

中医辨证分型联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

凌琪华¹, 陈建杰¹, 郭静¹, 陈逸云¹, 叶青艳¹, 陈晓蓉², 张玮³, 聂红明¹, 张盛杰⁴, 卓蕴慧¹, 商斌仪¹

(1.上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2.上海公共卫生临床中心, 上海 201508; 3.上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 4.上海市浦东新区传染病医院, 上海 200120)

摘要: **目的** 观察中医辨证分型论治联合恩替卡韦(ETV)治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 采取前瞻性、随机、多中心临床研究方法, 按3:1:1随机分组(A组为辨证论治联合ETV组; B组为固定处方联合ETV组; C组为单用ETV组), 共236例完成48周的疗程。分别检测治疗前、治疗12周、治疗24周、治疗36周、治疗48周的HBV-M、HBV DNA, 观察患者的中医证候、健康调查简表(SF-36)。**结果** A组治疗48周HBV DNA低于检测下限的比率为94.29%(132/140), 显著高于C组78%(39/50) ($P < 0.05$)。A组治疗48周HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml的应答率为99.29%(139/140), 均显著高于B组93.48%(43/46)及C组90.00%(45/50), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗48周, A组HBeAg低于检测下限的比率为37.50%(24/64), 均高于B组26.67%(8/30)及C组15.00%(3/20) ($P < 0.05$), 差异有显著统计学意义。治疗48周, A组HBeAg血清学转换率为31.25%(20/64), 与B组26.67%(8/30)及C组15.00%(3/20)比较, 差异显著无统计学意义($P > 0.05$)。治疗48周, A组中医证候积分(5.46 ± 3.52)均低于B组(7.33 ± 3.80)及C组(8.46 ± 2.92), 差异均有显著统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗48周, A组总体生理健康均优于B组及C组, 差异均有显著统计学意义(P 均 < 0.05)。3组患者病毒学应答率、中医证候疗效、总体生理健康比较, 均呈A组 $>$ B组 $>$ C组的趋势。**结论** 辨证论治联合ETV治疗能显著提高HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率、改善中医证候、提高生活质量。辨证论治联合ETV治疗有理想的近期疗效, 远期疗效需延长随访时间以进一步研究。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 恩替卡韦

Clinical efficacy of traditional Chinese medicine combined with entecavir in chronic hepatitis B patients

LING Qi-hua¹, CHEN Jian-jie¹, GUO Jing¹, CHEN Yi-yun¹, YE Qing-yan¹, CHEN Xiao-rong², ZHANG Wei³, NIE Hong-ming¹, ZHANG Sheng-jie⁴, ZHUO Yun-hui¹, SHANG Bin-yi¹ (1. Shuguang

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2013.01.005

基金项目: 上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12006109); 上海市中医药事业发展三年行动计划: 陈建杰上海市名老中医学术经验研究室(ZYSNXD-CC-MZY003); 国家中医药管理局中医药重点学科建设项目——中医传染病学类学科

通讯作者: 陈建杰 Email: jianjie_chen@hotmail.com

Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China; 3. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 4. Infectious Diseases Hospital of Shanghai Pudong District, Shanghai 200120, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B. **Methods** According to randomized, multicenter clinical study and statistical methods, patients were divided into 3 groups (TCM differentiation treatment and entecavir of group A; TCM fixed treatment and entecavir of group B; entecavir monotherapy of group C) randomly. And HBV-M, HBV DNA, SF-36 were detected respectively. **Results** The negative rate of HBV DNA in group A (94.29%, 132/140) was higher than that of group C (78.00%, 39/50) ($P < 0.05$) at 48th week. The response rate of HBV DNA level declined $\geq 2 \log_{10}$ copies/ml from baseline of group A (99.29%, 139/140) were higher than that of group B (93.48%, 43/46) and group C (90.00%, 45/50) (both $P < 0.05$) at 48th week. The HBeAg negative rate of group A (37.50%, 24/64) were higher than group B (26.67%, 8/30) and group C (15.00%, 3/20) (both $P < 0.05$) at 48th week. The HBeAg serological conversion rate of group A (31.25%, 20/64) were higher than that of group B (26.67%, 8/30) and group C (15.00%, 3/20) (both $P < 0.05$) at 48th week. TCM symptoms curative effect of group A (5.46 ± 3.52) were lower than that of group B (7.33 ± 3.80) and group C (8.46 ± 2.92) (both $P < 0.05$) at 48th week. The quality of life score (SF-36) of group A were better than that of group B and group C (both $P < 0.05$) at 48th week. The trend of virological response rate, TCM symptoms curative effect and quality of life score of three groups were group A > group B > group C. **Conclusions** TCM syndrome differentiation treatment and entecavir can significantly improve the negative rate of HBV DNA, HBeAg seroconversion rate, TCM symptoms and quality of life. TCM syndrome differentiation treatment and entecavir have a ideal short-term efficacy, while its long-term effects need further study to explore.

Key words: Hepatitis B, chronic; Entecavir

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是一种进展性传染病。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染及其并发症可引起全球严重健康问题^[1]。据估计, 全球每年有近500万患者死于HBV相关疾病^[2,3]。根据2006年全国HBV感染者血清流行病学调查结果显示, HBsAg的流行率为7.18%, 其中CHB患者为3000多万, 乙型肝炎已成为我国危害最大的社会公共卫生问题之一^[4]。

目前CHB治疗主要为抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗, 其中抗病毒治疗是关

键。抗病毒治疗的难点在于其涉及到病毒、遗传、免疫等诸多因素, 因而临床抗病毒疗效远非理想, 尤其是其远期疗效。中医通过辨证分型论治, 达到扶正祛邪、调整阴阳的作用。本研究将中医辨证分型论治和恩替卡韦 (entecavir, ETV) 联合应用, 以期进一步提高CHB的临床抗病毒疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年7月至2010年6月上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属龙华医院、上海复旦大学附属公共卫生临床中心、上海

市浦东新区传染病医院肝病门诊和住院诊断为CHB的患者,共纳入病例236例,其中男性176例,女性60例,年龄18~65岁,平均年龄(40.72 ± 11.68)岁。按照3:1:1随机分组方法,分为A组(辨证论治联合ETV组,145例)、B组(固定处方联合ETV组,46例)、C组(单用ETV组,50例)。

1.2 诊断标准 参照中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会2005年12月联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]。

1.2.1 中医辨证分型标准 根据“慢性乙型肝炎中医辨证规范和疗效评价体系”第一阶段的研究结果,进行辨证分型^[6]。

1型:湿热中阻证。

主症:①口苦或口腻;②脘闷腹胀;③胁肋胀痛。

次症:①身目发黄和(或)小便发黄;②泛恶;③纳呆;④肢体困重;⑤舌质红,苔黄腻;⑥脉弦滑或弦数。

2型:肝肾不足证。

主症:①胁肋隐痛;②腰酸膝软;③五心烦热或午后潮热。

次症:①头晕目涩;②耳鸣;③盗汗;④口干少津;⑤舌红,苔少或无;⑥脉弦细或细数。

3型:肝郁脾虚证。

主症:①胁肋胀痛;②纳呆③便溏。

次症:①情怀抑郁,善太息;②身倦乏力;③脘闷;④腹胀;⑤舌淡/舌胖边有齿痕,苔白;⑥脉弦或缓弱。

4型:脾肾阳虚证。

主症:①畏寒肢冷;②夜尿清长;③腰膝酸软。

次症:①面色不华 ②食少便溏甚或五更泄泻;③肢体浮肿;④神疲肢倦;⑤性欲减退或经闭;⑥脉沉或沉细。

5型:气滞血瘀证。

主症:①面色晦暗;②胁肋刺痛或胀痛;③肝脾肿大。

次症:①肌肤甲错;②情志抑郁或烦躁;③舌

下络脉曲张;⑤女子痛经,经水色暗有块或经迟;⑤舌暗红;⑥脉涩。

辨证要点:具备主症2项及次症2项[次症3项中必须有一项是包括舌和(或)脉象特征]。

1.2.2 抗病毒治疗的一般适应证 参照中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会2005年12月联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]。

1.3 入选标准 ①符合西医抗病毒治疗适应证的CHB患者;②年龄18~65岁的男性或女性。

1.4 观察指标 ①中医证候学:中医症状、体征;②西医疗效标准参照中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会2005年12月联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[6],包括病毒学指标:HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV DNA;③生存质量量表:中医证候积分量表、健康调查简表(SF-36)。3组患者疗程均为48周,观察并记录治疗前及治疗12周、24周、36周、48周的上述指标。

1.5 疗效评价

1.5.1 中医疗效评价标准 显效:症状、体征明显改善,量表症状积分 $\geq 70\%$ 。有效:症状、体征好转, $50\% \leq$ 量表症状积分 $< 70\%$ 。无效:症状、体征无明显改善,甚至加重,量表症状积分 $< 50\%$ 。采用尼莫地平法进行中医疗效评价。计算公式=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.5.2 西医疗效评价标准 参照中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会2005年12月联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]。

1.6 治疗 辨证论治联合ETV组参照中医辨证论治方案给予中医辨证论治联合ETV治疗,固定处方联合ETV组给予固定处方联合ETV治疗,单用ETV组仅给予ETV治疗。

1.6.1 中医辨证论治治疗方案

(1)证型:湿热中阻。治则:清热化湿。方药:茵陈五苓散加减(茵陈、栀子、制大黄、白术、茯苓、车前草)。

(2)证型:肝肾不足。治则:滋肾柔肝。方药:一贯煎加减(生地、北沙参、麦冬、当归、枸杞

子、白芍)

(3)证型:肝郁脾虚。治则:疏肝健脾。方药:逍遥散加減(柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、炙甘草)。

(4)证型:脾肾阳虚。治则:温补脾肾。方药:右归丸加減(当归、山萸肉、淮山药、杜仲、菟丝子、熟附子)。

(5)证型:气滞血瘀。治则:理气化瘀。方药:血府逐瘀汤加減(桃仁、红花、当归、生地、川芎、柴胡)。

(6)随症加減 理气:制香附、八月札。活血:丹参、赤芍。健脾:炙黄芪、炒白术。柔肝:杞子、五味子。利胆:茵陈、金钱草。清热:六月雪、田基黄。祛湿:苍术、砂仁^{后下}。益肾:巴戟天、菟丝子。安神:夜交藤、炒枣仁。

1.6.2 固定处方治疗方案 灵芝、板蓝根、谷芽、麦芽,随症加減2味中药(按上述随症加減方案)。

1.7 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计处理。检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 三组病例一般资料(性别、年龄、乙型肝炎家族史)经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。A组患者中医辨证分型分布情况见表2。

2.2 病毒学应答

2.2.1 3组患者治疗后HBV DNA低于检测下限的比率 治疗48周,A组HBV DNA低于检测下限的比率(94.29%, 132/140)优于C组(78.00%, 39/50),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.2.2 3组患者治疗后HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml应答率 治疗48周,A组HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml的应答率为99.29%(139/140),优于C组(90.00%, 39/50),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.2.3 A组中不同中医证型患者HBV DNA低于检测下限的比率 对于A组中不同的证型而言,同一时间点不同证型者间HBV DNA低于检测下限的比率比

较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),提示不同中医证型者间的病毒学应答疗效差异无统计学意义,见表2。

2.3 HBeAg血清学应答

2.3.1 3组HBeAg阳性患者治疗后HBeAg低于检测下限的比率及HBeAg血清学转换率 3组HBeAg阳性患者治疗48周HBeAg低于检测下限的比率和HBeAg血清学转换率,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表3。

2.3.2 A组中不同中医证型HBeAg阳性患者HBeAg低于检测下限的比率 对于A组中不同证型HBeAg阳性患者而言,不同证型同一时间点HBeAg低于检测下限、HBeAg血清学转换应答率比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。提示不同中医证型间的HBeAg低于检测下限、HBeAg血清学转换应答率的疗效差异均无统计学意义,见表4、5。

2.4 治疗前后中医证候积分 治疗36、48周,A组中医证候积分均低于B组或C组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗24周、48周时,A组中医证候的显效率及有效率显著高于B组或C组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表3、6。

2.5 治疗前后SF-36评分比较

2.5.1 3组患者治疗后总体生理健康比较 随着治疗时间的延长,治疗12、24、36、48周,A组患者总体生理健康水平均优于C组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。A组患者治疗48周总体生理健康水平均优于B组和C组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表6。

2.5.2 3组患者治疗后总体心理健康比较 随着治疗时间的延长,A组患者治疗12周总体心理健康水平均显著性优于C组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A组患者治疗48周总体心理健康水平均显著优于B组和C组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表6。

3 讨论

ETV是鸟嘌呤核苷类似物,其对HBV复制有很强的抑制作用,有较强的抗病毒活性^[7,8]。本研究发现,随着ETV联合中药疗程的延长,3组患者HBV

表 1 3组患者一般资料

	性别(例,男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(年, $\bar{x} \pm s$)	乙型肝炎家族史(例,有/无)
A组(n = 140)	102/38	40.70 \pm 12.17	8.65 \pm 6.40	64/81
B组(n = 46)	37/9	39.13 \pm 10.82	8.24 \pm 7.96	19/30
C组(n = 50)	37/13	40.28 \pm 11.78	8.64 \pm 6.77	26/24

注: 3组患者病例一般资料(性别、年龄、病程、乙型肝炎家族史)比较, P 均 > 0.05

表 2 A组患者不同中医证型患者治疗后HBV DNA低于检测下限的比率[例(%)]

		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组(n = 140)	湿热中阻(n = 57)	43(75.44)	53(92.98)	53(92.98)	55(96.49)
	肝郁脾虚(n = 36)	25(69.44)	29(80.56)	33(91.67)	33(91.67)
	肝肾不足(n = 24)	15(62.50)	19(79.17)	21(87.50)	23(95.83)
	气滞血瘀(n = 16)	13(81.25)	14(87.50)	13(81.25)	14(87.50)
	脾肾阳虚(n = 7)	3(43.86)	5(71.43)	6(85.71)	7(100.00)

注: 不同证型组治疗12、24、36、48周组间分别比较及组间两两比较, P 均 > 0.05

表 3 3组患者治疗后病毒学应答及中医证候疗效[例(%)]

		HBV DNA低于检测下限的比率			
		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周 ^c
A组(n = 140)		99(70.71)	120(85.71) ^a	126(90.00)	132(94.29) ^a
B组(n = 46)		30(65.22)	35(76.09)	39(84.78)	40(86.96)
C组(n = 50)		31(62.00)	36(72.00)	40(80.00)	39(78.00)
		HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml应答率			
		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组(n = 140)		114(81.43)	136(97.14) ^b	137(97.86) ^b	139(99.29) ^{bc}
B组(n = 46)		32(69.57)	42(91.30)	43(93.48)	43(93.48)
C组(n = 50)		34(68.00)	40(80.00)	45(90.00)	45(90.00)
		HBeAg低于检测下限的比率			
		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组(n = 64)		4(6.25)	9(14.06)	15(23.44)	24(37.50)
B组(n = 30)		1(3.33)	3(10.00)	5(17.24)	8(26.67)
C组(n = 20)		0(0.00)	2(10.00)	2(10.00)	3(15.00)
		HBeAg血清学转换率			
		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组(n = 64)		2(3.13)	7(10.94)	9(14.06)	20(31.25)
B组(n = 30)		0(0.00)	2(6.67)	5(17.24)	8(26.67)
C组(n = 20)		0(0.00)	2(10.00)	2(10.00)	3(15.00)
		中医证候疗效			
		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组(n = 140)	显效	1/140(0.71) ^d	7/140(5.00) ^{df}	13/140(9.39) ^d	31/140(22.41) ^{df}
	有效	13/140(9.29) ^e	38/140(27.14) ^{eg}	56/140(40.00) ^e	60/140(42.86) ^{eg}
B组(n = 46)	显效	0/46(0.00)	2/46(4.35)	4/46(8.70) ^d	6/46(13.04)
	有效	3/46(6.52)	5/46(10.87)	11/46(23.91) ^e	12/46(26.09)
C组(n = 50)	显效	0/50(0.00)	1/50(2.00)	1/50(2.00)	3/50(6.00)
	有效	0/50(0.00)	4/50(8.00)	5/50(10.00)	6/50(12.00)

注: HBV DNA低于检测下限的比率: 3组患者治疗48周组间比较, $P < 0.05$; 与C组比较, ^a $P < 0.05$ 。HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml应答率: 3组患者治疗24、48周组间分别比较, P 均 < 0.05 ; ^b与C组比较, $P < 0.05$; ^c与B组比较, $P < 0.05$ 。HBeAg低于检测下限的比率: 3组患者治疗12、24、36、48周组间分别比较及组间两两比较, P 均 > 0.05 。HBeAg血清学转换率: 3组患者治疗12、24、36、48周组间分别比较及组间两两比较, P 均 > 0.05 。中医证候疗效: 3组患者治疗36、48周组间显效、有效分别比较, P 均 < 0.05 ; ^d与C组显效比较, $P < 0.05$; ^e与C组有效比较, $P < 0.05$; ^f与B组显效比较, $P < 0.05$; ^g与B组有效比较, $P < 0.05$

表 4 A组不同中医证型患者的HBeAg低于检测下限的比率比较[例（%）]

		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组HBeAg阳性 (n = 64)	湿热中阻 (n = 29)	2 (6.90)	3 (10.34)	5 (17.24)	10 (34.48)
	肝郁脾虚 (n = 18)	1 (5.56)	2 (11.11)	5 (27.78)	7 (38.89)
	肝肾不足 (n = 10)	0 (0.00)	2 (20.00)	3 (30.00)	4 (40.00)
	气滞血瘀 (n = 5)	1 (20.00)	2 (40.00)	2 (40.00)	3 (60.00)
	脾肾阳虚 (n = 2)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

注：不同证型组治疗12、24、36、48周组间分别比较及组间两两比较， P 均 > 0.05

表 5 A组不同中医证型患者的HBeAg血清学转换率比较[例（%）]

		治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组HBeAg阳性 (n = 64)	湿热中阻 (n = 29)	2 (6.90)	3 (10.34)	2 (6.90)	9 (31.03)
	肝郁脾虚 (n = 18)	0 (0.00)	1 (5.56)	3 (16.67)	5 (27.78)
	肝肾不足 (n = 10)	0 (0.00)	12 (20.00)	3 (30.00)	4 (40.00)
	气滞血瘀 (n = 5)	0 (0.00)	1 (20.00)	1 (20.00)	2 (40.00)
	脾肾阳虚 (n = 2)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

注：不同证型组治疗12、24、36、48周组间分别比较及组间两两比较， P 均 > 0.05

表 6 3组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

		中医证候积分				
		治疗前	治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组 (n = 140)		12.08 \pm 4.18	9.89 \pm 3.95	8.49 \pm 4.17	6.74 \pm 3.09 ^a	5.46 \pm 2.52 ^a
B组 (n = 46)		11.11 \pm 4.32	10.20 \pm 3.71	8.78 \pm 3.16	8.35 \pm 4.14	7.33 \pm 3.80
C组 (n = 50)		11.20 \pm 2.72	9.02 \pm 2.49	8.64 \pm 2.61	8.64 \pm 2.97	8.46 \pm 2.92
		总体生理健康评分				
		治疗前	治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组 (n = 140)		54.19 \pm 4.97	56.85 \pm 5.47 ^b	57.71 \pm 6.43 ^b	58.41 \pm 5.94 ^b	62.59 \pm 4.31 ^{bc}
B组 (n = 46)		54.32 \pm 6.18	56.45 \pm 6.26	56.81 \pm 6.45	56.81 \pm 6.73	57.88 \pm 5.85
C组 (n = 50)		53.95 \pm 2.37	55.56 \pm 2.31	55.54 \pm 2.44	55.43 \pm 2.12	56.77 \pm 2.46
		总体心理健康评分				
		治疗前	治疗12周	治疗24周	治疗36周	治疗48周
A组 (n = 140)		55.20 \pm 16.39	60.49 \pm 18.20 ^d	62.20 \pm 18.44 ^d	60.74 \pm 17.66 ^d	66.41 \pm 21.24 ^{de}
B组 (n = 46)		55.83 \pm 17.09	60.52 \pm 19.09 ^d	61.83 \pm 17.80 ^d	60.61 \pm 17.51	59.13 \pm 20.34
C组 (n = 50)		52.16 \pm 11.43	50.96 \pm 15.05	52.96 \pm 14.29	53.52 \pm 14.34	57.52 \pm 15.79

注：中医证候积分：3组患者治疗36、48周组间分别比较， P 均 < 0.05 ；^a与B、C组分别比较， P 均 < 0.05 。总体生理健康评分：3组患者治疗12、24、36、48周组间分别比较， P 均 < 0.05 ；^b与C组比较， $P < 0.05$ ；^c与B组比较， $P < 0.05$ 。总体心理健康评分：3组患者治疗12、24、36、48周组间分别比较， P 均 < 0.05 ；^d与C组比较， $P < 0.05$ ；^e与B组比较， $P < 0.05$

DNA低于检测下限的比率、HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml应答率均呈升高趋势，与相关研究一致^[9,10]，且呈A组 $>$ B组 $>$ C组的趋势。治疗24、48周，A组HBV DNA低于检测下限的比率均显著优于C组（ $P < 0.05$ ）。治疗48周，A组HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml应答率均优于B组和C组，提示血清HBV DNA的抑制具有一定的疗效；而采

用中医辨证论治联合ETV治疗，可以显著提高ETV对于HBV DNA较基线下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml应答率；应用该疗法治疗48周，能够提高HBV DNA低于检测下限的比率。

血清学应答是病毒复制能力降低的标志，需要机体的免疫应答积极参与。随着疗程的延长，HBeAg低于检测下限的比率呈现A组 $>$ B组 $>$ C

组的趋势,但3组间HBeAg低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率差异均无统计学意义,故仅可提示中医辨证论治联合ETV对血清HBeAg低于检测下限的比率及HBeAg血清学转换率具有一定的疗效,此结果与相关研究一致^[11,12],故推测辨证论治中药治疗可能通过调控机体免疫状态、诱导机体免疫应答等多方面影响而达到上述效果。

中医证候积分依据患者症状、体征分为无、轻、中、重4级,分值越低表明患者的临床症状越轻。对于不同治疗时期及治疗方案的中医证候积分而言,治疗24周时的中医证候积分呈A组<B组<C组的趋势;对于中医证候疗效的显效率和有效率而言,治疗12周时的中医证候疗效呈A组>B组>C组的趋势;提示中药联合ETV治疗可有效降低患者的中医证候,尤其是辨证论治联合ETV治疗能有效降低患者的中医证候积分,提高中医证候的疗效,在治疗48周呈现辨证论治联合ETV优于固定处方联合ETV、辨证论治联合ETV优于ETV的显著性差异。故对于使用ETV治疗的CHB患者应长期联合中药治疗,尤其是中医辨证论治,以期降低或减轻临床不适症状,以发挥中药在改善症状方面的优势^[13]。

相关研究表明,CHB中医证型分布与患者生存质量、心理障碍具有相关性^[14]。随着治疗时间的延长,总体生理健康评分与总体心理健康状况评分均呈现增高趋势,提示无论采取何种治疗,随着治疗时间的延长,均可提高总体生理健康及总体心理健康状况,但不同治疗方法对其评分有一定的影响。对于患者不同治疗时期的总体生理健康评分或总体心理健康评分而言,均呈现A组>B组>C组的趋势,且治疗早期(治疗12周)及其后的疗程均呈现A组患者总体生理健康评分优于C组($P < 0.05$);治疗48周,A组总体生理健康评分均优于B组及C组($P < 0.05$),故对于使用ETV治疗的CHB患者应长期联合中药治疗,尤其是中医辨证论治,以期显著提高生理及心理健康,提高生活质量。

综上所述,本研究遵循“循证医学”的理念,采取前瞻性、随机、多中心的临床研究,研究得出辨证论治联合ETV治疗能够提高HBV DNA低于检测下限的比率及HBeAg血清学转换率、改善中医证候、提高生理健康及心理健康。

参考文献

- [1] 斯崇文. 慢性乙型肝炎的治疗目标、终点和策略[J]. 胃肠病学,2006,11:193-194.
- [2] Ong S, Lim S, Li SC, et al. How big is the financial burden of hepatitis B to society a cost-of-illness study of hepatitis B infection in singapore[J]. J Viral Hepat,2009,16:53-63.
- [3] Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenterol,2003,9:641-644.
- [4] 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[J]. 肝脏,2010,16:2-16.
- [5] 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[J]. 中华传染病杂志,2005,6:421-431.
- [6] 凌琪华, 陈建杰, 徐文杰, 等. 慢性乙型肝炎患者中医证型特点及分布规律的初探[J]. 中医杂志(增刊),2011,6:82-83.
- [7] Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B[J]. Hepatology,2006,44:1656-1665.
- [8] Zoulim F. Entecavir: a new treatment option for chronic hepatitis B[J]. J Clin Virol,2006,36:8.
- [9] 衣展华, 丁镔, 陈俊飞. 恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎96周的疗效评估[J]. 肝脏,2011,10:426-427.
- [10] 毛日成, 张继明, 尹有宽, 等. 恩替卡韦耐药乙型肝炎病毒株的出现和消失[J]. 肝脏,2007,12:171-174.
- [11] 侯春阳, 李方治. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的临床分析[J]. 实用药物与临床,2008,11:9-11.
- [12] 胡九东, 邢练军, 张玮, 等. HBeAg阴性慢性乙型肝炎[J]. 中西医结合肝病杂志,2012,22:56-58.
- [13] 杨广栋, 吕文良, 陈兰羽, 等. 中医对慢性乙型肝炎的认识与治疗[J]. 中华中医药学刊,2012,30:602-604.
- [14] 王振东, 崔翔, 华鹏, 等. 慢性乙型肝炎患者中医证型与生存质量及心理障碍相关性分析[J]. 中华中医药学刊,2012,30:1599-1601.

收稿日期: 2012-12-26