

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.02.039

茵栀黄颗粒联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者的疗效及作用机制

孙洪运, 赵晓迎, 朱瑞瑞

(洛阳市中心医院 感染科, 河南洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨茵栀黄颗粒联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的疗效及作用机制。**方法** 前瞻性选取洛阳市中心医院2022年1月至2025年1月收治的80例CHB患者,按随机数字表法分组,对照组($n=40$)患者接受恩替卡韦治疗,研究组($n=40$)患者接受恩替卡韦联合茵栀黄颗粒治疗,治疗周期均为12个月。比较两组患者抗病毒疗效、治疗前和治疗12个月后总胆红素(total bilirubin, TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-8、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)及安全性评价。**结果** 治疗后,研究组乙型肝炎e抗原(hepatitis B e Antigen, HBeAg)转阴率、Nrf2、HO-1水平均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),HBV-DNA定量、TBIL、AST、GGT、ALT、IL-6、TNF- α 、IL-8水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),不良反应发生率组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 茵栀黄颗粒联合恩替卡韦治疗CHB疗效确切,可改善患者肝功能,且安全性良好,其作用机制可能与调控炎症因子分泌及Nrf2/HO-1抗氧化通路有关。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 茵栀黄颗粒; 肝功能; 恩替卡韦; 氧化应激**【中图分类号】** R512.71**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2026) 02-0194-05

Efficacy and mechanism of Yinzhihuang Granule combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B

SUN Hongyun, ZHAO Xiaoying, ZHU Ruirui

(Department of Infectious Diseases, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000, Henan, China)

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and mechanism of Yinzhihuang Granule combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Eighty CHB patients admitted to Luoyang Central Hospital from January 2022 to January 2025 were prospectively selected and randomly assigned using a random number table. The control group ($n=40$) received entecavir treatment, while the study group ($n=40$) received entecavir combined with Yinzhihuang Granule, with a treatment period of 12 months. The antiviral efficacy, total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-8, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1) before treatment and after 12 months of treatment, and safety were compared between the two groups. **Results** After treatment, the hepatitis B e Antigen (HBeAg) seroconversion rate, Nrf2 and HO-1 levels in the study group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$), and the levels of HBV-DNA quantitative, TBIL, AST, GGT, ALT, IL-6, TNF- α , and IL-8 were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Yinzhihuang Granule combined with entecavir is effective in treating CHB, which can improve patients' liver function and has good safety. Its mechanism may be related to regulating the secretion of inflammatory factors and the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Yinzhihuang Granule; Liver function; Entecavir; Oxidative stress

收稿日期: 2025-08-16。

作者简介: 孙洪运, 主治医师, 研究方向: 肝病相关感染性疾病。E-mail: zhaoyingxiao321@163.com。

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是全球重大公共卫生问题,我国约有2 000万例CHB患者,慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染会逐步诱发肝纤维化、肝硬化,严重时可进展为肝细胞癌,不仅降低患者生存质量,还会加重社会医疗负担^[1]。因此,对CHB实施规范化诊疗具有重要意义。

目前,临床治疗CHB以抗病毒治疗为核心。恩替卡韦作为核苷(酸)类代表药物之一,在CHB临床治疗中应用广泛,但部分患者接受恩替卡韦规范治疗后仍会出现低病毒血症,血清HBV-DNA清除效果欠佳,这类患者仍面临肝纤维化、肝硬化等肝病进展的潜在风险^[2]。

中西医结合疗法在CHB长期治疗中具有独特优势,疗效确切且不增加不良反应发生风险,已成为优化CHB诊疗方案的重要方向^[3]。茵栀黄颗粒由茵陈、栀子、黄芩、金银花四味经典中药配伍而成,具有清热解毒、利湿退黄及抗炎保肝的功效,临床常作为辅助用药与其他药物联合使用,通过协同作用增强整体治疗效果,提升临床获益^[4]。

本研究旨在探讨茵栀黄颗粒与恩替卡韦联合用药的临床价值,揭示其作用机制,为优化CHB中西医结合治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取洛阳市中心医院2022年1月至2025年1月收治的CHB患者。纳入标准:①符合CHB诊断标准^[5];②年龄18~68岁;③乙型肝炎e抗原(hepatitis B e Antigen, HBeAg)阳性;④自愿参加且签署知情同意书;⑤无肝脏外科手术治疗史。排除标准:①合并其他病毒性肝炎;②合并酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、脂肪肝,近3个月接受过抗病毒、免疫调节、抗炎抗氧化药物治疗;③已进展为肝硬化失代偿期、肝癌;④妊娠或哺乳期女性;⑤依从性差,未能按时按需服药;⑥中途退出或同时参与其他研究;⑦对茵栀黄颗粒、恩替卡韦过敏。研究期间共筛查CHB患者116例。

1.2 样本量估算

以HBeAg转阴率为主要结局指标,样本量按两样本率比较公式估算: $n_1 = n_2 = [Z_{\alpha/2} \sqrt{(2P(1-P))} + Z_{\beta} \sqrt{(P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2))}]^2 / (P_1 - P_2)^2$,其中 $P = (P_1 + P_2)/2$, $Z_{\alpha/2}$ 取1.96, Z_{β} 取0.84,预试验(每组各10

例)中,对照组、研究组HBeAg转阴率分别为40%、70%,计算得出 $n_1 = n_2 \approx 24$,考虑20%丢失率,每组均需纳入30例,本研究最终纳入80例,每组40例,符合样本量需求。排除情况:合并其他病毒性肝炎11例、合并脂肪肝/酒精性肝病5例、近3个月使用保肝抗病毒药物9例、肝硬化失代偿期/肝癌5例、妊娠/哺乳期3例、依从性差/拒绝签署知情同意书3例。最终纳入的80例CHB患者均完成研究干预。通过Excel生成随机数字序列,按1:1比例分组;由不参与临床治疗与数据统计的第三方研究人员完成随机序列生成与分组分配,实施分配隐藏,临床医师与患者均不知晓分组方案,避免选择偏倚。分组后,对两组性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)三大基线指标进行均衡性检验,若组间差异有统计学意义则重新随机分组;本研究首轮随机分组后基线指标均衡,直接纳入研究。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性(表1)。

表1 两组一般资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

组别	性别 [n (%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
	男	女		
研究组 (n = 40)	24 (60.00)	16 (40.00)	43.08 ± 11.29	23.47 ± 2.36
对照组 (n = 40)	27 (67.50)	13 (32.50)	42.70 ± 9.85	23.63 ± 2.59
χ^2/t	0.487		0.160	0.289
P	0.485		0.873	0.774

注: BMI: 体重指数。

1.3 方法

两组患者均予以维生素C、复方维生素B、肌苷片等常规基础保肝药物治疗,连续治疗12个月,治疗期间禁止饮酒、吸烟,避免服用肝毒性药物。

1.3.1 对照组

给予恩替卡韦分散片(生产单位:正大天晴药业集团股份有限公司;批准文号:国药准字H20100019;规格:0.5 mg/片)口服,每日1次,每次0.5 mg,空腹服用(餐前或餐后至少2 h),避免与高脂食物同服。

1.3.2 研究组

在对照组基础上联合茵栀黄颗粒(生产单位:鲁南厚普制药有限公司;批准文号:国药准字Z20030028;规格:3 g/袋)治疗,开水冲服,每日3次,每次2袋。

1.4 观察指标

采集患者空腹静脉血5 ml,离心10 min(3 500 r/

min, 半径 15 cm) 分离血清或血浆备用。①抗病毒疗效: 治疗 12 个月后, 通过酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) (检测血清) 及实时荧光定量分析(检测血浆) 测定 HBeAg 阴性例数与 HBV-DNA 定量水平。②肝功能: 治疗前与治疗 12 个月后, 采用罗氏 Cobas C800 型全自动生化分析仪测定血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 水平。③炎症因子与氧化应激指标: 治疗前与治疗 12 个月后, 采用 ELISA 测定血清炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-8 及氧化应激指标核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1) 水平。试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司。④安全性评价: 统计两组治疗期间口干、恶心、皮疹、头晕等不良反应发生情况, 排除基础疾病、饮食、作息等非药物因素导致的症状。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料以例(%) 表示, 比较行 χ^2 检验; 符合正态分布计量资料以

均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$) 表示, 比较行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组抗病毒疗效比较

治疗后, 研究组 HBeAg 转阴率为 70.00% (28/40), 显著高于对照组的 42.50% (17/40) ($P < 0.05$)。治疗后, 研究组患者 HBV-DNA 定量水平显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 且研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组抗病毒疗效比较

组别	HBeAg 转阴 [例 (%)]	HBV-DNA 定量 ($\bar{x}\pm s$, log ₁₀ IU/ml)	
		治疗前	治疗后
研究组 (n = 40)	28 (70.00)	6.83 \pm 1.75	2.05 \pm 0.48a
对照组 (n = 40)	17 (42.50)	6.76 \pm 1.54	2.37 \pm 0.53a
χ^2	6.146	0.190	2.830
P	0.013	0.850	0.006

注: HBeAg: 乙型肝炎 e 抗原; HBV: 慢性乙型肝炎病毒; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 两组肝功能比较

治疗后, 两组患者 TBIL、AST、GGT、ALT 水平均显著低于本组治疗前(均 $P < 0.05$), 且研究组上述指标水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 两组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TBIL (μ mol/L)		AST (U/L)		GGT (U/L)		ALT (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n = 40)	43.08 \pm 7.24	14.71 \pm 3.35 ^a	93.26 \pm 18.58	30.82 \pm 8.52 ^a	85.74 \pm 16.94	39.75 \pm 7.83 ^a	108.35 \pm 23.67	35.83 \pm 9.42 ^a
对照组 (n = 40)	42.64 \pm 7.51	17.08 \pm 3.92 ^a	91.74 \pm 17.31	37.16 \pm 9.65 ^a	84.97 \pm 18.96	46.32 \pm 9.76 ^a	106.92 \pm 20.24	41.28 \pm 10.85 ^a
t	0.267	2.907	0.379	3.115	0.192	3.321	0.290	2.399
P	0.790	0.005	0.706	0.003	0.849	< 0.001	0.772	0.019

注: TBIL: 总胆红素; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; GGT: γ -谷氨酰转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组炎症因子比较

治疗后, 两组患者 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平均显

著低于本组治疗前(均 $P < 0.05$), 且研究组患者上述指标水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$) (表 4)。

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

组别	IL-6		TNF- α		IL-8	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n = 40)	23.06 \pm 7.32	10.15 \pm 3.88 ^a	32.14 \pm 8.21	16.45 \pm 4.53 ^a	41.38 \pm 7.90	20.83 \pm 5.47 ^a
对照组 (n = 40)	21.84 \pm 7.25	12.37 \pm 3.94 ^a	30.96 \pm 8.57	19.85 \pm 5.29 ^a	40.62 \pm 8.23	25.12 \pm 6.19 ^a
t	0.749	2.539	0.629	3.088	0.421	3.285
P	0.456	0.013	0.531	0.003	0.675	0.002

注: IL-6: 白细胞介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-8: 白细胞介素-8; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 两组氧化应激比较

治疗后,两组患者Nrf2、HO-1水平均显著高于本组治疗前(均 $P < 0.05$),且研究组患者上述指标水平均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)(表5)。

表5 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	Nrf2		HO-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n = 40$)	2.16±0.53	3.09±0.62 ^a	1.21±0.34	2.08±0.47 ^a
对照组 ($n = 40$)	2.28±0.49	2.60±0.54 ^a	1.26±0.32	1.72±0.41 ^a
<i>t</i>	1.052	3.769	0.677	3.651
<i>P</i>	0.296	<0.001	0.500	<0.001

注: Nrf2: 核因子E2相关因子2; HO-1: 血红素加氧酶-1; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.5 安全性评价

治疗期间,对照组出现口干、恶心、头晕各1例,不良反应发生率为7.50%(3/40);研究组出现恶心1例、皮疹2例、头晕2例,不良反应发生率为12.50%(5/40);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.139, P = 0.709$)。

3 讨论

我国HBV感染患者约占全球的1/3,但仅有58.78%的HBV阳性者知晓自身感染状态,17.33%接受了抗病毒治疗,近年来,HBV感染率虽有所下降,但肝硬化和肝细胞癌等HBV相关并发症的负担形势依然严峻^[6]。在特殊人群中,妊娠晚期发生病毒性肝炎病情进展迅速,易诱发重症肝炎,增加母婴不良妊娠结局风险,临床诊治与管理难度较大^[7]。

恩替卡韦是CHB患者抗HBV的一线药物,可通过抑制HBV逆转录酶活性阻断病毒复制,发挥抗病毒治疗作用^[8]。然而,单一药物治疗方案往往难以全面改善病情、阻断肝病进展,且长期单一用药可能增加病毒耐药风险,影响治疗预后。临床研究表明,中药联合恩替卡韦治疗CHB疗效确切,相比单用恩替卡韦,联用能更显著改善患者肝功能^[9]。因此,有必要探索联合治疗方案,借助中西医结合的优势弥补单一用药不足,为CHB患者提供更高效、安全的诊疗策略。

茵栀黄颗粒的组方源于东汉张仲景《伤寒论》中的经典经方“茵陈蒿汤”,该经方专为湿热发黄证而设,是中医治疗黄疸的代表性方剂。茵栀黄颗粒在茵陈蒿汤“茵陈、大黄、栀子”基础上优化配伍,去除泻下作用峻猛的大黄,新增金银花、黄芩两味药材,

增强清热解毒、利湿退黄之效,再结合现代中药水提醇沉工艺制成口服颗粒制剂,临床广泛应用于保肝、利胆、退黄治疗^[10]。

本研究结果显示,治疗后研究组HBeAg转阴率高于对照组,HBV-DNA定量水平及肝功能指标TBIL、AST、GGT、ALT水平均显著低于对照组,提示茵栀黄颗粒与恩替卡韦联合应用可显著增强抗病毒效果,更高效修复肝细胞损伤、改善肝脏代谢与排泄功能。原因在于,恩替卡韦可特异性抑制HBV逆转录酶活性,直接阻断病毒复制关键环节,从源头减少病毒载量堆积,发挥抗病毒作用。茵栀黄颗粒作为优化配伍的中药复方,其含有的黄芩苷、茵陈黄酮等有效成分,既能调节机体免疫功能,增强自然杀伤细胞、T淋巴细胞对HBV感染肝细胞的识别与清除能力,促进HBeAg血清学转换,提升病毒清除效果;又能抑制免疫介导的肝细胞损伤,为肝脏功能修复创造有利环境^[11-12]。同时,现代药理学研究表明,茵栀黄颗粒中的栀子提取物可促进肝内毛细胆管收缩、加速胆汁分泌排泄,改善肝脏微循环,减轻胆汁淤积,发挥利胆保肝功效^[13]。二者联合用药,共同促进肝功能指标更快下降,实现抗病毒与保肝护胆的双重增益。

炎症反应失控是CHB病情进展的关键驱动因素,HBV感染与炎症反应均可诱导肝细胞产生大量活性氧自由基,超出机体抗氧化能力,导致肝细胞蛋白质、脂质、核酸氧化损伤,加速肝细胞坏死与肝纤维化进展^[14]。研究表明,茵栀黄颗粒中的茵陈与金银花均含有酚酸类活性成分,可通过抑制TNF- α 、IL-6、IL-8等促炎因子释放,增强整体抗炎效果,缓解肝脏炎症;且茵陈中含有的环烯醚萜类化合物獐牙菜苦苷可经Nrf2/HO-1通路发挥抗氧化活性,不仅能诱导肝脏解毒酶及外排转运蛋白表达上调,还可增强机体清除活性氧自由基的能力,减轻肝组织损伤、缓解炎症反应,形成对肝脏的双重保护作用^[15]。本研究结果显示,治疗后研究组IL-6、TNF- α 、IL-8水平均显著低于对照组,Nrf2、HO-1水平均显著高于对照组,提示茵栀黄颗粒与恩替卡韦联合治疗可通过调控炎症反应与氧化应激状态构建肝脏保护机制,这可能是联合方案优于单一用药的关键原因。安全性方面,两组不良反应发生率比较差异均无统计学意义,提示茵栀黄颗粒与恩替卡韦联用

无明显不良反应叠加风险,患者耐受性良好,这与茵栀黄颗粒的中药属性及恩替卡韦的良好安全性特征相符,为临床长期应用提供了安全保障。

综上,茵栀黄颗粒联合恩替卡韦治疗CHB疗效确切,可改善患者肝功能,且安全性良好,其作用机制可能与调控炎症因子分泌及Nrf2/HO-1抗氧化通路有关。

参考文献

- [1] 陈冲, 张敏敏. 慢性乙型肝炎患者HBVpgRNA, HBsAg及IL-21与长效干扰素停药后复发的关系研究[J]. 病毒学报, 2026, 42(1): 207-214.
- [2] CHEN H, FU J J, LI L, *et al.* Risk factors of low-level viremia in chronic hepatitis B patients receiving Entecavir monotherapy: a retrospective cohort study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(1):180-184.
- [3] 张翠翠, 李红, 王芳, 等. 益气复肝颗粒联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(2): 77-80.
- [4] 熊文娟, 杨恺瑞, 张成, 等. 茵栀黄颗粒治疗3610例黄疸患者的真实世界临床联合用药特征分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(5): 865-870.
- [5] 贾继东, 侯金林, 魏来, 等. 《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》新亮点[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(1): 21-23.
- [6] YAN R, SUN M, YANG H, *et al.* 2024 latest report on hepatitis B virus epidemiology in China: current status, changing trajectory, and challenges[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2025, 14(1):66-77.
- [7] SHI Z, LI X, YANG Y, *et al.* Obstetrical Management of Fulminant Viral Hepatitis in Late Pregnancy[J]. Reproductive Sys Sexual Disord, 2012, 1:1.
- [8] IGNAT M D, BALTA A A S, BARBU R E, *et al.* Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B Virus between Present and Future[J]. J Clin Med, 2024, 13(7):2055.
- [9] ZHANG X, ZHANG L, JI L, *et al.* Pien Tze Huang plus entecavir improves hepatic fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. Phytomedicine, 2025, 142:156741.
- [10] TAN Y, ZHANG F, FAN X, *et al.* Exploring the effect of Yinzhihuang granules on alcoholic liver disease based on pharmacodynamics, network pharmacology and molecular docking[J]. Chin Med, 2023, 18(1):52.
- [11] 钟柳英, 叶衬轩, 阮心怡, 等. 茵栀黄颗粒联合熊去氧胆酸对慢性乙型肝炎患者疗效及肝功能分析[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(12): 109-112.
- [12] WANG Y, ZHANG Y, GU M, *et al.* A green and efficient deep eutectic solvent for extracting total flavonoids from Artemisiae scopariae Herba (Yin Chen): chemical characterization, antioxidant activity, and hepatoprotective effects, and mechanisms of action against liver injury[J]. Food Res Int, 2025, 222(2):117715.
- [13] 吴金鸿, 欧阳林旗, 欧阳婷, 等. 栀子治疗肝脏疾病作用机制研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1346-1350.
- [14] LI X, ZHANG F, ZHU H, *et al.* Fibroblast growth factor 21 (FGF21) promoter methylation drives the progression of chronic hepatitis B by mediating oxidative stress and inflammatory immunity[J]. Microbiol Spectr, 2026, 14(1):e0276925.
- [15] 吴磊, 刘钱, 刘晓风, 等. 基于药效作用值的茵栀黄颗粒及口服液质量再评价研究[J]. 成都大学学报(自然科学版), 2024, 43(4): 337-343.