

# 中医外治联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 50 例 临 床 研 究

郑清兴<sup>1</sup> 徐伟<sup>1</sup> 陆云飞<sup>1</sup> 张建新<sup>1</sup> 丁小波<sup>1</sup> 黄飞<sup>1</sup> 邹逸天<sup>1</sup> 包作伟<sup>2</sup> 吴国祥<sup>1</sup>

(1.江阴市中医肝胆医院,江苏江阴214404; 2.常州市第三人民医院,江苏常州213001)

**摘 要** 目的:观察中西医结合治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。方法:将100例慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组和对照组,对照组50例单用西药恩替卡韦治疗,治疗组50例在对照组治疗基础上加用中药穴位外敷,2组疗程均为48周。观察2组治疗前后肝功能、凝血功能、肝纤维化指标、乙肝病毒标志物及中医证候积分改变情况。结果:(1)治疗组较对照组显著降低谷丙转氨酶(ALT)水平、升高血清白蛋白(ALB)及凝血酶原时间(PA)水平( $P<0.01$ )。(2)治疗组较对照组能显著改善肝纤维化指标及降低肝脏硬度值( $P<0.05, P<0.01$ )。(3)治疗组较对照组可显著降低HBsAg滴度( $P<0.05$ )。(4)治疗24周时,治疗组显效率36.0%,总有效率74.0%,显著高于对照组的18.0%及54.0%( $P<0.05, P<0.01$ );治疗48周时,治疗组显效率升高至48.0%,亦显著高于对照组的32.0%( $P<0.05$ )。(5)2组整个治疗过程中均未发现明显不良反应。结论:中药穴位外敷联合西药恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效确切,可显著促进肝功能复常,延缓肝纤维化进程,抑制乙肝病毒复制及降低HBsAg浓度。

**关键词** 恩替卡韦 慢性乙型肝炎 护肝拔毒巴布膏 穴位贴敷 肝功能 凝血功能 肝纤维化指标 乙肝病毒标志物

**中图分类号** R512.620.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)06-0034-03

**基金项目** 江苏省中医药局科研基金资助项目(YB2015083)

我国是乙肝高发区,现有慢性乙型肝炎(CHB)患者2000万以上,而这些患者中约20%~30%将进展为肝硬化。乙肝病毒(HBV)的长期复制和机体对乙肝的免疫功能异常是CHB发生发展的根本原因。存在于肝细胞核内的共价闭合环状DNA(cccDNA)是乙肝复发的根源,而饮酒、劳累和不规范抗病毒治疗是病情复发或加重的重要诱因。目前针对CHB的治疗主要是抗病毒和护肝治疗,但因治疗周期长,部分病人依从性不够,药物不良反应,病毒变异及价格昂贵等因素,导致总体效果并不理想。中医药治疗CHD具有独特的优势,笔者自10多年前起即研究中药穴位敷贴外治法治疗CHB,经数千例临床实践证明具有高效、安全和使用便捷、价格低廉等优点<sup>[1-2]</sup>。基于前期研究成果,本研究采用中医外治联合西药恩替卡韦治疗CHB 50例,临床疗效满意,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 所有病例均为2015年6月至2016年7月期间我院的住院患者,共100例,采用随机数字表法分为2组。治疗组50例:男40例,女10例;平均年龄(41.10±12.26)岁;平均病程(12.41±8.05)年。对

照组50例:男40例,女10例;平均年龄(43.20±12.83)岁;平均病程(13.93±8.03)年。2组患者一般资料比较无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015版)》<sup>[3]</sup>中慢性乙型肝炎诊断标准。

**1.2.2 中医诊断标准** 参照2002年版《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>中相关病证诊断标准。

**1.3 纳入标准** (1)病程超过6个月,HBsAg阳性,HBV-DNA阳性;(2)谷丙转氨酶(ALT)高于正常上限2~10倍,总胆红素(SB)小于正常上限5倍;(3)年龄18~65周岁。

**1.4 排除标准** (1)合并或重叠感染其他肝炎病毒;(2)药物性、酒精性、自身免疫性肝炎;(3)失代偿期肝硬化;(4)合并肝癌、消化道出血;(5)合并精神障碍、妊娠或准备妊娠和哺乳期妇女等其他不符合本研究范围的情况。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予西药恩替卡韦(商品名:博路定,上海施贵宝制药有限公司生产,国药准字H20052237,规格:0.5mg/片)1片,每日清晨空腹口服。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用院内中药制剂“护肝拔毒巴布膏”穴位外敷<sup>[2]</sup>。具体方法如下:应用“护肝拔毒巴布膏”贴敷于肝病相关穴位日月、期门、章门等。局部皮肤清洁并按摩1min至微红,将护肝拔毒巴布膏贴后轻轻揉压3min,每3天贴敷1张(贴敷36~48h后揭去,使皮肤“休息”24h)。

2组疗程均为48周。

### 3 疗效观察

#### 3.1 观察指标

3.1.1 肝功能及凝血功能指标 肝功能以血清谷丙转氨酶(ALT)、血清总胆红素(SB)、血清白蛋白(ALB)、血清前白蛋白(PA)指标为代表,凝血功能以血浆凝血酶原时间(PT)为代表。于治疗前及治疗后每4周检测1次,24周后每8周检测1次。

3.1.2 肝纤维化指标 包括肝纤维化4项:透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PIIIP)及Ⅳ型胶原(IV-C),分别于治疗前和治疗后24周、48周各检测1次;肝脏硬度值(LSM Kpa)于治疗前和治疗后24周、48周各测1次,采用法国Echosens Fibroscan,统一由常州第三人民医院影像科协助完成。

3.1.3 HBV血清学标志物 包括乙肝五项和HBV-DNA,分别于治疗前、治疗后12周、治疗后24周及治疗后48周各检测1次。

3.1.4 中医证候积分<sup>[41][48]</sup> 见表1。

3.2 中医证候疗效评定标准 采用尼莫地平法计算证候积分减少率。临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ ;显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ ;有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ ;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%<sup>[41][51]</sup>。

3.3 统计学方法 本研究数据采用SPSS 18.0统计软件分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检

验,计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

#### 3.4 治疗结果

3.4.1 2组肝功能与凝血功能比较 见表2。

表1 病毒性肝炎常见证候积分

症状	轻(1~3分)	中(4~6分)	重(7~9分)
胁肋隐痛	隐隐作痛,不影响工作	疼痛较重,影响生活	疼痛剧烈,难以忍受
肝脾肿大	肋下<1cm	肋下1~2cm	肋下>2cm
身目发黄	色淡黄	色黄	色深黄
腕闷腹胀	食后腕闷腹胀,半小时内自行缓解	食后腕闷腹胀,2h内自行缓解	整日腕闷腹胀
食欲不振	食欲较差,食量减少低于1/3	食欲不佳,食量减少1/3以上	终日不欲进食,食量较病前减少1/2
倦怠乏力	肢体稍倦,可坚持轻体力工作	四肢乏力,勉强坚持日常活动	全身无力,终日不愿活动
神疲懒言	精神不振,不喜多言,不问不答	精神疲乏,思睡,懒于言语,多问少答	精神萎靡,偶语
口干而苦	偶觉口干苦	晨起口干苦	整日觉口干苦
烦躁易怒	有时情绪不稳,烦躁易怒	易烦躁发怒,但多数能控制	经常烦躁发怒,难以自我控制
恶心呕吐	偶有恶心	时有恶心,偶有呕吐	频繁恶心,有时呕吐
嗝气	每日少于4次	每日4~10次	每日多于10次
大便稀溏	大便不成形,每日2~3次	稀便,每日4~5次	溏便,每日5次以上
蛛痣肝掌	偶见蜘蛛痣	有2~4个蜘蛛痣,可见肝掌	周身有多个蜘蛛痣,并见肝掌

表2 治疗组与对照组治疗前后肝功能与凝血功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ALT (IU/L)	SB ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALB (g/L)	PA (g/L)	PT (s)
治疗组	50	治疗前	126.5 $\pm$ 23.1	30.5 $\pm$ 7.2	35.8 $\pm$ 4.1	130.5 $\pm$ 40.2	15.5 $\pm$ 3.2
		治疗12周	39.8 $\pm$ 18.6**	22.3 $\pm$ 6.2	39.5 $\pm$ 3.9**	206.1 $\pm$ 48.5**	14.1 $\pm$ 2.9
		治疗24周	26.8 $\pm$ 10.6	21.3 $\pm$ 6.1	41.2 $\pm$ 4.4	210.1 $\pm$ 50.3	13.3 $\pm$ 3.0
		治疗48周	23.5 $\pm$ 9.5	22.0 $\pm$ 4.5	42.3 $\pm$ 3.4	222.5 $\pm$ 38.4	12.3 $\pm$ 3.3
对照组	50	治疗前	129.3 $\pm$ 26.1	29.8 $\pm$ 7.1	35.1 $\pm$ 4.2	137.5 $\pm$ 34.4	15 $\pm$ 2.8
		治疗12周	73.5 $\pm$ 40.1	23.2 $\pm$ 6.9	36.9 $\pm$ 4.0	160.1 $\pm$ 47.2	14.3 $\pm$ 2.9
		治疗24周	44.9 $\pm$ 18.3	23.2 $\pm$ 6.8	37.1 $\pm$ 4.0	190.5 $\pm$ 44.8	13.9 $\pm$ 3.0
		治疗48周	40.1 $\pm$ 20.5	20.8 $\pm$ 6.7	40.7 $\pm$ 4.1	210.5 $\pm$ 48.2	13.3 $\pm$ 2.8

注:\*\*与同期对照组比较, $P < 0.01$ 。

表3 治疗组与对照组治疗前后肝纤维化指标及肝脏硬度值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	HA (ng/mL)	LN (ng/mL)	PIIIP (ng/mL)	IV-C (ng/L)	LSM (Kpa)
治疗组	50	治疗前	135.1 $\pm$ 70.5	57.3 $\pm$ 18.5	25.3 $\pm$ 10.8	81.6 $\pm$ 30.9	13.5 $\pm$ 6.4
		治疗24周	60.7 $\pm$ 29.8**	24.3 $\pm$ 8.0**	16.8 $\pm$ 9.0*	55.1 $\pm$ 20.0*	10.4 $\pm$ 5.5*
		治疗48周	50.9 $\pm$ 20.1*	18.5 $\pm$ 8.6*	12.7 $\pm$ 8.0*	25.3 $\pm$ 24.9**	9.3 $\pm$ 4.1
对照组	50	治疗前	131.3 $\pm$ 59.5	53.8 $\pm$ 15.3	25.1 $\pm$ 15.6	79.8 $\pm$ 29.0	12.9 $\pm$ 5.1
		治疗24周	113.1 $\pm$ 80.1	46.5 $\pm$ 11.3	21.5 $\pm$ 9.0	63.9 $\pm$ 19.0	11.9 $\pm$ 5.6
		治疗48周	88.8 $\pm$ 70.0	34.5 $\pm$ 10.9	18.1 $\pm$ 8.9	48.8 $\pm$ 18.6	10.8 $\pm$ 6.1

注:与同期对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

表4 治疗组与对照组治疗前后HBV血清标志物比较

组别	例数	时间	HBsAg (IU/mL)	HBeAg		HBV-DNA 降至500以下例数
				阳性例数	转阴例数	
治疗组	50	治疗前	632.5 $\pm$ 101.8	31 (62.0%)		
		治疗24周	442 $\pm$ 76.3*	26 (52.0%)	5	41
		治疗48周	385 $\pm$ 69.5*	21 (42.0%)	10	49
对照组	50	治疗前	645.3 $\pm$ 80.4	31 (62.0%)		
		治疗24周	584 $\pm$ 70.5	26 (52.0%)	5	39
		治疗48周	489 $\pm$ 78.2	24 (48.0%)	7	46

注:\*与同期对照组比较, $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组肝纤维化指标及肝脏硬度值比较 见表3。

3.4.3 2组HBV血清标志物比较 见表4。

3.4.4 2组中医证候疗效比较 见表5。

3.5 不良反应 2组在整个治疗过程中未见明显药物毒副作用。

## 4 讨论

中医学对慢性乙型肝炎的认识源远流长。中医学认为,乙肝病毒为“疫毒”,是一种湿热型邪毒,具传染性且损伤人体正气,由此所致之CHB归属于“黄疸”“胁痛”范畴,其核心病理因素包括湿、热、郁、瘀、虚几个方面。故中医药治疗CHB当以解毒、补虚、疏肝、祛瘀为主要原则。据此理论,我们选择苦参、青蒿、黄芪、地鳖虫为主药。方中苦参、黄芪为君,现代医学证明,苦参的主要药用成分苦参碱和氧化苦参碱具抗病毒、护肝及抗纤维化等多种药理作用;黄芪补中益气、扶正解毒,故有增强免疫功能、抗氧化、抗病毒之功效,整体组方重在解毒祛湿、疏肝解毒、活血化瘀。前期与南京中医药大学合作将此方研制成护肝拔毒软膏,贴敷于日月、期门、章门等穴位治疗CHB。近年为提高疗效,减少皮肤不良反应,课题组又将制剂改良为现在临床使用的护肝拔毒巴布膏。经多年数千例的临床实践,取得了较理想的疗效,主要表现在能较迅速地改善CHB患者的临床症候(如无力、胁痛、纳差等)和肝功能复常。临床研究表明,中药护肝拔毒巴布膏穴位敷贴外治CHB,既可有效刺激肝病相关穴位,又能使方中有效成分通过贴敷直达病灶,达到疏肝理气、活血化瘀之功效,同时减少了药物对胃肠道的不良作用,且使用方便,费用低廉,故患者依从性好。

恩替卡韦用于治疗乙型肝炎也已有10年余,现为世界范围内治疗CHB的一线用药。大量临床实践已证明,恩替卡韦有较强的抑制HBV-DNA复制的能力,且对肝细胞核内的cccDNA有一定抑制作用<sup>[5]</sup>。cccDNA正是乙肝久治难愈,易于复发的根源。长期临床观察还证实,恩替卡韦有明显的逆转肝纤维化,延缓甚至稳定肝硬化的能力,从而部分预防了乙肝相关性肝癌的发生发展,且具有耐药发生率低、安全性高的特点。

前期临床研究也证明,单用中药护肝拔毒巴布膏穴位外敷和单用恩替卡韦治疗慢性乙肝,都能有效地改善临床症状,复常肝功能,然而,单用护肝拔毒巴布膏穴位外敷治疗乙肝在抗病毒方面还不理想,难以有效预防复发,进而不能有效阻止肝纤维

表5 治疗组与对照组中医证候疗效比较 例(%)

组别	例数	时间	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	50	治疗24周	0	18 (36.0) **	19 (38.0)	13 (26.0)	74.0%*
		治疗48周	1 (2.0)	24 (48.0) *	24 (48.0)	1 (2.0)	98.0%
对照组	50	治疗24周	0	9 (18.0)	18 (36.0)	13 (26.0)	54.0%
		治疗48周	0	16 (32.0)	29 (58.0)	5 (10.0)	90.0%

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

化、肝硬化直至肝癌的发生发展。而单用恩替卡韦周期长,治疗终点不易明确,且有耐药性、复发和价格昂贵等问题。因而本研究中,课题组应用中药护肝拔毒巴布膏穴位外敷联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎,就是利用中西医结合的优势,进一步提高临床疗效。本研究结果亦显示,中西医结合治疗组患者在临床好转(临床症候缓解和肝功能复常)速度与比例上更优越,降低HBsAg浓度更明显,且有部分病例实现了HBe转换,显著延缓肝纤维化进程,尤其是治疗48周时更明显。因此可以预见,中西医结合治疗乙肝能有效抑制病毒,减少复发,对逆转肝纤维化和延缓甚至稳定肝硬化带来更大希望。

本研究治疗与随访时间还比较短,病例样本也相对较少,故或多或少影响统计结果与结论。下阶段,我们将继续延长治疗与随访时间,不断扩大观察病例样本,使今后的研究更具说服力,最终惠及广大肝病患者。

## 参考文献

- [1] 华海清,杨进,邹逸天,等.护肝拔毒软膏穴位贴治疗慢性乙型肝炎30例疗效观察[J].江苏中医,1999,20(12):20.
- [2] 邹逸天,华海清,郑清兴,等.护肝拔毒巴布膏外敷联合基础疗法治疗慢性乙型肝炎50例临床研究[J].江苏中医药,2011,43(7):32.
- [3] 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(2015版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 郝晓芳,高晓红.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化研究进展[J].肝脏,2017,22(3):271.

第一作者:郑清兴(1963—),男,大专学历,副主任医师,研究方向为中医外治及中西医结合治疗肝病。

通讯作者:吴国祥,本科学历,主任医师。1214536507@qq.com

收稿日期:2017-12-09

编辑:傅如海