

艾灸联合恩替卡韦治疗脾肾阳虚型慢性乙型肝炎临床研究

刘三海, 朱小区, 金若珏, 陈靓, 叶小丹, 胡倩倩

温州市中医院, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察艾灸联合恩替卡韦治疗脾肾阳虚型慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效。方法: 选取90例脾肾阳虚型CHB患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组各45例, 治疗组4例因主动退出研究而脱落, 最终纳入41例。对照组给予恩替卡韦分散片治疗, 治疗组在对照组基础上予以艾灸治疗, 2组均治疗3个月, 随访6个月。比较2组临床疗效、中医证候积分、肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)]、T淋巴细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺值)及不良反应发生率。结果: 治疗后, 治疗组临床疗效总有效率97.56%, 高于对照组82.22% ($P < 0.05$)。2组畏寒肢冷、腰膝酸软、食欲不振、倦怠乏力积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组上述4项中医证候积分均低于对照组 ($P < 0.05$)。2组ALT、AST、TBil水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组ALT、AST、TBil水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。2组CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 治疗组CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值均高于对照组 ($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率8.89%, 与治疗组9.76%比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 在恩替卡韦治疗脾肾阳虚型CHB基础上加用艾灸可提高临床疗效, 有效改善患者的临床症状和肝功能, 调节免疫功能, 安全性好。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 脾肾阳虚型; 艾灸; 恩替卡韦; 中医证候; 肝功能; T淋巴细胞亚群

[中图分类号] R512.6² **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 14-0151-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.14.030

Clinical Study on Moxibustion Combined with Entecavir for Chronic Hepatitis B of Spleen-Kidney Yang Deficiency Type

LIU Sanhai, ZHU Xiaoqu, JIN Ruojue, CHEN Liang, YE Xiaodan, HU Qianqian

Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of moxibustion combined with Entecavir for chronic hepatitis B (CHB) of spleen-kidney yang deficiency type. **Methods:** A total of 90 cases of CHB patients of spleen-kidney yang deficiency type were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 45 cases in each group. Four cases in the treatment group were dropped out due to voluntary withdrawal from the study, and finally, 41 cases were included in the treatment group. The control group was treated with Entecavir Dispersible Tablets, and the treatment group was additionally treated with moxibustion based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 3 months, followed up for 6 months. Clinical effects, traditional Chinese medicine(TCM) syndrome scores, liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin (TBil)], T lymphocyte subsets indexes (CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ values), and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:**

[收稿日期] 2022-12-05

[修回日期] 2023-04-20

[基金项目] 温州市医药卫生科研课题项目(2016ZB02); 温州市基础性科研项目(Y2020941)

[作者简介] 刘三海(1988-), 男, 硕士, 主治医师, E-mail: lsh236497577@163.com。

After treatment, the total clinical effective rate was 97.56% in the treatment group, higher than that of 82.22% in the control group ($P < 0.05$). The scores of intolerance to cold and cold limbs, soreness and weakness of waist and knees, poor appetite, and fatigue and lack of strength in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above four TCM syndrome scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST, and TBil in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of ALT, AST, and TBil in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ values in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ value in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 8.89% in the control group and 9.76% in the treatment group, no significant difference was found in the comparison between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** In the treatment of CHB of spleen-kidney yang deficiency type, the additional use of moxibustion based on Entecavir Dispersible Tablets can enhance clinical effects, effectively improve clinical symptoms and liver function and regulate immune function, with good safety.

Keywords: Chronic hepatitis B; Spleen-kidney yang deficiency type; Moxibustion; Entecavir; Traditional Chinese medicine syndrome; Liver function; T lymphocyte subset

慢性乙型肝炎(CHB)是指乙型肝炎病毒(HBV)持续复制引发的一种疾病,表现为肝脏代谢功能紊乱,病程持续时间长,容易发展成肝纤维化和肝硬化,严重者甚至可导致肝功能衰竭或肝癌,致死率较高^[1]。因此延缓病情进展,改善肝功能并提高免疫功能等尤为重要。西医治疗 CHB 的目标是最大限度地长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维组织增生,延缓肝纤维化进展,减少并发症发生。目前主要是应用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗,其中恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物,对 HBV 多聚酶具有抑制作用,可阻碍 HBV 复制,治疗效果显著,且是现有核苷(酸)类似物中耐药率较低的一种药物^[2-3]。CHB 归属于中医学胁痛、黄疸、臌胀等范畴。中医学认为,本病的主要病机为肝、脾、肾功能失调,导致瘀血、水饮互结,病之初起,责之肝、脾,日久则累及肾,肾精衰竭,进一步加重脾阳亏虚,导致脾肾阳虚。研究显示,艾灸在病毒性肝炎的治疗中,可以协同西药发挥更好的效果,在疾病防治、增强机体免疫力等方面均有积极作用^[4-5]。本研究观察艾灸联合恩替卡韦治疗脾肾阳虚型 CHB 的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[6]制定。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA) $> 2 \times 10^4$ IU/mL,谷丙转氨酶(ALT)持续或反复异常,或肝组织学检查有明显炎症坏死和(或)纤维化。

1.2 辨证标准 参照《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》^[7]辨为脾肾阳虚证。主症:畏寒肢冷,腰膝酸软,食欲不振,倦怠乏力;次症:面色不华,腰膝、少腹冷痛,完谷不化,小便清长或尿频,腹胀便溏;舌脉象:舌暗淡、边有齿痕、苔白滑,脉沉细无力。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄 > 18 岁;肝功能损害分度为中度^[7];参与研究前 1 个月内未服用过其他本病相关药物;签署知情同意书。

1.4 排除标准 对本研究所用药物过敏;妊娠期及哺乳期妇女;伴自身免疫缺陷疾病或其他重症疾病者;有盲、聋、哑、智力障碍等;合并有心、肺、肾等脏器疾病者。

1.5 剔除标准 未按要求用药或擅自服用其他药物者;治疗过程中病情加重者;治疗过程中罹患其他

恶性疾病者；主动退出研究者。

1.6 一般资料 选取2021年1—10月在温州市中医院治疗的90例脾肾阳虚型CHB患者，按照随机数字表法分为对照组和治疗组各45例，治疗组4例因主动退出研究而剔除，最终纳入41例。对照组男28例，女17例；年龄39~76岁，平均 (57.67 ± 11.44) 岁；病程2~11年，平均 (5.62 ± 2.44) 年；体质量51~90 kg，平均 (71.36 ± 12.02) kg。治疗组男26例，女15例；年龄40~74岁，平均 (58.66 ± 10.69) 岁；病程2~12年，平均 (5.78 ± 3.03) 年；体质量52~87 kg，平均 (69.76 ± 11.11) kg。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。本研究经温州市中医院医学伦理委员会审批(WTCM-H-2016014)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20100018，规格：0.5 mg/片)口服治疗。每次0.5 mg，每天1次，服药前后至少禁食2 h。

2.2 治疗组 在对照组基础上联合艾灸治疗。选穴：足三里(双)、神阙、肝俞(双)、脾俞(双)、肾俞(双)。患者取仰卧位，暴露神阙穴，采用75%乙醇消毒穴位周围皮肤，点燃清艾条(规格：1.8 cm×20 cm)，放置于距离患者皮肤约5 cm处，治疗15 min；再以清艾条灸足三里穴，操作如前。随后患者取俯卧位，暴露双侧肝俞、脾俞、肾俞穴，医者手持点燃的清艾条，在上述穴位间缓慢移动，距离皮肤约5 cm，治疗15 min，每天1次，每周4次。

2组均治疗3个月，随访6个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。主症畏寒肢冷、腰膝酸软、食欲不振、倦怠乏力依据症状无、轻度、中度、重度分别计为0、1、2、3分，分值越高表示症状越重^[8]。③肝功能指标。抽取空腹外周静脉血，采用全自动生化分析仪检测2组治疗前后ALT、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)水平。④T淋巴细胞亚群指标。抽取空腹外周静脉血，采用NovoCyte D2060R型流式细胞仪(美国安捷伦科技有限公司)检测2组治疗前后CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值。⑤不良反应发生率。治疗期间，记录2组头晕头痛、恶心呕吐、失眠及皮肤红疹等不

良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗3个月后随访6个月，参考文献[8]评定疗效。显效：症状消失，肝脾恢复正常，无压痛或叩击痛，肝功能恢复正常，HBV-DNA、HBsAg均转阴，以上各项指标稳定6个月以上；有效：症状明显减轻，肝脾肿大稳定，无明显压痛及叩击痛，肝功能恢复正常或异常值下降 $> 50\%$ ，HBV-DNA、HBsAg有1项转阴，以上各项指标稳定3~6个月；无效：未达到上述标准或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，治疗组临床疗效总有效率97.56%，高于对照组82.22%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	41	33(80.49)	7(17.07)	1(2.44)	40(97.56)
对照组	45	27(60.00)	10(22.22)	8(17.78)	37(82.22)
χ^2 值					3.874
P 值					0.049

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前，2组畏寒肢冷、腰膝酸软、食欲不振、倦怠乏力积分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组上述4项中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$)，治疗组上述4项中医证候积分均低于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后肝功能指标比较 见表3。治疗前，2组ALT、AST、TBil水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组ALT、AST、TBil水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，治疗组ALT、AST、TBil水平均低于对照组($P < 0.05$)。

4.5 2组治疗前后CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值比较 见表4。治疗前，2组CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值均较治

疗前升高($P<0.05$), 治疗组 CD3⁺、CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺值均高于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

分

组别	例数	畏寒肢冷		腰膝酸软		食欲不振		倦怠乏力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	41	2.00 ± 0.77	0.93 ± 0.72 ^①	2.10 ± 0.74	1.17 ± 0.80 ^①	1.46 ± 0.60	0.80 ± 0.68 ^①	2.26 ± 0.71	1.31 ± 0.82 ^①
对照组	45	1.87 ± 0.79	1.62 ± 0.89 ^①	2.02 ± 0.72	1.67 ± 0.77 ^①	1.51 ± 0.63	1.22 ± 0.67 ^①	2.22 ± 0.67	1.96 ± 0.80 ^①
<i>t</i> 值		0.791	4.006	0.479	2.925	0.361	2.866	0.310	3.662
<i>P</i> 值		0.431	<0.001	0.633	0.004	0.719	0.005	0.757	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

表3 2组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	41	117.19 ± 15.48	39.82 ± 2.24 ^①	66.05 ± 10.18	25.76 ± 3.34 ^①	33.66 ± 5.43	15.21 ± 3.77 ^①
对照组	45	113.22 ± 12.60	46.15 ± 3.90 ^①	63.76 ± 8.39	35.38 ± 4.38 ^①	31.44 ± 4.15	19.75 ± 3.63 ^①
<i>t</i> 值		1.297	9.329	1.132	11.370	1.639	5.677
<i>P</i> 值		0.099	<0.001	0.131	<0.001	0.053	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

表4 2组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	41	59.27 ± 5.91	68.44 ± 3.52 ^①	39.70 ± 8.18	43.96 ± 6.20 ^①	1.63 ± 0.56	1.89 ± 0.47 ^①
对照组	45	60.80 ± 5.53	67.08 ± 3.46 ^①	39.64 ± 8.15	41.64 ± 6.28 ^①	1.53 ± 0.52	1.68 ± 0.49 ^①
<i>t</i> 值		0.798	1.804	0.038	1.723	0.868	2.028
<i>P</i> 值		0.427	0.037	0.970	0.044	0.388	0.023

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 治疗期间, 对照组发生头晕头痛、恶心呕吐各2例, 不良反应发生率8.89%(4/45), 治疗组发生失眠3例、皮肤红疹1例, 不良反应发生率9.76%(4/41)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.019$, $P=0.890>0.05$)。上述不良反应均未经特殊处理即消失。

5 讨论

HBV感染的发病机制较为复杂, 其不直接杀伤肝细胞, 病毒引起的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症坏死的主要发病机制。患者感染HBV后, 机体免疫应答反应异常, 造成肝脏弥漫性损害, 炎症坏死持续存在或反复出现, 最终发展为肝硬化或肝细胞性肝癌(HCC)^[9]。目前西医对于CHB多进行抗病毒治疗, 如恩替卡韦是2'-脱氧鸟嘌呤核苷的碳环

类似物, 可在3个不同的环节抑制HBV复制, 但恩替卡韦不能彻底消除肝细胞内的HBV, 难以根治HBV感染^[10]。

CHB归属于中医学胁痛、黄疸、臌胀等范畴。中医学认为, HBV与疫疔之气的特征具有相似性, 均无明确的风、寒、暑、湿等属性, 疫疔之气伏于体内是本病的发病基础, 正气不足是本病的发病内因。疫毒侵袭日久可导致正气虚衰、气血失衡, 形成邪盛正虚之势。CHB病程较长, 脾肾阳虚型CHB多因疾病初期失治、误治, 迁延难愈, 病之初起位于肝、脾, 随病情进展, 累及肾。治疗当以补脾助阳为基本原则。对于CHB患者而言, 治疗时在改善临床症状的基础上, 应尽量避免加重肝脏负担。故艾灸与西药联用可协同发挥两者优势, 取得更佳的

治疗效果。足三里是人的重要保健穴位,《古法新解会元针灸学》曰:“此穴治病万端,有白术之强,有桂附之热,有参茸之功,有硝黄之力。”艾灸此穴可健脾胃,充实后天之本,增强气血生化之源。神阙被称为“先天之本源,生命之根蒂”,内通五脏六腑,为元气归藏之根,具有回阳固脱、温肾助阳等功效。经脉所过,主治所及。本病病位涉及肝、脾、肾,故取肝俞、脾俞、肾俞进行治疗,可起到调节相应脏腑之功效,脏腑调则气血和,机体正气足,可祛邪外出。中医学认为,阳虚则寒,脾肾阳虚则对机体的温煦作用减弱,艾灸的温热作用可祛除寒邪,与穴位配合使用,共奏温肾、健脾、助阳之效。有研究显示,艾灸可通过细胞信号转导机制,发挥抗炎、调节免疫等功效,可增加机体抗病能力^[11]。

本研究表明,治疗后,治疗组中医证候积分低于对照组。说明艾灸联合恩替卡韦治疗可以有效改善 CHB 患者的脾肾阳虚证候。ALT、AST、TBil 是肝功能损伤的有效反映指标,病毒性肝病患者上述指标水平明显高于健康人群^[12]。治疗后,治疗组 ALT、AST、TBil 水平均低于对照组。表示艾灸联合恩替卡韦治疗能有效改善脾肾阳虚型 CHB 患者的肝功能。CD3⁺能够将抗原信息传递到细胞内,激活免疫;CD4⁺具有免疫调节作用,可以促进 B 细胞的增殖及分化,在清除病毒的免疫应答中发挥中心作用,随肝功能损害的加重,CD3⁺、CD4⁺呈现下降趋势;CD4⁺/CD8⁺值是反映免疫功能的重要指标,该比值失衡代表出现免疫紊乱^[13-14]。治疗后,治疗组 CD3⁺、CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺值均高于对照组。提示艾灸联合恩替卡韦治疗 CHB 可有效改善患者的免疫功能。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。说明本研究所用的中西医结合疗法治疗 CHB 安全性好。

综上所述,艾灸联合恩替卡韦治疗脾肾阳虚型 CHB 临床疗效较好,可有效改善患者的临床症状和

肝功能,调节免疫功能,安全性好,值得临床推广和应用。

[参考文献]

- [1] TSAI E. Review of Current and Potential Treatments for Chronic Hepatitis B Virus Infection[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2021, 17(8): 367-376.
- [2] 朱莹, 罗园香, 郭凤霞, 等. 血清 HBV RNA 预测恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效的价值[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(8): 1250-1255.
- [3] ROADE L, RIVEIRO-BARCIELA M, ESTEBAN R, et al. Long-term efficacy and safety of nucleos(t)ides analogues in patients with chronic hepatitis B[J]. Ther Adv in Infect Dis, 2021(8): 1-13.
- [4] 尹丽, 刘光伟. 中医外治法治疗慢性乙型病毒性肝炎的思考[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(18): 150-152.
- [5] 马燕丽. 艾灸在病毒性肝炎治疗中的应用及护理[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(8): 167-168.
- [6] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [7] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2520-2525.
- [8] 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: 143-151.
- [9] BENDER D, GLITSCHER M, HILDT E. Viral hepatitis A to E: prevalence, pathogen characteristics, and pathogenesis[J]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2022, 65(2): 139-148.
- [10] 恩替卡韦临床应用专家委员会. 恩替卡韦临床应用专家共识: 2015 年更新[J]. 中国肝脏病杂志, 2015, 7(2): 19-25.
- [11] 王婷婷, 朱美玲. 基于信号通路探讨艾灸作用机制研究进展[J]. 新中医, 2017, 49(2): 173-177.
- [12] 张巍. 病毒性肝病患者的生化检验指标变化特点及其临床意义[J]. 中国民康医学, 2017, 29(7): 25-26.
- [13] 陈竹, 曾义岚, 唐玉珍, 等. 成都某院乙型肝炎患者的免疫特点分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2016, 10(1): 78-82.
- [14] 刘亚莉, 赵康路, 张玉. HBV 感染患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平及其与 HBV-DNA 载量的相关性研究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(27): 10-12.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)