

# 愈肝颗粒治疗慢性乙型肝炎基本核心区启动子变异患者的疗效观察

谢朝良<sup>1</sup> 邵泽勇<sup>2</sup>

**内容提要** 目的 观察中药制剂愈肝颗粒治疗慢性乙型肝炎(CHB)基本核心区启动子(BCP)变异患者的疗效。方法 用微孔板杂交法和酶联免疫吸附试验联合检测乙型肝炎病毒(HBV)BCP变异,变异阳性组(简称P组,46例)和变异阴性组(简称N组,69例)。所有患者均给予愈肝颗粒治疗,观察患者治疗前后临床表现及实验室有关指标。结果 治疗结束后,两组患者症状积分显著减低,血清ALT、TbIL水平明显下降。P组HBeAg阴转率(60%)显著高于N组(30%, $P<0.05$ ),而HBV-DNA阴转两组比较差异无显著性,两组综合疗效相似。结论 愈肝颗粒能够显著改善CHB患者的症状,降低血清ALT和TbIL水平,同时具有抗HBV作用,且对于BCP变异株感染与野生株感染同等有效。

**关键词** 愈肝颗粒 慢性乙型肝炎 基本核心区启动因子 变异

**Observation on Effect of Yugan Granule in Treating Patients of Chronic Hepatitis B with Basic Core Promoter Mutant Hepatitis B Virus** XIE Chao-liang, SHAO Ze-yong *The Second Affiliated Hospital to Luzhou Medical College, Sichuan (646000)*

**Objective** : To observe the effect of Yugan Granule (YGG) in treating patients of chronic hepatitis B infected with basic core promoter (BCP) mutant HBV. **Methods** : BCP mutation was detected by microwell liquid hybridization combined with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and 46 patients were confirmed to be the mutant positive (Group A), and 69 the mutant negative (Group B). All patients were treated by YGG and the clinical symptoms and laboratory parameters before and after treatment were observed. **Results** : The scores of symptoms and serum levels of alanine transaminase (ALT) and total bilirubin (TBil) were decreased markedly in both groups after treatment. The HBeAg negative conversion rate in Group A was 60%, obviously higher than that in Group B (30%,  $P<0.05$ ), while HBV-DNA negative conversion rate between the two groups had the insignificant difference. The overall efficacy was similar in the two groups. **Conclusion** : YGG could remarkably alleviate the symptoms, reduce serum levels of ALT and TBil, and showed the effect of anti-HBV with the same efficacy both to BCP mutant and wild strain HBV infected patients.

**Key words** Yugan Granule, chronic hepatitis B, basic core promoter, mutation

有研究发现,乙型肝炎病毒(HBV)基本核心区启动子(BCP)变异可导致病情加重,并影响干扰素的疗效<sup>[1-4]</sup>。中药治疗慢性乙型肝炎(CHB)BCP变异患者的资料尚不多见,1999年9月~2000年12月,我们将愈肝颗粒用于治疗这类患者,取得了较好的疗效,现报道如下。

## 临床资料

115例患者均为泸州医学院附属第二医院肝胆科

门诊或病房收治的患者,西医诊断符合1995年第五届全国传染病寄生虫病学术会议通过的《病毒性肝炎防治方案(试行)》的慢性乙型病毒性肝炎诊断标准<sup>[5]</sup>,中医辨证分型符合中国中医药学会肝病专业委员会1992年制定的《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》规定的肝郁脾虚证或瘀血阻络证辨证标准<sup>[6]</sup>。根据BCP变异检测结果将患者分为两组:即变异阳性组(简称P组)和变异阴性组(简称N组)。P组46例,男32例,女14例;年龄16~54岁,平均29岁;病程 $(6.25 \pm 4.13)$ 年;肝郁脾虚证36例,瘀血阻络证10例。N组69例,男40例,女29例;年龄20~50岁,平均30岁;病程 $(5.87 \pm 4.12)$ 年;肝郁脾虚证58例,瘀血阻络证

1. 泸州医学院附属第二医院(四川 646000) 2. 泸州医学院九八级研究生 万方数据

11 例。两组患者资料比较差异无显著性 ( $P>0.05$ )。

方 法

1 治疗方法 所有患者均用愈肝颗粒(泸州医学院科研处监制生产,主要由黄芪、党参、白术、茯苓、丹参、郁金、桃仁、 虫、赤芍、白芍、泽兰等药组成,每包 10g),每天 3 次,1 次 1 包,连服 6 个月,患者在试验期间不接受试验方案规定之外的药物。

2 观察指标与方法

2.1 症状 主要观察乏力、纳差、胁痛、便溏等症状。症状分轻度、中度、重度 3 个等级(分别记 1、2、3 分,正常记 0 分)。诸症状轻、重程度标准为:乏力(轻度:偶有;中度:常有,但不影响工作和生活;重度:因乏力而工作效率减低);纳差(轻度:偶有;中度:进食减少,但尚未影响营养状况;重度:因纳差而营养不良);胁痛(轻度:一过性;中度:频发,但静息时明显;重度:频发,且因过劳而明显);便溏(轻度:饮食不节诱发;中度:无诱因,2~3 个月 1 次;重度:每月数次)。前述症状每月观察 1 次,统计分析时只涉及首次和末次记录结果,中间记录留作参考资料。

2.2 实验室有关指标的测定 治疗前后检测乙型肝炎病毒基因组 T1762/A1764 联合突变(试剂盒由广州第一军医大学基础部生物医学诊断研究中心,广州蓝星生物科技有限公司提供);乙肝病毒标志物(试剂盒由华美生物工程公司提供)。ALT、TBiL 测定在全自动生化分析仪上进行。

3 统计学方法 借助 SPSS 及 PEMS 统计软件,计数资料采用  $t$  检验,计量资料采用  $\chi^2$  检验,变量相关性采用 logistic 回归分析检验。

结 果

1 疗效判定 参照中国中医药学会肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医疗效判定标准(试行)》<sup>[7]</sup>将疗效分为临床基本治愈、显效、好转和无效 4 个等级。

2 综合疗效评价 见表 1。经 Ridit 分析表明两组患者综合疗效相似。

3 两组患者治疗前后症状积分及肝功能变化结果 见表 2。愈肝颗粒对改善两组症状和肝功能均有

表 1 两组患者综合疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床基本治愈	显效	好转	无效	总有效
P	46	10(21.7)	21(45.7)	12(26.1)	3(6.5)	43(93.5)
N	69	10(14.5)	40(58.0)	12(17.4)	6(8.7)	63(91.3)

表 2 两组患者治疗前后症状积分及肝功能测定结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	症状积分(分)	ALT(U/L)	TBiL( $\mu$ mol/L)
P	46	治疗前	3.85 $\pm$ 2.42	84.47 $\pm$ 40.69
		治疗后	1.26 $\pm$ 0.43*	47.28 $\pm$ 19.26*
N	69	治疗前	3.62 $\pm$ 1.26	72.94 $\pm$ 40.10
		治疗后	1.11 $\pm$ 0.54*	42.85 $\pm$ 18.12*

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$

较好疗效,但组间比较差异无显著性。

4 两组患者病原学指标测定结果 HBeAg 治疗前 P 组 HBeAg 阳性 25 例,治疗后阴转 15 例(60%),N 组治疗前 HBeAg 阳性 40 例,阴转 12 例(30%),两组比较差异有显著性( $P<0.05$ )。HBV-DNA 阴转率:P、N 组分别为 39.1%(18/46 例)和 34.8%(24/69 例),两组比较差异无显著性( $P>0.05$ )。

5 中医辨证分型及 HBeAg 状态与 HBV-DNA 阴转率比较 HBeAg 阴性、肝郁脾虚证患者 HBV-DNA 阴转率分别为 50.0%(25/50 例)、41.5%(39/94 例);HBeAg 阳性、瘀血阻络证患者 HBV-DNA 阴转率分别为 26.2%(17/65 例)、14.3%(3/21 例),说明 HBeAg 阴性、肝郁脾虚证患者 HBV-DNA 阴转率高。

6 HBV-DNA 阴转相关因素分析 为了分析 HBeAg 状态、BCP 变异、ALT、TBiL、中医证型与 HBV-DNA 阴转之间的关系,我们用 logistic 回归分析法对上述因素进行了分析,结果发现接受愈肝颗粒治疗者,HBV-DNA 阴转与 HBeAg 阴性和中医辨证属肝郁脾虚证呈正相关( $OR$  值分别为 3.181 和 4.221,均  $P<0.05$ );而与 BCP 变异、血清 ALT、TBiL 水平无关。

讨 论

HBV BCP 变异是继 HBV 前核心区(pre-core)终止变异研究之后的又一热门课题。临床观察发现,这种变异多见于暴发性肝炎患者,因而推测是变异病毒毒力的增强<sup>[1,2]</sup>。BCP 是 HBV 基因组前核心(核心区)开放读码框(pre-C/C open reading framework, C/C-ORF)的调节序列,定位于 nt 1774~nt 1851,有 4 个 AT 富集区和 1 个 pre-core mRNA 与 pg mRNA 共用的转录起始点,同时具有多种肝富集转录因子结合位点<sup>[3]</sup>。发生于第二个 AT 富集区的 nt 1762-T/nt 1764G-A 的联合点突变影响了 pre-core mRNA 的转录,使 HBeAg 表达下调 3/4,表现为血清 HBeAg 水平下降甚至消失,但变异不影响 pg mRNA 的转录,且可引入一个新的肝富集转录因子的结合位点,从而使

HBV 复制效率提高。HBeAg 是一种免疫耐受原,可减轻受 HBV 感染的肝细胞的免疫损伤,HBeAg 水平下降可能是 BCP 变异导致肝损害增强的机制之一。变异病毒对干扰素疗效的影响尚未取得一致认识。Andress<sup>(8)</sup>发现,BCP 变异对干扰素疗效的影响与 HBeAg 状态有关,在 HBeAg 阳性患者 BCP 高频变异、nt 1762/1764 联合点突变者对干扰素应答率高,而在 HBeAg 阴性患者,干扰素应答与 BCP 低频变异、nt 1762/1764 野株序列有关。

中药治疗 CHB 资料颇多,但涉及 BCP 变异株感染者却少见报道。我们认为,气血不足,肝脾虚弱为 CHB 的基本病机,兼感外界湿热之邪,内外相应,损伤脏腑,致气血瘀阻,经脉不畅,因此治疗应以补益气血为根本,辅以清热利湿、行气活血之法。愈肝颗粒重用黄芪补益脾胃之气,配党参、白术、茯苓健脾益气,茵陈清热利湿,丹参、虫、桃仁活血祛瘀,赤芍活血行气。临床应用显示了良好的治疗效果,且对于 BCP 变异株和野生株同等有效。经 logistic 回归分析发现 HBeAg 阴性和肝郁脾虚证预测 HBV-DNA 阴转的 OR(比数比)值分别为 3.181 和 4.221,提示接受愈肝颗粒治疗的患者血清 HBV-DNA 阴转与 HBeAg 阴性的中医证型有关。中药治疗效果与 HBV 标志物以及中医诊断之间有何本质的联系,目前尚无确切资料解释这一点,

有待进一步探讨。

## 参 考 文 献

1. Buckwold VE, Xu Z, Chen M, et al. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basic core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 1996;70(9):5845—5851.
2. Friedt M, Gerner P, Lausch E, et al. Mutations in the basic core promoter and the precore region of hepatitis B virus and their selection in children with fulminant and chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29(4):1252—1258.
3. Kramvis A, Kew MC. The core promoter of hepatitis B virus. *Viral Hepat* 1999;2(6):415—427.
4. Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995;122(4):241—248.
5. 病毒性肝炎防治方案(试行). *中西医结合肝病杂志* 1996;(1):50—53.
6. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行). *中医杂志* 1992(5):39.
7. 病毒性肝炎中医疗效判定标准(试行). *中医杂志* 1992(6):53.
8. Andreas E, Ulf R, Dirk B, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 2000;31(3):716—725.

(收稿 2001-07-25 修回 2002-03-25)

## 《中国中西医结合杂志》英文版征稿、征订启事

《中国中西医结合杂志》英文版是由中国中西医结合学会和中国中医研究院主办、香港保健协会协办的全国性、综合性中西医结合英文学术期刊,现为季刊。1995 年创刊,主要报道我国中西医结合的最新成果、经验及结合医学的研究进展,设有临床论著、实验研究、经验交流、专题笔谈、学术探讨、研究进展、综述等 10 余个栏目,是研究、了解我国中西医结合现状的重要窗口,编委会已基本上国际化,有 20 余位国外及港台编委。本刊发行至世界各地,在国际上具有一定的影响。

本刊欢迎投稿,具体要求请参看本刊稿约。来稿请寄中、英文各 1 份。全文包括文题、作者姓名(汉语拼音及中文名)、工作单位、地址(邮政编码)、内容提要(包括目的、方法、结果、结论)、关键词 3~8 个、正文(包括引言、方法、结果、结论)、参考文献。图表与文字不重复,表格列文内,照片、插图及图片说明另附于文后。本社可安排稿件代译。国内来稿须经本单位审查同意,并附单位介绍信。来稿请用 Word 软件、A4 纸隔行打印,并附软盘。亦可通过 E-mail 投稿,本刊 E-mail:cjim@cjim.net 或者 cjim@jia.net。本刊不退稿,请作者自留底稿。文章发表后酌致稿酬,赠单页若干及杂志 1 本。来稿请寄北京西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社英文版编辑部收,邮政编码 100091。请注明“英文版”字样。

本刊英文版订购处:各地邮局均可订阅,国内代号 82-825。亦可直接汇款至本社邮购部购买。