

· 论著 ·

益气解毒通络方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效及对肝功能的影响

吴萌萌* 宋爱军

安阳市第五人民医院中西医结合科(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探究益气解毒通络方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效及对肝功能的影响。方法 选取2017年至2022年于本院接受治疗的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者87例,按治疗方案分组,仅采用恩替卡韦治疗的47例病人为对照组,在对照组基础上,联用益气解毒通络方进行治疗的40例病人为观察组。比较两组的临床疗效、肝功能指标、肝纤维化程度以及病毒载量。结果 两组治疗前各指标无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组治疗总有效率、ALB水平均显著升高($P<0.05$);ALT、TBIL、肝脏硬度值以及HBV DNA水平均显著降低($P<0.05$)。结论 益气解毒通络方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,具有较好的临床疗效,能有效改善患者的肝功能,明显降低肝纤维化程度及病毒载量,值得临床推广。

【关键词】益气解毒通络方;恩替卡韦;失代偿期;乙型肝炎肝硬化;疗效;肝功能

【中图分类号】R512.6+2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.034

Therapeutic Efficacy and Effect on Liver Function of Yiqi Detoxification and Tongluo Formula Combined with Entecavir in the Treatment of Cirrhotic Patients with Decompensated Hepatitis B

WU Meng-meng*, SONG Ai-jun.

Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Fifth People's Hospital of Anyang, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the efficacy and effect on liver function of Yiqi detoxification and Tongluo formula combined with entecavir in the treatment of cirrhotic patients with decompensated hepatitis B. *Methods* 87 patients with decompensated hepatitis B cirrhosis who were treated in our hospital from 2017 to 2022 were selected and grouped according to treatment regimen, 47 patients who were treated with entecavir only were the control group, and 40 patients who were treated with Yiqi Detoxification and Tongluo Formula on the basis of the control group were the observation group. The clinical efficacy, liver function indexes, degree of liver fibrosis and viral load of the two groups were compared. *Results* There was no significant difference between the two groups of pretreatment indicators ($P>0.05$). After treatment, the total efficacy and ALB levels were significantly higher in the observation group ($P<0.05$), ALT, TBIL, liver hardness value and HBV DNA level were significantly lower ($P<0.05$). *Conclusion* Yiqi Jiedu Tongluo recipe combined with entecavir has a good clinical effect on patients with decompensated hepatitis B cirrhosis, which can effectively improve patients' liver function, significantly reduce the degree of liver fibrosis and viral load, and is worthy of clinical promotion.

Keywords: Yiqi Jiedu Tongluo Recipe; Entecavir; Decompensation Period; Hepatitis B Cirrhosis; Therapeutic Effect; Liver Function

全球约有1/3的人口感染了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),约有2.4亿人患有慢性乙型肝炎,其中15~40%的病人可能发展为肝硬化、肝癌等严重肝脏疾病^[1]。肝硬化是一种由慢性肝损伤引起的肝脏纤维化及再生结节的发展,最终引发门静脉高压及终末期肝脏疾病^[2]。肝硬化作为一种严重危害人类健康的慢性、进行性、弥漫性肝病,其具有较高的发病率和死亡率^[3]。而导致肝硬化发生的最主要的原因是慢性乙型肝炎病毒感染。临床上西医为了预防肝硬化进一步发展以及由其引起的各种并发症,会进行抗病毒治疗^[4]。而在中医看来,乙型肝炎肝硬化的核心病机是肝郁脾虚、湿热瘀血互结^[5]。因此,治疗时应以益气养血、通络解毒为主要治则。本研究探讨了益气解毒通络方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效及对肝功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年至2022年于本院接受治疗的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者87例,按治疗方案分组,仅采用恩替卡韦治疗的47例病人为对照组,在对照组基础上,联用益气解毒通络方进行治疗的40例病人为观察组。本研究在伦理委员会的批准下进行。

纳入标准:符合失代偿期乙型肝炎肝硬化的诊断标准^[6];年龄在35~70岁;经肝穿刺活检、实验室检查等确诊为失代偿期乙型肝炎肝硬化;临床资料完整。排除标准:伴有重要脏器功能异常者;伴有自身免疫性疾病者;伴有恶性肿瘤者;伴有其他肝脏疾病者^[7];伴有精神疾病者。

1.2 方法 所有病人均接受保肝、免疫调节、利尿等常规对症治疗。

1.2.1 对照组 仅接受恩替卡韦治疗。口服恩替卡韦片,一片/次,1次/日。

1.2.2 观察组 在对照组基础上,联用益气解毒通络方进行治疗。以水煎煮,浓缩至200mL,2次/天,分早晚服用。所有病人均在治疗6个月后进行相关指标的测定及比较。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 显效:临床症状消失,肝功能恢复正常,HBV DNA转为阴性,肝脏硬度值有所下降;有效:临床症状、肝功能均明显改善,HBV DNA下降2个对数级以上;无效:临床症状和各指标水平均无明显改变甚至加重^[8]。

1.3.2 肝功能指标 采用全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)以及白蛋白(albumin, ALB)水平^[9]。

【第一作者】吴萌萌,女,主治医师,主要研究方向:中医内科学。E-mail: meng8710032023@163.com

【通讯作者】吴萌萌

1.3.3 肝纤维化程度 肝纤维化程度通过FibroScan肝脏瞬时弹性检测仪进行检测，记录所有病人的肝脏硬度值^[10]。

1.3.4 病毒载量 采集所有病人的血液样本5mL，离心处理后，分离出血清，采用荧光PCR定量法测定HBV-DNA水平^[11]。

1.4 统计分析 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析，计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 和%表示，组间比较分别采用独立样本t检验和 χ^2 检验。P<0.05，则差异显著。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 结果显示，两组一般资料差异比较不显著(P>0.05)，见表1。

2.2 两组临床疗效比较 结果显示，观察组总有效率显著高于对照组(P<0.05)，见表2。

2.3 两组肝功能指标比较 结果显示，两组治疗前肝功能指标无显著性差异(P>0.05)；治疗后，与对照组相比，观察组ALT、TBIL水平均明显降低(P<0.05)，ALB水平明显升高(P<0.05)，见表3。

2.4 两组肝脏硬度值及病毒载量比较 结果显示，两组治疗前肝脏硬度值及病毒载量均无显著性差异(P>0.05)；治疗后，与对照组相比，观察组肝脏硬度值明显下降(P<0.05)，HBV DNA含量也呈现相同的趋势(P<0.05)，见表4。

表1 两组一般资料比较

组别	年龄(岁)	男/女(例)	Child-Pugh分级(例)		肝硬化病程(年)
			B级	C级	
观察组(n=40)	53.42±6.28	25/15	18	22	2.79±0.52
对照组(n=47)	53.61±6.53	28/19	22	25	2.76±0.55
χ^2/t	0.138	0.078	0.029	0.260	
P	0.891	0.780	0.866	0.796	

表2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=40)	17(42.50)	20(50.00)	3(7.50)	37(92.50)
对照组(n=47)	14(29.79)	21(44.68)	12(25.53)	35(74.47)
χ^2		-		4.924
P		-		0.027

表3 两组肝功能指标比较

组别	ALT(U/L)		TBIL(μmol/L)		ALB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	156.32±30.43	46.82±6.42	52.75±10.24	25.26±4.38	27.16±2.08	36.19±2.84
对照组(n=47)	154.29±33.82	58.65±8.16	50.96±9.83	38.49±5.67	26.85±2.04	30.28±2.63
t	0.292	7.419	0.830	12.015	0.700	10.069
P	0.771	0.000	0.409	0.000	0.486	0.000

表4 两组肝脏硬度值及病毒载量比较

组别	肝脏硬度值(kPa)		HBV DNA(log10copies/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	25.42±2.39	14.92±1.58	7.70±1.31	2.11±0.42
对照组(n=47)	24.93±2.26	19.24±1.69	7.69±1.30	2.55±0.69
t	0.982	12.242	0.036	3.515
P	0.329	0.000	0.972	0.001

3 讨 论

肝硬化最常见的并发症有腹水、上消化道出血、脑病以及黄疸等。失代偿肝脏疾病患者的平均生存期只有2年，并且在第2年的死亡风险增加了4倍^[12]。肝脏移植是目前最有效的治疗手段，能明显改善患者的生存率^[13]。但因肝脏来源、费用及技术上的不足，制约了其在临床上的广泛应用。此外，包括恩替卡韦在内的核苷类似物的长期应用可减少进行性肝损伤并预防HBV引起的肝

硬化以及肝细胞癌的发生与发展^[14]。但目前临床上使用的抗病毒药物不能完全消除机体内的HBV，需长期服用，且无法治愈^[15]。近年来，中医药在肝硬化防治中的作用逐渐显现。

结果显示，观察组总有效率显著高于对照组(P<0.05)。分析原因为：中医依据失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床表现，将其归属于“胁痛”、“癥积”等范畴。现代中医认为，HBV在肝内复制，会引起肝脏变性、坏死，形成微循环障碍，从而形成血瘀。

HBV的复制活动越强,湿热疫毒就越严重,从而导致瘀血阻络。湿热毒邪侵扰肝脏,会使肝失疏泄、肝血不畅,损伤机体气分,阻滞气机,导致肝郁脾虚,进而又侵袭血分,致使气滞血瘀,瘀血阻络。然而瘀久化热,最终耗阴损阳。且湿热、毒邪互结不化,不易祛除。阴虚、湿热同时存在,虚实混杂,长期如此则导致气病及血、血瘀阻络。肝硬化属于络病,治疗时应祛邪与扶正并重,化瘀通络与解毒利湿共用,以益气、解毒、通络为主要治则。因此,加用益气解毒通络方进行治疗,可显著提高临床疗效。熊永强等人^[16]的研究结果也表明益气解毒通络方是一种具有多组分、多靶点、多途径的中药复方,能够通过调控相关通路和靶点发挥对肝硬化的治疗效果。

结果还显示,治疗后,与对照组相比,观察组ALT、TBIL水平均明显降低($P<0.05$),ALB水平明显升高($P<0.05$)。原因可能为:湿热毒邪入体,损伤肝脾,脉络阻滞,气滞血瘀是肝硬化发生的重要因素。益气解毒通络方中的生黄芪能补中益气、利水消肿、祛湿;土茯苓、白花蛇舌草具有清热燥湿、凉血解毒、保肝利胆的功效;丹参、炙鳖甲可起到活血化瘀通络的作用;甘草可调和诸药。全方具有健脾益气、利湿解毒、活血通络的功效。在治疗上,能同时起到养肝、畅肝的作用。此外,恩替卡韦作为鸟嘌呤核苷类似物,其耐药屏障高,能阻断HBV蛋白酶合成,具有强效抑制HBV复制的作用。且恩替卡韦在减少HBV DNA聚集和抑制HBV活性方面也具有较好的作用,从而可明显缓解肝组织炎症反应,改善肝功能指标。李慧等人^[17]也证明对于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,联用益气养血、通络解毒汤与恩替卡韦,可显著改善病人的肝功能,有效缓解肝纤维化,减少病毒载量。

最后,治疗后,与对照组相比,观察组肝脏硬度值以及HBV DNA水平均明显降低($P<0.05$)。王柳青等人^[18]对于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,采用恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊进行治疗,也发现肝纤维化程度得到明显改善,病毒载量也大大降低。这是由于:中医认为,乙型肝炎肝纤维化的病因为正虚血瘀,临床治疗时宜以益气养阴、活血化瘀、养肝养血为主。益气解毒通络方具有扶正祛邪、清湿解毒、理气活血的功效,可在一定程度上保护肝脏细胞,减轻肝脏组织的病理损伤,提高机体的免疫功能,从而可促进细胞的修复和再生,起到抑制肝纤维化的作用。且恩替卡韦通过磷酸化转化为活性较高的三磷酸盐,发挥抑制病人体内HBV复制的作用,减少HBV对病人机体免疫功能的影响,从而缓解肝纤维化。

综上所述,益气解毒通络方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,具有较好的临床疗效,能有效改善患者的肝功能,明显降低肝纤维化程度及病毒载量,值得临床推广。

参考文献

- [1] Bahadır O, Gökçen Degirmenci Saltürk A, Arslan Bahadır M. Changes in the clinical characteristics of chronic hepatitis B patients at the initiation of treatment over a 15-year period[J]. Hepatol Forum, 2021, 3(1): 11-15.
- [2] Yoon JH, Jun CH, Kim JH, et al. Changing trends in liver cirrhosis etiology and severity in Korea: the increasing impact of alcohol[J]. Korean Med Sci, 2021, 36(21): e145.
- [3] Zhou J, Li X, Wang M, et al. Platelet-to-monocyte ratio as a novel promising agent for the prognosis of hepatitis B virus-associated decompensated cirrhosis[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2023, 2023: 6646156.
- [4] Chen CH, Chen CY, Wang JH, et al. Comparison of incidence of hepatocellular carcinoma between chronic hepatitis B patients with cirrhosis treated with entecavir or tenofovir in Taiwan - a retrospective study[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(11): 3882-3895.
- [5] 叶永安, 刘蕊洁, 杨先照, 等. 乙型肝炎肝硬化中医证型、证素分布特点文献研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 346-350.
- [6] 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(2022年版)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28.
- [7] 陈婉明, 周汇恩, 刘长珠, 等. 超声与MSCT对乙肝患者早期肝硬化的诊断价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(7): 106-108.
- [8] 马婧婧, 高洁, 张丽红. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗对HBV肝硬化失代偿期患者肝肾功能的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5): 423-425.
- [9] 唐海涛, 王炯, 晁廷霞, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者疗效和安全性[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(24): 3249-3254.
- [10] 赵丛林, 李树静, 张艳娟. 瞬时弹性成像技术联合血NLR、PDW对慢性HBV感染相关肝硬化预后的预测价值及与肝功能的关联性研究[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(4): 748-752.
- [11] 吴志军, 王伟. 通络消癥汤联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期(肝郁脾虚夹瘀证)的效果观察[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(29): 79-81.
- [12] Stoffers P, Guckenbiehl S, Welker MW, et al. Diagnostic and prognostic significance of cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation[J]. PLoS One, 2022, 17(2): e0263989.
- [13] Al Kaabi H, Al Alawi AM, Al Falahi Z, et al. Clinical characteristics, etiology, and prognostic scores in patients with acute decompensated liver cirrhosis[J]. Clin Med, 2023, 12(17): 5756.
- [14] Ergen P, Isik B, Arslan F, et al. Outcomes of cessation of antiviral therapy in chronic hepatitis B: a retrospective cohort study[J]. Medeni Med J, 2021, 36(3): 201-208.
- [15] Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: current status of therapy and future therapies[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(2): 215-238.
- [16] 熊永强, 李江伟, 李韧, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨益气解毒通络方治疗肝硬化的潜在机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(6): 926-934.
- [17] 李慧, 黄晶晶, 黄育华. 益气养血、通络解毒法联合抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者肝功能及生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(15): 1678-1681.
- [18] 王柳青, 李雅静, 薛素娟, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗HBV感染失代偿期肝硬化患者的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 985-989.

(收稿日期: 2023-11-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)