

逍遥散联合 α 干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察

梁惠卿¹ 唐金模¹ 吴春城¹ 陈少东²

摘要 **目的** 研究逍遥散联合 α 干扰素(interferon- α , IFN- α) 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效及对生活质量的影 响。**方法** 193 例经肝穿刺活检证实的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,按照随机数字表法分为单药治疗组(94 例)和联合治疗组(99 例),单药治疗组给予 IFN- α 1b, 50 μ g/次,皮下注射,每周 3 次;联合治疗组在单药治疗组的基础上,配伍逍遥散口服,两组疗程均为 24 周。通过评价两组 ALT 复常率、HBeAg 阴转率、HBeAg 转换率、HBV DNA 阴转率、完全应答率、部分应答率以及症状积分变化等观察逍遥散联合 IFN- α 疗效;采用慢性肝病问卷(chronic liver disease questionnaire, CLDQ)评分进行生活质量评定;观察两组患者的不良反应发生率。**结果** 联合治疗组在 ALT 复常率、HBeAg 阴转率、HBV DNA 阴转率、完全应答率、部分应答率、中医症状积分、中医症状总有效率、CLDQ 评分和不良反应发生率方面均优于单药治疗组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 逍遥散可提高 IFN- α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的中医症状疗效、抗病毒疗效,改善生活质量,减少 IFN- α 不良反应。

关键词 慢性乙型肝炎; α 干扰素; 逍遥散; 生活质量

Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B by Xiaoyao Powder Combined with Interferon- α : a Clinical Observation LIANG Hui-qing¹, TANG Jin-mo¹, WU Chun-cheng¹, and CHEN Shao-dong² 1 Center for Liver Disease, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian (361009), China; 2 Department of Traditional Chinese Medicine, Medical College of Xiamen University, Fujian (361005), China

ABSTRACT **Objective** To study the efficacy of Xiaoyao Powder (XYP) combined with interferon alpha (IFN- α) in treating HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB) patients and the effect on their quality of life (QOL). **Methods** Totally 193 patients with HBeAg-positive CHB confirmed by liver biopsy were randomly assigned to 2 groups, Group A (94 cases) and Group B (99 cases). IFN- α 1b was subcutaneously injected to patients in Group A at the dose of 50 μ g, thrice per week. Those in Group B additionally took XYP. The therapeutic course for all was 24 weeks. Clinical efficacy was observed by assessing ALT restoration rate, HBeAg negative rate, HBeAg conversion rate, HBV DNA negative rate, complete response rate, partial response rate, and symptoms integral. The evaluation of QOL was performed by using chronic liver disease questionnaire (CLDQ) score. Adverse reaction occurrence rate was observed in the two groups. **Results** Better effects were obtained in Group A on ALT restoration rate, HBeAg negative rate, HBV DNA negative rate, complete response rate, partial response rate, TCM symptoms integral, the total effective rate of TCM symptoms, CLDQ score, and adverse reaction rates, showing statistical difference when compared with Group B ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** XYP could elevate the efficacy of TCM symptoms of HBeAg-positive CHB patients and anti-viral effect, improve their QOL, and reduce adverse reaction of IFN- α .

KEYWORDS chronic hepatitis B; interferon α ; Xiaoyao Powder; quality of life

基金项目:福建省卫生厅青年科研课题基金资助项目(No. 2012-2-105)

作者单位:1. 福建省厦门市中医院肝病中心(福建 厦门 361009);2. 厦门大学医学院中医系(福建 厦门 361005)

通讯作者:陈少东, Tel:18059827592, E-mail: adong@xmu.edu.cn

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 06. 0666

抗病毒治疗为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的根本治疗^[1-3],IFN-α 具有抗病毒及调节免疫功效,是国际公认的治疗 CHB 的有效药物。但疗效不如人意且有较多不良反应,严重影响患者的生活质量,部分患者因此终止治疗。因此如何提高治疗 CHB 疗效及患者的生活质量,是目前主要研究方向之一。传统经方逍遥散具有疏肝解郁、健脾理气之功效,现代医学证明逍遥散有保肝^[4]、抗病毒^[4]、提高机体免疫力^[5]、抗肝纤维化^[6]、抗忧郁^[7]、改善消化功能^[8]等功效。因此,本研究观察逍遥散联合 IFN-α 与 IFN-α 单用对 CHB 疗效及患者生活质量的影响。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照文献[3],即兼备如下 5 项:(1)血清 HBsAg(+)且持续时间>6 个月;(2)血清 HBeAg(+)且持续时间>6 个月;(3)血清 HBV DNA 阳性:近 3 个月内至少 2 次>5.0 log₁₀ 拷贝/mL;(4)近 2 个月 ALT>2×正常值上限(upper limit of normal,ULN);(5)全部病例均于入组前 3 个月内经肝穿刺活检证实为 CHB。

1.2 肝郁脾虚中医辨证分型诊断标准 参照文献[9],标准如下:主证:(1)胁肋胀痛;(2)腹胀便溏。次证:(1)抑郁烦闷;(2)身倦乏力;(3)舌淡有齿痕。辨证要求:具备主证(1)、(2)者,或具备主证(1)及次证(2)、(3)两项者,或具备主证(2)及次证(1)者,即属本证。

2 纳入标准 (1)符合慢性乙型肝炎的诊断标准及肝郁脾虚中医辨证分型诊断标准;(2)年龄 18~70 岁;(3)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)拟在近期妊娠或已妊娠;(2)

失代偿期肝硬化;(3)血清总胆红素或直接胆红素>2×ULN;(4)合并自身免疫性疾病、血液系统疾病;(5)合并精神疾病;(6)合并有症状的心脏病;(7)合并其他肝炎病毒或 HIV 感染;(8)近 0.5 年内曾接受免疫调节治疗或抗病毒治疗;(9)合并其他较严重疾病。

4 一般资料 193 例 HBeAg 阳性 CHB 患者,均为 2010 年 5 月—2012 年 10 月福建省厦门市中医院肝病中心住院患者。按随机数字表法将患者分为 2 组,联合治疗组(99 例)和单药治疗组(94 例)。两组患者性别、年龄、血清 ALT 水平、HBV DNA 定量、症状积分、CLDQ 评分比较(表 1),差异均无统计学意义(P>0.05)。

5 主要试剂及仪器 ALT 试剂盒(购买于贝克曼库尔特实验系统有限公司,批号:1108022);HBV DNA 定量试剂盒(购买于安普利生物工程有限公司,批号:2308231);HBsAg 试剂盒(批号:173962-01)、HBsAb 试剂盒(批号:171207-94)、HBeAg 试剂盒(批号:171080-04)、HBeAb 试剂盒(批号:171200-03)、HBcAb 试剂盒(批号:172869-02),均购买于德国罗氏诊断有限公司。Unicel DXC 800 全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司);Lightcycler 荧光定量 PCR 分析仪(Roche 公司);Cobase 001 全自动免疫分析仪(Roche 公司)。

6 治疗方法 单药治疗组:采用 IFN-α1b(赛若金,50 μg/支,深圳科兴生物工程有限公司产品,批号:201005069-3, 201106074-2, 201107079-5)50 μg/次,皮下注射,每周 3 次。联合治疗组:在单药治疗基础上配伍逍遥散(组成:柴胡 10 g 白芍 10 g 当归 10 g 茯苓 15 g 薄荷 6 g 炒白术 15 g 炙甘草 5 g,由厦门市中医院药剂科制备),每剂煎 200 mL,口服,每日 1 剂,100 mL/次,每日 2 次。两组疗程均为 24 周。

表 1 两组一般资料比较

项目	联合治疗组(99 例)	单药治疗组(94 例)	统计量	P 值
性别(男/女)	66/33	68/26	$\chi^2=0.730$	0.392
年龄[岁,中位数(范围)]	28(25-34)	29(24-33)	$Z=-0.630$	0.528
ALT(IU/mL)	183(103-369)	200(109-287)	$Z=-0.516$	0.606
HBV DNA(5.0 log ₁₀ 拷贝/mL)	7.15(6.32-7.49)	7.22(6.48-7.68)	$Z=-1.207$	0.228
症状积分(分)	14(12-16)	13.5(12-16)	$Z=-0.669$	0.504
CLDQ(分)				
腹部症状(AS)	3.11(2.72-3.89)	3.11(2.33-4.28)	$Z=-0.375$	0.708
困乏(FA)($\bar{x}\pm s$)	4.04±1.60	4.43±1.61	$t=-1.691$	0.093
系统症状(SS)	5.83(5.13-6.53)	5.83(5.36-6.53)	$Z=-0.223$	0.824
活动能力(AC)	3.11(2.33-4.28)	3.50(2.72-4.28)	$Z=-1.330$	0.183
情感(EF)	2.77(1.75-4.08)	2.55(2.04-4.27)	$Z=-0.492$	0.623
焦虑(WO)	3.73(2.57-5.60)	4.43(3.27-5.43)	$Z=-1.018$	0.308

7 观察指标及检测方法

7.1 血清学检测 晨起空腹采集患者肘静脉血 15 mL, 于室温静置 1 h 后, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 按照试剂盒说明书操作。采用酶速率法检测 ALT 活性; 采用荧光定量 PCR 法检测血清 HBV DNA 定量; 采用电化学发光法检测血清 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 定量。

7.2 症状积分 症状积分参照文献[10]中“病毒性肝炎常见症状分级量化表”, 根据患者症状轻重程度积分: 无症状, 记 0 分; 轻症状, 记 1 分; 中症状, 记 2 分; 重症状, 记 3 分; 各个症状得分相加的和记为总分。

7.3 生活质量评定 采用慢性肝病问卷(chronic live disease questionnaire, CLDQ)。CLDQ 量表由 6 项领域共 29 个条目组成, 即腹部症状 3 条, 困乏 5 条, 系统症状 5 条, 活动能力 3 条, 情感 8 条, 焦虑 5 条, 共有 6 个维度。分别于治疗开始前和治疗结束时评价两组患者的生活质量评分^[11]。

8 疗效评定标准

8.1 抗病毒治疗应答判定 参照文献[3]的疗效判断标准: HBeAg 血清学转换: HBeAg 消失、出现 HBeAb 且 HBV DNA 定量 $< 2.5 \log_{10}$ 拷贝/mL。HBV DNA 阴转: HBV DNA 定量 $< 2.5 \log_{10}$ 拷贝/mL。ALT 复常: ALT $< 1.0 \times \text{ULN}$ 。(1) 完全应答: 兼备 HBeAg 血清学转换、HBV DNA 阴转和 ALT 复常。(2) 部分应答: 仅达上述 3 项中的 1 或 2 项。(3) 无应答: 未达到以上任何一项者。

8.2 中医症状疗效判定 参照文献[10]的疗效判断标准。采用尼莫地平法: 症状积分减少率(%) = (治疗前症状积分 - 治疗后症状积分) / 治疗前症状积分 $\times 100\%$, 总有效率(%) = (痊愈 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。痊愈: 中医临床症状消失或基本消失, 症状积分减少 $> 90\%$ 。显效: 中医临床症状明显改善, 症状积分减少 $70\% \sim 90\%$ 。有效: 中医临床症状好转, 症状积分减少 $30\% \sim 69\%$ 。无效: 中医临床症状无明显改善, 甚或加重, 症状积分减少 $< 30\%$ 。

9 不良反应 观察治疗结束时两组乏力、腹胀、厌食、焦虑、失眠的发生率。

10 统计学方法 应用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。不符合正态分布则描述其中位数和范围, 资料组间比较采用 χ^2 检验, 有序分类变量比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 联合治疗组有 2 例因不能耐受发热而脱落, 2 例失访, 95 例完成治疗。单药治疗组有 3 例脱落, 脱落原因分别为 2 例持续 2 周外周血中性粒细胞计数 $< 0.75 \times 10^9/\text{L}$ 且难以粒细胞集落刺激因子纠正, 1 例为甲状腺功能异常; 2 例失访, 89 例完成治疗。

2 两组抗病毒治疗后应答率比较(表 2) 联合治疗组完全应答率、部分应答率、ALT 复常率、HBeAg 阴转率、HBV DNA 阴转率均高于单药治疗组($P < 0.05$)。

3 两组患者症状积分及中医症状疗效比较(表 3, 4) 与本组治疗前比较, 两组症状积分明显降低($P < 0.01$), 与单药治疗组比较, 联合治疗症状积分优于单药治疗组($P < 0.01$)。治疗后联合治疗组的中医症状疗效高于单药治疗组($P < 0.01$)。

表 3 两组治疗前后症状积分比较 (分)

组别	例数	症状积分	
		治疗前	治疗后
联合治疗	95	14.00(12-16)	5.97(3-13)* [△]
单药治疗	89	13.50(12-16)	13.05(6-23)*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与单药治疗组比较, [△] $P < 0.01$

表 4 两组治疗后中医症状疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
联合治疗	95	7(7.4)	18(18.9)	58(61.1)	12(12.6)	83(87.4)*
单药治疗	89	4(4.2)	30(31.6)	26(27.4)	29(30.5)	60(63.2)

注: 与单药治疗组比较, * $P < 0.01$

4 两组治疗前后 CLDQ 量表评分比较(表 5) 与本组治疗前比较, 两组 CLDQ 各项评分差异均有统计学意义($P < 0.01$), 治疗后两组 CLDQ 量表评分比较, 联合治疗组优于单药治疗组($P < 0.01$)。

5 两组主要不良反应发生率比较(表 6) 联合治疗组治疗结束时乏力、腹胀、厌食、焦虑、失眠不良反应发生率低于单药治疗组($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗后抗病毒治疗应答比较 [例(%)]

组别	例数	完全应答	部分应答	无应答	ALT 复常	HBeAg 阴转	HBV DNA 阴转	HBeAg 转换
联合治疗	95	46(48.4)*	35(36.8)*	14(14.7)	82(86.3)*	57(60.0)*	63(66.3)*	46(48.4)
单药治疗	89	36(40.4)	23(25.8)	30(33.7)	65(73.0)	40(44.9)	46(51.7)	39(43.8)

注: 与单药治疗组比较, * $P < 0.05$

表 5 两组治疗前后 CLDQ 量表评分比较 (分)

组别	例数	时间	腹部症状(AS)	困乏(FA)	系统症状(SS)	活动能力(AC)	情感(EF)	焦虑(WO)
联合治疗	95	治疗前	3.11(2.72-3.89)	4.20(3.03-5.37)	5.83(5.13-6.53)	3.11(2.33-3.89)	2.7(1.75-4.08)	3.73(2.57-5.6)
		治疗后	6.22(5.83-6.22)* [△]	6.07(5.83-6.53)* [△]	6.53(6.53-6.77)* [△]	5.83(5.44-6.61)* [△]	6.13(5.83-6.42)* [△]	5.60(5.13-6.53)* [△]
单药治疗	89	治疗前	3.11(2.33-4.28)	4.43(3.50-6.07)	5.83(5.37-6.53)	3.50(2.72-4.28)	2.60(2.19-4.23)	4.43(3.27-5.37)
		治疗后	5.83(5.06-6.22)*	5.60(5.13-6.3)*	6.53(6.07-6.77)*	5.83(5.06-6.22)*	5.40(4.96-5.69)*	5.60(5.13-6.07)*

注:与本组治疗前比较,**P*<0.01;与单药治疗组比较,[△]*P*<0.01

表 6 两组主要不良反应发生率比较 [例(%)]

组别	例数	乏力	腹胀	厌食	焦虑	失眠
联合治疗	95	1(1.05)*	1(1.05)*	2(2.11)*	4(4.21)*	2(2.11)*
单药治疗	89	18(20.22)	7(7.87)	8(8.99)	14(15.73)	10(11.24)

注:与单药治疗组比较,**P*<0.05

讨 论

随着医学模式由生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,医疗的目的不仅在于提高患者的生存率,更要提高其生活质量。因此不仅要把 ALT 复常率、HBV DNA 转阴率、HBeAg 血清学转换率作为治疗 CHB 的评价标准,也要把患者的生活质量做为评价标准。然而抗乙肝病毒一线药物 IFN-α 疗效不高,且对患者消化和情绪方面影响明显,严重影响患者生活质量,因此寻求一种提高 IFN-α 疗效、改善患者生活质量的方法势在必行。笔者采用逍遥散联合 IFN-α 治疗慢性乙肝,观察其对 IFN-α 疗效及患者生活质量的影响。

肝病基本病机为肝郁脾虚。对 CHB 中医证型大量研究表明,肝郁脾虚证为最常见的证型^[12]。传统经方逍遥散中君药柴胡疏肝解郁,使肝气条达;臣药当归养血和血、白芍养血柔肝;木郁不达则脾虚不运,故以茯苓、白术、甘草健脾益气,既可实土以御木侮,又可使气血生化有源;薄荷疏散肝气之郁遏,透达肝经郁热,诸药合用共奏疏肝解郁、健脾理气之功效,肝气调达、脾气健运则乏力、腹胀、焦虑诸症自然消除。现代药理研究证明柴胡具有抗乙肝病毒,促进机体免疫功能和抗肝损伤、利胆、降低转氨酶的作用^[13];白芍含有芍药苷、芍药内酯苷等单萜类成分,具有抗炎免疫调节作用,可使肝脏坏死、肝纤维化程度、肝脏的病理损害程度减轻^[14];柴胡、白芍无论单用或联用均有明显的抗抑郁作用^[15];当归中含有当归多糖,具有调节免疫、抗氧化作用,能明显抑制血清转氨酶升高,减轻肝损程度^[16]。白术中的白术多糖具有保肝降脂功效^[17];茯苓中的茯苓三萜对受损肝脏有保护及抗肝纤维化作用^[18]。

综上,逍遥散联合 IFN-α 治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎能显著改善患者中医症状疗效、抑制 HBV 的复制、提高 ALT 复常率、改善生活质量,减少 IFN-α 不

良反应,两者联用值得进一步验证和推广。但本研究尚未能揭示逍遥散增强 IFN-α 抗病毒疗效及改善生活质量的作用机制与环节,今后有必要扩大观察病例的样本量,开展疗效机制的研究及随机、双盲、多中心的临床试验,以期获得更多的循证医学结果。

参 考 文 献

[1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2009, 50 (2): 227-242.

[2] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 31-36.

[3] 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(2010 年版)[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(1): 1-15.

[4] Qi FH, Wang ZX, Cai PP. Traditional Chinese medicine and related active compounds: a review of their role on hepatitis B virus infection[J]. Drug Discoveries Therapeutics, 2013, 7(6): 212-224.

[5] 侯宗德,杜玉英. 加味逍遥散联合拉米夫定治疗 82 例慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(4): 234-235.

[6] 冯辉,臧莉. 软肝逍遥散治疗乙肝后肝硬化 64 例疗效观察[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(3): 163.

[7] 冼建平,周庆庆,李向东. 加减逍遥散联合帕罗西汀片治疗抑郁症的疗效观察[J]. 当代医学, 2010, 16(13): 154-155.

[8] 李妍,刘华一. 加味逍遥散治疗肝郁脾虚型功能性消化不良 34 例[J]. 陕西中医, 2011, 12(1):98.

[9] 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行)[J]. 中医杂志, 1992, (5): 39-40.

[10] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 148,150-151.

[11] Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease[J]. Gut, 1999, 45(2): 295-300.

[12] 于春光,王天芳,万霞,等. 慢性乙型肝炎常见中医证型及症状要素的分析[J]. 北京中医药大学学报, 2005,

- 28(6): 70-73.
- [13] 朱兰香,刘世增,顾振纶. 柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应用[J]. 中草药, 2002, 33(10): 附5-附6.
- [14] Lu JT, Sun WY, Liu H, et al. Effects of total glucosides of paeony on protein expression of NF-kappa B and TGF- β_1 in hepatic tissue of rats with immunological hepatic fibrosis[J]. Chin Pharmacol Bull, 2008, 24(5): 588-592.
- [15] 于春泉,李苒,张敏,等. 柴胡-白芍药对抗抑郁作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 286-289.
- [16] 刘娟. 当归多糖对不同化学性肝损伤的干预作用[J]. 中国现代药物应用, 2011, 15(9): 52-54.
- [17] 付涛,卢锟刚,晓玲,等. 白术提取物对大鼠预防性调血脂及保肝作用的实验研究[J]. 数理医药学杂志, 2011, 24(4): 398-401.
- [18] 张先淑,饶志刚,胡先明,等. 茯苓总三萜对小鼠肝损伤的预防作用[J]. 食品科学, 2012, 33(15): 270-273.
- (收稿:2013-02-18 修回:2014-02-27)

第十一届全国中西医结合血液学学术会议 暨第二届中西医结合血液学高峰论坛会议征文通知

为促进全国中西医结合血液学学术发展,增进血液学工作者的学术交流和提高,由中国中西医结合学会血液学专业委员会主办、中国中医科学院西苑医院承办的第十一届全国中西医结合血液学学术会议暨第二届中西医结合血液学高峰论坛定于2014年9月19—21日在福建省厦门市举行。会议将邀请国内知名专家就中西医结合血液病最为关注的问题作专题报告,并进行学术交流。本次会议已列入中国中西医结合学会2014年度计划项目。热忱欢迎您的投稿与参会。现将会议征文有关事宜通知如下。

征文内容 血液系统肿瘤(白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等)中西医结合的临床和基础研究;造血干细胞生物学特性的中西医结合临床应用;造血干细胞移植的中西医结合研究;红细胞疾病(再生障碍性贫血、溶血性贫血、巨幼红细胞性贫血、单纯红细胞再生障碍性贫血等)中西医结合临床和基础研究;血栓与止血疾病(特发性血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜等)中西医结合临床和基础研究;血液学相关生物技术(形态学、免疫学、分子生物学、单克隆抗体、基因工程等)的中西医结合应用;血液学护理技术的临床和基础研究。

征文要求 来稿应为未公开发表的论文,内容应为结构式摘要(依次包括:文题、作者姓名、作者单位、目的、方法、结果、结论),字数500~1000字。并注明联系方式(工作单位、地址、邮编、联系电话、Email等)。征文请Email发送至xyxzywyh@163.com,邮件标题请注明“血液学会议稿件”字样。论文截止日期:2014年7月31日。会议具体地点请关注第二轮和第三轮通知。

联系人/地址 北京西苑医院血液科 唐旭东 收 邮编:100091, 电话:010-62835362。