

柴胡疏肝散加减联合抗病毒药对慢性乙型肝炎患者预后的影响^Δ

张翠丽^{1*}, 李 静², 霍瑞静³, 李 姣⁴(1. 石家庄市妇幼保健院急诊科, 石家庄 050000; 2. 石家庄市中医院制剂室, 石家庄 050000; 3. 邢台市人民医院消化内科, 河北 邢台 054000; 4. 石家庄市妇幼保健院内科, 石家庄 050000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0203-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.016



摘要 目的:探讨柴胡疏肝散加减联合抗病毒药对慢性乙型肝炎(CHB)患者预后的影响。方法:选取2018年8月至2021年8月石家庄市妇幼保健院收治的CHB患者80例,按照随机数字表法分为西药组与联合组,各40例。西药组患者给予常规抗病毒治疗,联合组患者采用柴胡疏肝散加减联合抗病毒治疗。比较两组患者治疗前及治疗12、24和48周的中医证候积分,并在疗程结束后观察治疗应答率。分别在治疗前及治疗12、24和48周检测两组患者乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和谷氨酰转肽酶(GGT)水平,同时检测两组患者血清白细胞介素(IL)1 β 、IL-4和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。记录患者的不良反应发生率,比较两组患者肝纤维化、肝硬化、肝癌及死亡发生情况。结果:两组患者治疗12、24和48周的中医证候评分低于治疗前,且联合组患者明显低于西药组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合组患者的治疗总应答率为92.50%(37/40),高于西药组的75.00%(30/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗12、24和48周的HBV-DNA、AST、ALT、TBIL、GGT、IL-1 β 、IL-4和TNF- α 水平低于治疗前($P<0.05$);且联合组患者治疗12、24和48周的HBV-DNA、AST、ALT、IL-1 β 和TNF- α 水平低于西药组,治疗24、48周的TBIL、GGT水平低于西药组,治疗48周的IL-4水平低于西药组($P<0.05$),差异均有统计学意义。联合组患者的不良反应发生率为15.00%(6/40),与西药组(10.00%,4/40)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组患者疾病进展事件发生率为2.50%(1/40),低于西药组的20.00%(8/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:柴胡疏肝散加减联合抗病毒治疗能促进CHB患者症状的改善,提高治疗应答率,其可能通过改善肝功能与抑制IL-1 β 、IL-4和TNF- α 水平达到治疗目的,能控制疾病进展事件发生风险,用药安全。

关键词 柴胡疏肝散; 加减治疗; 抗病毒治疗; 慢性乙型肝炎; 肝功能; 预后

Effects of Modified Chaihu Shugan Powder Combined with Antiviral Drugs on Prognosis of Patients with Chronic Hepatitis B^Δ

ZHANG Cuili¹, LI Jing², HUO Ruijing³, LI Jiao⁴(1. Dept. of Emergency, Shijiazhuang Maternity & Child Healthcare Hospital, Shijiazhuang 050000, China; 2. Dept. of Manufacturing Laboratory, Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050000, China; 3. Dept. of Gastroenterology, Xingtai Peolpe's Hospital, Hebei Xingtai 054000, China; 4. Dept. of Internal Medicine, Shijiazhuang Maternity & Child Healthcare Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of modified Chaihu Shugan powder combined with antiviral drugs on prognosis of patients with chronic hepatitis B (CHB). **METHODS:** A total of 80 patients with CHB admitted into Shijiazhuang Maternity & Child Healthcare Hospital from Aug. 2018 to Aug. 2021 were extracted to be divided into the western medicine group and combination group via the random number table method, with 40 cases in each group. The western medicine group was given conventional antiviral therapy, while the combination group received modified Chaihu Shugan powder combined with antiviral therapy. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores of two groups before treatment and at 12, 24, and 48 weeks of treatment were compared, and the treatment response rate was observed after the course of treatment. Levels of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA),

^Δ 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No. 2020288)

* 主治医师,硕士。研究方向:慢性肝纤维化的研究。E-mail: M184586600@163.com

aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), and glutamyl transpeptidase (GGT) were detected before treatment and at 12, 24, and 48 weeks after treatment. At the same time, levels of serum interleukin (IL)-1 β , IL-4 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected in two groups. Incidence of adverse drug reactions was recorded, and the incidence of liver fibrosis, liver cirrhosis, liver cancer and death were compared between two groups. RESULTS: The TCM syndrome scores in two groups at 12, 24, and 48 weeks after treatment were lower than those before treatment, and the combination group was lower than the western medicine group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The overall response rate of the combination group was 92.50% (37/40), higher than 75.00% (30/40) of the western medicine group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The levels of HBV-DNA, AST, ALT, TBIL, GGT, IL-1 β , IL-4 and TNF- α in two groups after treatment for 12, 24, and 48 weeks were lower than those before treatment ($P<0.05$); the levels of HBV-DNA, AST, ALT, IL-1 β and TNF- α in the combination group were lower than those in the western medicine group, the levels of TBIL and GGT at 24 and 48 weeks after treatment in the combination group were lower than those in the western medicine group, and the levels of IL-4 at 48 weeks after treatment in the combination group were lower than those in the western medicine group ($P<0.05$), with statistically significant differences. The incidence of adverse drug reactions in the combination group was 15.00% (6/40), which was not statistically different from 10.00% (4/40) in the western medicine group ($P>0.05$). The incidence of disease progression events in the combination group was 2.50% (1/40), lower than 20.00% (8/40) in the western medicine group, with statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Modified Chaihu Shugan powder combined with antiviral therapy can promote the improvement of symptoms in patients with CHB and increase the treatment response rate, which may achieve the purpose of treatment by improving liver function and inhibiting the levels of IL-1 β , IL-4 and TNF- α , and can control the risk of disease progression events with higher medication safety.

KEYWORDS Chaihu Shugan powder; Modified and subtracted therapy; Antiviral therapy; Chronic hepatitis B; Liver function; Prognosis

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 为全球常见病, 主要症状为肝损伤, 随着病情进展, 可进一步损害免疫系统, 诱发其他疾病 (如肝纤维化、肝硬化和肝衰竭等), 甚至引起肝癌, 导致死亡^[1]。研究结果发现, 乙型肝炎病毒 (HBV) 对肝细胞造成侵袭后, 不会直接引起肝损伤, 当病毒复制后数量增加, 则肝细胞表面可见 HBV 表面抗原 (HBsAg) 等相关抗原位点的表达, 诱发免疫反应, 在将病毒细胞杀灭的同时可导致肝细胞损害, 对 CHB 患者而言, 因免疫反应欠佳, 机体并不能将 HBV 脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 彻底清除, 导致肝细胞持续受损^[2]。因此, 临床既往针对 CHB 患者大多给予抗病毒治疗, 对 HBV-DNA 进行抑制, 从而对肝功能起到保护作用, 预防病情加重。但单纯给予抗病毒干预, 远期疗效不够理想, 随着治疗时间延长, 患者易产生耐药性^[3]。目前, 中医在肝病治疗中取得了较大进展, 中医认为针对肝病患者给予疏肝健脾、清热燥湿和补益肝肾等功效的药物, 能达到抗病毒的目的, 且中医能根据患者具体病症, 采取辨证加减治疗, 使干预更具针对性^[4]。研究结果发现, 柴胡疏肝散具有疏肝解毒的功效, 可用于肝炎的治疗^[5]。基于此, 本研究纳入 CHB 患者, 探讨柴胡疏肝散加减与抗病毒治疗联合应用的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 8 月至 2021 年 8 月石家庄市妇幼保健院收治的 CHB 患者 80 例。西医诊断标准: 参考《慢性乙型肝炎防

治指南 (2015 年版)》^[6], 患者 HBV-DNA 阳性或 (和) HBsAg 阳性, 持续时间 ≥ 6 个月, 则确诊慢性 HBV 感染, 经 HBV 标志物检测可分为 HBV e 抗原 (HBeAg) 阳性或阴性的 CHB。中医诊断标准: 参考《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识》^[7], 符合气虚血瘀型标准。(1) 主症, ①朱砂掌, 或者伴有毛细血管扩张; ②胁痛如刺; ③舌质暗紫, 或脉络迂回、变粗, 或存在斑点; ④肋下积块。(2) 次症, ①面色晦暗; ②胁肋久痛; ③脉细涩; ④伴有出血倾向。同时满足 2 项主症与 2 项次症, 则确诊。纳入标准: 符合上述提及的西医、中医诊断标准; 年龄为 18~65 岁; 意识清醒, 认知正常; 对研究知情同意。排除标准: 近 3 个月内有抗病毒干预史者; 既往接受过抗病毒治疗, 但对本研究药物存在耐药性者; 入组前已出现消化道大出血、肝衰竭、肝性脑病等并发症者; 妊娠期、哺乳期女性; 既往有其他肝炎病史者; 患有其他类型的病毒感染者; 患有精神疾病及造血系统、肾、肺等脏器系统相关疾病者; 患有肿瘤疾病者。按照随机数字表法, 将患者分为西药组与联合组, 各 40 例。本研究方案已征得石家庄市妇幼保健院伦理委员会同意。两组患者基线资料, 具有可比性, 见表 1。

1.2 方法

(1) 西药组患者采用常规抗病毒治疗: 恩替卡韦分散片 [规格: 0.5 mg (以 C₁₂H₁₅N₅O₃ 计)], 1 次 0.5 mg, 餐前空腹口服, 1 日 1 次, 疗程为 48 周。(2) 联合组患者采用柴胡疏肝散加减联合抗病毒治疗, 抗病毒方案同西药组。柴胡疏肝散加

表 1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data between two groups					
组别	性别/例		年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)	病程/ ($\bar{x}\pm s$, 年)	HBV-DNA/ ($\bar{x}\pm s$, lg10 copies/mL)
	男性	女性			
联合组($n=40$)	25	15	45.67 $\pm$ 10.64	3.68 $\pm$ 1.04	7.31 $\pm$ 1.46
西药组($n=40$)	22	18	43.92 $\pm$ 9.98	3.81 $\pm$ 1.16	7.50 $\pm$ 1.37
χ^2/t	0.464		0.759	0.528	0.600
P	0.496		0.450	0.599	0.550

减:基础方组成包括枳壳、香附和白芍各 6 g,陈皮 9 g,川芎、柴胡各 10 g,炙甘草 3 g;肝郁气滞者加用炒栀子 10 g,夏枯草 30 g,郁金 15 g;阴虚火旺者加用沙参 30 g,生地黄 15 g;血瘀者加用厚朴、山药、茯苓和白术各 15 g,薏苡仁 30 g。1 日 1 剂,用水煎煮后,分 2 次口服,疗程为 48 周。

1.3 观察指标

(1)比较两组患者治疗前及治疗 12、24 和 48 周的中医证候评分与疗程结束时的应答率。①中医证候评分:主症每项计 0~6 分,次症每项计 0~3 分,本次包括 4 项主症,4 项次症,分值范围 0~36 分,分值越高,则症状越重^[8]。②应答率评估:完全应答,HBV-DNA $<5\times 10^2$ copies/mL(转阴),丙氨酸转氨酶(ALT)正常,HBeAg 阳性者可见血清学转换;部分应答,HBV-DNA 转阴,ALT 复常,HBeAg 阳性者未见血清学转换;无应答,未满足上述标准^[9]。应答率=(完全应答病例数+部分应答病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。(2)疗效指标:分别在治疗前及治疗 12、24 和 48 周检测两组患者 HBV-DNA 及天冬氨酸转氨酶(AST)、ALT、总胆红素(TBIL)和谷氨酰转肽酶(GGT)水平。HBV-DNA 采用聚合酶链反应检测,试剂购自上海雅吉生物科技有限公司,肝功能指标经 DT-380 型全自动生化分析仪(盛世东唐江苏生物科技有限公司)与配套试剂检测。(3)炎症指标:分别在治疗前及治疗 12、24 和 48 周,采集患者空腹状态下肘静脉血 3 mL,离心后分离血清,存放于 -80°C 环境。经酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司)检测血清白细胞介素(IL)1 β 、IL-4 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。(4)不良反应:记录两组患者恶心、呕吐、头痛和腹泻的发生率。(5)疾病进展:记录观察期间两组患者肝纤维化、肝硬化、肝癌和死亡发生情况。①肝纤维化,腹部 B 超检查可见肝包膜回声密度增加,且回声分布不均,或者呈现为网络状,门脉内径宽度增加,脾脏厚度增加,结合肝纤维化四项检查、肝功能生化检查、瞬时弹性成像和病理学检查确诊^[10]。②肝硬化,内镜检查可见食管-胃底静脉曲张;B 超检查提示肝被膜厚度增加,肝实质回声明显增强,门脉直径增加;CT 检查可见肝脏结节样病变,肝门宽度增加,脾大,经肝穿刺活检可作为诊断“金标准”^[11]。③肝癌,经病理诊断可确诊。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 20.0 软件处理数据,计数资料记为率(%),行 χ^2 检验,等级资料行秩和检验;计量资料(正态分布)记为 $\bar{x}\pm s$,用重复测量方差分析检验两组多时间比较,用 LSD- t 检验进行两两比较; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候评分比较

重复测量方差分析显示,两组患者中医证候评分存在时间、组间、交互效应($P<0.05$)。治疗前,两组患者中医证候评分的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 12、24 和 48 周,两组患者的中医证候评分均低于治疗前,且联合组患者低于西药组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of TCM syndrome scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, points)				
组别	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 48 周
联合组($n=40$)	25.34 $\pm$ 2.47	20.14 $\pm$ 1.54 ^{ad}	14.96 $\pm$ 1.70 ^{abd}	10.33 $\pm$ 1.68 ^{abcd}
西药组($n=40$)	26.21 $\pm$ 2.13	22.52 $\pm$ 1.73 ^a	17.82 $\pm$ 2.46 ^{ab}	13.46 $\pm$ 1.22 ^{abc}
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		474.298/ <0.001		
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		158.384/ <0.001		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		79.685/ <0.001		

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗 12 周比较,^b $P<0.05$;与治疗 24 周比较,^c $P<0.05$;与西药组比较,^d $P<0.05$

Note:rs. before treatment, ^a $P<0.05$; rs. 12 weeks of treatment, ^b $P<0.05$; rs. 24 weeks of treatment, ^c $P<0.05$; rs. western medicine group, ^d $P<0.05$

2.2 两组患者应答率比较

联合组患者的总应答率(92.50%)高于西药组(75.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者应答情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of response rate between two groups [cases (%)]				
组别	完全应答	部分应答	无应答	总应答
联合组($n=40$)	20 (50.00)	17 (42.50)	3 (7.50)	37 (92.50)
西药组($n=40$)	16 (40.00)	14 (35.00)	10 (25.00)	30 (75.00)
z/χ^2		2.504		4.501
P		0.105		0.034

2.3 两组患者疗效指标水平比较

两组患者 HBV-DNA 及肝功能指标比较存在时间、组间、交互效应($P<0.05$)。治疗前,两组患者各指标水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 12、24 和 48 周,两组患者 HBV-DNA 及肝功能指标水平低于治疗前,且联合组患者治疗 12、24 和 48 周的 HBV-DNA、AST 及 ALT 水平低于西药组,治疗 24、48 周的 TBIL、GGT 水平低于西药组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 两组患者炎症指标水平比较

两组患者炎症指标比较存在时间、组间、交互效应($P<0.05$)。治疗前,两组患者各指标水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 12、24 和 48 周,两组患者血清 IL-1 β 、IL-4 和 TNF- α 水平低于治疗前;且联合组患者治疗 12、24 和 48 周的 IL-1 β 、TNF- α 水平较西药组降低,治疗 48 周的 IL-4 水平较西药组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

联合组与西药组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2=0.457, P=0.499$),见表 6。患者的不良反应均较轻,无需药物处理,能够耐受,症状自行消除。

表 4 两组患者治疗前后疗效指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of efficacy indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	HBV-DNA/(lg10 copies/mL)	AST/(IU/L)	ALT/(IU/L)	TBL/(mmol/L)	GGT/(U/L)
联合组 (n=40)	治疗前	7.31±1.46	216.37±51.33	184.62±52.64	38.49±7.34	250.97±29.64
	治疗 12 周	5.94±0.46 ^{ad}	144.65±42.38 ^{ad}	121.75±19.35 ^{ad}	31.69±4.15 ^a	204.46±25.34 ^a
	治疗 24 周	4.73±0.32 ^{abd}	100.98±31.07 ^{abd}	82.64±9.52 ^{abd}	25.74±3.97 ^{abd}	136.34±16.75 ^{abd}
	治疗 48 周	3.04±0.53 ^{abcd}	67.35±12.64 ^{abcd}	51.34±6.34 ^{abcd}	18.64±2.61 ^{abcd}	67.64±7.18 ^{abcd}
西药组 (n=40)	治疗前	7.50±1.37	214.78±48.45	182.94±50.02	39.11±6.42	253.74±27.82
	治疗 12 周	6.43±0.55 ^a	170.62±35.35 ^a	140.05±16.61 ^a	32.49±3.66 ^a	207.64±21.64 ^a
	治疗 24 周	5.11±0.60 ^{ab}	127.95±27.94 ^{ab}	101.43±14.37 ^{ab}	27.60±2.91 ^{ab}	161.07±19.67 ^{ab}
	治疗 48 周	4.16±0.71 ^{abc}	79.38±10.42 ^{abc}	60.42±8.30 ^{abc}	21.34±2.78 ^{abc}	79.65±8.02 ^{abc}
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		193.148/<0.001	119.221/<0.001	161.092/<0.001	122.263/<0.001	554.077/<0.001
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		64.385/<0.001	39.667/<0.001	52.697/<0.001	40.985/<0.001	184.692/<0.001
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		31.902/<0.001	19.833/<0.001	26.849/<0.001	20.377/<0.001	89.964/<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗 12 周比较,^b $P<0.05$;与治疗 24 周比较,^c $P<0.05$;与西药组比较,^d $P<0.05$

Note:rs. before treatment, ^a $P<0.05$; rs. 12 weeks of treatment, ^b $P<0.05$; rs. 24 weeks of treatment, ^c $P<0.05$; rs. western medicine group, ^d $P<0.05$

表 5 两组患者治疗前后炎症指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of inflammatory indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-1 β /(pg/mL)	IL-4/(ng/L)	TNF- α /(pg/mL)
联合组 (n=40)	治疗前	354.75±26.14	39.65±2.45	209.37±23.34
	治疗 12 周	249.67±24.78 ^{ad}	36.41±2.11 ^a	131.40±19.70 ^{ad}
	治疗 24 周	189.64±13.46 ^{abd}	32.64±1.98 ^{ab}	86.42±13.50 ^{abd}
	治疗 48 周	159.52±5.37 ^{abcd}	26.56±2.85 ^{abcd}	59.68±7.45 ^{abcd}
西药组 (n=40)	治疗前	355.97±24.36	40.05±2.68	211.74±20.98
	治疗 12 周	271.64±19.25 ^a	36.94±2.40 ^a	164.82±15.87 ^a
	治疗 24 周	213.45±17.81 ^{ab}	32.69±1.76 ^{ab}	102.46±15.91 ^{ab}
	治疗 48 周	170.65±6.58 ^{abc}	29.67±2.42 ^{abc}	67.41±8.94 ^{abc}
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		787.743/<0.001	224.729/<0.001	586.425/<0.001
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		262.581/<0.001	74.910/<0.001	195.475/<0.001
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		129.985/<0.001	37.455/<0.001	96.924/<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗 12 周比较,^b $P<0.05$;与治疗 24 周比较,^c $P<0.05$;与西药组比较,^d $P<0.05$

Note:rs. before treatment, ^a $P<0.05$; rs. 12 weeks of treatment, ^b $P<0.05$; rs. 24 weeks of treatment, ^c $P<0.05$; rs. western medicine group, ^d $P<0.05$

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of adverse drug reaction between two groups [cases (%)]

组别	恶心	呕吐	头痛	腹泻	合计
联合组 (n=40)	3 (7.50)	1 (2.50)	1 (2.50)	1 (2.50)	6 (15.00)
西药组 (n=40)	2 (5.00)	0 (0)	0 (0)	2 (5.00)	4 (10.00)

2.6 两组患者疾病进展事件比较

两组患者观察期间均无肝癌、死亡病例,联合组患者发生肝纤维化 1 例,发生率为 2.50%。西药组发生疾病进展事件 8 例,发生率为 20.00%,其中肝纤维化 5 例,肝硬化 3 例。联合组患者疾病进展事件发生率低于西药组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见图 1。

3 讨论

目前,西医对于 CHB 主要采用抗病毒治疗,但该病病程较长,患者需要长期用药,对抗病毒药易产生耐药性,导致效果不理想。中医中无“肝炎”病名,但“胁痛”“黄疸”和“郁症”等

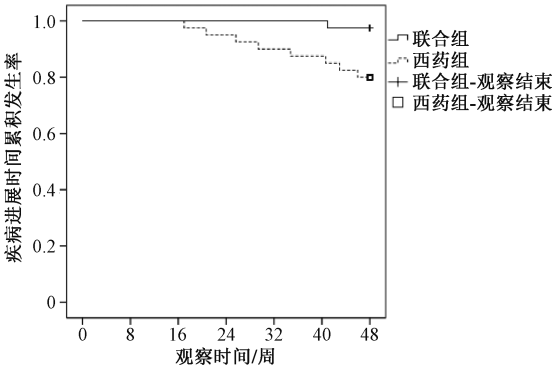


图 1 两组患者疾病进展事件累积发生函数图

Fig 1 Cumulative occurrence function of disease progression events in two groups

疾病与肝炎症状非常相似,中医学认为,该类疾病的病机特征为机体受到邪气侵袭,入里伤正,导致正气受损,无法抵御邪气,残留邪气无法驱散,长期累积在体内致病,缠绵难愈^[12]。邪气犯肝,则气机失疏,运行不畅,致气滞血瘀,胁下疼痛,气机阻滞,肝脏血流不畅,引起全身筋脉失养,活动不利,诱发乏力、酸痛等病症,肝郁乘脾,导致脾虚受湿,饮食、水饮运化失常,气血津液缺失,加重乏力、疲劳等病症^[13]。故该病治疗以疏肝健脾、活血化瘀、祛邪扶正为主。

本研究结果发现,与单纯抗病毒治疗相比,加用柴胡疏肝散加减治疗能进一步降低 CHB 患者的中医证候评分,提高治疗应答率,抑制肝功能损害以及 HBV-DNA 复制。本研究选择的抗病毒药为恩替卡韦分散片,该药对 HBV 的病毒复制有抑制作用,但难以将这类病毒彻底清除,对持续性肝损害的治疗作用非常有限^[14]。柴胡疏肝散源自《景岳全书》,方剂组成为川芎、柴胡、陈皮、枳壳、香附、白芍和炙甘草。其中,柴胡、川芎为君药,柴胡可疏肝解郁,改善肝脏瘀滞之证,通过调节肝郁,能疏解全身气机;川芎可利胆退黄、行气解郁、活血化瘀;柴胡、川芎合用,能增强疏肝解郁功效,解除肝脏瘀滞^[15]。陈皮为臣药,可理气宽中,在胸脘胀满中适用;枳壳、香附和芍药为佐药,

可养阴柔肝、扶正祛邪^[16]。炙甘草为使药,能调和诸药。全方共奏疏肝健脾、活血化痰、祛邪扶正的功效。此外,本研究根据 CHB 患者的具体中医病症,给予针对性药物干预,对改善患者的中医症状、肝功能以及 HBV-DNA 水平有重要作用,从而提高总体应答率。

IL-1 β 、IL-4 是参与免疫调节的介质,与 CHB 发生密切相关,当机体遭受 HBV 感染后,肝巨噬细胞能对其感染进行识别,肝巨噬细胞是肝脏中炎症细胞产生的来源,可产生 IL-1 β 、IL-4 等炎症介质,促进 CHB 发生与进展^[17-18]。TNF- α 也与 CHB 发生有关,HBV 复制过程可诱发巨噬细胞对 HBV 的吞噬,而巨噬细胞能产生 TNF- α ,参与 CHB 进展过程^[19]。本研究结果显示,治疗 48 周时,与西药组相比,联合组患者血清 IL-1 β 、IL-4 和 TNF- α 的表达下调,表明柴胡疏肝散加减联合抗病毒治疗,能进一步抑制炎症。现代药理学研究结果显示,柴胡多糖能抑制 Toll 样受体 4 信号通路,达到抗炎目的,对免疫功能有调节作用,柴胡活性成分能抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的依赖性氧化应激,从而发挥抗炎功效,其可通过影响磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶/核因子 κ B 通路,促使大鼠肝脏炎症改善^[20]。川芎能改善肝脏脂肪堆积,可减轻肝脏炎症,并且具有抗脂质过氧化作用,动物实验结果发现,川芎能对大鼠后爪肿胀进行抑制,减少炎症渗出,预防肉芽肿形成^[21]。枳壳能对炎症转录因子聚集进行抑制,可通过抑制核因子 κ B 活性,起到抗炎作用;枳壳还能促进氧自由基的清除,减轻细胞氧化损害,具有抗氧化功能^[22]。因此,在抗病毒治疗基础上使用柴胡疏肝散加减治疗,可更有效缓解炎症。本研究中,两种方案的安全性接近,均未见严重不良反应患者。柴胡疏肝散加减联合抗病毒药治疗,能减少疾病进展事件的发生。柴胡疏肝散加减可能通过抑制 IL-1 β 、IL-4 和 TNF- α 水平,减轻肝脏炎症,对肝功能进行保护,缓解肝细胞损害,从而预防 CHB 进展。

综上所述,柴胡疏肝散加减联合抗病毒药在 CHB 治疗中的价值较高,能提高治疗应答率,改善症状,安全性高,作用机制可能与其抑制肝脏炎症水平、保护肝功能有关。本研究的不足主要为观察时间较短,尚未分析远期肝脏进展事件的发生率,之后还需延长观察时间弥补该不足。

参考文献

[1] 陈志强, 孟文爽, 史卫忠, 等. 国内外慢性乙型肝炎管理指南推荐建议的比较[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(7): 1-6.

[2] LEE M Y, KANG S Y, LEE W I, et al. Need for confirmatory neutralization tests for hepatitis B surface antigen tests in populations with intermediate prevalence[J]. Lab Med, 2021, 52(5): 485-492.

[3] 赵鸿. 慢性乙型肝炎病毒感染者的抗病毒治疗及适应证:《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》解读[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(6): 466-470.

[4] 覃秀容, 陈月桥, 石清兰, 等. 慢性乙型病毒性肝炎的中医药

治疗研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(7): 66-71.

[5] 霍瑞静, 张翠丽, 李静, 等. 柴胡疏肝散对 HBV 感染小鼠 Th17/Treg 细胞亚群失衡的逆转作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(14): 2129-2133.

[6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.

[7] 中华中医药学会内科肝胆病学组, 世界中医药联合学会肝病专业委员会, 中国中西医结合学会肝病分组. 慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012 年 1 月)[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3): 164-168.

[8] 丁殿利, 王强虎. 慢性乙型肝炎中医治疗实用技法[M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 159.

[9] 魏来. 2014 年中国慢性乙型肝炎防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 120.

[10] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 866-870.

[11] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(2): 1-10.

[12] 伍磊, 张志鹏, 蔡文涛, 等. 中药抗乙肝病毒活性及作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(24): 6367-6376.

[13] 陈瑞年, 卢秉久. 中医关于慢性乙肝病机演变及证治探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1181-1183.

[14] TARAO K, NOZAKI A, CHUMA M, et al. Effectiveness of entecavir in preventing hepatocellular carcinoma development is genotype-dependent in hepatitis B virus-associated liver cirrhosis[J]. World J Hepatol, 2021, 13(1): 144-150.

[15] 陈启亮, 于清茜, 李灿东, 等. 柴胡疏肝散的历史沿革与现代药理作用[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 215-217.

[16] 张媛凤, 钱梦, 杨宗纯, 等. 肝郁证雌性大鼠的神经内分泌状态及柴胡疏肝散的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1246-1251.

[17] 李延领, 周英发. 慢性乙型病毒性肝炎患者血清 CXCL-13 与 IL-1 β 、IL-6 表达及意义[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 33(4): 372-375.

[18] 刘杨, 刘艳华, 蔡许超. 慢性乙型肝炎患者血清免疫调节因子 IL-4、IL-10 以及 IFN- γ 、IL-2 表达[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(S2): 30-32.

[19] 李忠琴, 李鑫, 李成忠, 等. HIV/HBV 感染患者血清 ALT 和 TGF- β 1 与 TNF- α 水平变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(22): 3448-3452.

[20] 李冀, 李想, 高彦宇, 等. 柴胡-白芍配伍临床应用及现代药理学研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(7): 8-12.

[21] 蒲忠慧, 代敏, 彭成, 等. 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(8): 1020-1024.

[22] 丁子禾, 杨燕妮, 王毅, 等. 枳壳化学拆分组分的性味药理学评价及药味归属研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 161-165.

(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2022-10-27)