

· 临床研究 ·

中药穴位贴敷联合聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗 湿热内结型慢性乙型肝炎临床观察^{*}

杨小荣¹ 林立¹ 吴界辰¹ 郑晓婷² 肖群霞² 庄琳伊² 陈少东³ 梁惠卿^{1▲}

摘要 目的:观察中药穴位贴敷联合聚乙二醇干扰素 α -2b(派格宾)对湿热内结型慢性乙型肝炎患者各项相关指标的影响。方法:纳入 220 例辨证为湿热内结型的慢性乙型肝炎患者,随机分为治疗组和对照组各 110 例,治疗组在使用派格宾抗病毒的基础上联合中药穴位贴敷,每周 3 次,使用穴位贴敷时间为 24 w,使用派格宾时间为 48 w。观察两组治疗 24 w、48 w 的疗效及安全性。结果:治疗 24 w、48 w 后,治疗组中医证候疗效、抗病毒疗效均优于对照组($P<0.05$);治疗组出现乏力、腹胀、食欲下降、失眠及中性粒细胞、血小板减少等不良反应的比率低于对照组($P<0.05$)。结论:中药穴位贴敷联合派格宾治疗慢性乙型肝炎,可增加派格宾抗病毒效果,减少其不良反应。

关键词 慢性乙型肝炎;湿热内结型;中药穴位贴敷;干扰素

时至今日,慢性乙型病毒性肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)仍旧是我国重要的公共卫生问题,60% 的肝硬化和 80% 的原发性肝癌与乙型肝炎病毒感染有关^[1],给患者带来了沉重的精神和经济负担。抗病毒治疗对于 CHB 的治疗至关重要。聚乙二醇干扰素 α -2b(Pegylated interferon alpha, Peg-IFN α -2b)因其血液浓度稳定,且患者用药后 HBeAg 阴转率、HBV-DNA 阴转率及肝组织纤维化改善率较高而被推荐为 CHB 抗病毒治疗的一线用药^[2]。然而 Peg-IFN α -2b 不良反应较大,严重影响患者生活质量,甚至导致治疗中断^[3],而中药穴位贴敷可改善 CHB 中医症状,且用药直达病所,不良反应少,安全性较高^[4-5]。国内相关研究显示中药穴位贴敷治疗 CHB 有较好的临床疗效^[6-8]。仵倚等^[9]的系统评价表明穴位贴敷治疗 CHB 在肝功能复常及提高抗病毒疗效等方面均有明显效果,是一种良好的辅助治疗 CHB 的外治方法。故本研究通过观察中药穴位贴敷联合 Peg-IFN α -2b 对湿热内结型 CHB 患者临床疗效的影响,以期为外治法联合抗病毒

治疗 CHB 提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月—2019 年 6 月在厦门市中医院肝三科住院的符合入组标准的 220 例 CHB 患者。将所有患者随机分为治疗组和对照组,其中治疗组男 67 例,女 43 例;年龄 18~52 岁,平均(30.60±8.04)岁;病程 1~20 年,平均(6.30±4.12)年。对照组男 70 例,女 40 例;年龄 18~54 岁,平均(30.10±7.72)岁;病程 1~19 年,平均(6.90±3.75)年。两组患者在性别、年龄、病程分布方面无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[11],即兼备如下 4 项:①乙肝表面抗原携带时间>6 个月;②乙肝 e 抗原携带时间>6 个月;③血清 HBV DNA 近 3 个月连续 2 次 ≥ 20000 IU/mL;④TBIL $< 2 \times$ ULN, ALT 为 $(2 \sim 10) \times$ ULN,或 ALT $< 2 \times$ ULN 但肝脏穿刺示 G ≥ 2 或 S ≥ 2 。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照 2017 版《病毒性肝炎中医辨证标准》^[10]中关于湿热内结型的辨证标准制定。主症:①纳呆食少;②口苦口黏;③舌质色红、舌苔黄腻。次症:①大便黏滞、肛门口灼热;②身体沉重、容易犯困;③脉弦数或弦滑数。辨证要求:具备 3 项主症或具备 2 项主症及 2 项次症,即属本证。

1.3 纳入标准 ①符合上述西医、中医诊断标准;②

^{*}基金项目 国家自然科学基金项目(No.81873242);厦门康氏肝病学术流派传承工作室项目;国家中医药管理局青年岐黄学者项目

[▲]通讯作者 梁惠卿,女,主任医师,主要从事中医肝病的临床研究。E-mail:13306051108@163.com

• 作者单位 1.福建中医药大学附属厦门中医院(福建 厦门 361009); 2.福建中医药大学(福建 福州 351012);3.厦门大学医学院(福建 厦门 361002)

年龄介于 18~70 岁,性别不限;③充分知情后签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并其他肝炎病毒或其他类型肝病者;②合并精神疾病者;③合并严重的心血管病变、肾脏病变、消化道疾病、肺脏疾病者;④近半年内曾接受免疫调节或抗病毒治疗者;⑤近期有妊娠需求或处于妊娠期、哺乳期者;⑥有失代偿期肝硬化或原发性肝癌者;⑦对研究方案所用药物过敏者。

1.5 脱落、中止标准 脱落标准:(1)研究过程中失访或未按照规定使用敷贴者;(2)临床资料不全,无法分析结果者。

中止标准:(1)治疗过程出现严重药物不良反应事件或者其他严重的并发症者;(2)对研究方案所用药物过敏及因其他原因不能或不愿继续治疗者;(3)因不能耐受 Peg-IFN α -2b 不良反应而停用者。

1.6 治疗方法 对照组:Peg-IFN α -2b(派格宾,厦门特宝生物工程股份有限公司)180 μ g/次,皮下注射,每周 1 次。治疗组:在对照组治疗基础上联合中药穴位敷贴治疗。敷贴主要成分为中药颗粒剂(药物组成:茵陈 5 g,栀子 5 g,大黄 5 g,柴胡 5 g,黄芩 5 g),取适量蜂蜜,备 6 张 3 \times 3 cm²的一次性药物敷贴,将上述中药颗粒剂与蜂蜜混匀调糊,均匀涂抹于药物敷贴上,厚度控制约 0.2 cm,涂抹时以药液不外溢为佳;选取肝俞穴、章门穴、太冲穴为药物贴敷穴位,每次贴敷留置时间为 6 h,每周 3 次,疗程为 24 w。

两组 Peg-IFN α -2b 疗程均按 Peg-IFN α -2b 抗病毒治疗标准疗程为 48 w。

1.7 观察指标

1.7.1 血清学检测 分别在治疗前及治疗 12 w、24 w、48 w 后的第 1 d 进行血清学检测。采集患者晨起空腹肘静脉血 20 mL,分别检测血白细胞、红细胞、血小板计数、ALT、AST、乙肝病毒 DNA 定量、乙肝两对半(HBVM)。采用全自动血液分析仪检测血白细胞、红细胞、血小板计数;采用全自动生化分析仪测定血清 ALT、AST 水平;采用乙肝病毒 DNA 定量检测仪检查血清 HBV DNA 定量;采用贝克曼全自动发光分析仪 CL-6000i 检查乙肝两对半(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBeAb 定量)。若治疗过程中出现血小板 $<50\times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $<0.75\times 10^9/L$,则每周连续检测 3 次血常规。

1.7.2 中医证候积分评定 在治疗前及治疗 24 w、48 w 后的第 1 d 进行中医证候积分评定,并将症状、体征积分相加计算总分。积分计算方法:无症状为 0

分;按症状轻度、中度、重度分别计 1、2、3 分;舌象符合计 1 分,不符合计 0 分,脉象符合计 1 分,不符合计 0 分^[1]。

1.7.3 不良反应观察 观察治疗期间对照组、治疗组乏力、腹胀、食欲下降、失眠、中性粒细胞 $<0.75\times 10^9/L$ 、血小板 $<50\times 10^9/L$ 等不良反应的发生率。

1.8 疗效评定标准

1.8.1 中医证候疗效判定 按《中药新药临床研究指导原则》分为临床痊愈、显效、有效、无效^[1]。总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。

1.8.2 抗病毒疗效判定 参照 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]制定抗病毒疗效判定标准:将 HBeAg 消失、HBeAb 产生且 HBV DNA 定量低于检测下限的比率定为 HBeAg 血清学转换率;将血清 HBV DNA 低于检测下限的比率定为 HBV DNA 阴转率;将 ALT 降至正常值上限以下的比率定为 ALT 复常率。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 24.0 对数据进行处理和分析,采用均数 \pm 标准差的形式描述符合正态分布的计量资料,采用中位数和范围描述不符合正态分布的计量资料。符合正态分布的组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的组间比较采用秩和检验。计数资料采用卡方检验;等级资料采用秩和检验。*P* <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脱落、失访情况 对照组 1 例患者因连续检测血小板 3 次均低于 $25\times 10^9/L$,1 例患者因连续检测中性粒细胞 3 次均低于 $0.5\times 10^9/L$ 而停药;治疗组 2 例患者因到外地工作而失访,每组各 108 例完成试验。

2.2 治疗 24 w 后两组的中医证候疗效比较 治疗组治疗 24 w 的临床痊愈率达 37.0%,优于对照组的 25.9%;治疗组的总有效率达 88.9%,优于对照组的 76.9%,差异有统计学意义(*P* <0.05)。见表 1。

表 1 治疗 24 w 后两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	108	40(37.0)*	42(38.9)	14(13.0)	12(11.1)	96(88.9)*
对照组	108	28(25.9)	29(26.9)	26(24.1)	25(23.1)	83(76.9)

注:与对照组比较,**P* <0.05

2.3 治疗 48 w 后两组中医证候疗效比较 治疗组治疗 48 w 的临床痊愈率达 39.8%,优于对照组的 27.8%(*P* <0.05);治疗组的总有效率达 93.5%,优于对照组的 79.6%(*P* <0.05)。见表 2。

2.4 两组抗病毒疗效比较 治疗 24 w 后,治疗组的

表 2 治疗 48 w 后两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	108	43(39.8)*	44(40.7)	14(13.0)	7(6.5)	101(93.5)*
对照组	108	30(27.8)	31(28.7)	25(23.1)	22(20.4)	86(79.6)

注:与对照组比较,*P<0.05

HBeAg 血清学转换率达 42.6%, 优于对照组的 28.7%;

HBV DNA 阴转率达 48.1%, 优于对照组的 32.4%; ALT 复常率达 59.3%, 优于对照组的 37.0%。治疗 48 w 后, 治疗组的 HBeAg 血清学转换率达 47.2%, 优于对照组的 31.5%; HBV DNA 阴转率达 51.9%, 优于对照组的 33.3%; ALT 复常率达 64.8%, 优于对照组的 50.9%。差异均具有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组抗病毒疗效比较 [例(%)]

组别	治疗 24 w			治疗 48 w		
	HBeAg 血清学转换	HBV DNA 阴转	ALT 复常	HBeAg 血清学转换	HBV DNA 阴转	ALT 复常
治疗组(n=108)	46(42.6)*	52(48.1)*	64(59.3)*	51(47.2)*	56(51.9)*	70(64.8)*
对照组(n=108)	31(28.7)	35(32.4)	40(37.0)	34(31.5)	36(33.3)	55(50.9)

注:与对照组比较,*P<0.05

2.5 不良反应发生率比较 治疗组出现乏力的比率为 11.8%, 低于对照组的 21.8%; 出现腹胀的比率为 10.0%, 低于对照组的 23.6%; 出现食欲下降的比率为 12.7%, 低于对照组的 38.2%; 出现失眠的比率为

3.6%, 低于对照组的 14.5%; 出现中性粒细胞 $<0.75 \times 10^9/L$ 的比率为 0, 低于对照组的 13.6%; 出现血小板 $<50 \times 10^9/L$ 的比率为 6.4%, 低于对照组的 23.6%。差异均具有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表 4 不良反应发生率比较 [例(%)]

组别	例数	乏力	腹胀	食欲下降	失眠	中性粒细胞 $<0.75 \times 10^9/L$	血小板 $<50 \times 10^9/L$
治疗组	110	13(11.8)*	11(10.0)*	14(12.7)*	4(3.6)*	0(0)*	7(6.4)*
对照组	110	24(21.8)	26(23.6)	42(38.2)	16(14.5)	15(13.6)	26(23.6)

注:与对照组比较,*P<0.05

3 讨论

CHB 患者在使用 Peg-IFN α -2b 治疗的过程中可能会出现乏力、腹胀、食欲下降、失眠及中性粒细胞及血小板减少等不良反应, 导致抗病毒治疗无法顺利进行, 许多患者甚或因其严重影响自身生活质量而选择放弃干扰素抗病毒治疗。此外, 时至今日, Peg-IFN α -2b 治疗 CHB 的抗病毒疗效仍不如人意, HBV DNA 阴转率不到 40%, ALT 复常率仅 50% 左右^[2], 故本研究探讨中药穴位贴敷联合 Peg-IFN α -2b 对 CHB 抗病毒疗效、中医证候疗效及不良反应的影响。

中药穴位贴敷疗法是在中医学理论指导下, 遵循中医经络循行部位, 将调成糊状的中药贴于相应穴位, 使得药物有效成分透过皮肤, 达到机体深部, 进而治疗疾病的方法。该疗法可通过穴位的刺激及药物的吸收双重作用而起到相应的治疗作用。此外, 该疗法可通过药物的缓慢吸收保持稳定的血药浓度、减少药物在肝脏的代谢, 减少药物口服的胃肠道反应^[12]。对接受 Peg-IFN α -2b 抗病毒治疗的湿热内结型的 CHB 患者, 予以茵陈、栀子、大黄、柴胡、黄芩清热利湿, 选择具有疏肝利胆作用的肝俞穴、具有清肝热作

用的太冲穴、具有疏肝健脾作用的章门穴进行药物穴位贴敷, 药物及穴位合用共奏清热利湿、疏肝利胆功效, 可使得蕴结肝胆之湿热得以清除, 肝气得以疏通, 起到通畅气机、通调脏腑的作用。茵陈、栀子、大黄三者合用即茵陈蒿汤, 具有清湿热、利胆淤的功效, 现代研究表明茵陈、栀子、大黄具有促进胆汁及胆汁酸排泄, 促进肝脏血液运行, 改善肝细胞的炎症、坏死, 促进肝细胞再生的作用^[13]。柴胡疏肝解郁, 黄芩清热燥湿, 两者合用具有清泄肝胆湿热之用, 研究显示其提取物能有效降低转氨酶, 进而减轻肝组织损伤^[14-15]。

本研究结果显示联合中药穴位贴敷组(治疗组)治疗 24、48 w 后的中医证候疗效明显高于 Peg-IFN α -2b 单药治疗组(对照组), 且不良反应发生率低于对照组, 说明采用清热利湿、疏肝利胆功效的中药及穴位进行治疗, 可改善 CHB 患者乏力、腹胀等症状, 提高 CHB 患者的生活质量, 减少不良反应的发生率。治疗组治疗 24、48 w 后的抗病毒疗效优于对照组, 提示 Peg-IFN α -2b 治疗过程中联合中药穴位贴敷能提高抗病毒疗效, 推测清湿热药物治疗使得湿热清除、气机流通, 加上穴位刺激疏通经络可达到调节气血及脏腑功能之效, 使得肝脏条达舒畅功能恢复, 人体充满

生机, 机体免疫功能得到提高进而提高抗病毒疗效。因此, 本研究表明 Peg-IFN α -2b 联合中药穴位贴敷能改善症状、减少不良反应发生率、提高抗病毒疗效, 值得进一步推广应用。

参考文献

[1] WANG FS, FAN JG, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6):2099-2108.
 [2] 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 年版)[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(3):3-10.
 [3] 金 芬, 刘生友, 卜学彬, 等. 183 例聚乙二醇干扰素 α 不良反应的集中监测[J]. *药物流行病学杂志*, 2016, 25(5):290-293.
 [4] 张晓艳. 用中药穴位贴敷疗法辅助治疗黄疸型慢性乙型肝炎的效果评价[J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(22):173-175.
 [5] 郝 毅, 李玉春, 王景琦. 中药穴位贴敷治疗慢性乙型肝炎的适宜技术与推广[J]. *临床医药文献杂志*, 2018, 5(41):162-163.
 [6] 田秀霞. 健脾疏肝贴穴位贴敷治疗慢性乙型肝炎胁痛的疗效观察[J]. *继续医学教育*, 2018, 32(5):157-159.
 [7] 李夏元. 用中药穴位贴敷法治疗肝病的临床疗效观察[J]. *当代医药*

论丛, 2014, 12(4):140.

[8] 刘春光, 陈少颖, 农桂东, 等. 中药穴位贴敷联合干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 22(4):92-93.
 [9] 仵 倚, 章新友, 周小玲, 等. 中药穴位贴敷法治疗慢性乙肝有效性的系统评价[J]. *江西中医药*, 2017, 48(4):64-67.
 [10] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(10):1840-1841.
 [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:148, 150-151.
 [12] 李咪咪, 章新友, 罗山水, 等. 中药穴位贴敷法治疗高血压病临床疗效的 Meta 分析[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(19):3237-3240.
 [13] 李婉华, 张桂贤, 聂 卫, 等. 加味茵陈蒿汤对大鼠胆汁淤积性肝病的治疗作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(4):29-34.
 [14] 夏 青, 韩利文, 张 云, 等. 基于斑马鱼模型的柴胡皂苷 a 保肝作用与肝毒性研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(13):2662-2666.
 [15] 庆 云, 陶思敏, 田锦鸿, 等. 黄芩对肝病的防治作用及机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(12):2808-2816.

(收稿日期: 2021-01-22)

(本文编辑: 金冠羽)

(上接第 41 页)

[6] 孙宇洁, 付书璠, 李 慧, 等. 近 30 年中医药治疗痛风临床用药规律数据挖掘研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4):208-213.
 [7] BATIHA GE, BESHBIISHY AM, IKRAM M, et al. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin[J]. *Foods(Basel, Switzerland)*, 2020, 9(3):111.
 [8] GARCÍA-MEDIAVILLA V, CRESPO I, COLLADO PS, et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappa B pathway in Chang Liver cells[J]. *European journal of pharmacology*, 2007, 557(2-3):221-229.
 [9] 谢凯莉, 李昭华, 董先智, 等. 槲皮素抑制黄嘌呤氧化酶活性的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(9):2223-2225.
 [10] RUIZ-MIYAZAWA KW, STAURENGO-FERRARI L, MIZOKAMI SS, et al. Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 5(15):555-570.
 [11] LEKIĆ N, CANOVÁ NK, HOŘÍNEK A, et al. The involvement of heme oxygenase 1 but not nitric oxide synthase 2 in a hepatoprotective action of quercetin in lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity of D-galactosamine sensitized rats[J]. *Fitoterapia*, 2013, 6(87):20-26.
 [12] 周霄楠, 韩 超, 宋鹏琰, 等. 木犀草素和槲皮素体外抗炎作用研究[J]. *动物医学进展*, 2017, 38(10):56-61.
 [13] 沈瑞明, 马丽辉, 郑颜萍. 木犀草素通过 TLR/MyD88/NF- κ B 通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(2):115-122.
 [14] 刘威良, 姬 昱, 黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展[J]. *农产品加*

工, 2019, 18(1):77, 79, 82.

[15] JARAMILLO M, GODBOUT M, NACCACHE PH, et al. Signaling events involved in macrophage chemokine expression in response to monosodium urate crystals[J]. *The Journal of biological chemistry*, 2004, 279(50):52797-52805.
 [16] 王思齐, 虞 斌, 张晓海, 等. 急性痛风患者疼痛与炎症因子相关性分析[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(3):371-373.
 [17] 赖爱云, 徐 健, 陶 丽. TNF- α 在痛风性关节炎患者炎症反应中的变化及意义[J]. *河北医药*, 2019, 41(3):388-391.
 [18] 耿云峰, 杜鸿斌, 刘琳琳, 等. NF- κ B 家族成员 RelA 的翻译后修饰及其生理病理作用的研究进展[J]. *生命科学*, 2020, 32(5):431, 438.
 [19] URECH DM, FEIGE U, EWERT S, et al. Anti-inflammatory and cartilage-protecting effects of an intra-articularly injected anti-TNF[α] single-chain Fv antibody (ESBA105) designed for local therapeutic use[J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010, 69(2):443-449.
 [20] LIN S, ZHANG YJ. Interference of Apoptosis by Hepatitis B Virus[J]. *Viruses*, 2017, 9(8):230.
 [21] XIE Y, SHI X, SHENG K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review)[J]. *Molecular medicine reports*, 2019, 19(2):783-791.
 [22] XUE JF, SHI ZM, ZOU J, et al. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway promotes autophagy of articular chondrocytes and attenuates inflammatory response in rats with osteoarthritis[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2017, 89(5):1252-1261.

(收稿日期: 2021-04-04)

(本文编辑: 蒋艺芬)