

核苷类药物联合中药治疗乙型肝炎肝硬化研究进展

杨 凡

钦州市第一人民医院药学部 广西钦州 535000

〔摘要〕我国作为乙肝病毒（HBV）的高流行区，人群携带率约为 8%-9%。作为临床常见病，若不及时采取有效的治疗，将会导致病情进一步加重演变为肝癌、肝硬化等，对患者的生活质量与生命安全均造成不利。目前临床对乙型肝炎肝硬化尚缺乏理想的治疗方式，常规核苷类药物尽管能够改善患者症状，但易产生耐药性，患者预后较差且复发率较高。本文现就乙型肝炎肝硬化采用中药（中成药）与核苷类药物联合用药的治疗机制及进展进行详细分析与综述，以期对日后临床更好的进行合理用药，提高疾病治疗效率及改善患者生活质量提供参考依据。

〔关键词〕核苷类药物；中药（中成药）；乙型肝炎肝硬化

〔中图分类号〕R512.62 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165（2019）07-277-02

乙型肝炎是由乙肝病毒（HBV）感染引起的一种肝脏病变，具有传染性强、危害性大且治疗难度高的特点，若治疗不及时或治疗不当将进一步发展为肝硬化及肝细胞癌，对患者的生命健康造成严重威胁。核苷类药物作为临床治疗最常用的药物之一，具有抗病毒作用强、安全性较高的优势，但其缺陷在于疗程不固定、药效不够持久，长期使用可导致耐药性发生，易发生病毒耐药、停药后易复发等的缺点，因此在使用过程中受到一定限制。中药（中成药）尽管在抗病毒方面不及核苷类西药明显，但从人体整体角度出发，更加重视机体的综合调节，可在增强疗效的同时进一步调节机体免疫功能，增强了患者对核苷类西药的耐受程度，且中药（中成药）本身耐药率较低。

1 核苷类与中药（中成药）治疗肝炎肝硬化的特点

1.1 核苷类药物

核苷类抗病毒药物品种繁多，结构多样，主要以破坏病毒转录，干扰或终止病毒核酸的合成，使 HBV 的复制作用延缓并逆转肝纤维化发展达到降低肝硬化、肝癌及相关并发症的发生。但其不足在于长期使用可导致 HBV 发生耐药从而严重影响治疗效果。第一代药物主要包括拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦等，但药物靶向性较差，需要大剂量使用，且患者不良反应较多。第二代药物主要以阿德福韦酯与替诺福韦酯为主，靶向性较高，药物使用剂量较小且肝外浓度低，对脏器的损伤较小，因此目前临床应用较多。

1.2 中药（中成药）类

HBV 在中医中属于“毒”范畴，由于机体外感毒邪致正邪交争，病位在肝，天长日久导致正虚邪盛，气血阴阳发生紊乱；淤、积、虚、损、水作为病理产物共同导致疾病虚实夹杂，本虚标实。祖国医药以“辨证论治”“整体思想”为理论指导，根据“证同则治同，证异则治异”的原则因证施治。临床医家多认为肝硬化肝炎的病机与“淤”“毒”“湿”有关，因此治疗与用药方面多以活血化痰、清热解毒燥湿、驱邪扶正益气为治则。虽然中医中药优点是作用机理全面，具有抗病毒、调节免疫、抗纤维化等多重作用，但是却起效慢，抗病毒的速度难以和西药相比。

2 核苷类药物联合中成药治疗

经过多年广泛的临床研究与试验证实，将中药与西药共同联合对肝炎肝硬化共同治疗可获得“1+1 > 2”的效果，可获得中药七情配伍中“相须为用”的效果^[1-2]。

2.1 拉米夫定联合中药（中成药）治疗

作为二脱氧胞嘧啶核苷类抗病毒药物，其作用位点在 HBV-DNA 聚合酶上，通过与三磷酸脱氧胞苷竞争终止乙肝病毒 DNA 链

的延伸以及乙肝病毒的复制达到抑制乙肝病毒的目的^[3]。国内研究人员^[4]将 100 例乙型肝炎肝硬化患者随机分为对照组与观察组，分别给予拉米夫定单独应用及联合大黄蛰虫丸共同治疗。观察指标包括血清肝纤维化标志物、肝功能、B 超门静脉主干及脾厚度等；结果显示，联合大黄蛰虫丸与拉米夫定共同治疗可发挥对抗纤维化、保护肝细胞及降酶的作用；同时还可促进黄疸消退，帮助肿大的脾脏缩小并改善 ALT 指标。刘起赞^[5]提出苦参素联合拉米夫定治疗肝硬化较单一应用拉米夫定效果更为显著，可最大程度的延长患者生存时间。

2.2 恩替卡韦与中药（中成药）治疗

药物作用机制在于选择性抑制 HBV-DNA 聚合酶并对病毒 DNA 复制的起始、逆转录负链的延长具有抑制作用^[6]；可对共价闭合环 DNA 有直接的抑制作用，长期应用耐药率较低^[7]。张进、杨红洁等人^[8-9]对 50 例患者联合恩替卡韦与肝爽颗粒共同治疗后发现，联合用药对失代偿性乙型肝炎肝硬化具有较好的效果。孙静等人^[10]使用健脾的中药（中成药）联合恩替卡韦对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者进行治疗，较对照组可更好的改善患者上腹痛、疲乏、苔腻等临床症状。游长胜等人^[11]使用中药方剂联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者进行治疗后观察发现，治疗 6 个月后患者血清转氨酶及肝功能指标较治疗前获得显著改善；生化指标改善程度及 HBV-DNA 下降程度显著，提示联合中药治疗可在改善患者症状的同时抑制乙肝病毒的复制能力，患者耐受程度较好。

2.3 替比夫定联合（中成药）治疗

替比夫定作为人工合成的胸腺嘧啶核苷类药物可通过吸收后被细胞激酶磷酸化转换为三磷酸替比夫定，终止乙肝病毒 DNA 链的延长抑制乙肝病毒 DNA 的复制^[12-13]。该药物就治疗效果与安全性来说较拉米夫定更有优势，患者谷丙转氨酶复常率及肝组织学应答率、乙肝病毒 DNA 抑制率均显著增高，耐药性更低。刘亚辉等人^[14]将该药物与复方鳖甲软肝片（鳖甲、赤芍、三七、当归、党参、黄芪等）联合使用后发现患者血清学肝纤维化指标得到显著改善且症状得到有效缓解。

2.4 阿德福韦酯（AVD）与中药

AD 是腺嘌呤酸酯类化合物，药物的抗病毒机制为通过口服吸收后可被水解为阿德福韦，之后又被磷酸酯化变成阿德福韦二磷酸酯，与腺苷酸参与乙肝病毒 NDA 聚合酶部位并终止乙肝病毒 NDA 新生链的合成，抑制乙肝病毒 NDA 的复制^[15-16]。临床研究发现，该药物可降低乙肝病毒 NDA 水平并提高乙型肝炎 E 抗原的血清学转换率，改善肝功能，预防肝组织炎症坏死及纤维化，但部分患者用药后可能出现 ALT 水平不稳定，可能是由于药物肝内浓度相对较高，对肝脏造成直接毒性有关^[17]。何榆梅^[18]通过对 60

例肝炎肝硬化患者分为两组并分别给予 AVD 和联合六味五灵片治疗, 结果发现联合用药组患者血清肝纤维化指标显著减低, 不适症状获得改善, 临床疗效较好。曹亚昭等人^[19]使用扶正软肝丸联合 AVD 对乙肝代偿期肝硬化治疗后显示, 患者肝纤维化指标获得显著改善, 脾脏厚度减轻, 门静脉与脾静脉宽度也显著减少。

乙型肝炎肝硬化目前尚无彻底治愈的有效方法。祖国传统医学与现代医学对疾病的治疗均具有优缺点, 中医治疗可发挥扶正祛邪益气、调理肝脾功能且副作用低的优势; 但由于疾病致病机制复杂, 辨证标准较难统一, 对方药的研究多停留在益气活血化痰方面, 未能进一步探清疾病的机制, 因此仍需进一步研究。另外, 中医药治疗肝炎肝硬化的疗效评价标准与相关指标体系仍未科学化与标准化, 复方制剂由多种药物组成, 其作用具有多靶点、多层次的特点, 对中药复方的有效活性成分及作用机制难以完全阐明^[20]。核苷酸类药物尽管能够抑制 HBV 的复制, 减轻肝损伤并延缓疾病进一步发展, 但副作用明显, 远期疗效欠佳, 易产生耐药性。中医中药优点是作用机理全面, 具有抗病毒、调节免疫、抗炎抗肝纤维化等多重作用, 主要适用症状明显的患者、乙肝病毒携带者、慢性轻度乙型肝炎, 但是却起效慢, 抗病毒的速度难以和西药相比。“病证结合”是中西医结合治疗的核心内容, 应充分发挥中药(中成药)的特色, 在全方位解析疾病的前提下, 系统的融合中医辨证论治与西医对症治疗理论, 联合应用进行多途径、多层次的调控控制病情进一步发展。现在临床上常采用中药(中成药)联合抗病毒类药物治疗的慢性乙肝患者、乙肝后肝硬化、合并肝癌的患者。

中药联合核苷(酸)药物治疗肝炎肝硬化的过程中仍有部分需要解决的问题, 如联合用药的疗效及成本均需进一步探讨; 另外, 联合用药治疗肝炎肝硬化的停药标准及生物学标志仍有待确定。相信随着临床对肝炎肝硬化发病机制研究的进一步深入, 实现对患者进行个性化精准治疗必然将受到临床的广泛应用与认同, 肝炎肝硬化这一难题也终将被攻克。

[参考文献]

[1] 邓冬梅. 核苷类药物应用在乙型肝炎后肝硬化治疗中的临床疗效[J]. 吉林医学, 2019, 40(03):563-565.
 [2] 许增佳, 詹小涛, 杨建辉, 等. 核苷类抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(03):420-421.
 [3] 杨丽敏. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(05):127-128.

[4] 魏小娟. 核苷和核苷酸类药物治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床效果[J]. 北方药学, 2019, 16(01):96-97.
 [5] 刘起赞. 核苷和核苷酸类药物治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的疗效观察[J]. 当代医学, 2018, 24(26):10-12.
 [6] 赵华. 乙型肝炎后肝硬化应用核苷类药物治疗的效果分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(15):152-153.
 [7] 姜海波, 付喜花. 乙型肝炎后肝硬化治疗中应用核苷类药物的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(15):141-142.
 [8] 张进. 核苷类药物应用在乙型肝炎后肝硬化治疗中的临床疗效分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(10):85-86.
 [9] 杨红洁, 戴静毅. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的应用与疗效[J]. 中外医疗, 2018, 37(03):121-123.
 [10] 孙静, 李荣辉, 姜丽氏, 等. 分析核苷类药物应用在乙型肝炎后肝硬化治疗中的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(01):104-105.
 [11] 游长胜, 周清霞, 黄坚彤. 核苷(酸)类药物初始治疗乙型肝炎肝硬化的效果对比分析[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(21):3981-3983.
 [12] 吴城珍. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的应用与疗效[J]. 中外医学研究, 2017, 15(31):177-178.
 [13] 董淦功. 核苷类药物用于乙型肝炎后肝硬化治疗中的价值探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(87):17191.
 [14] 刘亚辉, 凌麟. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的应用与疗效[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(S3):321.
 [15] 孙桂静. 乙型肝炎后肝硬化治疗中核苷类药物的应用效果研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(20):134.
 [16] 王亮. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的疗效分析[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(18):158-159.
 [17] 李浩, 王金成. 核苷类药物用于乙型肝炎后肝硬化治疗中的价值探讨[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(18):32-33.
 [18] 何榆梅. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的应用探讨[J]. 中外医学研究, 2017, 15(15):35-36.
 [19] 曹亚昭, 黄成军, 程书权. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的应用与疗效研究[J]. 海峡药学, 2017, 29(05):165-166.
 [20] 李福英, 陈然, 黎芬芬, 等. 核苷类药物联合中成药治疗乙型肝炎肝硬化研究进展[J]. 山东医药, 2014, 54(30):96-97.

(上接第 276 页)

成威胁。因此在对患者进行手术的过程中, 护理人员应对患者进行充分的评估和科学的护理, 才能减少其感染性休克情况的发生, 降低手术风险。术后并发症的预防以及急救护理, 应伴随着手术水平的提高, 而逐步得到完善, 唯有如此才能更好改善患者术后的生存质量。

[参考文献]

[1] 郝继东, 廖国强, 杨波, 等. 自制“卜”型负压吸引通道连接可撕开鞘在微创经皮肾镜碎石术中的临床应用价值[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(3):355-358.
 [2] 周泓旭, 田阿勇, 方波, 等. 超声定位法与触摸法桡动脉穿刺置管在感染性休克患者中的临床应用比较[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(3):258-260.
 [3] 耿和, 施华娟, 吴宗林, 等. 输尿管软镜碎石术和微创经皮肾镜碎石术治疗直径 2~4cm 上尿路结石的疗效比较[J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(1):75-79.
 [4] 仝旭亚, 刘卫芳, 宋颖飞, 等. 平均动脉压维持水平对感染性休克患者肾功能及肾血流指标的影响研究[J]. 中华医院感染

学杂志, 2017, 27(4):762-765.
 [5] Wang Y J. A Health Informatics Study Based on Prognostic Value of Extravascular Lung Water Index Monitoring by Minimally Invasive Quantitative Measurement in Elderly Patients with Septic Shock[J]. Journal of Medical Imaging & Health Informatics, 2018, 8(2):337-343.
 [6] 林毅锋, 何强, 黄典东, et al. 输尿管镜联合封堵器与斜卧截石联合体位微创经皮肾镜治疗输尿管上段嵌顿性结石比较[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(13):2140-2143.
 [7] 阳旭明, 马子芳, 资小龙, 等. 标准通道辅助微通道经皮肾镜取石术联合 EMS 治疗鹿角形肾结石合并脓肾的经验总结[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(12):106-110.
 [8] 史建国, 王卫宁, 王领军, 等. 经皮肾镜取石术治疗老年上尿路结石患者术后全身炎症反应综合征的危险因素[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(1):56-59.
 [9] 周可义, 赵春利, 杨文增, et al. 超声引导下可视化穿刺设备联合输尿管软镜在治疗肾下盏结石中的临床应用[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(3):196-200.