

- [2] 顾静, 车敏, 李海龙, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的系统评价[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 776-779.
- [3] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 通心络胶囊对糖尿病周围神经病变小鼠黏附分子的作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 95-98.
- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-236.
- [5] 张志兰, 王倩. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 38 例疗效观察[J]. 临床荟萃, 2003, 18(3): 153-154.
- [6] 黄文森, 邓少雄, 吴晴翼. 鼠神经生长因子联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(11): 875-876.
- [7] 林婧, 胡晓晴, 张昊, 等. 注射用鼠神经生长因子治疗慢性多发性周围神经病的初步临床评价[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(2): 80-83.
- [8] 杨兴. 鼠神经生长因子联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 大家健康, 2014, 8(13): 36-37.
- [9] 侯代玉, 徐莹, 李洁, 等. 甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者血浆同型半胱氨酸的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(5): 455-458.
- [10] 赵拥军. 大剂量甲钴胺片联合马来酸桂哌齐特注射液用于痛性糖尿病神经病变的疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19(17): 33.
- [11] 余秋平, 仇菲, 周源. 全小林治疗糖尿病末梢神经病变经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 161.
- [12] 杨晓琴. 黄芪桂枝五物汤与依帕司他联用对 2 型糖尿病周围神经病变的有效性研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 687-689.

(责任编辑: 刘淑婷)

恩替卡韦联合疏肝健脾方治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察

张宏伟

长兴县人民医院消化内科, 浙江 长兴 313100

[摘要] 目的: 观察恩替卡韦联合疏肝健脾方治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效。方法: 将 112 例中医辨证为肝郁脾虚证的慢性乙型肝炎患者按照随机数字表法分为 2 组各 56 例, 对照组给予恩替卡韦进行治疗, 观察组在对照组治疗方案的基础上予疏肝健脾方进行治疗, 2 组均治疗 48 周。观察治疗前后 2 组临床症状、体征改善情况, 乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg)、乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴情况, 并于治疗前及治疗后检测 2 组肝纤维指标 [透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、Ⅲ型胶原 (Ⅲ-C)、Ⅳ型前胶原 (PⅣ-P)] 及肝功能指标 [谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (Alb)]。结果: 观察组总有效率 80.4%, 高于对照组 60.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候总积分均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组积分值低于对照组, 2 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中医证候总有效率观察组 91.1%, 高于对照组 73.2%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 HA、LN、Ⅲ-C、PⅣ-P 均较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但观察组降低更为明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 ALT、AST、TBil、Alb 均较治疗前有改善, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组改善更为明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 HBeAg 转阴率及 HBV-DNA 转阴率均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 恩替卡韦联合疏肝健脾方可改善慢性乙型病毒性肝炎患者的临床症状, 临床疗效良好, 其作用机制可能与改善患者肝功能, 抑制肝纤维化有关。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; 恩替卡韦; 疏肝健脾方; 肝功能; 肝纤维指标; 中医证候积分

[中图分类号] R512.6⁺2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 06-0059-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.020

[收稿日期] 2016-11-20

[作者简介] 张宏伟 (1972-), 男, 副主任医师, 主要从事神经内科临床工作。

Clinical Observation of Entecavir Combined with Prescription of Soothing Liver and Strengthening Spleen for Chronic Hepatitis B

ZHANG Hongwei

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of entecavir combined with prescription of soothing liver and strengthening spleen for chronic hepatitis B. **Methods:** Divided 112 cases of patients with chronic hepatitis B of liver stagnation and spleen deficiency type into two groups randomly, 56 cases in each group. The two groups were both treated with entecavir, while the observation group was additionally treated with prescription of soothing liver and strengthening spleen. Both groups received treatment for 48 weeks. Observed the clinical effect, improvement of sign, and situation of hepatitis B e antigen (HBeAg) and HBV (hepatitis B virus)-DNA turning negative in both groups before and after treatment. Determined liver fibrosis indexes [hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III collagen (P-C) and type I collagen (P-P)] as well as liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and albumin (Alb)] in both groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 80.4% in the observation group, being higher than 60.7% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, Chinese Medical (CM) total symptom scores in both groups were decreased when compared with those before treatment, the difference being significant ($P < 0.05$), and CM symptom score in the observation group was lower than that in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The total effective rate of CM symptom scores was 91.1% in the observation group, being higher than 73.2% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, HA, LN, P-C and P-P in both groups were all decreased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$), and the decrease in the observation group was more obvious than that in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, ALT, AST, TBil and Alb in both groups were all improved, comparing with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$), and the improvements in the observation group were more obvious than those in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The negative rate of HBeAg and of HBV-DNA in the observation group were both higher than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of entecavir combined with prescription of soothing liver and strengthening spleen can improve the symptoms of patients with chronic hepatitis B, which has desirable curative effect. Its mechanism may be related to the improvement of liver function and the inhibition of liver fibrosis.

Keywords: Chronic hepatitis B; Entecavir; Soothing Liver and strengthening spleen; Liver function; Liver fibrosis; Chinese Medical symptom score

慢性乙型病毒性肝炎是我国常见的传染病之一，由于病情复杂多变，缠绵难愈，容易发展至肝硬化，甚至肝癌，据流行病学调查显示，每年我国由于慢性乙型病毒性肝炎所致的肝硬化、肝癌的死亡人数达 30 万，严重影响着我国人民的健康状况，积极对症治疗慢性乙型病毒性肝炎具有重要的临床意义^[1]。目前，治疗慢性乙型病毒性肝炎主要是抗病毒治疗，但存在病毒的高耐药性及病毒高变异率，少数患者对抗病毒治疗的应答及耐受性欠佳等问题^[2]。本研究在抗病毒治疗的基础上采用疏肝健脾方治疗慢性乙型病毒性肝炎，取得良好效果，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》^[3]制定的慢性乙型病毒性肝炎诊断标准。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]中病毒性肝炎肝郁脾虚证的辨证标准，主症：①胁肋胀痛，②

腹胀便溏。次症：①抑郁烦闷，②身倦乏力，③舌淡有齿痕。辨证要求：(1)具备主症①②者，即属本证；(2)具备主症①及次症②③两项者，即属本证；(3)具备主症②及次症①者，即属本证。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准；②中医辨证为肝郁脾虚证；③12 岁 < 年龄 ≤ 60 岁；④近 6 月内未用过干扰素、胸腺肽、核苷类药物；⑤对本研究知情，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①严重心、肝、肾及造血系统功能异常者；②合并精神疾病的患者；③合并人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、甲型肝炎病毒(HAV)、戊型肝炎病毒(HEV)感染者；④对本研究药物过敏者；⑤自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝病、脂肪性肝病及肝豆状核变性者；⑥妊娠或哺乳期妇女；⑦长期酗酒者。

1.5 一般资料 选取 2013 年 7—2015 年 7 月本院收治的 112 例患者，将其按照随机数字表法分为 2 组各 56 例。对照

组男 30 例，女 26 例；年龄 15~60 岁，平均(40.5± 5.5)岁；病程 1~21 年，平均(7.7± 1.6)年。观察组男 31 例，女 25 例；年龄 15~59 岁，平均(40.1± 5.3)岁；病程 1~20 年，平均(7.5± 1.5)年。2 组一般资料比较，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 恩替卡韦(中美施贵宝公司)，每次 0.5 mg，每天 1 次，口服。疗程为 48 周。

2.2 观察组 在对照组治疗方案的基础上给予口服疏肝健脾方，处方：炙黄芪 15 g，柴胡、八月札、茯苓、苦参各 12 g，枳壳、炒白术、陈皮各 9 g，每天 1 剂，水煎，取 200~300 mL，分早、晚 2 次温服。疗程为 48 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①观察临床症状改善情况，分别对患者的主症、次症进行中医证候评分，每一项按照程度从无到重 4 个级别，分别计为 0、1、2、3 分。②治疗前后对肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)]进行检查。③治疗前后用放射免疫法检测患者血清肝纤维指标[透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型胶原(-C)、Ⅳ型前胶原(P- P)]。④治疗后乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV- DNA)、乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)阴转的情况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用两独立样本 t 检验。率的比较采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①临床疗效标准，参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]制定。显效：治疗后中医证候积分减少 $\geq 70\%$ ；肝功能恢复正常；HBV- DNA、乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、HBeAg 阴转。有效：治疗后中医证候积分减少 $\geq 30\%$ ；肝功能检测正常或者下降幅度 $>50\%$ ；HBV- DNA、HBsAg、HBeAg 有一项阴转。无效：未达到上述标准者。②中医证候疗效标准^[4]，临床痊愈：症状、体征消失或基本消失，疗效指数 $\geq 95\%$ ；显效：症状、体征明显改善，疗效指数 $\geq 70\%$ ；有效：症状、体征均有好转，疗效指数 $\geq 30\%$ ；无效：症状、体征均无明显改善或加重，疗效指数 $<30\%$ 。疗效指数 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] $\times 100\%$ 。

4.2 2 组总体疗效比较 见表 1。观察组总有效率 80.4%，高于对照组 60.7%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

Table 1: Comparison of overall efficacy between observation and control groups. Columns: Group, n, Significant, Effective, Ineffective, Total Effective. Observation group: 56, 10(17.9), 35(62.5), 11(19.6), 45(80.4). Control group: 56, 5(8.9), 29(51.8), 22(39.3), 34(60.7).

与对照组比较，① $P<0.05$

4.3 2 组治疗前后中医证候总积分比较 见表 2。治疗前，2 组中医证候总积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组中医证候总积分均较治疗前下降，前后比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，观察组积分值低于对照组，2 组间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

Table 2: Comparison of TCM syndrome total score before and after treatment. Columns: Group, n, Before treatment, After treatment. Observation group: 56, 12.22± 5.12, 3.68± 3.21. Control group: 56, 11.98± 5.55, 7.56± 4.35.

与治疗前比较，① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P<0.05$

4.4 2 组中医证候疗效比较 见表 3。中医证候总有效率观察组 91.1%，高于对照组 73.2%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

Table 3: Comparison of TCM syndrome efficacy between observation and control groups. Columns: Group, n, Significant, Effective, Ineffective, Total Effective. Observation group: 56, 13(23.2), 38(67.9), 5(8.9), 51(91.1). Control group: 56, 9(16.1), 32(57.1), 15(26.8), 41(73.2).

与对照组比较，① $P<0.05$

4.5 2 组治疗前后肝纤维指标比较 见表 4。治疗前，2 组肝纤维指标 HA、LN、-C、P- P 比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2 组 HA、LN、-C、P- P 均较治疗前降低，差异均有统计学意义($P<0.05$)，但观察组降低更为明显，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

Table 4: Comparison of liver fibrosis indicators before and after treatment. Columns: Group, Time, n, HA, LN, -C, P- P. Observation group: Before (56, 128.23± 44.20, 132.35± 23.09, 72.66± 11.20, 137.34± 32.01), After (56, 94.61± 32.11, 86.79± 24.11, 48.55± 8.92, 88.01± 23.00). Control group: Before (56, 128.77± 35.69, 132.50± 25.43, 72.39± 10.98, 137.56± 32.45), After (56, 106.86± 30.10, 112.43± 20.91, 66.32± 8.90, 109.23± 22.49).

与治疗前比较，① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P<0.05$

4.6 2 组治疗前后肝功能指标比较 见表 5。治疗前，2 组肝功能指标 ALT、AST、TBil、Alb 比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2 组 ALT、AST、TBil、Alb 均较治疗前有改善，前后比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，观察组改善更为明显，2 组比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.7 2 组治疗前后血清 HBeAg、HBV- DNA 转阴率比较 见表 6。观察组 HBeAg 转阴率及 HBV- DNA 转阴率均高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表5 2组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBl(μ mol/L)	Alb(g/L)
观察组	治疗前	56	155.44±41.14	155.33±43.11	68.62±15.52	32.14±4.51
	治疗后	56	44.51±32.6 ^②	35.59±24.33 ^②	25.51±11.82 ^②	43.53±4.55 ^②
对照组	治疗前	56	156.10±40.28	154.89±42.54	69.32±14.94	32.51±3.95
	治疗后	56	62.46±29.88 ^①	48.95±25.31 ^①	37.35±11.92 ^①	36.93±4.42 ^①

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表6 2组治疗前后血清 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较 例(%)

组别	n	HBeAg 转阴	HBV DNA 转阴
观察组	56	20(35.7) ^①	45(80.4) ^①
对照组	56	10(17.9)	34(60.7)

与对照组比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

慢性乙型病毒性肝炎的治疗主要有两点, 一是恢复患者肝功能, 降低 HBV 载量; 二是抑制患者肝纤维化, 从而达到控制肝脏炎症, 延长患者生存时间, 提高患者生活质量的作用。目前, 西医对其治疗主要是抗病毒, 恩替卡韦是新一代抗 HBV 药物, 其属于鸟嘌呤核苷酸类似物, 可通过磷酸化编程三磷酸盐, 从而与 HBV 多聚酶的天然第五三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷发生竞争性抑制, 从而可以强效、快速抑制 HBV 的复制, 且耐药率低^[5]。但研究发现, 其在短期内改善患者的临床症状方面效果不明显, 肝纤维化改善也不显著, 且不能完全清楚 HBV-DNA^[6]。

根据本病临床证候和演变规律, 一般多将本病归于肝着、胁痛、积聚、鼓胀及黄疸等病范畴^[7]。其病变部位在肝, 与脾肾密切相关, 脾失健运贯彻始终, 病至后期, 则肝肾阴虚, 精血不足, 而肝郁脾虚贯穿于疾病发展的始终, 故慢性乙型病毒性肝炎临床上辨证以肝郁脾虚血瘀型最为多见, 治疗上首当疏肝理气, 健脾化湿^[8]。本研究采用恩替卡韦基础上联合疏肝健脾方治疗中医辨证分型为肝郁脾虚型的慢性乙型病毒性肝炎, 其中疏肝健脾方由柴胡、八月札、茯苓、苦参、枳壳、炒白术、陈皮、炙黄芪组成, 方中柴胡肝理气、解郁止痛, 枳壳理气宽中、行滞消胀, 八月札舒肝理气, 散结止痛, 加强柴胡疏肝理气的功能, 共为君药, 三者合用直达病所, 调畅气机; 茯苓利水渗湿、健脾宁心, 白术健脾益气、燥湿利水, 黄芪补气健脾, 共为臣药, 使脾运而精微化生, 鼓舞正气, 驱邪于外; 佐以苦参清热燥湿、清中下焦之热, 陈皮理气运脾、调中快膈; 众药合用达到疏肝解郁、益气健脾为主, 辅以除湿解毒, 柔肝止痛, 标本兼顾, 主辅分明^[9-10]。本研究结果显示, 在恩

替卡韦治疗的基础上联合疏肝健脾汤可改善患者胁肋胀痛、腹胀便溏、抑郁烦闷、身倦乏力等临床症状, 且其总体有效率和中医证候有效率均高达 80.4%、91.1%, 均高于单用恩替卡韦, 且其 HBeAg 转阴率及 HBV-DNA 转阴率高于单用恩替卡韦, 同时, 研究发现, 肝纤维化指标及肝功能指标改善情况均优于单用恩替卡韦。

综上所述, 恩替卡韦联合疏肝健脾方可改善慢性乙型病毒性肝炎患者的临床症状, 临床疗效良好, 其作用机制可能与改善患者肝功能, 抑制肝纤维化有关。

[参考文献]

- [1] 毛果. 基于回顾性流行病学调查的 1868 例慢性乙型肝炎患者中医证候分布特征研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [2] 梁娴, 荀运浩, 王薇薇, 等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中医体质与聚乙二醇干扰素 α 治疗应答的相关性[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(2): 72-73.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 2011, 50(2): 168-179.
- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 147.
- [5] 陈成伟, 陈从新, 陈士俊, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(1): 82-91.
- [6] 巩增锋, 蒋妮, 帅佃魁. 恩替卡韦联合 IFN- α 治疗慢性乙肝的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(10): 1241-1246.
- [7] 尹燕耀, 林云华, 宗亚力, 等. 慢性乙肝病毒携带者肝脏病理与中医证候及体质的相关性探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(3): 204-205.
- [8] 李富龙, 王宏伟, 邓玉海, 等. 柔肝煎膏联合核苷类抗病毒药物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标及生活质量的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(6): 26-28.
- [9] 张美珠, 王见义, 杨将领, 等. 恩替卡韦联合疏肝健脾益肾法治疗慢性乙型病毒性肝炎 Meta 分析[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(2): 111-112.
- [10] 季雪良. 疏肝健脾化痰法治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.

(责任编辑: 刘淑婷)