

# 柴芍六君子汤联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的效果观察

胡伟 孙路

(河南省固始县中医院感染疾病科 固始 465200)

**摘要:**目的:探究柴芍六君子汤联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床效果。方法:选取 2020 年 12 月至 2022 年 6 月于河南省固始县中医院就诊的 CHB 患者 58 例,按照随机数字表法分为对照组(29 例)与观察组(29 例)。对照组在常规治疗基础上给予替诺福韦酯治疗,观察组在对照组基础上联合柴芍六君子汤治疗。比较两组临床疗效、乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)转阴率、核心抗原(HBeAg)转阴率、谷丙转氨酶(ALT)复常率、细胞免疫功能指标、血清转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、透明质酸(HA)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)和白蛋白(ALB)水平。结果:治疗后,观察组 CD8<sup>+</sup>及血清 TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 、HA、AST、TBil 水平均低于对照组,总有效率、ALT 复常率、HBeAg 转阴率、HBV-DNA 转阴率、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均高于对照组( $P<0.05$ )。结论:柴芍六君子汤联合替诺福韦酯治疗 CHB 可显著提高患者 ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率,降低 HA 水平,改善细胞免疫功能,促进肝功能恢复。

**关键词:**慢性乙型肝炎;柴芍六君子汤;替诺福韦酯;细胞免疫功能

中图分类号:R512.62

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2023.12.005

慢性乙型肝炎(CHB)是感染乙型肝炎病毒(HBV)引起的免疫介导性疾病,感染 HBV 后,部分患者最终可能发展为肝硬化、肝衰竭、肝癌等<sup>[1]</sup>。相关研究资料显示,我国感染 HBV 率约为 57.6%,全球有 2.4 亿人乙肝表面抗原(HBsAg)呈阳性<sup>[2-3]</sup>。尽管已有乙型肝炎疫苗,但目前 HBV 仍然是一个主要的全球性公共卫生问题<sup>[4-5]</sup>。中医治疗以辨证法及整体观为理论指导,结合西医诊断优势及中药药理研究治疗 CHB 可有效改善患者临床症状,降低肝硬化、肝衰竭、肝癌发生率<sup>[6]</sup>。本研究采用柴芍六君子汤联合替诺福韦酯治疗 CHB,观察其临床疗效。现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 12 月至 2022 年 6 月于河南省固始县中医院就诊的 CHB 患者 58 例,按照随机数字表法分为对照组(29 例)与观察组(29 例)。对照组男 17 例,女 12 例;年龄 18~56 岁,平均(38.32±9.62)岁;病程 1~16 年,平均(7.53±3.01)年。观察组男 19 例,女 10 例;年龄 16~58 岁,平均(37.84±9.68)岁;病程 1~17 年,平均(7.74±3.12)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义

( $P>0.05$ )。患者均签署知情同意书。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(批号:20201023)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:均符合 CHB 相关诊断标准<sup>[7]</sup>,HBV-DNA 均为阳性,HBsAg 及核心抗原(HBeAg)持续阳性 6 个月以上;谷丙转氨酶(ALT)为 2~5 ULN;年龄 16~60 岁。排除标准:合并其他类型肝病,如甲肝、自身免疫性肝病等;伴有认知功能异常;入院前半年内使用过类固醇激素、抗病毒药等药物;过敏体质、酗酒及吸毒;合并心、脑等严重器质性疾病。

1.3 治疗方法 西药常规治疗:异甘草酸镁注射液(国药准字 H20051942)100 mg+10%葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注,1 次/d;注射用还原型谷胱甘肽(国药准字 H19991067)肌肉注射,300 mg/次,1 次/d,连续治疗 2 周。在此基础上,对照组给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片(国药准字 H20153090)口服,300 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上联合柴芍六君子汤治疗,组方:白术 30 g,党参 30 g,赤芍 30 g,丹参 30 g,茯苓 20 g,鳖甲 20 g,姜半夏 15 g,柴胡 12 g,生麦芽 12 g,陈皮 10 g,炙甘草 5 g。随症加减:兼见肝掌、五心烦热、舌红少苔、脉细数无力者,加玉

竹 15 g, 枸杞 15 g, 毛冬青 12 g, 地龙 6 g; 兼见脾大者, 加黄芪 20 g, 三棱 12 g, 莪术 10 g。由本院制剂室统一制为汤剂, 200 ml/剂, 分 2 次口服, 早晚饭后各 1 次。持续治疗 6 个月。

1.4 观察指标 (1) 比较两组临床疗效: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定的疗效判定标准<sup>[8]</sup>评价治疗效果。显效: 主要症状基本消失, 肝功能恢复正常, 乙肝病毒标志物有所改善, 肝脾回缩且无明显压痛; 有效: 主要症状有所改善, 肝功能改善, 乙肝病毒标志物无明显变化, 肝脾肿大回缩; 无效: 上述各项指标无改变, 主要症状无改变或加重。总有效 = 显效 + 有效。(2) 比较两组病毒血清学指标: HBeAb、乙型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA) 转阴情况及 ALT 复常率。ALT 复常指 ALT < 1.0 × ULN。(3) 比较两组细胞免疫功能指标: CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平。(4) 比较两组血清转化生长因子-β1 (TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、透明质酸 (HA) 水平: 血清 TGF-β1、TNF-α 采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测; HA 采用放射免疫分析法检测。(5) 比较治疗前后两组肝功能: 包括门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (ALB) 水平。

1.5 统计学分析 采用 SPSS23.0 统计学软件处理数据。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验; 计数资

料用 % 表示, 采用  $\chi^2$  检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	29	5 (17.24)	14 (48.28)	10 (34.48)	19 (65.52)
观察组	29	10 (34.48)	16 (55.17)	3 (10.34)	26 (89.66)
$\chi^2$					4.858
P					0.028

2.2 两组 ALT 复常率及 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较 治疗后, 观察组 ALT 复常率及 HBeAg、HBV-DNA 转阴率均高于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组 ALT 复常率及 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较 [例 (%)]

组别	n	ALT 复常	HBeAg 转阴	HBV-DNA 转阴
对照组	29	13 (44.83)	10 (34.48)	15 (51.72)
观察组	29	21 (72.41)	18 (62.07)	23 (79.31)
$\chi^2$		4.549	4.419	4.884
P		0.033	0.036	0.027

2.3 两组细胞免疫功能指标比较 治疗后, 两组血清 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均升高, CD8<sup>+</sup> 降低, 且观察组各指标改善幅度优于对照组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组细胞免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	29.17 ± 3.72	32.43 ± 2.14*	39.28 ± 5.17	30.26 ± 2.37*	0.74 ± 0.16	1.07 ± 0.21*
观察组	29	29.64 ± 3.29	37.71 ± 2.36*	39.61 ± 4.89	27.42 ± 2.31*	0.75 ± 0.14	1.38 ± 0.25*
<i>t</i>		0.510	8.925	0.250	4.621	0.253	5.133
P		0.612	0.000	0.804	0.000	0.801	0.000

注: 与本组治疗前比较, \*P < 0.05。

2.4 两组血清 TGF-β1、TNF-α、HA 水平比较 治疗后, 两组血清 TGF-β1、TNF-α、HA 水平均降低, 且

观察组各指标改善幅度优于对照组 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 两组血清 TGF-β1、TNF-α、HA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HA (μg/L)		TGF-β1 (μg/L)		TNF-α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	264.31 ± 79.41	152.32 ± 52.38*	315.24 ± 102.31	232.62 ± 74.36*	56.62 ± 17.24	41.24 ± 12.92*
观察组	29	267.29 ± 78.39	76.31 ± 32.37*	316.47 ± 101.94	116.27 ± 46.69*	57.27 ± 17.31	24.32 ± 9.81*
<i>t</i>		0.144	6.648	0.046	7.136	0.143	5.617
P		0.886	0.000	0.964	0.000	0.887	0.000

注: 与本组治疗前比较, \*P < 0.05。

2.5 两组肝功能指标比较 治疗后, 两组 AST、TBil 水平均降低, 且观察组 AST、TBil 水平低于对

照组 ( $P < 0.05$ ); 两组 ALB 治疗前后比较均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	AST (IU/L)		TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )		ALB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	164.31 $\pm$ 51.72	45.62 $\pm$ 8.31*	37.41 $\pm$ 9.24	18.41 $\pm$ 2.53*	42.67 $\pm$ 4.84	43.14 $\pm$ 3.72
观察组	29	163.29 $\pm$ 52.31	34.47 $\pm$ 5.92*	36.77 $\pm$ 9.18	10.38 $\pm$ 3.12*	43.14 $\pm$ 4.72	43.92 $\pm$ 3.64
t		0.075	5.885	0.265	10.765	0.374	0.807
P		0.941	0.000	0.792	0.000	0.710	0.423

注: 与本组治疗前比较, \* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

核苷类药物具有服用方便、吸收性好、毒副作用小的特点。替诺福韦酯具有广谱抗病毒作用, 经口服后代谢为替诺福韦二磷酸, 另与 5'-三磷酸脱氧核苷酸相竞争, 致使 DNA 延长受阻, 进而达到抑制对 HBV 的复制进行的目的, 在阻止患者病情进展、改善预后等方面具有重要作用<sup>[10-11]</sup>。

中医认为, 慢性乙型肝炎是机体受湿热毒邪侵袭所致, 正气虚弱、气血失调, 按照疾病症候及演变规律, 将其归于“肝着、鼓胀、积聚”等范畴<sup>[12]</sup>。病在肝, 久病及脾, 导致肝郁脾虚, 同时肝病日久, 疏泄失职, 引起血瘀阻络、肝肾阴虚、脾肾阳虚。《医宗金鉴》中有“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”。柴芍六君子汤剂是由出自于《医学正传》中的古方六君子汤与柴胡、赤芍相加而成, 方中柴胡具有疏肝解郁、调肝达气之功效, 赤芍可养血收阴、平抑肝阳, 两药一疏一柔, 相互协调。白术补脾气、具有健脾利湿、收而不走之功; 党参药性平和, 有生津养血, 益气补中之效, 与茯苓、白术、甘草同用时, 健脾益气之效增强; 丹参通血脉, 有活血化瘀之效; 鳖甲性寒味咸, 能滋阴潜阳, 善于软坚散结; 姜半夏常与陈皮、茯苓等合用, 有化痰之效; 生麦芽可健脾开胃、疏肝解郁, 主治脾虚食少、肝气郁结等证; 陈皮理气健脾, 化痰燥湿; 炙甘草为佐药, 调和诸药, 增强扶正, 诸药同用, 共奏疏肝健脾之效<sup>[13]</sup>。

本研究结果发现, 中西医结合治疗方案在提高 ALT 复常率及 HBeAg、HBV-DNA 转阴率等方面具有其独特优势, 同时, 对肝功能的恢复具有良好效果, 疗效佳。有研究认为, 机体免疫功能与 CHB 的发病息息相关<sup>[14]</sup>。T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞具

有免疫调节功能, 该类细胞与乙型肝炎的发生及转归关系密切<sup>[15]</sup>。有研究显示 CHB 患者细胞免疫功能低下, 可能与其 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量下降有关<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 治疗后观察组 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均优于对照组, 与尹燕耀等<sup>[17]</sup>研究结果相似, 提示中西药联合治疗可提高患者免疫功能, 从而减缓病情进展, 促进患者恢复。柴芍六君子汤组方中的白术<sup>[18]</sup>、党参<sup>[19]</sup>等具有增强免疫系统功能的作用。TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  通过活化肝星状细胞使细胞外基质蛋白聚糖 HA 过度表达, 并抑制蛋白降解从而导致肝纤维化, 可作为判断肝纤维化患者病情及预后指标。本研究结果显示, 治疗后两组血清 TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 、HA 水平均降低, 且观察组效果显著。提示联合柴芍六君子汤可改善患者血清学指标, 延缓病情进展。综上所述, 柴芍六君子汤联合替诺福韦酯能够有效促进 CHB 患者肝功能恢复, 提高患者免疫功能、ALT 复常率及 HBeAg、HBV-DNA 转率阴, 改善患者病毒学及血清学应答状态, 临床应用价值显著。

#### 参考文献

- [1] 诸聪妍, 卢观婷, 祁婷婷, 等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的长期预后及生存质量[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(6): 736-741.
- [2] 陈延光. 从肝郁脾虚论慢性乙型肝炎的治疗[J]. 医学综述, 2016, 22(14): 2803-2806.
- [3] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013 [J]. The Lancet, 2015, 386(10003): 1546-1555.
- [4] Lin CL, Kao JH. Perspectives and control of hepatitis B virus infection in taiwan[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(10): 901-909.
- [5] Tseng TC, Kao JH. Elimination of hepatitis B: Is it a mission possible [J]. BMC Medicine, 2017, 15(1): 53.
- [6] 顾冲, 唐金模. 柴芍六君子汤治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎效果观

- 察[J].中外医学研究,2016,14(36):33-34.
- [7]王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,19(5):1-18.
- [8]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002.143.
- [9]刘昕,伍艳玲,韩光.替诺福韦酯对核苷(酸)类药物应答不佳患者的疗效和安全性研究[J].肝脏,2019,24(4):404-407.
- [10]戚敬虎,鞠金昌,徐雷,等.富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的疗效观察[J].中华肝脏病杂志,2016,24(4):307-309.
- [11]杨卫东,苦参碱注射液联合替诺福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(3):582-586.
- [12]顾冲,唐金模.柴芍六君子汤治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎效果观察[J].中外医学研究,2016,14(36):33-34.
- [13]柏文婕,石清兰,毛德文,等.柴芍六君子汤对慢性乙型肝炎肝郁脾虚证患者肝纤维化相关指标改善作用以及血清 Treg/Th17 比率变化的影响[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(8):1111-1114.
- [14]徐祥涛,刘丽娜,乔飞,等.疏肝健脾汤联合西药对慢性乙型肝炎肝纤维化及细胞免疫功能的影响[J].中药材,2018,41(9):2227-2229.
- [15]Rehermann B.Pathogenesis of chronic viral hepatitis: Differential roles of T cells and NK cells[J].Nat Med,2013,19(7):859-868.
- [16]郑琦,朱月永,陈靖,等.抗病毒治疗后慢性乙型肝炎患者外周血免疫细胞的改变与 HBeAg 血清学阴转的关系[J].中华肝脏病杂志,2012,20(11):801-806.
- [17]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):128-130.
- [18]柳威,邓林华,赵英强.白术及其有效成分药理作用概述[J].中医药学报,2021,49(10):116-118.
- [19]李力恒,陈昌瑾,胡晓阳,等.党参的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2023,51(3):112-115.

(收稿日期: 2023-02-01)

(上接第 16 页)并增加其张力;联合黄连中的黄连素可通过增强下食管括约肌张力、促进肌肉收缩等改善下食管括约肌功能障碍,进而调控食管动力,减少胃内容物反流到食管的机会,有效预防病情复发;黄芩中的黄芩素可抑制白细胞趋化和黏附,减少炎症细胞在炎症部位的浸润,并抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素- $1\beta$ 等多种炎症介质的生成,减少皮疹的发生;甘草中的甘草酸可促进胃肠道上皮细胞再生,联合干姜中的姜辣素可刺激胃肠道黏膜细胞分泌黏液和碳酸氢盐等物质,形成一层保护性的黏膜屏障,防止胃肠道受到损伤和侵袭,减少腹泻、恶心的发生<sup>[6]</sup>。本研究结果发现,两组复发率、不良反应发生率比较,差异无统计学意义;两组治疗 8 周后 LES 松弛持续时间短于治疗前,且中药组短于基础组;两组 LES 静息压水平高于治疗前,且中药组高于基础组,表明两组均有良好的治疗效果和安全性,“聚胃关肺”理论指导下使用肃肺降逆汤可改善食管动力水平。综上所述,“聚胃关肺”理论指导下肃肺降逆汤可改善 NERD 伴咳嗽患者的中医证候积分,改善症状,调节食管动力,疗效优于奥美拉唑肠溶胶囊联合枸橼酸莫沙必利片治疗,对胃食管反流性咳嗽的治疗及预后具有重要的意义。

#### 参考文献

- [1]陈小婉,幸思忠.半夏饮子加减联合中灸治疗中虚气逆型胃食管反流病的临床观察[J].广州中医药大学学报,2023,40(1):69-74.
- [2]翟付平,王力普,李春蕾,等.“蒲苓连夏方”治疗痰热郁阻型难治性胃食管反流病 29 例临床研究[J].江苏中医药,2021,53(11):27-30.
- [3]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [4]中华中医药学会脾胃病分会.胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(5):321-326.
- [5]中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011版)[J].中医杂志,2011,52(10):896-899.
- [6]许国铭.反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值[J].中华消化杂志,2003,23(11):651-654.
- [7]赵迎盼,姚梦丹,肖梦丽,等.胃食管反流性咳嗽诊治现状及中医药治疗优势[J].世界中西医结合杂志,2022,17(5):1051-1055.
- [8]陈强,张利,邱忠民.胃食管反流性咳嗽的诊治共识与争议[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(1):6-9.
- [9]蔡翠珠,黄少君,曾露慧,等.降逆益中汤治疗胃食管反流病疗效及对患者血清炎症因子的影响[J].陕西中医,2020,41(11):1569-1572.
- [10]唐丽明,宋宁,熊鹰,等.旋覆代赭汤加味治疗肝胃不和型难治性胃食管反流病的临床疗效及对胃肠激素的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):109-112.
- [11]杨艳,张艇,张芳旭,等.莫沙必利片联合奥美拉唑镁肠溶片治疗质子泵抑制剂-难治性胃食管反流病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(21):2875-2877.
- [12]王光铭,孙刚,黄玉珍,等.疏肝胃安方辅助治疗胃食管反流病的临床效果及安全性研究[J].中国医药导报,2020,17(12):133-136.
- [13]夏秋钰,周静洁,陈正平,等.中西医结合治疗肝胃郁热型胃食管反流病 50 例临床研究[J].江苏中医药,2020,52(8):31-32.
- [14]苏冬梅,李军祥,刘新平,等.基于胃底黏膜组织 Ghrelin 水平变化探讨参赭培气汤治疗反流性食管炎的疗效及机制[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(9):665-668.
- [15]王勋,孙晓娜,杨玲玲,等.基于 24 h 食管阻抗-pH 监测及血清学指标变化评估降逆益中汤治疗胃食管反流病的疗效[J].吉林中医药,2023,43(2):182-185.
- [16]何美君,白光,李晶,等.疏肝降逆和胃方治疗肝胃不和型非糜烂性胃食管反流病临床研究[J].陕西中医,2021,42(11):1539-1543.

(收稿日期: 2023-03-03)