

doi:10.16112/j.cnki.53-1223/n.2019.02.012

# 恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究

巨煜华<sup>a</sup>, 李发旺<sup>a</sup>, 陈旭文<sup>b</sup>

(白银市第一人民医院 a. 消化科; b. 中医科, 甘肃 白银 730900)

**摘要:**观察恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效. 将 120 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者随机分为恩替卡韦组和恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒组, 恩替卡韦组 58 例, 口服恩替卡韦 0.5 mg/d, 联合治疗组 62 例, 给予恩替卡韦 (0.5 mg/d) 联合贞芪扶正颗粒 (5g/次, BID), 两组疗程均为 48 周. 使用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群的变化. 在治疗 24 周时, 联合治疗组的 HBeAg 的阴转率和 HBeAg/HBeAb 的血清转换率均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ). 在治疗 24、48 周时, 两组 HBVDNA 阴转率、丙氨酸氨基转移酶复常率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). 48 周时, 两组 HBeAg 的阴转率和 HBeAg/HBeAb 的血清转换率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). 治疗前治疗组和对照组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值比较, 差异均无统计学意义, 治疗结束后两组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). 恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎, 能够显著提高 HBeAg 的阴转率和 HBeAg/HBeAb 的血清转换率, 明显提高 T 淋巴细胞亚群、改善患者免疫状态.

**关键词:** HBeAg 阳性慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 贞芪扶正颗粒; 联合治疗; T 淋巴细胞亚群

**中图分类号:** R512.62 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-855X(2019)02-0081-05

## A Clinic Research on Entecavir Combined with Zhenqi Fuzheng Granule in the Treatment of Hepatitis Be Antigen Positive Chronic Hepatitis B

JU Yuhua<sup>a</sup>, Li Fawang<sup>a</sup>, Chen Xuwen<sup>b</sup>

(a. Department of Gastroenterology; b. Department of Traditional Chinese Medicine, The First People of Baiyin, Baiyin, Gansu 730900, China)

**Abstract:** To explore the efficacy of entecavir combined with Zhenqi Fuzheng granule in the treatment of hepatitis Be antigen positive chronic hepatitis B, 120 patients with hepatitis Be antigen positive chronic hepatitis B were randomly divided into entecavir group and combination group. 58 patients (entecavir group) were treated with entecavir 0.5mg/d alone; 62 patients (combination group) were treated with combination therapy; after treatment with entecavir and Zhenqi Fuzheng granule that was 2 bags per day, twice a day for 24 weeks, combined with the treatment of entecavir, all for 48 weeks. Changes of T-lymphocyte subsets were compared with the groups after 48 weeks. After 24 weeks, HBeAg loss and HBeAg Seroconversion rates in combination group were also higher than in entecavir group. the rate of HBVDNA under detection and the normalization rates of ALT in entecavir group and combination group after 24 weeks and 48 weeks had no difference. After 48 weeks, there were significant difference between entecavir group and combination group such as HBeAg loss and HBeAg Sero-

收稿日期: 2018-12-26.

作者简介: 巨煜华 (1970-), 女, 副主任医师. 主要研究方向: 肝病的诊治与临床治疗. E-mail: 1284916583@qq.com

conversion rates. ( $P < 0.05$ ). The contents of  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  and the ratio of  $CD4^+/CD8^+$  in the combination group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). However, the content of  $CD8^+$  in the combination group was significantly lower than that in the control group. The negative conversion rate of HBVDNA, HBeAg negative rate and HBeAg/HBeAb lipid negative can be remarkably increased in entecavir combined with Zhenqi Fuzheng granule group and significantly increase the T-lymphocyte subsets and improve the immunity.

**Key words:** Hepatitis Be antigen positive chronic hepatitis B; entecavir; Zhenqi Fuzheng granule; combination therapy; T-lymphocyte subsets

## 0 引言

慢性病毒性乙型肝炎(CHB)是因乙型肝炎病毒(HBV)感染所致,由母婴、血液为主要传播途径的呈全球流行的一种传染病.据报道,我国有慢性HBV感染者约9300万人,其中CHB患者约2000万例<sup>[1]</sup>,CHB随着病情进展而发生肝硬化和肝细胞癌(HCC)已是不争的事实.我国肝硬化和HCC患者中,由HBV感染引起的比例分别为60%~80%<sup>[2]</sup>,严重威胁人类的健康.目前对于CHB的治疗抗病毒是关键<sup>[3]</sup>,近年来,核苷酸类似物和干扰素等抗病毒药物单独或联合应用于CHB治疗取得了一定的疗效<sup>[4-6]</sup>,但是由于需要长期、联合用药,且价格昂贵,使地处甘肃贫困地区的部分CHB患者由于难以承受沉重的经济负担而中途停药.因此,寻找价廉、有效治疗慢性乙肝的药物是我们当地临床医师义不容辞的责任.我国中药资源十分丰富,中西医结合治疗慢性乙肝是我国特有的治疗方法,有报道显示中西医结合治疗乙肝具有明显的优势和潜力,既可以缩短西药的疗程和不良反应,还可以充分发挥中药的抗病毒及改善肝功能的临床优势<sup>[7]</sup>.

我科于2015年5月~2018年5月采用恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者62例,观察患者的临床症状、肝功能、HBVDNA、HBV血清标志物及T淋巴细胞亚群的变化,探讨对(CHB)患者各方面作用,并初步探讨其作用机制.

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2015年5月至2018年5月,在我院门诊与住院部的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者120例,男64例,女56例,年龄19岁~65岁,平均年龄(31.8±9.2)岁,诊断标准符合《病毒性肝炎防治方案》<sup>[3]</sup>,纳入标准年龄在18岁以上,血清丙氨酸转氨酶(ALT)为正常值上限的2~10倍,总胆红素小于正常值的2倍;HBsAg阳性、HBeAg阳性、HBVDNA $>10^5$ 拷贝/mL,未应用其他抗病毒药物治疗,所有病例排除甲、丙、丁、戊型肝炎、药物性肝炎、酒精性肝病、肝硬化、肝癌、自身免疫性肝病及代谢性疾病,且在6个月内未接受干扰素、免疫调节剂治疗者.

### 1.2 病例分组

将120例患者随机分为恩替卡韦组和恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒组,其中恩替卡韦组58例,男34例,女24例,平均年龄(30.3±8.6)岁,联合组62例,男30例,女27例,平均年龄(31.2±9.0)岁,两组病例在性别、年龄、疾病程度方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ).

### 1.3 治疗方法

两组均给予恩替卡韦分散片(国药准字H20100141,江西青峰药业有限公司生产)0.5 mg,1次/d,疗程48周,联合组在此基础上加用贞芪扶正颗粒(修正药业集团股份有限公司,批号20141029),1次5 g(无糖型),2次/d,疗程均为48周.

### 1.4 检测指标

乙肝血清病毒标志物采用ELISA方法检测,HBVDNA采用聚合酶链反应监测(PCR)HBV-DNA定量 $<5.0 \times 10^2$  copies/mL制定为阴性,使用FAC Scalibur流式细胞仪检测外周血T淋巴细胞亚群(美国BD公司).

### 1.5 观察指标

观察治疗前后 HBVDNA 定量检查, HBV 血清标志物、肝肾功能、血常规, 治疗前后抽取患者血液, 分离血浆, 检测其中的 T 淋巴细胞亚群的构成变化, 同时记录不良反应。

### 1.6 疗效标准

ALT 恢复正常, HBVDNA 转阴, HBeAg 阴转, HBeAg/抗 - HBe 血清转换。

### 1.7 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。率的比较采用卡方检验, 计量资料以 [ $n(\%)$ ] 表示, 计数资料采用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 应用  $t$  检验分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗 24 周后疗效比较

两组(对照组为恩替卡韦分散片, 每日 0.5 mg, 治疗组在此基础上加用贞芪扶正颗粒 5 g/次, 每日 2 次)患者治疗 24 周后进行 ALT 复常率、HBVDNA 转阴率、HBeAg 阴转率、HBeAg/抗 - HBe 血清转换率的比较。在治疗 24 周时, 联合治疗组的 HBeAg 阴转率和 HBeAg/HBeAb 的血清转换率较对照组均有非常显著意义 ( $P < 0.01$ ), 两组 HBVDNA 阴转率、丙氨酸氨基转移酶复常率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 恩替卡韦组与联合治疗组治疗 24 周时检测结果[例(%)]

Tab. 1 Treatment results of Entecavir group and combined treatment group after 24 weeks[ case (%) ]

组别	HBVDNA 转阴	HBeAg 阴转	HBeAg/HBeAb 血清转换	ALT 复常
对照组	50(86.20)	7(12.07)	5(8.62)	45(77.59)
治疗组	57(91.94)	23(37.10)	17(27.42)	52(83.87)
$X^2$	1.02	10.01	7.07	0.7639
$P$ 值	$>0.05$	$<0.01$	$<0.01$	$>0.05$

### 2.2 两组患者治疗 48 周后疗效比较

两组患者治疗 48 周后, 进行 ALT 复常率、HBVDNA 转阴率、HBeAg 阴转率、HBeAg/抗 - HBe 血清转换率的比较。两组丙氨酸氨基转移酶复常率、HBVDNA 阴转率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组 HBeAg 的阴转率和 HBeAg/HBeAb 的血清转换率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 恩替卡韦组与联合治疗组治疗 48 周时检测结果[例(%)]

Tab. 2 Treatment results of Entecavir group and combined treatment group after 48 weeks[ case (%) ]

组别	HBVDNA 转阴	HBeAg 阴转	HBeAg/HBeAb 血清转换	ALT 复常
对照组	52(89.66)	14(24.14)	12(20.69)	50(86.21)
治疗组	60(96.77)	32(51.61)	26(41.94)	56(90.32)
$X^2$	2.44	9.44	6.25	0.49
$P$ 值	$>0.05$	$<0.01$	$<0.05$	$>0.05$

### 2.3 两组患者治疗 24 周后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化

两组患者治疗前  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  T 淋巴细胞和  $CD4^+/CD8^+$  比值比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗结束后两组比较, 治疗组  $CD4^+$  T 淋巴细胞和  $CD4^+/CD8^+$  比值明显高于治疗前和对照组治疗后,  $CD8^+$  T 淋巴细胞均明显低于治疗前和对照组治疗后, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患者治疗 48 周后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化

两组治疗 48 周后比较, 治疗组  $CD4^+$  T 淋巴细胞和  $CD4^+/CD8^+$  比值仍明显高于治疗前和对照组治疗后,  $CD8^+$  T 淋巴细胞均明显低于治疗前和对照组治疗后, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表3 两组患者治疗24周前后外周血T淋巴细胞亚群构成比的变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab.3 Changes of T lymphocyte subsets in peripheral blood of two groups before and after the 24-week treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗阶段	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗组	62	治疗前	60.01 ± 6.60	31.82 ± 4.90	29.71 ± 6.22	1.25 ± 0.41
		治疗后	68.09 ± 3.11*	40.51 ± 6.91*	22.51 ± 6.91*	1.91 ± 0.52*
对照组	58	治疗前	60.15 ± 7.20	31.23 ± 4.70	30.11 ± 4.84	1.18 ± 0.35
		治疗后	61.02 ± 6.82	35.12 ± 6.22	28.32 ± 5.31	1.26 ± 0.42

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$ .

表4 两组患者治疗48周前后外周血T淋巴细胞亚群构成比的变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab.4 Changes of T lymphocyte subsets in peripheral blood of two groups before and after the 48-week treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗阶段	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗组	62	治疗前	60.01 ± 6.60	31.82 ± 4.90	29.71 ± 6.22	1.25 ± 0.41
		治疗后	70.05 ± 3.52*	42.50 ± 5.82*	21.09 ± 5.82*	2.12 ± 0.58*
对照组	58	治疗前	60.15 ± 7.20	31.23 ± 4.70	30.11 ± 4.84	1.18 ± 0.35
		治疗后	60.82 ± 5.89	34.32 ± 5.23	27.92 ± 6.09	1.23 ± 0.45

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$ .

## 2.5 不良反应

用药期间两组均未发现不良反应.

## 3 讨论

CHB的发病机制复杂,迄今尚未完全清楚.现代国内外医学大量研究表明,乙型肝炎的病变并不是由于HBV直接引起的肝细胞损伤,而是由于病毒感染诱发的一系列免疫功能紊乱,尤其是T细胞亚群的构成比紊乱,即CD4辅助性细胞百分率低下,CD8抑制性细胞毒性T细胞的百分率增高,CD4/CD8比值下降,使机体免疫功能受损,导致HBV在肝细胞内持续复制,是乙肝慢性化、病情进展和恶化的重要原因<sup>[8]</sup>.我国医学认为,慢性乙肝为感受“疫气”之毒,聚湿、热、郁、瘀、毒,毒邪为本,毒邪蕴结,邪正相争,正虚不能抗邪、正气不足是发病的根本,感受“疫毒”是发病的重要条件;病理基础为气虚毒蕴<sup>[9]</sup>.“气”是对人体抗病能力和自我防御能力的概括,“毒”是指各种致病因素,如病原微生物等<sup>[10]</sup>.病邪伤正,侵袭人体致脏腑功能失调、气血紊乱、正气虚弱、肝脾肾亏损,不能御邪于外,故而病情复杂,迁延难愈.人体内的“正气”与现代医学中的免疫功能密切相关,正气不足导致免疫功能紊乱,中医在治疗慢性乙型肝炎方面,注重从整体上调节人体的免疫功能<sup>[11]</sup>,兼顾“驱邪”与“扶正”,故常采用扶正祛邪之法.已有的研究显示<sup>[12]</sup>中医药在某些程度上可以抑制乙肝病毒的复制,清除病毒,在改善慢性乙肝的临床症状、恢复肝功能、调节机体免疫功能等方面疗效卓越,且价廉易得,患者依从性好.

目前,慢性乙型肝炎理想的治疗措施是采用抗病毒药物抑制HBV病毒复制,减轻肝细胞的炎症坏死及肝纤维化,减少并发症的发生,同时联合免疫调节药物从整体上提高患者免疫功能,增强机体抗病毒能力,从而达到理想的抗病毒目标.

恩替卡韦是一种选择性抑制HBV复制的脱氧鸟嘌呤核苷类似物,实验证明<sup>[13]</sup>恩替卡韦能抑制HBV多聚酶的启动、前基因组mRNA逆转录负链的形成及HBVDNA正链的合成的病毒多聚酶的所有3种活性,从而抑制病毒逆转录酶的活性,恩替卡韦抗病毒作用强且持久,长期应用耐药率发生较低<sup>[14]</sup>,被新版指南推荐为一线抗HBV药物.贞芪扶正颗粒由黄芪、女贞子两味中药组成,是纯天然的中草药加工而成的药物.方中黄芪味甘、性微温,具有益气、健脾、抗氧化、有效清除各种自由基、抑制细胞凋亡等功效,黄芪所含药效成分黄芪皂苷、多种必须氨基酸可增强机体细胞免疫作用<sup>[15]</sup>.女贞子味甘、苦,性凉,归肝、肾经.

所含有效成分齐墩果酸具有滋阴补肾、保肝降酶的作用,可升高外周血白细胞数量,增强单核吞噬细胞系统吞噬能力,提升 NK 细胞数量及活性,能淋巴细胞母细胞转化<sup>[16]</sup>,继而增强机体免疫防御能力.两味中药联合使用,从根本上提升患者细胞免疫状态,提高患者免疫应答能力.可见恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗慢性乙型肝炎理论上具有互补作用,为临床上治疗慢性乙型肝炎提供一种新的治疗思路和治疗方法.

本项临床研究结果显示:恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎不仅能提高患者的病毒学应答率,且明显改善细胞免疫功能及提高患者抗病毒应答水平,其机制可能与贞芪扶正颗粒可提高患者辅助性 T 细胞及 NK 细胞水平、促进 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子的分泌、抑制病毒复制、提高细胞免疫应答,最终达到清除病毒<sup>[17]</sup>.

#### 4 结论

综上所述,恩替卡韦联合贞芪扶正颗粒治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎可明显改善机体细胞免疫及提高患者抗病毒应答水平.可见两药联用通过其药物疗效叠加、协调作用可获得更高的应答率,更低的病毒突破,且服用方便,价格低廉,患者依从性好,为西部贫困地区慢性乙肝的防治带来福音,具有很好的实用价值,值得临床推广应用.而就其深入的机理机制,尚需进一步加大样本量及研究深度,有待于进一步探讨.

#### 参考文献:

- [1] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chinese Medical Journal, 2009, 122(1): 3-4.
- [2] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [3] 中华医学会肝病学会, 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/OL]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9: 570-589.
- [4] Brouwer W P, Xie Q, sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen—positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study)[J]. Hepatology, 2015, 61(5): 1512-1522.
- [5] Li G J, Yu Y Q, Chen S L, et al. Sequential Combination Therapy with Pegylated Interferon Leads to Loss of Hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B e Antigen (HBeAg) Seroconversion in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients Receiving Long-Term Entecavir Treatment[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2015, 59(7): 4121-4128.
- [6] Sonneveld M J, Hansen B E, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels[J]. Hepatology, 2013, 58(3): 872-880.
- [7] 张凯, 苏婧. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎的临床效果分析[J]. 求医问药, 2012, 10(2): 44.
- [8] Franzese O, Kennedy P T F, Gehring A J, et al. Modulation of the CD8+ T-cell response by CD4+ CD25+ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection[J]. Journal of virology, 2005, 79(6): 3322-3328.
- [9] 党国宏, 高昱. 慢性乙型肝炎中医病机的探讨[J]. 延安大学学报, 2007, 5(2): 62.
- [10] 张朝曦, 刘平华, 林怀德. 气虚毒蕴是慢性乙肝的主要病理基础[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(12): 188-189.
- [11] 王吉耀. 现代肝病诊断与治疗[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006: 24-26.
- [12] 郑筱英. 中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 110-111.
- [13] Chang T T, Gish R G, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. New England Journal of Medicine, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [14] Chang T T, Lai C L, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 422-430.
- [15] 朱明霞, 成娟. 贞芪扶正颗粒配合化疗治疗急性白血病预后及对 T 淋巴细胞亚群的影响分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 9(3): 355-356.
- [16] 姚蓓, 张引亮, 陈寻昕, 等. 贞芪扶正颗粒对去甲氧柔红霉素联合阿糖腺苷方案治疗成人急性髓系白血病疗效及毒性反应的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 75(9): 1666-1670.
- [17] 朱艳芳, 龚力, 傅茂英. 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 联合贞芪扶正颗粒治疗慢性丙型肝炎疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 430-431.