

# 中药燕滨扶正胶囊降低CHB患者HBsAg、HBeAg滴度及脾肿大的临床分析

卡世全<sup>1</sup>, 张滨<sup>2</sup>, 周丹<sup>1</sup> (1.兰州市第一人民医院 消化肝病科, 兰州 730050; 2.兰州燕滨生物科技有限责任公司, 兰州 730020)

**摘要:** 目的 观察中药燕滨扶正胶囊通过调节人体免疫机能对乙型肝炎病毒学指标的疗效。探讨中药治疗乙型肝炎HBsAg、HBeAg滴度的临床疗效。方法 将CHB患者随机分为燕滨扶正胶囊组(治疗组, 23例)和ADV组(对照组, 21例)。治疗组单用燕滨扶正胶囊, 1.5 g/次, 3次/d, 不用任何保肝及抗肝纤维化药物; 对照组服用ADV, 10 mg/次, 1次/d, 并根据病情需要加服复方牛胎肝等护肝药物。两组疗程均为48周。结果 两组治疗前后HBsAg、HBeAg比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 单纯运用中药“燕滨扶正胶囊”可使HBsAg、HBeAg、HBV DNA载量下降, 改善脾肿大。

**关键词:** 肝炎, 乙型; 脾大; 肝炎表面抗原, 乙型; 肝炎e抗原, 乙型

## Clinical analysis on Chinese medicine Yanbinfuzheng capsule reducing CHB patients with HBsAg, HBeAg titers and splenomegaly

KA Shi-quan<sup>1</sup>, ZHANG Bin<sup>2</sup>, ZHOU Dan<sup>1</sup> (1.Department of Gastroenterology and Hepatology, The First People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730050, China; 2.Lanzhou Yanbin Biotechnology Limited Liability Company, Lanzhou 730020, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of Yanbinfuzheng capsule against HBV virological indicators by boosting the immune system of patients. Explore the clinical efficacy of traditional Chinese medicine treatment on reducing the HBsAg, HBeAg virus titer and the splenomegaly of hepatitis B disease. **Methods** Total of the patients were randomly assigned to a treatment group ( $n = 23$ ) that received Yanbinfuzheng capsule, or to a protocol group ( $n = 21$ ). The control group alone had Yanbinfuzheng capsule, 5 capsules once time, 3 times once day; the protocol group received 10 mg adefovir dipivoxil once day, in addition, the treatment group received liver function improvement medicine such as Fufangniutaigan according to their situation; however, the treatment group had no such medicine during the clinical trial. Patients in both groups were treated for 48 weeks. **Results** Groups were similar with respect to demographics, admission criteria, operation type, and other variables. The treatment group had significantly lower HBsAg ( $P < 0.05$ ) and HBeAg ( $P < 0.01$ ) after the treatment. **Conclusions** The results showed that solely use of medicine Yanbinfuzheng capsule enables HBsAg, HBeAg HBV DNA splenomegaly load reduction.

**Key words:** Hepatitis B; Selenomegaly; Hepatitis B surface antigen; Hepatitis B e antigen

目前, 治疗CHB的抗病毒药物均为西药, 但均不是CHB的终结药物, 西药抗病毒对HBV DNA和HBeAg有效, 对HBsAg无效, 所以对CHB的治疗具有长期性、反复性。人类对付病毒的方法有两种, 一是

依靠抗病毒药物, 二是依靠人体自身的免疫系统。本研究的技术路线采用第二种, 利用人体的免疫系统, 通过宿主中介, 达到抗乙型肝炎病毒的目的, 目前公认CHB是免疫缺损性疾病, 重建人体免疫系统对治疗CHB具有重大意义。中药在我国已有几千年的文明历史, 中药治疗CHB的研究在我国多地展

开,本研究采用中药调节人体免疫机能,从病根入手,抓住人体免疫缺陷这个关键。我国有3000万CHB患者,其研究意义重大。本研究选择兰州市第一人民医院消化肝病科收治CHB、肝硬化患者,应用燕滨扶正胶囊疗效显著,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院2011年11月至2012年5月消化肝病科收治并确诊为CHB及肝硬化患者80例,其中男性58例,女性22例,年龄23~68岁,平均年龄39.3岁,病程5~25年。80例CHB和肝硬化患者根据临床症状及实验室检查结果按照病情轻重分为轻度27例、中度18例、重度11例及肝硬化患者24例。因24例肝硬化患者观察项目不同,12例患者脱落,本文不做叙述,故实际入组患者为燕滨扶正胶囊组(治疗组)23例、ADV组(对照组)21例。两组间性别、年龄、病程、病情、临床症状、实验室检测指标差异比较, $P > 0.05$ ,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 疾病诊断标准依据《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》标准<sup>[1]</sup>和《肝硬化中西医结合诊疗共识》<sup>[2]</sup>。

**1.3 方法** 治疗组单用燕滨扶正胶囊,1.5 g/次,每日3次;对照组服用阿德福韦酯,10 mg/次,每日1次,并根据病情加服复方牛胎肝、甘利欣等护肝药物。两组疗程均为48周。

**1.4 观察指标** 观察患者HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV DNA载量、肝功能、血常规、超声等指标。两组患者均为12周检查1次,从病毒学观察两组的治疗前后的变化情况。

**1.5 判定标准** 因国家中医药管理局2002版《中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则》未对HBsAg下降做出评价规则,故自拟判定标准:①显效:HBsAg低于检测下限或HBeAg低于检测下限;HBsAg或HBeAg下降40%以上;②有效:HBsAg或HBeAg下降20%以上;③无效:未达到上述标准。总有效率=(显效+有效)×100%/总例数。

**1.6 统计学处理** 应用《临床医师统计学助手》v4.0版进行数据的统计学处理。正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗组患者治疗前后HBsAg和HBeAg比较** 治疗组治疗前后比较,HBsAg( $P < 0.001$ )、HBeAg( $P < 0.01$ )差异均有显著统计学意义。治疗组患者治疗后HBsAg、HBeAg均呈下降趋势,其下降幅度与ALT升高幅度成正比,其HBV DNA下降速度滞后于HBsAg、HBeAg的下降速度,见表1。

表1 治疗组患者治疗前后HBsAg及HBeAg比较( $\bar{x} \pm s$ )

	HBsAg (IU/ml, n = 23)	HBeAg (PEI U/ml, n = 16)
治疗前	8764 ± 5367	650 ± 605
治疗后	6877 ± 4180	428 ± 535
$t$	4.1053	3.1064
$P$	< 0.001	< 0.01

注:治疗组23例患者中,16例为HBeAg阳性

**2.2 两组HBeAg阳性患者治疗后HBsAg和HBeAg阳性比较** 治疗组治疗后HBeAg阳性患者为16例,对照组为17例,上述患者HBsAg、HBeAg阳性比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),见表2。

表2 两组HBeAg阳性患者治疗后HBsAg、HBeAg阳性比较(IU/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

	HBsAg阳性 (IU/ml)	HBeAg阳性 (PEI U/ml)
治疗组 (n = 16)	6877 ± 4180	306 ± 450
对照组 (n = 17)	10497 ± 6503	658 ± 382
$t$	2.2158	3.0310
$P$	< 0.05	< 0.01

**2.3 两组患者治疗后临床疗效比较** 治疗组治疗后HBsAg低于检测下限者2例,HBeAg低于检测下限者7例。对照组无HBsAg低于检测下限者,HBeAg低于检测下限者3例,见表3。

**2.4 两组患者治疗前后脾肿大情况比较** 经超声确诊脾肿大患者,治疗组为14例,对照组为12例。治疗组治疗前后脾肿大改善较明显,差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ );对照组治疗前后脾肿大改善不明显,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表4。

**2.5 治疗组患者治疗前免疫耐受水平与ALT升高的关系** 治疗组患者服用燕滨扶正胶囊前,ALT接近正常值上限或高于正常值上限且 $\leq 2$ 倍正常值上限者,服用燕滨扶正胶囊12~24周后,ALT上升至

表 3 两组患者治疗后临床疗效比较

	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	显效率 (%)	总有效率 (%)
治疗组 (n = 23)	15	8	0	65	100 <sup>a</sup>
对照组 (n = 21)	9	4	8	42	61

注: <sup>a</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后脾肿大情况比较 (mm,  $\bar{x} \pm s$ )

	治疗前	治疗后	$t$	$P$
治疗组 (n = 14)	46.2 ± 5.22	41.12 ± 3.26	4.17	< 0.01
对照组 (n = 12)	46.7 ± 4.88	46.18 ± 4.81	1.0	> 0.05

100 U/L以上。

治疗组患者服用燕滨扶正胶囊前,  $ALT \geq 2$ 倍正常值上限者, 服用燕滨扶正胶囊12~24周后, ALT会继续上升至更高。

治疗组患者服用燕滨扶正胶囊前,  $ALT \leq 2/3$ 倍正常值上限者, 服用燕滨扶正胶囊12~24周后, ALT无明显变化, 仅有1例患者在服用燕滨扶正胶囊40周时, ALT出现明显升高, ALT由25 U/L升高至100 U/L以上, 同时HBsAg明显下降。

**2.6 HBV DNA复制水平与ALT升高的关系** ALT升高幅度与HBV DNA复制水平成正比, 在服用燕滨扶正胶囊后ALT出现升高的患者中, HBV DNA低复制者ALT升高幅度在100~300 U/L之间, HBV DNA中、高复制者的ALT升高幅度在400~1000 U/L之间。

### 3 讨论

CHB治疗的总体目标在于最大限度地长期抑制或清除HBV, 阻止病程进展, 减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化, 从而改善乙型肝炎患者的生活质量和延长存活时间<sup>[3,4]</sup>。目前HBV低于检测下限的治疗仅针对HBeAg和HBV DNA而言, 各种抗病毒药物只能抑制HBV复制, 缓解肝脏的炎症活动, 未将HBsAg作为治疗目标, 对于整合的HBV无作用<sup>[5]</sup>。若无机体的免疫功能主动配合, 各类抗病毒药物对HBsAg基本无效。HBsAg低于检测下限是金指标, 目前大量的研究工作证实, HBeAg出现血清转换以后, 停药后复发几率大大降低, 若出现HBsAg转换, 即达到最理想的治疗效果。如Peg-IFN的治疗亦仅有10%的人能够到达HBsAg血清学转换的水平<sup>[6]</sup>。HBsAg水平与终末期肝病风险的关系, 有研究<sup>[7]</sup>发现, HBsAg下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL时, 5、10、15年发生

HCC的概率为2%、3.8%、8.3%; 而HBsAg下降 $< 2 \log_{10}$ IU/L时, 无患者发生HCC<sup>[7]</sup>。

CHB患者经过抗病毒治疗, 其HBsAg下降速度和幅度是不同的, HBsAg水平下降速度快、幅度大表示其治疗效果好, 同时还可据此预测患者的持久应答以及长期随访时HBsAg的清除率<sup>[8]</sup>。

上海市肝病研究中心成立十周年肝病前沿高峰论坛上吴孟超院士指出“肝病是由于免疫缺陷导致的疾病, 要想彻底治愈肝病, 必须重建免疫力”<sup>[9]</sup>。

“多糖”具有多种药理活性, 从临床观察数据看, 燕滨扶正胶囊具有多种治疗功效, 抗病毒、抗感染、抗氧化、抗纤维化<sup>[10]</sup>。这与燕滨扶正胶囊的主要药理成份多糖有关。多糖类药物主要作用于免疫系统, 血液循环系统, 消化系统。对免疫系统的作用主要体现在刺激巨噬细胞的吞噬活性、自然杀伤细胞毒活性、抗病毒活性、抗感染活性。多糖还具有复杂的多方面的生物活性与功能, 多糖的糖链能控制细胞的分裂与分化, 调节细胞的生长与衰老。特别是多糖作为广谱免疫调节剂在免疫疾病治疗上的应用。多糖是一种非特异性免疫调节剂, 不仅能治疗机体免疫系统受到严重损伤的癌症和艾滋病, 还能治疗多种免疫缺损疾病和某些细菌、病毒引起的疾病。大量实验证明, 多糖类药物主要作用于免疫系统、血液系统和消化系统等。多糖主要应用于机体免疫功能损伤的疾病, 如肿瘤、艾滋病、衰老、慢性肝炎等<sup>[10]</sup>。从燕滨扶正胶囊的实验报告中可以看到, 燕滨扶正胶囊可以升高小鼠抗体生成脾细胞数, 提高小鼠巨噬细胞的吞噬能力<sup>[11]</sup>。服用燕滨扶正胶囊的大剂量组小鼠的脾重量和胸腺重量



显著高于对照组,其可提高胸腺T细胞、脾脏B细胞的功能,而脾脏是人体最大的免疫器官,其重量增加对于淋巴细胞的成长壮大是非常有益的,人体免疫系统对HBV的清除主要依赖于巨嗜细胞、自然杀伤细胞、淋巴细胞,只有这些免疫细胞能对HBV ccc DNA的清除起到作用,而目前依赖的核苷类药物对HBV ccc DNA的作用甚微,是造成乙型肝炎患者需要长期服用抗病毒药物的原因。在ALT正常化方面,中药的有效性优于干扰素或拉米夫定;在以HBeAg和HBV DNA消失为证据的抗病毒活性方面中药与干扰素或拉米夫定对CHB患者的有效性相似<sup>[12]</sup>。

经48周临床观察,各种检查数据证明,燕滨扶正胶囊具有刺激巨噬细胞、自然杀伤细胞、淋巴细胞活性的功能,有抗氧化、抗感染、抗病毒、改善血液循环等活性,可有效的清除引起肝细胞氧化受损的过氧化物,减轻肝细胞的损伤,归纳起来:燕滨扶正胶囊对HBsAg、HBeAg、HBV DNA有降低作用,对脾肿大、门静脉、白细胞减少、血小板减少有恢复作用,亦可降低肝纤维化。对HBsAg能清除何种程度,还需要继续观察才能最后确定。结果提示该治疗方法优于单用西药。机制是西药护肝和抗病毒治疗可减轻肝脏炎症、坏死、纤维化并延缓疾病的进展<sup>[13]</sup>。抑制HBsAg和HBeAg的分泌,刺激机体产生高浓度干扰素以及提升白细胞<sup>[14]</sup>,同时以中药清热解毒,益气养阴,活血化瘀,可明显清除免疫复合物,改善肠源性内毒素血症,抗感染、促肝细胞再生、改善患者临床症状<sup>[15]</sup>,中医药辩证治疗CHB疗效优于单用西药者,此法是临床上一种较好选择<sup>[16]</sup>,提示中药能显著提高抗病毒疗效及HBeAg血清学转换率。临床用药安全,是一种较好的抗病毒方案,远期疗效及停药后是否有长期抑制病毒作用尚待进一步观察<sup>[17]</sup>,大量的进口抗病毒药物已在中国上市,但由于廉价和广泛可用性,许多CHB患者仍从中医寻求帮助。中医药的潜在药理作用包括抗感染、免疫调节、抗纤维化、抗氧化和抗病毒等。因而中国的执业医师仍然在为CHB患者研制作为替代药物的中草药制剂<sup>[18]</sup>。

该项目于2013年2月28日通过甘肃省科技厅组

织的科技成果鉴定,评审委员会意见:该项目回顾性的总结了燕滨扶正扶正胶囊治疗乙型肝炎,肝硬化的疗效,并与阿德福韦酯治疗组作对照,研究结果显示,单纯运用燕滨扶正胶囊可使HBsAg、HBeAg、HBV DNA载量下降,与对照组相似;在肝功能的改善方面,治疗组亦有较好的疗效;治疗组对缓解肝硬化患者的临床症状、改善肝脏纤维化指标以及肝脏脾脏影像学指标方面均优于对照组( $P < 0.01$ ),说明燕滨扶正胶囊在治疗CHB、乙型肝炎肝硬化方面的疗效是肯定的,值得进一步研究。

鉴定委员会一致认为,本课题紧密结合临床,突出中医特色,设计合理,数据翔实,结论可信,研究成果达到国内同类研究的领先水平,同意通过科技成果鉴定。

本研究显示中药可以降低HBsAg、HBeAg水平,降低HBV DNA病毒载量,可以降低免疫耐受,可以改善肝炎患者的肝功能、生物化学指标,缩小脾肿大。

#### 参考文献

- [1] 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(2010年版)[J].中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.肝硬化中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19:277-279.
- [3] Osborn MK, Lod AS. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B[J]. J Antimicrob chemother,2006,57:1030-1034.
- [4] 徐道振.病毒性肝炎临床实践[M].北京:人民卫生出版社.2006:351-355.
- [5] 刘士敬,朱倩.乙型肝炎患者健康箴言:明明白白治乙型肝炎[M].人民军医出版社.2004:187.
- [6] 张鸿飞.世界肝炎日权威专家谈乙型肝炎防治误区[J].中华肝病医学论坛,2011,1:43-45.
- [7] HBsAg临床应用的研究新进展[N].中国医学论坛报,2013,5:23:D6.
- [8] 窦晓光.HBsAg的定量检测和临床应用[N].中国医学论坛报,2013,4:25:D3.
- [9] 吴孟超.上海市肝病研究中心成立十周年肝病前沿高峰论坛上院士的讲话.2012,11.
- [10] 陈惠黎.糖复合物结构和功能[M].上海:上海医学出版社.1997:324.
- [11] 燕滨扶正胶囊.中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所健食品功能检验中心报告[R].1998.8.
- [12] 张岭漪.中药在慢性肝病治疗中的应用[N].中国医学论坛报:消化肝病专刊,2013,5:2:D3.
- [13] 王融冰.重型肝炎的中西医结合治疗[J].中西医结合肝病杂志,

- 2006,16:1-3.
- [14] 曹兴国, 蔡莉静. 苦参素对慢性乙型肝炎病毒复制的抑制作用[J]. 中国生化药物杂志, 2007, 28: 58-59.
- [15] 张秋云, 李秀云, 王融冰. 慢性病毒性乙型肝炎重型肝炎中医症候分布及组合规律研究[J]. 北京中医药杂志, 2008, 27: 87-90.
- [16] 程刚, 江应安, 武渝忠. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎重型肝炎20例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23: 109-110.
- [17] 杨炯, 曾风好. 替比夫定联合苦参素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎43例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23: 114-115.
- [18] 张岭漪. 中药在慢性肝病治疗中的应用[N]. 中国医学论坛报: 消化肝病专刊, 2013, 5.2: D3.

收稿日期: 2013-06-11

## · 消息 ·

## 关于医学论文中的作者署名和志谢

我国著作权法公布以来, 已得到社会各界的广泛重视, 作为医学科技期刊必须严格执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

## 一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义: ①标明论文的责任人, 文责自负; ②医学论文是医学科技成果的总结和记录, 是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶, 也是作者对医学事业作出的贡献, 并以此获得社会的尊重和承认的客观指标, 是应得的荣誉, 也是论文版权归作者的一个声明; ③作者署名便于编辑、读者与作者联系, 沟通信息, 互相探讨, 共同提高。作者姓名在文题下按序排列, 排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再作更改。作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

2. 作者应具备下列条件: ①参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者; ②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; ③能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入“志谢”部分。对文章中的各主要结论, 均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通讯作者。通讯作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通讯作者。第一作者与通讯作者不是同一人时, 在论文首页脚注通讯作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者, 应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署各单位, 于文末列整理者姓名, 并于论文首页脚注通讯作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通讯作者。通常, 通讯作者只列1位, 由投稿者决定。

## 二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: ①确实得到某些单位或个人的帮助, 甚至用了他人的方法、思路、资料, 但为了抢先发表, 而不公开志谢和说明; ②出于某种考虑, 将应被志谢人放在作者的位置上, 混淆了作者和被志谢者的权利和义务; ③以名人、知名专家包装自己的论文, 抬高论文的身份, 将未曾参与工作的, 也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。

被志谢者包括: ①对研究提供资助的单位和个人、合作单位; ②协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人; ③协助诊断和提出重要建议的人; ④给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者; ⑤作出贡献又不能成为作者的人, 如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 此时应阐明其支援的性质; ⑥其他需志谢者。