

# “健脾活血方”联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 45 例临床研究

李学军<sup>1</sup> 李红亮<sup>2</sup>

(1. 荥阳市人民医院, 河南荥阳 450100; 2. 荥阳市卫生防疫站, 河南荥阳 450100)

**摘要** 目的: 探讨健脾活血方联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及其对患者抗病毒效应及生活质量的影响。方法: 选取我院收治的 90 例患者, 随机分为对照组 45 例(采用拉米夫定治疗)和治疗组 45 例(联合健脾活血方), 2 组治疗 12 个月及随访 6 个月, 比较 2 组临床疗效、血清 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率、生活质量的差异。结果: 治疗组治疗有效率 64.4%, 明显高于对照组的 37.8% ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗 6 个月及 12 个月后血清 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率均高于对照组, 但无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗组治疗 6 个月及 12 个月后肝功能指标下降幅度均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且停药后随访 6 个月时升高幅度明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后在生理、心理、社会关系、环境等生活质量多个维度评分明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: 健脾活血中药联合拉米夫定可作为适合我国慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的优化策略, 可提高我国慢性乙型肝炎患者的抗病毒疗效, 改善肝功能, 提高生活质量, 减缓疾病进展。

**关键词** 慢性乙型肝炎 健脾活血 拉米夫定 生活质量 中药复方 HBeAg HBV-DNA  
中图分类号 R512.620.5 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2016)09-0036-03

目前, 乙型肝炎病毒(HBV)感染在全球范围内呈流行趋势, 严重危害公共健康, 阻断 HBV 感染后演变为慢性乙肝一直是临床治疗难题<sup>[1]</sup>。拉米夫定是治疗慢性乙型肝炎(CHB)的常用抗病毒药物, 由于其价格低廉、适合我国国情, 应用广泛, 然而其自身的高耐药率和停药反弹率, 影响维持应答率和持久应答率, 甚至可诱发肝衰。从既往医学实践看, 单纯采用抗病毒西药治疗往往远期效果不理想<sup>[2]</sup>。近年来, 国内大量研究显示中医药在改善肝功能、抑

制 HBV 变异率及复制、改善生活质量等方面具有一定优势和潜力<sup>[3]</sup>。基于此, 笔者在 2011 年 2 月至 2014 年 2 月期间, 在常规西药拉米夫定抗病毒治疗基础上, 采用自拟健脾活血方治疗 CHB 患者 45 例, 取得较好的疗效, 现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为我院 2011 年 2 月至 2014 年 2 月收治的 CHB 患者, 共 90 例, 采用随机分层法分为 2 组。对照组 45 例: 男 28 例, 女 17 例;

[2] 王晓萍, 傅辰春, 张新良, 等. 黄连生地方防治放射性唾液腺损伤的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(7): 597.  
[3] 王旺胜. 养阴清热口服液对鼻咽癌放疗所致唾液腺损伤影响的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3): 729.  
[4] 石闻光, 林洪生, 侯炜, 等. 益气养阴活血方对鼻咽癌放疗后涎腺功能的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 2007, 19(9): 592.  
[5] 丁忠祥, 张福兴. CT、MRI 及 PET/CT 在鼻咽癌第七版 UICC 分期中的价值[J]. 中国癌症杂志, 2011, 12(12): 906.  
[6] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范: 鼻咽癌分册[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999: 18.  
[7] LEE A W, TUNG S Y, CHUA D T, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs

radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(15): 1188.

[8] 许婷婷, 胡超苏, 王孝深, 等. 化疗中不同化疗方式对 N3 期鼻咽癌预后影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(3): 181.  
[9] 杨安奎, 刘天润, 郭翔, 等. 同步放化疗与单纯放疗在晚期鼻咽癌中疗效比较的 Meta 分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(3): 218.

第一作者: 张锐(1984—), 男, 医学硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的临床与基础研究。

通讯作者: 叶宏勋, 本科学历, 主任医师. yhx4032@126.com

收稿日期: 2016-02-29

编辑: 吴宁

年龄 15~66 岁,平均年龄(31.5±8.7)岁;病程 0.9~15.6 年,平均病程(7.7±4.1)年。治疗组 45 例:男 30 例,女 15 例;年龄 14~63 岁,平均年龄(31.8±8.6)岁;病程 1.0~14.0 年,平均病程(7.9±4.3)年。2 组患者一般资料比较无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 慢性乙型肝炎诊断参照《病毒性肝炎的诊断标准》<sup>[4]</sup>制定。

1.3 排除标准 (1)其他疾病或并发症;(2)已接受治疗,对效应观测指标产生影响;(3)孕妇、精神病、疾病晚期等特征人群;(4)严重心、肝、肾损害者。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 给予拉米夫定(葛兰素史克生产,国药准字 H20030581)口服,每次 0.1g,每天 1 次。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用健脾活血方口服。方药组成:红花、三七、茯苓、白术、楮实子各 10g,黄芪 10g,太子参 15g,丹参、珍珠草、赤芍各 20g。每日 1 剂,水煎取 300mL,分早晚 2 次温服。

2 组患者均用药治疗 12 个月,之后每 3 个月随访 1 次,共随访 6 个月。

## 3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)疗效性指标:分别于治疗前后空腹抽取肘静脉血进行肝功能全套、HBV-DNA、HBeAg/HBeAb 检测。其中,肝功全套指标采用贝克曼全自动生化分析仪进行检测;HBV-DNA 采用罗氏公司 Lightcycle PCR 机检测;HBeAg/HBeAb 采用 Abbott 酶联免疫吸附法检测。(2)生存质量评价:分别于治疗前及治疗结束后进行问卷调查,受试者填写 SF-36 生活质量量表及匹茨堡睡眠质量量表。

3.2 疗效评定标准 临床疗效参照文献[5]拟定。基本治愈:患者肝功能指标恢复正常,肝区无叩击痛,并且停药后持续 6 个月症状消失,HBV-DNA 转阴。显效:患者肝功能相关指标恢复正常,肝区无叩击痛,自觉临床症状消失,检查 HBV-DNA 显示已转阴,但停药后复发,ALT 升高。有效:患者肝功能相关指标下降幅度超过 50%,肝区有轻度叩痛,自我感觉临床症状减轻,检测 HBV-DNA 仍然阳性。无效:未达“有效”标准。

3.3 统计学方法 本研究采用 SPSS17.0 软件统计分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为有显著性差异。

## 3.4 治疗结果

3.4.1 2 组临床疗效比较 治疗组 45 例中,基本治愈 16 例,显效 13 例,有效 9 例,无效 7 例,总有效率 64.4%;对照组 45 例中,基本治愈 9 例,显效 8 例,有效 19 例,无效 9 例,总有效率 37.8%。2 组总

有效率比较具有显著性差异( $P<0.05$ ),治疗组临床疗效显著优于对照组。

3.4.2 2 组 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率比较 治疗 6 个月、12 个月,治疗组 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率均高于对照组,但无统计学差异( $P>0.05$ )。详见表 1。

表 1 治疗组与对照组治疗后 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率比较 例(%)

组别	HBeAg 转阴率(%)		HBV-DNA 转阴率(%)	
	6 个月	12 个月	6 个月	12 个月
治疗组	30(66.67)	36(80.00)	25(55.56)	33(73.33)
对照组	23(51.11)	29(64.44)	20(44.44)	23(51.11)
$\chi^2$ 值	1.6522	1.9938	0.7111	3.8288
$P$ 值	0.1987	0.1579	0.3991	0.0504

3.4.3 2 组肝功能指标比较 治疗组治疗 6 个月、12 个月肝功能指标下降幅度明显高于对照组 ( $P<0.05$ );且停药后随访 6 个月维持平稳,升高幅度低于对照组( $P<0.05$ )。详见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后肝功能指标变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(umol/L)
治疗组	治疗前	97.96±42.14	87.47±40.63	35.39±21.09
	治疗 6 个月	35.48±21.86 <sup>#</sup>	34.58±20.68 <sup>#</sup>	18.43±14.58 <sup>#</sup>
	治疗 12 个月	32.19±20.21 <sup>#</sup>	31.71±15.19 <sup>#</sup>	15.63±10.13 <sup>#</sup>
	随访 6 个月	40.29±20.05 <sup>#</sup>	45.09±19.01 <sup>#</sup>	19.77±10.74 <sup>#</sup>
对照组	治疗前	97.93±42.15	87.41±43.49	34.33±22.01
	治疗 6 个月	47.33±21.94 <sup>*</sup>	45.28±22.49 <sup>*</sup>	25.02±14.63 <sup>*</sup>
	治疗 12 个月	46.11±20.55 <sup>*</sup>	42.72±19.21 <sup>*</sup>	20.21±10.52 <sup>*</sup>
	随访 6 个月	53.57±19.93 <sup>*</sup>	50.69±17.05 <sup>*</sup>	23.71±10.11 <sup>*</sup>

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$ ;与同时期对照组比较, $\#P<0.05$ 。

3.4.4 生活质量评分比较 治疗组治疗后在生理、心理、社会关系、环境等生活质量多个维度得分明显高于对照组( $P<0.05$ )。详见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后生活质量评分比较( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	时间	生理领域	心理领域	社会关系	环境领域
治疗组	治疗前	52.96±10.14	52.47±10.63	59.39±12.09	53.63±9.13
	治疗后	86.48±8.86 <sup>#</sup>	81.58±9.68 <sup>#</sup>	84.43±11.58 <sup>#</sup>	84.77±10.74 <sup>#</sup>
对照组	治疗前	50.93±8.15	47.41±10.49	60.33±11.01	58.21±10.52
	治疗后	80.33±8.94 <sup>*</sup>	74.28±10.49 <sup>*</sup>	78.02±10.63 <sup>*</sup>	80.71±10.11 <sup>*</sup>

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$ ;与对照组比较, $\#P<0.05$ 。

## 4 讨论

CHB 临床一般采用抗病毒治疗,最大限度抑制病毒复制,从而延缓肝硬化、肝癌或肝功能衰竭等肝脏疾病的进展。近年来,CHB 的临床治疗技术已经取得长足发展,用于抗病毒治疗药物包括  $\alpha$ -干扰素类和核苷(酸)类似物<sup>[6]</sup>。尽管临床治疗方式有多种选择,但由于 CHB 宿主(性别、年龄、免疫、基因组等)以及病毒因素存在较大差异,即使存在相同的

治疗指征接受同样的标准治疗,仍有部分病人的治疗效果欠佳。因此,如何选择最优化的抗病毒治疗方案,提高疗效与生活质量,降低耐药率是目前国内外专家关注的焦点。

中医学认为 CHB 病因病机错综复杂,多由湿热疫毒侵袭,肝胆郁热导致疏泄失司,脾胃运化功能受阻,脾气虚弱,气血失和;或者是由先天禀赋不足,外邪侵袭导致肝脏病理改变<sup>[7-9]</sup>。古籍有云:“木之胜也,土湿受邪,脾病生焉。”CHB 病人易肝气郁结,导致肝脾疏泄、运化功能失司。有研究发现,脾气虚弱型病人 CD4/CD8 等外周免疫细胞水平明显低于正常,提示脾气虚弱型病人的免疫状态低下,因此 CHB 病毒复制活跃,在传统中医学领域里属“正虚邪恋”状态<sup>[10]</sup>。脾胃为后天之本,一身精微生源之所,因此,采用健脾方法,可以从根本上改善患者体质,抗御邪毒入侵。据此我们拟健脾活血方剂以健脾化湿,活血化瘀,疏肝利胆。方中太子参、白术健脾益气化湿,现代药理研究表明太子参有保护肝细胞,改善机体免疫功能的作用<sup>[11]</sup>。红花、三七、丹参活血化瘀,理气运脾,均具有抑制肝纤维化以及降解胶原纤维的作用<sup>[12-14]</sup>。楮实子清肝化湿、补肾。黄芪还能提高细胞免疫功能,增强自然杀伤以及单核巨噬细胞的功能,诱生机体形成干扰素<sup>[15]</sup>。茯苓利水渗湿,具有免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒等功能<sup>[16]</sup>。珍珠草清热利尿、明目,研究报道在抗肿瘤、保肝护肝、抗乙型肝炎病毒、抗氧化等方面具有较好的作用<sup>[17]</sup>。赤芍清热凉血、活血祛瘀,具有非常显著的抗氧化、抗肿瘤、抗血栓、保护肝脏等作用<sup>[18]</sup>。诸药合用,共奏健脾化湿、活血化瘀、疏肝利胆之效。

本研究结果显示,健脾活血方与拉米夫定联合治疗 CHB 疗效显著,可明显提高治疗有效率,提升 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率,显著提高生活质量评分,显著降低肝功能指标且停药后不易反弹。我们推测可能与健脾活血方药能够降低血清转氨酶水平及起到抑制肝纤维化,促进肝胶原纤维降解有关。

综上所述,健脾活血中药与拉米夫定联合治疗可作为适合我国 CHB 患者抗病毒治疗的优化策略,可提高我国 CHB 病人抗病毒疗效,改善肝功能,提高生活质量,减缓疾病进展。

## 参考文献

[1] ALAM M M, MAH TAB M A, AKBAR S M, et al. Hepatic necroinflammation and severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B with undetectable HBV DNA and persistently normal alanine aminotransferase[J]. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2014, 40(3):92.

[2] HSU P I, LAI K H, CHENG J S, et al. Prevention of acute exacerbation of chronic hepatitis B infection in cancer patients receiving chemotherapy in a hepatitis B virus endemic area[J]. Hepatology, 2015, 62(2):387.

[3] 沈华江, 兰少波, 周建康, 等. 灵芝汤联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察及对免疫功能的影响[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(5):320.

[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎的诊断标准[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(1):56.

[5] LIAW Y F, GANE E, LEUNG N, et al. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2009, 136(2):486.

[6] 卢慕舜, 郭奕文, 甘金城, 等. 解毒升白颗粒联合干扰素治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(5):67.

[7] 叶永安, 田德禄, 蒋健, 等. 1003 例慢性乙型肝炎 (ALT ≥ 2×ULN) 患者中医常见症状及证候分布特点研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(9):1293.

[8] 黄育华, 高丹. 慢性乙型肝炎的中医体质规律研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(5):271.

[9] 马红梅, 张铁峰, 孟令军, 等. 慢性乙型肝炎的中医发病机理[J]. 河南中医, 2012, 32(6):704.

[10] 熊萍, 曾晖, 胡雪莲, 等. 慢性乙型肝炎患者中医体质辨证施护的疗效观察[J]. 中国医药, 2013, 8(10):1510.

[11] 汪剑飞. 太子参药理研究新进展[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4):333.

[12] 贾佼佼, 苗明三. 红花的现代药理与新药[J]. 中医学报, 2013, 28(11):1682.

[13] 胡伟平, 张燕林. 三七总皂苷对腹膜纤维化大鼠转化生长因子-β1 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(12):1100.

[14] 王素萍, 徐克明. 丹参有效成分抗心肌组织纤维化作用研究进展[J]. 中国药业, 2014, 23(13):115.

[15] 邵铭, 万凌峰, 骆家富, 等. 芪参清肝汤对拉米夫定抗乙型肝炎病毒治疗应答的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14):250.

[16] 刁铁成. 茯苓药理作用的初步研究[J]. 中医临床研究, 2015, 7(8):23.

[17] 戴卫波, 肖文娟. 叶下珠药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3):498.

[18] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(4):595.

第一作者:李学军(1974—),男,本科学历,副主任医师,从事消化内科疾病的临床研究。lixuejun2007123@163.com

收稿日期:2016-05-23

编辑:傅如海 岐 轩