

· 临床研究 ·

健脾清化方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的疗效研究

刘三海 陈靓 金若珏 胡倩倩 朱小区

[摘要] 目的 探讨健脾清化方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的疗效。方法 选取98例乙肝肝硬化患者,随机分为研究组49例和西药组49例,西药组患者接受恩替卡韦治疗,研究组患者接受健脾清化方联合恩替卡韦治疗,连续治疗12周后,比较两组临床疗效、中医症状积分、肝功能、肝纤维化和不良反应情况。结果 研究组总有效率明显高于西药组($\chi^2=4.35, P<0.05$);研究组患者中医症状积分、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平均明显低于西药组(t 分别=-3.19、-3.61、-10.44、-4.79、-3.43、-2.71、-3.91, P 均 <0.05);两组不良反应比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.12, P>0.05$)。结论 健脾清化方辅助恩替卡韦治疗乙肝肝硬化可进一步减轻中医症状,改善肝功能和肝纤维化,且安全性良好。

[关键词] 乙肝肝硬化; 湿热蕴结; 健脾清化方; 恩替卡韦; 肝功能; 肝纤维化

Therapeutic effect of Jianpi Qinghua decoction combined with entecavir on Hepatitis B cirrhosis LIU Sanhai, CHEN Liang, JIN Ruojue, et al. Department of Hepatology, Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of Jianpi Qinghua decoction combined with entecavir on hepatitis B cirrhosis. **Methods** A total of 98 patients with Hepatitis B cirrhosis were randomly divided into a combination group (49 cases) and a western medicine group (49 cases). Patients in the Western medicine group received entecavir treatment, and the combined group received Jianpi Qinghua decoction combined with entecavir treatment. After 12 weeks of continuous treatment, the clinical efficacy, TCM symptom score and liver function of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of combination group was significantly higher than western medicine group ($\chi^2=4.35, P<0.05$). After treatment, the TCM symptom score, ALT, AST, TBIL, HA, LN and PCⅢ levels of the combination group were lower than the western medicine group ($t=-3.19, -3.61, -10.44, -4.79, -3.43, -2.71, -3.91, P<0.05$). There was no significant difference in adverse incidence between two groups ($\chi^2=0.12, P>0.05$). **Conclusion** Jianpi Qinghua decoction combined with entecavir has a remarkable effect in the adjuvant treatment of chronic hepatitis B, which can further relieve TCM symptoms, improve liver function and liver fibrosis, and has good safety.

[Key words] hepatitis B cirrhosis; syndrome of dampness-heat accumulation; Jianpi Qinghua decoction; entecavir; liver function; liver fibrosis

慢性乙型肝炎(乙肝)是因感染乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的慢性肝脏疾病,随着时间推移和病程发展,可出现肝纤维化,并进展为肝硬

化,威胁患者生命安全^[1]。恩替卡韦是当前治疗乙肝的一线药物,耐药率较低,大多患者服用后体内HBV病毒和肝硬化进展可得到有效控制,但是仍有部分患者病毒增殖无法被有效抑制,导致疾病持续进展,加速肝硬化进程^[2]。中医药在治疗乙肝肝硬化方面历史悠久,有着多靶点、多途径的特点,且安全可靠。本次研究将健脾清化方辅助恩替卡韦治

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.001.009

基金项目:温州市基础性科研项目(2020Y0206)

作者单位:325000 浙江温州,浙江中医药大学附属温州市中医院肝病科

疗乙肝肝硬化,旨在为控制肝硬化病情、延缓疾病进展提供有效治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年4月至2022年9月浙江中医药大学附属温州市中医院收治的98例乙肝肝硬化患者作为研究对象,其中男性61例、女性37例;年龄23~60岁,平均(41.35±10.64)岁。纳入标准为:年龄18~60岁;符合慢性乙型肝炎代偿期肝硬化诊断标准;符合湿热蕴结证候标准;无酗酒史或药物滥用史;获得知情同意,自愿参与研究。排除标准为:①合并丙型肝炎、甲型肝炎等其他类型肝炎;②患有恶性肿瘤、精神系统疾病;③患有自身免疫性疾病或近3个月使用过免疫抑制剂;④合并脂肪肝、酒精性肝炎或药物性肝损伤;⑤过敏体质或对本研究药物过敏;⑥患有严重心、脑、肾、血液系统疾病;⑦妊娠期或哺乳期妇女。剔除标准:①自行退出研究;②研究期间接受了其他药物治疗;③治疗依从性差,未按要求用药。本次研究经过本院医学伦理委员会审批。按照随机数字表法将患者分为研究组49例和西药组49例。研究组男性29例、女性20例;年龄24~60岁,平均年龄(41.56±9.37)岁;体重指数(body mass index, BMI) 18~32 kg/m²,平均BMI(24.38±3.22)kg/m²;病程2~8年,平均病程(5.15±1.40)年;代偿期分级:1a期9例、1b期23例、2期17例。西药组男性32例、女性17例;年龄23~58岁,平均年龄(41.16±9.62)岁;BMI 19~31 kg/m²,平均BMI(24.60±3.23)kg/m²;病程1~8年,平均病程(5.02±1.48)年;代偿期分级:1a期11例、1b期24例、2期14例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 西药组患者接受恩替卡韦分散片0.5 mg口服,每天一次,连续治疗12周。研究组患者接受健脾清化方联合恩替卡韦分散片治疗,恩替卡韦分散片用法用量同西药组,健脾清化方:茵陈蒿15 g、黄芩6 g、大黄(后下)3 g、茯苓12 g、炒白术15 g、党参12 g、丹参15 g、桃仁9 g、赤芍9 g、延胡索6 g、甘草6 g。每天1剂,加水煎煮至300 mL,早晚温服,连续治疗12周。

1.3 观察指标 ①临床疗效:治疗12周后比较两组疗效,显效:临床症状消失,肝功能恢复正常,腹水者腹水消失,肝脾肿大稳定不变、叩痛和压痛消失;好转:临床症状显著减轻,肝功能指标降低50%以上,腹水者腹水减少50%以上,肝脾肿大稳定不

变,叩痛和压痛减轻;无效:未达上述标准。总有效率=(显效+好转)/总例数×100%^[5]。②中医症状积分:对中医症状进行评估,根据严重程度将无症状、轻度、中度、重度分别计为0、2、4、6分。③肝功能:治疗前后抽取外周静脉血,使用生化分析仪检测肝功能指标,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平,其水平越高说明肝功能越差。④肝纤维化:治疗前后分别抽取外周静脉血,采用化学发光法检测血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(pro-collagen Ⅲ, PCⅢ)水平。⑤不良反应:治疗期间观察是否发生严重不良事件,并统计不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间计量资料比较采用独立样本 t 检验,组内计量资料比较采用配对样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗疗效比较见表1

表1 两组治疗疗效比较/例(%)

组别	n	显效	好转	无效	总有效率
研究组	49	15(30.61)	31(63.27)	3(6.12)	46(93.88)*
西药组	49	11(22.45)	28(57.14)	10(20.41)	39(79.59)

注*:与西药组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,研究组总有效率明显高于西药组,差异有统计学意义($\chi^2=4.35, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后的中医症状积分比较见表2

表2 两组治疗前后的中医症状积分比较/分

组别	治疗前	治疗后
研究组	17.84±2.83	7.59±2.27*#
西药组	17.59±2.65	9.22±2.76*

注*:与西药组治疗后比较, $P<0.05$;#:与组内治疗前比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,治疗前两组患者中医症状积分比较,差异无统计学意义($t=0.44, P>0.05$),治疗后两组患者中医症状积分较治疗前降低,且研究组低于西药组,差异均有统计学意义(t 分别为-28.64、-21.96、-3.19, P 均<0.05)。

2.3 两组治疗前后的肝功能比较见表3

表3 两组治疗前后的肝功能比较

组别	ALT/U/L		AST/U/L		TBIL/ μ mol/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	138.78 \pm 39.33	55.37 \pm 14.80*	133.49 \pm 39.48	30.67 \pm 9.47*	63.42 \pm 17.36	27.74 \pm 6.38*
西药组	141.04 \pm 39.43	68.63 \pm 21.07	132.06 \pm 32.07	59.55 \pm 16.89	61.28 \pm 13.78	34.32 \pm 7.19

注: *:与西药组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,治疗前两组患者ALT、AST、TBIL水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=-0.29、0.20、0.68, P 均 >0.05),治疗后研究组患者ALT、AST、

TBIL水平低于西药组,差异均有统计学意义(t 分别=-3.61、-10.44、-4.79, P 均 <0.05)。

2.4 两组治疗前后的肝纤维化比较见表4

表4 两组治疗前后的肝纤维化指标比较

组别	HA/mg/L		LN/mg/L		PCⅢ/ng/mL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	215.61 \pm 43.46	128.63 \pm 22.56*	198.98 \pm 27.47	123.04 \pm 30.46*	168.51 \pm 22.62	104.53 \pm 20.00*
西药组	215.35 \pm 37.44	145.49 \pm 25.92	195.12 \pm 41.96	138.51 \pm 25.84	164.96 \pm 27.00	120.52 \pm 20.43

注: *:与西药组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见,治疗前两组患者HA、LN、PCⅢ水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.03、0.54、0.71, P 均 >0.05),治疗后研究组患者HA、LN、PCⅢ水平低于西药组,差异均有统计学意义(t 分别=-3.43、-2.71、-3.91, P 均 <0.05)。

2.5 两组安全性比较 两组患者治疗期间均无严重不良事件出现,研究组出现2例腹泻、2例头晕乏力、1例食欲下降,不良反应发生率为10.20%。西药组出现2例恶心、1例食欲下降、1例腹胀,不良反应发生率为8.16%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.12$, $P > 0.05$)。

3 讨论

慢性乙肝是一种慢性进展性疾病,随着病程的推进,部分患者可发展为肝硬化。当前,抗病毒是治疗慢性乙肝的基石,以口服核苷酸类药物为主,其中恩替卡韦凭借抗病毒效率高、耐药率低、价格低的优势成为治疗乙肝的一线药物,适用于病毒复制活跃、肝功能异常的慢性乙肝患者^[3]。另外,恩替卡韦可以一定程度上通过阻止胶原纤维的生成和星状细胞激活,发挥抗纤维化的作用^[4]。然而,单纯抗病毒治疗仍然无法有效阻止肝硬化进展,当前缺乏行之有效的肝硬化特效药物^[5]。中医药在辅助西医治疗肝脏疾病方面一直发挥着重要作用,越来越多的学者将乙肝肝硬化的治疗目光投向中西医结合方向。《金匮要略》记载:“见肝之病,知肝传脾”,乙肝病位在肝,与脾功能关联密切,湿热伤脾,疫毒邪气长期滞留体内会导致正气亏损,损耗脾气。因

此,本病属本虚标实,脾气亏虚为本病根本,湿热蕴结为其标,临床治疗不仅应清热化湿以治标,还应健脾益气以固本。

本研究采用健脾清化方联合恩替卡韦用于乙肝肝硬化,研究组临床疗效较西药组更高,中医证候积分改善程度更加显著,说明健脾清化方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化能够进一步提升疗效。健脾清化方中茵陈蒿、黄芩清热解毒、利湿祛黄;大黄凉血解毒、利湿退黄;茯苓燥湿利水、健脾和胃,利水而不伤正气;白术、党参燥湿健脾、利尿消肿、补气固表,可通降体内湿热,兼可缓和大黄药性,攻补兼施,泻下而不伤正;丹参、桃仁、赤芍、延胡索活血化瘀、清热凉血,有助浊毒消散,从而缓解胁肋胀痛症状。甘草为使药,调和药性。诸药合用,共奏清热利湿、健脾益气、散瘀利浊之功效。

肝功能损伤是肝硬化的直接临床表现,易引发出血、腹水、水肿、肝性脑部等并发症。因此,改善肝功能是治疗乙肝肝硬化的重要环节。肝细胞受损时会释放肝酶(如AST、ALT),从而使它们进入血液循环,高水平肝酶往往提示肝功能受损。因此,临床常通过观察ALT、AST水平来判断肝功能受损程度。本研究对患者治疗前后肝功能情况进行了对比,研究组患者治疗后肝功能指标改善程度较西药组更加显著,提示健脾清化方对于肝功能有保护作用,现代药理学研究表明,茵陈蒿中的有效成分多肽类物质有明显抗肝损伤作用,可加速胆酸、胆红素排泄,可利胆退黄、保护肝功能;黄芩中的黄芩

昔保肝利胆、抗氧化、抗炎,对肝损伤有保护作用,对于急性、慢性迁延性和慢性活动性肝炎有显著成效;白术中的多糖、挥发油对肝损伤小鼠的肝脏病理组织有改善作用;茯苓多糖有显著免疫调节功能,可促进外周免疫球蛋白的合成,减少氧自由基引发的脂质过氧化,从而减轻肝硬化所致肝损伤;赤芍对血栓素B2有抑制作用,可改善肝脏循环,促进肝脏组织修复;延胡索乙素可减缓肝组织病变速度,调节转氨酶水平,减轻肝脏组织病理损害^[6~11]。

肝纤维化是肝硬化的病理表现,改善肝纤维化对延缓肝硬化进展有积极意义。透明质酸HA是一种多糖,在肝脏中可与其他结构组分一起构成细胞外基质,维持肝脏的正常形态和功能。肝脏受损后,纤维组织逐渐取代正常肝脏组织,这会导致肝脏的细胞外基质中的透明质酸含量增加。层黏蛋白LN是一种位于细胞外基质中的蛋白质,在肝脏中有助于维持细胞和组织之间的结构完整性,特别是在肝小叶和细胞之间的连接方面起到了关键作用。Ⅲ型前胶原PCⅢ是一种胶原蛋白的前体分子,在细胞合成和分泌后,会进一步转化为成熟的胶原蛋白,构成了人体中的许多组织和器官的结缔组织,包括皮肤、血管、肌肉、骨骼和内脏器官等。在肝纤维化过程中,PCⅢ的合成和释放通常会增加,且与纤维化严重程度显著相关。因此,血液中的HA、LN、PCⅢ水平可以用于辅助肝纤维化的诊断和监测。从本研究结果可知,联合健脾清化方治疗的患者HA、LN、PCⅢ水平较单独西医治疗患者的水平更低,说明健脾清化方联合恩替卡韦治疗可进一步改善肝纤维化,这对延缓肝硬化进展有积极意义。

综上所述,健脾清化方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化效果显著,可进一步提升疗效,减轻症状,改

善肝功能和肝纤维化,且安全性良好。本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,疗效观察时间较短,健脾清化方辅助治疗乙肝肝硬化的疗效和作用机制仍待后期深入研究。

参考文献

- 1 周洋,何寒青,严睿,等.2005-2017年浙江省乙型肝炎流行病学特征[J].中国疫苗和免疫,2019,25(2):126-130.
- 2 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- 3 陈宏明,成军,邓晓军,等.恩替卡韦临床应用专家共识:2015年更新[J].中国肝脏病杂志(电子版),2016(1):32-39.
- 4 闫会敏,吕颖,吕卓,等.恩替卡韦联合软肝化坚颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的近期临床疗效研究[J].中华疾病控制杂志,2018,22(4):426-428.
- 5 胡大山.恩替卡韦分散片与阿德福韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效比较[J].肝脏,2018,23(2):179-181.
- 6 赵艺蔓,徐香梅,徐旭,等.网络药理学方法研究茵陈蒿汤对原发性肝癌的作用机制[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(1):53-56,97-98.
- 7 向丽,王沛明,王平,等.大黄-黄芩配伍对内毒素血症模型大鼠肝脏炎性损伤的保护作用及其机制研究[J].中药药理与临床,2018,34(1):105-108.
- 8 李铮.白术挥发油对小鼠急性肝损伤的作用及其机制[D].吉林:吉林大学,2020.
- 9 邓桃妹,彭代银,俞年军,等.茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中草药,2020,51(10):2703-2717.
- 10 李硕,李小科,叶永安.基于网络药理学探讨赤芍治疗黄疸的作用机制[J].中医学报,2021,36(4):838-844.
- 11 何晓风,张晶,张梅.延胡索化学成分、药理活性及毒副作用研究进展[J].上海中医药杂志,2017,51(11):97-100.

(收稿日期 2024-04-26)

(本文编辑 葛芳君)

更正声明

本刊2024年第9期论文《骨质疏松性胸腰椎压缩骨折PVP或PKP术后残余背痛相关因素》作者未仔细核查出相关课题内容,经再次核实,此论文无课题项目,特此更正。

《全科医学临床与教育》编辑部