

# 五灵胶囊联合替诺福韦酯治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎疗效观察及对肝纤维化的影响

张文奕<sup>1</sup>, 郑琼娜<sup>2</sup>, 郑秋霞<sup>3</sup>

1. 乐清市人民医院西药房, 浙江 乐清 325804

2. 乐清市人民医院感染科, 浙江 乐清 325804

3. 乐清市人民医院中医内科, 浙江 乐清 325804

**[摘要]** 目的: 观察五灵胶囊联合替诺福韦酯治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎的临床疗效及其对肝纤维化的影响。方法: 将78例慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分为治疗组与对照各39例。对照组给予替诺福韦酯治疗; 治疗组在对照组的基础上加用五灵胶囊治疗。2组疗程均为6个月。比较2组临床疗效、肝纤维化指标[透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层黏蛋白(LN)]、乙肝病毒e抗原(HBeAg)转阴率、乙型肝炎病毒-脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量转阴率。结果: 治疗组总有效率为92.31%, 明显高于对照组71.79%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前, 2组血清HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2组HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组上述4项指标均低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组HBeAg、HBV-DNA转阴率分别为53.85%、76.92%, 对照组分别为28.21%、51.28%, 2组比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 五灵胶囊联合替诺福韦酯治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎疗效显著, 可提高HBeAg转阴率, 抑制HBV-DNA复制, 改善患者肝纤维化。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; 肝郁脾虚; 五灵胶囊; 替诺福韦酯; 肝纤维化

**[中图分类号]** R512.6\*2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 06-0042-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2023.06.009

## Observation on Curative Effect of Wuling Capsules Combined with Tenofovir for Chronic Hepatitis B with Liver Depression and Spleen Deficiency Syndrome and Its Effect on Liver Fibrosis

ZHANG Wenyi, ZHENG Qionghua, ZHENG Qiuxia

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Wuling Capsules combined with Tenofovir for chronic hepatitis B with liver depression and spleen deficiency syndrome and its effect on liver fibrosis. **Methods:** A total of 78 cases of patients with chronic hepatitis B complicated with liver fibrosis were randomly divided into the treatment group and the control group, with 39 cases in each group. The control group was treated with tenofovir, and the treatment group was additionally treated with Wuling Capsules based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 6 months. The clinical effects, the indexes of liver fibrosis including hyaluronic acid (HA), type Ⅲ procollagen (PC Ⅲ), type Ⅳ collagen (Ⅳ-C) and laminin (LN), the negative conversion rate of hepatitis B e antigen (HBeAg) and the negative conversion rate of hepatitis B virus (HBV)-DNA load were compared between the two groups. **Results:** The total

**[收稿日期]** 2021-12-27

**[修回日期]** 2022-12-18

**[作者简介]** 张文奕 (1985-), 女, 主管药师, E-mail: yueqing20021@163.com。

clinical effective rate was 92.31% in the treatment group, significantly higher than that of 71.79% in the control group, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of HA, PC Ⅲ, Ⅳ-C and LN in serum between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of HA, PC Ⅲ, Ⅳ-C and LN in the two groups were significantly decreased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the 4 indexes in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The negative conversion rates of HBeAg and HBV-DNA were 53.85% and 76.92% respectively in the treatment group, and were 28.21% and 51.28% respectively in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Wuling Capsules combined with Tenofovir for chronic hepatitis B with liver depression and spleen deficiency syndrome has a significant curative effect, and can increase the negative conversion rate of HBeAg, inhibit the replication of HBV-DNA, and improve liver fibrosis in patients.

**Keywords:** Chronic hepatitis B; Liver depression and spleen deficiency; Wuling Capsules; Tenofovir; Liver fibrosis

肝纤维化指慢性肝脏疾病发展的过程中,肝细胞被反复破坏后再生,胶原、糖蛋白、蛋白多糖等细胞外基质在肝脏中弥漫性过度沉积与异常分布所引起的疾病。病毒性肝炎尤其是慢性乙型肝炎,是引起肝纤维化的主要原因,而减轻或逆转肝纤维化可极大程度延缓肝硬化失代偿,避免肝细胞发生癌变<sup>[1]</sup>。现代医学采用抗病毒方案治疗肝纤维化的效果尚待提高,而中医学利用中药复方多环节、多靶点等药理特点,在抗肝纤维化方面存在一定的优势,且不良反应较少<sup>[2]</sup>。五灵胶囊具有疏肝、健脾、活血的功效,临床常用于肝郁脾虚挟瘀证慢性乙型肝炎患者<sup>[3]</sup>。笔者在替诺福韦酯的基础上应用五灵胶囊治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎患者,在抗肝纤维化方面取得较好效果。结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 慢性乙型肝炎诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[4]</sup>标准。乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝e抗原(HBeAg)均(+),乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)  $\geq 10^3$  拷贝/mL。肝纤维化诊断符合《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》<sup>[5]</sup>标准。血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PC Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层黏蛋白(LN)等指标中有2项以上存在异常。

**1.2 辨证标准** 肝郁脾虚、瘀血阻络证辨证符合《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》<sup>[6]</sup>中相

关标准。主症:胁肋胀痛,胁下痞块,腹胀,便溏;次症:纳呆,体倦乏力,面色晦暗或见赤缕红丝,口干不欲饮,脉沉细涩;舌脉:舌质紫暗或有瘀斑瘀点、苔白,脉沉弦。

**1.3 纳入标准** 符合上述诊断及辨证标准;年龄  $\geq 18$  岁;签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 肝硬化失代偿期或乙型肝炎重症;存在其他脏腑严重功能障碍;存在其他类型肝病;对本次治疗药物过敏。

**1.5 一般资料** 选择2020年1月—2020年11月乐清市人民医院接诊的慢性乙型肝炎肝纤维化患者78例,随机分为治疗组与对照组各39例。治疗组男12例,女27例;年龄43~56岁,平均(47.12 $\pm$ 5.72)岁;病程16~43个月,平均(29.63 $\pm$ 3.93)个月;平均丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平(164.47 $\pm$ 18.01)U/L。对照组男14例,女25例;年龄41~58岁,平均(47.03 $\pm$ 5.69)岁;病程14~44个月,平均(29.55 $\pm$ 3.90)个月;平均ALT水平(164.22 $\pm$ 17.97)U/L。2组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 予富马酸丙酚替诺福韦片(Pattheon Inc., 国药准字H20180060)口服,每次25mg,每天1次。

**2.2 治疗组** 在对照组的基础上给予五灵胶囊(清华

德人西安幸福制药有限公司, 国药准字 Z20090068) 口服, 每次 5 粒, 每天 3 次。

2 组疗程均为 6 个月。

### 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①肝纤维化指标。于早晨 7 时左右采集患者空腹时静脉血, 常规离心后冷藏血清, 采用化学发光分析仪测定 HA、PCⅢ、IV-C、LN 水平。②HBeAg 及 HBV-DNA 转阴率。采用酶联免疫吸附法测定 HBeAg 转阴情况; 聚合酶链反应(PCR)法测定 HBV-DNA 含量, HBV-DNA 复制数  $< 10^3$  拷贝数/mL 判为阴性。

**3.2 统计学方法** 采取 SPSS21.0 统计学软件分析所有数据。计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较用两独立样本  $t$  检验, 组内治疗前后比较用配对样本  $t$  检验; 计数资料以百分比(%)表示, 行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参考《肝纤维化诊断及疗效评估共识》<sup>[7]</sup>拟定。显效: 肝功能基本正常, 肝纤维化指标至少 2 项降低 $\geq 50\%$ 或者基本正常; 有效: 肝功能好转, 肝纤维化指标至少 2 项降低 $\geq 25\%$ 但  $< 50\%$ ; 无效: 肝功能无明显改善, 肝纤维化未见好转。

**4.2 2 组临床疗效比较** 见表 1。治疗组总有效率为 92.31%, 明显高于对照组 71.79%, 2 组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

| 表 1 2 组临床疗效比较 |    |           |           |           | 例(%)      |
|---------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 组别            | 例数 | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
| 治疗组           | 39 | 22(56.41) | 14(35.90) | 3(7.69)   | 36(92.31) |
| 对照组           | 39 | 13(33.33) | 15(38.46) | 11(28.21) | 28(71.79) |
| $\chi^2$ 值    |    |           |           |           | 5.571     |
| $P$ 值         |    |           |           |           | 0.018     |

**4.3 2 组治疗前后肝纤维化指标比较** 见表 2。治疗前, 2 组血清 HA、PCⅢ、IV-C、LN 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2 组 HA、PCⅢ、IV-C、LN 水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组上述 4 项指标均低于对照组( $P < 0.05$ )。

**4.4 2 组 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较** 见表 3。治疗组 HBeAg、HBV-DNA 转阴率分别为 53.85%、

76.92%, 对照组分别为 28.21%、51.28%, 2 组比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组治疗前后肝纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | HA(mg/L)                         | PCⅢ(ng/mL)                      | IV-C(ng/mL)                    | LN(mg/L)                         |
|-----|-----|----|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 39 | 251.47 $\pm$ 26.98               | 185.73 $\pm$ 19.74              | 97.09 $\pm$ 10.63              | 233.10 $\pm$ 25.03               |
|     | 治疗后 | 39 | 101.04 $\pm$ 11.91 <sup>①②</sup> | 96.93 $\pm$ 10.89 <sup>①②</sup> | 52.83 $\pm$ 6.11 <sup>①②</sup> | 104.98 $\pm$ 12.13 <sup>①②</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 39 | 251.62 $\pm$ 27.04               | 185.59 $\pm$ 19.68              | 97.14 $\pm$ 10.73              | 233.31 $\pm$ 25.12               |
|     | 治疗后 | 39 | 130.47 $\pm$ 14.92 <sup>①</sup>  | 121.41 $\pm$ 13.88 <sup>①</sup> | 74.81 $\pm$ 8.52 <sup>①</sup>  | 165.47 $\pm$ 18.01 <sup>①</sup>  |

注: ①与本组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组治疗后比较,  $P < 0.05$

表 3 2 组 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较 例(%)

| 组别         | 例数 | HBeAg 转阴  | HBV-DNA 转阴 |
|------------|----|-----------|------------|
| 治疗组        | 39 | 21(53.85) | 30(76.92)  |
| 对照组        | 39 | 11(28.21) | 20(51.28)  |
| $\chi^2$ 值 |    | 4.292     | 5.299      |
| $P$ 值      |    | 0.038     | 0.021      |

### 5 讨论

慢性乙型肝炎肝纤维化以细胞外基质过度沉积为主要病理表现, 其病因涉及自身免疫低下、代谢障碍、先天因素以及病毒感染等, 乙肝病毒对肝脏造成慢性损伤及肝脏组织损伤-修复应答反应是主要病理机制, 临床主要采取抗病毒药物进行治疗<sup>[8]</sup>。目前临床尚缺乏根除 HBV 的药物, 主要目标是抑制 HBV 活动以防止乙型肝炎向肝硬化、肝癌演变<sup>[9]</sup>。替诺福韦酯作为治疗慢性乙型肝炎一线药物, 可有效终止病毒 DNA 链合成, 抑制病毒复制, 且对耐药患者也同样具有抑制病毒复制的作用<sup>[10]</sup>。本组采取替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎作对照观察, 取得积极效果。

慢性乙型肝炎归属于中医学黄疸、积聚等范畴, 病位虽位于肝, 然与脾脏相关。肝郁脾虚、瘀血阻络为其病机之关键, 也是最常见中医证型<sup>[11]</sup>。HBV 侵犯机体, 使患者肝气郁结不畅, 长期郁怒伤肝, 肝失调达, 横乘脾土, 加之病情反复迁延, 更致脾气耗损<sup>[12]</sup>; 若脾气亏虚, 脾失健运, 则湿壅木郁, 进而累及肝胆, 导致肝失疏泄, 两者互为因果, 形成恶性循环<sup>[13]</sup>。肝主气机而藏血, 若湿热瘀毒久蕴体内, 损伤肝体, 气血运行失畅, 形成瘀血, 内阻肝络, 形成肝积之症。因此, 疏肝健脾, 佐以活血化瘀为该病主要治法。五灵胶囊主要由柴胡、

灵芝、丹参、五味子等组成,方中柴胡和解表里,疏肝升阳;灵芝益气健脾,保肝解毒;丹参活血化瘀、清心除烦;五味子能够收敛固涩、益气生津。诸药合用,共奏疏肝解郁、益气健脾、活血化瘀之功。胡咏武等<sup>[14]</sup>研究发现,五灵胶囊可通过抑制活化核因子  $\kappa$ B 蛋白信号通路蛋白,阻滞枯否细胞释放过量促炎因子,从而改善肝细胞损伤,此可能为五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的作用机制。

本研究表明,治疗后治疗组总有效率明显高于对照组,血清 HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN 水平明显低于对照组, HBeAg、HBV-DNA 转阴率明显高于对照组。提示在替诺福韦酯的基础上加用五灵胶囊治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎,能有效抑制 HBV 病毒复制,进一步改善肝纤维化,值得临床推广应用。

#### [参考文献]

- [1] 崔林阁,杨晓波,刘畅,等. 健肝化纤胶囊联合恩替卡韦治疗脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(12): 1553-1556.
- [2] 谢爱泽,毛德文,石清兰,等. 黄连温胆汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝胆湿热证的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1502-1507.
- [3] 陈琴华,熊琳,李鹏. HPLC测定五灵胶囊中迷迭香酸的含量[J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2182-2184.
- [4] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(6): 401-428.
- [5] 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(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 494-504.
- [6] 中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2520-2525.
- [7] 中华肝病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
- [8] 陈海平,何泽宝,应灵军,等. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(11): 122-124.
- [9] 白萧萧,东冰,高红艳,等. 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎最新研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(2): 227-231.
- [10] 郭晶晶,田芝奥,李亚南. 大黄廑虫丸联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果观察[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(12): 1109-1114.
- [11] 王伟芹,高占华,尹常健,等. 慢性乙型肝炎不同中医证型患者肝纤维化特点分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 135-137.
- [12] 柏文婕,石清兰,毛德文,等. 柴芍六君汤对慢性乙型肝炎肝郁脾虚证患者肝纤维化相关指标改善作用以及血清 Treg/Th17 比率变化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1111-1114, 1122.
- [13] 侯志君,赵超群,董亚男,等. 陈建杰运用膏方治疗慢性乙型肝炎经验[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(12): 23-25.
- [14] 胡咏武,王胜春,赵辉平,等. 五灵胶囊对脂多糖诱导枯否细胞内核转录因子- $\kappa$ B 表达的作用[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1421-1426.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)