炎中医辨证标准(试行)[J].中医杂志,1992,33(5):39-40.
- 占伯林,张来,陈亮,等.中药联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2013,23(4):196-198.
- 何丽萍.茵陈白术汤联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J].中国医药导报,2013,10(20):66-68.
- 王恩成,唐琳,王健,等.慢性乙型肝炎中医证候聚类分析研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34(1):39-42.
- 刘如秀,刘宇,汪艳丽,等.当归的药理作用[J].西部中医药,2014,27(11):153-156.
- 张利.白芍的药理作用及现代研究进展[J].中医临床研究,2014,6(29):25-26.
- 戴以顺,齐兴江.中西医结合治疗慢性黄疸型乙型肝炎的临床观察及中药对肝功能转归的影响[J].实用药物与临床,2013,16(10):902-904.

(责任编辑:吴凌)