

虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎临床疗效及对血清炎症因子的影响

周 威

背景资料

我国是乙型肝炎大国, 约有1.2亿乙型肝炎表面抗原阳性乙型肝炎患者, 而单纯西药抗病毒治疗难以达到最佳的临床疗效, 探索中西医结合的治疗方案更符合当前的国情。

周威, 大庆市第四医院消化科 黑龙江省大庆市 163712

周威, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由周威独立完成。

通讯作者: 周威, 主治医师, 163712, 黑龙江省大庆市让胡路区中央大街198号, 大庆市第四医院消化科。
zhouwei198513@163.com

收稿日期: 2017-04-30

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-18

Huju Yigan capsules combined with entecavir for treatment of patients with chronic hepatitis B: Clinical efficacy and influence on serum inflammatory factors

Wei Zhou

Wei Zhou, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, 198 Zhongyang Avenue, Ranghulu District, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China. zhouwei198513@163.com

Received: 2017-04-30

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-18

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of Huju Yigan

capsules combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B (CHB) and the influence on serum inflammatory factors.

METHODS

Seventy CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency were randomly divided into a control group (35 cases) and a treatment group (35 cases). The control group was treated with entecavir alone, and the treatment group was given Huju Yigan capsules plus entecavir. Both groups were treated for 48 wk and then followed for 24 wk. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, virological response, liver function and serum inflammatory factors were observed and compared in the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The TCM symptoms scores were lower after treatment than those before treatment in both groups, and the improvement was significantly better in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). End-treatment virological response and sustained virological response in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the e antigen negative rate and e antigen conversion rate were significantly better in the treatment group than the control group at 48 wk after treatment and during the follow-up for 24 wk ($P < 0.05$). The levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and total bilirubin were significantly reduced

同行评议者

李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科, 河北省肿瘤研究所

in both groups at 12, 24 and 48 wk ($P < 0.01$), and the treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 (IL-6) were significantly decreased ($P < 0.01$), and the level of IL-10 was significantly increased ($P < 0.01$) in both groups, and the treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Huju Yigan capsules combined with entecavir can reduce TCM symptoms, increase virological response and the negative conversion of e antigen, and improve liver function and the levels of inflammatory factors in CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency, showing a significant curative effect.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Huju Yigan capsules; Chronic hepatitis B; Virological response; Inflammatory factor

Zhou W. Huju Yigan capsules combined with entecavir for treatment of patients with chronic hepatitis B: Clinical efficacy and influence on serum inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1882-1888 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1882.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1882>

摘要

目的

观察虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的临床疗效及对血清炎症因子的影响。

方法

选取70例符合诊断及纳入标准的肝郁脾虚型CHB患者,随机分为对照组(35例)和治疗组(35例),其中对照组给予恩替卡韦片治疗,治疗组在对照组的基础上加服虎驹乙型肝炎胶囊。2组疗程均为48 wk,疗程结束后并随访24 wk。分别观察2组患者中医证候积分、病毒学应答、肝功能及血清炎症因子的水平。

结果

疗程结束后治疗组总有效率为91.4%,明显优于对照组($P < 0.05$);2组患者治疗后中医证候积分均低于治疗前,其中治疗组明显优于对照组($P < 0.01$);治疗组治疗结束时病毒学应答、持续病毒学应答明显优于对照组

($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组治疗48 wk后及随访24 wk时e抗原转阴率及e抗原转换率明显优于对照组($P < 0.05$);2组治疗后12、24、48 wk后丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素均明显降低($P < 0.01$),且治疗组明显优于对照组($P < 0.01$);治疗组治疗后肿瘤坏死因子- α 、白介素6(interleukin 6, IL-6)显著降低($P < 0.01$),IL-10显著升高($P < 0.01$),且治疗组均明显优于对照组($P < 0.01$)。

结论

虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦不仅能够显著改善肝郁脾虚型CHB患者临床症状,提高乙型肝炎患者病毒应答,增加e抗原的转换,还能显著改善患者肝功能水平,调节体内炎症因子水平,疗效显著。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 虎驹乙型肝炎胶囊; 慢性乙型肝炎; 病毒学应答; 炎症因子

核心提要: 虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦能够显著提高乙型肝炎患者病毒应答,增加e抗原的转换,其作用机制可能是通过TLRs信号通路调节体内促炎症因子及抗炎性因子水平实现的。

周威. 虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎临床疗效及对血清炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(20): 1882-1888 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1882.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1882>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)属于全球重要防控的传染性疾病之一,是指在感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)半年以上并引起慢性肝脏炎症性的疾病^[1]。据流行病学调查显示,全球大约有2.4亿的慢性HBV的感染者,而且每年大约有65万人死于HBV导致的肝功能衰竭、肝硬化及肝细胞癌^[2,3]。我国是乙型肝炎大国,据调查显示,我国约有1.2亿乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性乙型肝炎患者^[4]。此外,我国CHB以乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性为常见肝炎类型,且发病率有不断升高的趋势,因此有效的防治HBeAg阳性CHB具有重要的意义^[5]。目前,西药治疗本病多采用干扰素

■ 研究前沿

核苷酸类药物的主要作用机制是抑制HBV DNA聚合酶的活性从而达到抑制病毒的复制,并不能清除复制过程中的转录模板共价闭合环状DNA,致使停药后病毒易反跳,而且存在一定的耐药性。

■ 相关报道

研究发现,当机体处于低免疫状态时,不仅可以加重HBV对肝细胞的损伤,还能显著降低核苷酸类药物的抗病毒疗效。

表 1 2组患者一般资料比较 ($n = 35$, mean \pm SD)

分组	性别(男/女)	年龄(年)	病程(年)	HBV DNA(log copy/mL)	中医症候积分
对照组	16/19	38.78 \pm 8.31	7.03 \pm 3.17	7.02 \pm 1.02	5.39 \pm 1.11
治疗组	15/20	39.24 \pm 9.02	7.26 \pm 3.41	7.13 \pm 1.13	5.57 \pm 0.94

HBV: 乙型肝炎病毒。

及核苷酸类抗病毒药物,虽然其疗效确切,但依然存在诸多问题,一方面用药疗程较长,而且价格贵,停药后出现“反跳现象”,另一方面西药禁忌证较多,不良反应大,容易出现病毒株的耐药及变异^[6]。因此,采用中西医结合的手段治疗慢性乙型肝炎存在一定的优势。为此,我们通过运用虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦治疗CHB疗效显著,现将有关情况汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-09大庆市第四院消化科门诊及住院处收治的HBsAg阳性的CHB患者70例,按照就诊顺序采用随机数字表法,随机分为对照组($n = 35$ 例)和治疗组($n = 35$ 例)。2组患者性别、年龄、病程、病情等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。药物:恩替卡韦分散片(润众,江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字H20100019,0.5 mg \times 7片);虎驹乙型肝炎胶囊(江苏仁寿药业有限公司,国药准字Z19980105,0.2 g \times 45粒)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准及纳入标准:西医诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》^[7]中CHB诊断标准:(1)HBsAg阳性、HBeAg阳性;(2)HBV DNA $> 10^2$ 拷贝/mL;(3)丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)反复或者持续升高,或有肝组织学的病变。中医诊断标准参照中华中医药学会肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》^[8]中肝郁脾虚证的标准,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。纳入标准:(1)符合CHB西医及中医诊断标准;(2)HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/mL;(3)ALT ≥ 2 倍的正常上限值;(4)年龄25-55岁;(5)签署知情同意书及临床伦理研究同意书。排除标准:(1)合并自身免疫性肝病、药物性肝炎、酒精及非酒精性脂肪性肝病;(2)伴有肝纤维化、肝硬化

及恶性肿瘤者;(3)近3 mo内接受过干扰素或核苷类抗病毒药物治疗;(4)伴有呼吸、循环、泌尿、内分泌、神经系统严重疾病;(5)妊娠、准备妊娠及哺乳期妇女。脱落标准:(1)患者依从性差,自行加药或停药;(2)患者未按照方案规定用药;(3)病例资料不全,影响疗效及安全性者。剔除标准:(1)存在严重的并发症,不宜继续参加试验者;(2)患者不愿意继续参与;(3)随访失访。

1.2.2 治疗方法:对照组给予恩替卡韦分散片口服,0.5 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上给予虎驹乙型肝炎胶囊口服,5粒/次,3次/d。2组患者疗程均为48 wk,疗程结束后并随访24 wk。

1.2.3 疗效观察:(1)中医症候疗效的比较:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]:痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $> 95\%$ 。显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $> 70\%$ 。有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $> 30\%$ 。无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。(2)中医症候积分比较:分别记录2组患者治疗前后主症(胁肋胀痛、腹胀便溏)和次症(抑郁烦闷、身倦乏力、舌淡有齿痕)的变化。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]标准,根据主症的无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,根据次症的无、有分别计0、1分;(3)病毒应答比较:观察2组患者不同时期病毒学应答情况,a早期病毒学应答(early virological response, EVR):治疗12 wk时,HBV DNA转阴或HBV DNA降低2 log copies/mL以上;b治疗结束时病毒学应答(end-treatment virological response, ETVR):治疗48 wk结束时,HBV DNA转阴;c持续病毒学应答(sustained virological response, SVR):治疗结束后随访至6 mo时,HBV DNA持续阴性;(4)e抗原转阴率及e抗原转换率比较:分别比较2组患者治疗12、48 wk及随访时后e抗原转阴率及e抗原转换率;(5)肝功能比较:分别比较2组患者治疗前、

表 2 2组患者中医症候疗效的比较 ($n = 35$)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	5	13	6	11	68.6
治疗组	11	16	5	3	91.4 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 2组患者e抗原转阴率及转换率比较 ($n = 35, n(\%)$)

分组	e抗原	治疗12 wk	治疗48 wk	随访24 wk
对照组	e抗原转阴率	4(11.4)	12(34.3)	11(31.4)
	e抗原转换率	1(2.9)	5(14.3)	4(11.4)
治疗组	e抗原转阴率	9(25.7)	21(60.0) ^a	21(60.0) ^a
	e抗原转换率	4(11.4)	14(40.0) ^a	13(37.1) ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

治疗12、24及48 wk血清肝功能[ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平]; (6)炎性因子比较: 分别于治疗前、后收集2组患者清晨空腹静脉血, 室温环境凝固30 min后以2500转/分离心10 min, 上清液于-20℃保存. 采用酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-10的浓度, 检测步骤严格按照试剂盒说明书.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 2组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者中医症候疗效的比较 疗程结束后治疗组总有效率优于对照组, 组间比较, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.714, P = 0.034$, 表2).

2.2 2组患者中医症候积分的比较 治疗组与对照组患者治疗后中医症候积分低于治疗前(2.13 ± 0.68 vs 5.57 ± 0.94 ; 4.12 ± 0.89 vs 5.39 ± 1.11), 其中治疗组明显优于对照组(5.57 ± 0.94 vs 5.39 ± 1.11), 组间比较, 差异具有显著统计学意义($t = 5.197, P = 0.000$).

2.3 2组病毒应答比较 治疗组与对照组治疗后EVR比较(20 vs 15), 差异无统计学意义($\chi^2 =$

1.429, $P = 0.232$), 2组ETVR比较, 治疗组明显优于对照组(29 vs 21), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.480, P = 0.034$), 2组SVR比较, 治疗组显著优于对照组(30 vs 16), 差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 12.428, P = 0.000$).

2.4 2组e抗原转阴率及e抗原转换率比较 2组治疗12 wk e抗原转阴率、转换率比较, 差异均无统计学意义($\chi^2 = 2.362, P = 0.124$; $\chi^2 = 1.938, P = 0.164$); 2组治疗48 wk e抗原转阴率、转换率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.644, P = 0.031$; $\chi^2 = 4.786, P = 0.029$), 2组随访24 wk e抗原转阴率、转换率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.757, P = 0.016$; $\chi^2 = 6.293, P = 0.012$, 表3).

2.5 2组肝功能比较 2组患者治疗前ALT、AST、TBIL组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 2组治疗后ALT、AST、TBIL均明显降低, 治疗12、24、48 wk后与本组治疗前比较, 差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$); 2组治疗12、24、48 wk后ALT、AST、TBIL组间比较, 治疗组均明显优于对照组, 差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$, 表4).

2.6 2组炎性因子比较 2组治疗前TNF- α 、IL-6、IL-10组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 2组治疗后TNF- α 、IL-6较本组治疗前降低, 差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$), 2组治疗后IL-10较本组治疗前升高, 差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$); 2组治疗后组间比较, 治疗组均明显优于对照组, 差异均具有显

■ 创新亮点

本研究通过中西医结合治疗的方法, 观察中药在抗炎、抗病毒、免疫调节方法的作用, 进而增强患者的病毒应答及保肝疗效.

应用要点

本研究的结果将为临床治疗肝郁脾虚证型的慢性病毒性肝炎的治疗提供一定的指导,并阐述其部分作用机制,为中医药治疗慢性乙型肝炎提供理论依据。

表 4 2组患者肝功能比较 (n = 35, mean ± SD)

分组	时期	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)
对照组	治疗前	203.17 ± 31.43	183.16 ± 26.17	70.31 ± 12.15
	治疗12 wk	160.23 ± 24.16 ^d	140.13 ± 21.06 ^d	56.41 ± 8.39 ^d
	治疗24 wk	100.14 ± 20.31 ^d	83.17 ± 17.29 ^d	49.15 ± 6.27 ^d
	治疗48 wk	50.13 ± 9.16 ^d	45.16 ± 8.56 ^d	41.89 ± 4.14 ^d
治疗组	治疗前	206.16 ± 30.18	191.23 ± 25.19	71.33 ± 11.18
	治疗12 wk	89.16 ± 15.29 ^{bd}	75.16 ± 13.57 ^{bd}	45.33 ± 7.86 ^{bd}
	治疗24 wk	61.24 ± 10.14 ^{bd}	55.71 ± 9.05 ^{bd}	41.02 ± 5.18 ^{bd}
	治疗48 wk	38.27 ± 7.16 ^{bd}	35.22 ± 6.14 ^{bd}	35.21 ± 3.85 ^{bd}

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs 治疗前. ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素。

表 5 2组炎症因子比较 (n = 35, mean ± SD, pg/mL)

分组	时期	TNF-α	IL-6	IL-10
对照组	治疗前	93.33 ± 11.17	139.15 ± 32.52	9.15 ± 2.52
	治疗48 wk	70.42 ± 9.33 ^b	114.63 ± 27.74 ^b	15.63 ± 3.74 ^b
治疗组	治疗前	96.23 ± 10.31	143.53 ± 39.67	9.33 ± 2.67
	治疗48 wk	58.27 ± 6.52 ^{bd}	91.89 ± 24.34 ^{bd}	21.89 ± 4.34 ^{bd}

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs 治疗前. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素6; IL-10: 白介素10。

著统计学意义(P<0.01, 表5)。

3 讨论

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是目前发现的一类进化保守的I型跨膜蛋白,能够通过识别微生物上的结构基序-病原微生物相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),参与机体的天然免疫和获得性免疫应答,广泛存在于树突状细胞、中性粒细胞及巨噬细胞中^[10]。TLRs可以识别不同的配体,通过TIR结构域衔接蛋白和髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)途径触发下游的信号级联反应,从而激活炎症因子的转录,促进I型干扰素及各种炎症因子的分泌,参与机体的炎症反应^[11]。众所周知,适应性免疫及天然免疫在急、慢性HBV感染及致病中起着重要的作用,当机体感染HBV后可直接或者间接影响类浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)信号转导通路减弱机体的免疫应答,造成病毒持续感染,而TLRs可以与HBV的多种成分相互作用,上调干扰素的能力进而阻断HBV的复制^[12,13]。

促炎性因子(TNF-α、IL-6)和抗炎性因子(IL-10)是TLRs信号通过下游重要的炎症因子,共同参与CHB的炎症反应。研究^[14]发现,促炎性因子TNF-α、IL-6共同参与肝细胞的免疫反应,且和疾病的进展及肝细胞的损伤程度密切相关。TNF-α由单核巨噬细胞产生,是机体炎症反应过程中重要的炎症介质。CHB患者在内毒素及HBV的不断刺激下,能够促进巨噬细胞释放TNF-α,从而加重CHB患者的肝损伤,而升高的TNF-α又会不断损伤肝脏组织,导致肝脏对内毒素的清除能力下降^[15]。IL-6由T淋巴细胞和单核巨噬细胞共同合成,是病毒感染后中药的促炎性因子,其一方面能够调节急性期反应蛋白的合成,另一方面,还能够促进淋巴细胞的活化和加重炎症反应对肝细胞的损伤^[16]。IL-10主要由肝细胞、巨噬细胞和形状细胞所产生,其一方面可以减少炎症反应引起的肝损伤,对机体起到保护作用,另一方面还能通过抑制Th1细胞的增殖影响机体的免疫应答反应,从而发挥抑制炎症的作用^[17]。本研究发现,虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦具有显著的保肝降酶、调节促炎性因子和抗炎性因子的水平,

明显优于单用恩替卡韦治疗组。

恩替卡韦为核苷酸类抗病毒药物,其通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐,对HBV多聚酶具有显著的抑制作用,不仅能够显著改善患者的肝功能、防止肝细胞坏死,还能够显著降低血清炎症因子水平^[18]。然而该药的主要作用机制是抑制HBV DNA聚合酶的活性从而达到抑制病毒的复制,并不能清除复制过程中的转录模板共价闭合环状DNA,致使HBV持续存在于肝细胞内,停药后病毒易反跳,且存在一定的耐药性^[19]。而当机体处于低免疫状态时,不仅可以加重HBV对肝细胞的损伤,还能显著降低核苷酸类药物的抗病毒疗效^[20]。因此,单一治疗难以达到最佳的临床疗效,探索中西医结合的治疗方案更符合当前的国情。本研究结果显示,联合用药组能够显著增加HBV患者的病毒应答水平,增加e抗原转阴率、转换率,明显优于单用恩替卡韦治疗组。

肝郁脾虚证是我国CHB以最常见证型之一,中医认为此病为“湿热毒邪侵袭肝脏”,且肝气郁结,木不疏土,肝郁脾虚,湿浊内生,邪毒深入血分,长期留恋不易去除致使病情缠绵难愈。肝病缠绵日久,肝失于疏泄,脾失于运化,发为肝郁脾虚之证。肖倩等^[21,22]通过研究发现,无论是HBeAg阴性还是HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者,CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺比值较正常对照组明显下降,提示肝郁脾虚型HBV患者免疫功能下降。而中西医结合治疗,不仅可以显著发挥中医辨证的优势,还能从免疫调节、抗炎角度,寻找治疗乙型肝炎治疗的新途径。虎驹乙型肝炎胶囊是柴胡、茵陈、板蓝根、虎杖、蚂蚁、丹参、三七、五味子、黄芪、枸杞子等药物提取而成的中药复方制剂,具有清热利湿、疏肝健脾、活血化瘀的功效。现代研究发现,柴胡、蚂蚁、黄芪、枸杞子能提高免疫功能,促进巨噬细胞和调节网状内皮系统的功能,从而诱导干扰素的生成。茵陈、板蓝根、虎杖具有抗炎、抗病毒的作用,从而起到保护肝细胞膜,防止肝细胞坏死,促进肝细胞微循环和肝细胞再生的能力^[23-25]。而丹参素能够诱导HBV逆转录酶的 α -螺旋含量的增加,使HBV逆转录酶的结构变得紧密而不利酶形成活性中心,致使HBV逆转录酶的活力下降^[26]。本研究发现,虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦能够显著减轻肝郁脾虚型HBV患者中医症

状、体征,明显优于恩替卡韦组。

总之,虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦不仅能够显著提高肝郁脾虚证HBV患者的临床症状,还能够增加患者的病毒应答、e抗原的转换、改善患者肝功能水平,其作用机制可能是通过TLRs信号通路调节体内促炎症因子及抗炎性因子水平实现的,临床疗效显著。

4 参考文献

- 1 严丽波,唐红.慢性乙型肝炎诊治进展和展望.实用医院临床杂志 2016; 13: 5-9
- 2 Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-2219 [PMID: 22273662 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]
- 3 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L,

■名词解释

Toll样受体 (TLRs): 目前发现的一类进化保守的I型跨膜蛋白,参与机体的天然免疫和获得性免疫应答,广泛存在于树突状细胞、中性粒细胞及巨噬细胞中。

■ 同行评价

本文将中成药和西药联合应用治疗慢性乙型肝炎,并将血清炎性因子纳入检测指标,具有一定的研究价值和临床意义。

- Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
- 4 张雅丽, 袁星星, 杨磊, 王炳予, 郭蕾. 芪参二莲汤联合恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎病毒应答及免疫影响的临床观察. *上海中医药杂志* 2015; 49: 35-38
- 5 毛亚平, 商倩楠, 赵芳, 李会纳, 慧芳. 替比夫定对乙型肝炎E抗原阳性慢性乙肝孕妇血清辅助性T细胞和乙肝病毒基因载量的影响. *中华医院感染学杂志* 2017; 27: 1845-1848
- 6 兰菊. 中西医结合治疗慢性乙肝临床研究进展. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 794-796
- 7 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). *胃肠病学* 2016; 21: 321-340
- 8 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). *中医杂志* 1992; 40: 39-40
- 9 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163
- 10 陈显兵, 邓明会, 袁德培, 袁成福. 乙型肝炎患者外周血树突状细胞Toll样受体4表达. *中国公共卫生* 2008; 24: 1189-1190
- 11 马茜, 秦波. Toll样受体在病毒性肝炎发病机制中的作用研究进展. *中国病原生物学杂志* 2012; 7: 626-628
- 12 Xu Y, Hu Y, Shi B, Zhang X, Wang J, Zhang Z, Shen F, Zhang Q, Sun S, Yuan Z. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN-alpha production in plasmacytoid dendritic cells. *Mol Immunol* 2009; 46: 2640-2646 [PMID: 19501403 DOI: 10.1016/j.molimm.2009.04.031]
- 13 Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, Shi CC, Janssen HL. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function. *PLoS One* 2011; 6: e15324 [PMID: 21246041 DOI: 10.1371/journal.pone.0015324]
- 14 Robert S, Gicquel T, Bodin A, Lagente V, Boichot E. Characterization of the MMP/TIMP Imbalance and Collagen Production Induced by IL-1 β or TNF- α Release from Human Hepatic Stellate Cells. *PLoS One* 2016; 11: e0153118 [PMID: 27046197 DOI: 10.1371/journal.pone.0153118]
- 15 程莉. 拉米夫定联合还原型谷胱甘肽治疗重型乙肝血清MMP-13、TNF- α 、TGF- β 1变化及疗效. *海南医学院学报* 2015; 21: 319-322
- 16 Nandeesh H, Rajappa M, Kadiravan T, Srilatha K, Harichandrakumar KT, Thyagarajan D. Carbohydrate Deficient Transferrin and Interleukin-6 as Predictors of Fibrosis in Alcohol Cirrhosis. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31: 117-120 [PMID: 26855498 DOI: 10.1007/s12291-015-0534-9]
- 17 肖时湘, 韩涛, 李岩, 阚志超. 乙肝患者血清TNF- α 、IL-6、IL-10的水平及临床意义. *中国实验诊断学* 2014; 18: 1283-1285
- 18 严瑾. 恩替卡韦治疗乙型肝炎后肝硬化患者对血清炎性因子的影响. *现代消化及介入诊疗* 2017; 22: 24-26
- 19 Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-592 [PMID: 19616338 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022]
- 20 冉云, 胡世平, 陈文林, 张云城. 替比夫定联合恩替卡韦片对肝郁脾虚型慢性乙肝患者外周血T淋巴细胞亚群的影响. *数理医药学杂志* 2016; 29: 1192-1194
- 21 肖倩. 肝郁脾虚型慢性乙肝患者外周血T细胞亚群的变化. *辽宁中医杂志* 2009; 36: 2115-2116
- 22 谢群. 虎驹乙肝胶囊联合阿德福韦酯调节HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者免疫功能的临床研究. *标记免疫分析与临床* 2015; 22: 186-189
- 23 章林平, 孙倩, 王威, 李阳, 张婷, 崔戈, 顾福萍. 茵陈有效成分的药理作用及其临床应用的研究进展. *抗感染药学* 2014; 11: 28-31
- 24 叶军, 明安萍. 板蓝根颗粒药物血清对HepG2.2.15细胞分泌HBsAg、HBeAg的影响. *湖北中医药大学学报* 2012; 14: 10-12
- 25 薛岚. 中药虎杖的药理研究进展. *中国中药杂志* 2000; 25: 651-653
- 26 段树鹏, 朱利红, 李鹏, 宋新文, 王宏伟, 申保生. 丹参素靶向乙肝病毒逆转录酶抗乙肝及抗原表达影响机制研究. *中国中药杂志* 2016; 41: 1297-1301

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

