

## · 临床报道 ·

## 芪归四逆散联合恩替卡韦分散片治疗肝郁脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化 48 例

马羽萍 吴超 王裕云 姚海波

**【摘要】 目的** 观察芪归四逆散(黄芪,当归,柴胡,桃仁等)联合恩替卡韦分散片抗肝纤维化的疗效。**方法** 选择现代医学诊断符合慢性乙型肝炎肝纤维化,中医诊断符合肝郁脾虚血瘀型 96 例患者随机分为治疗组、对照组,两组均予以口服恩替卡韦分散片以及抗炎保肝药物,治疗组加用芪归四逆散,两组疗程均为 6 个月,再随访 6 个月。观察治疗前后患者腹胀、胁痛、纳差及乏力等症状,肝功能指标,肝纤维化指标,病毒 HBV-DNA 变化情况,应用 Fibroscan 检测肝纤维化分期变化、B 型超声肝脾声像图变化及脾脏回缩等情况;数据分析采用 SPSS 17.0 软件,计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。**结果** 治疗后的治疗组肝功能指标改善优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后的治疗组血清肝纤维化指标改善优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );应用 Fibroscan 检测确定肝纤维化分期,治疗后治疗组与对照组的肝纤维化分期下降比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后治疗组的 B 型超声声像图改善优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后的治疗组和对照组的临床证候改善比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组和对照组病毒复制指标差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗组总有效率为 87.50%,显著优于对照组总有效率 68.75%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 芪归四逆散能有效逆转慢性乙型肝炎肝纤维化。

**【关键词】** 芪归四逆散; 恩替卡韦分散片; 乙型肝炎; 慢性; 肝纤维化

**【中图分类号】** R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.07.031

肝纤维化是慢性肝病进展到肝硬化的必经病理阶段,而肝硬化不仅可导致慢性肝细胞功能衰竭和门脉高压等并发症,还可发展为肝细胞癌。有报道显示,肝硬化 5 年后发展成肝癌的几率为 17%,而 10 年后发展为肝癌的几率超过 40%<sup>[1]</sup>。因此,控制肝纤维化是延缓肝硬化,甚至是减少原发性肝癌的重要措施。近几年本研究团队应用自发研制的芪归四逆散联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 48 例,疗效尚满意,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

病例均为 2013 年 6 月至 2015 年 1 月在西安市第八医院住院患者,共 96 例,现代医学诊断符合 2000 年西安会议修订的标准诊断<sup>[2]</sup>。中医诊断符合 2012 年慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识中的证候诊断标准<sup>[3]</sup>。随机分配原则分为治疗组(病证结合组)和对照组(西药治疗组)。治疗组 48 例,其中男性 36 例,女性 12 例,年龄 21~58 岁,平均(47.89

$\pm 8.62$ )岁。对照组 48 例,其中男性 34 例,女性 14 例,年龄 20~60 岁,平均(48.02 $\pm 8.04$ )岁;两组间病情、病程、年龄及性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 纳入标准

所有病例 HBV-DNA 阳性;谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平升高 $\leq 5$  ULN,血清白蛋白(serum albumin, ALB)降低或正常;透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen type Ⅲ, PC Ⅲ)、层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅳ型胶原蛋白(collagen Ⅳ, ⅣC)四项至少有 2 项 $\geq 1.2$  ULN;B 型超声检查符合慢性肝炎肝纤维化改变,肝脏回声增粗、增强,脾大或不大, Fibroscan 检测肝纤维化程度均在 B 级以上。所有病例中医诊断符合肝郁脾虚血瘀型。本研究符合西安市第八医院医学伦理委员会所制定的伦理学标准[批准文件号:市八院(2010)26 号],受试患者或其家属知情同意。

### 1.3 排除标准

(1)其他病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝炎及自身免疫性肝炎等引起的肝纤维化;(2)治疗前半年内,接受过任何抗病毒及抗肝纤维化药物治疗;(3)在治疗前 30 天内发生并发症,或进行手术治疗者;(4)过敏体质或对多种药过敏者;(5)未按照规定用药,无法判断疗效或资料不全者。

作者单位:710061 西安市第八医院肝病四科(马羽萍、吴超、王裕云),信息科(姚海波)

作者简介:马羽萍(1956-),女,本科,主任医师。研究方向:中西医结合肝病。E-mail:myy\_ys@126.com

## 1.4 治疗方法

两组患者均应用还原型谷胱甘肽、恩替卡韦分散片(生产厂商:江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字 H20100019)等综合治疗措施。治疗组加用芪归四逆散,每次 200 mL,早晚各服 1 次。芪归四逆散组成:柴胡、枳壳、川芎、桃仁、红花各 10 g,白芍、茯苓各 15 g,黄芪、当归各 30 g,甘草 6 g。两组疗程均为 6 个月,疗程结束后随访 6 个月。

## 1.5 观察指标

治疗前后 2 组患者均做肝功能、HBV 血清学标志物(hepatitis B virus markers,HBVM)、HBV DNA、血清肝纤维化指标(HA、PCⅢ、LN、IVC)、肾功能、心肌酶谱、乳酸、血常规 5 分类、B 型超声及 Fibroscan 等检查各 1 次;治疗前 3 个月每月做肝功能、血常规、HBV DNA 检查 1 次,3 个月时做肾功能、心肌酶谱、乳酸、血清肝纤维化指标检查 1 次。疗程结束后随访 6 个月,2 组治疗 1 月后停用抗炎保肝药物,继续服用恩替卡韦分散片,治疗组继续服用芪归四逆散。每 3 个月检查肝功能、HBVM、HBV DNA、血清肝纤维化指标(HA、PCⅢ、LN、IVC)、肾功、心肌酶谱、乳酸、血常规 5 分类、B 型超声及 Fibroscan 等检查各 1 次;并记录患者中医证候变化及药物不良反应。

## 1.6 疗效判定标准

参照中国中西医结合学会肝病专业委员会 2006 年指定的“肝纤维化中西医结合诊疗指南”<sup>[4]</sup>疗效评估标准制定如下:显效:(1)经 Fibroscan 检测肝纤维化分期下降>2 期;(2)肝纤维化血清学标志物(IV C、HA、PCⅢ P 及 LN 含量)两项以上测定值较治疗前下降>50%或恢复正常;(3)血清肝功能指标基本恢复正常;(4)B 型超声检查肝脾肿大回缩,声像图有明显改善;(5)证候明显改善;(6)以上指标有 3 项能稳定保持 6 月。有效:(1)Fibroscan 检测肝纤维化分期较治疗前下降 1 期;(2)肝纤维化血清学标志物(IV C、HA LN 及 PCⅢ P 含量)有任何两项测定值较治疗前下降>25%;(3)血清肝功能指标改善和(或)Fibroscan 检测肝纤维化分期较治疗前下降 1 期,证候改善。无效:未达到有效标准者。

## 1.7 统计学处理

所有数据采用 SPSS 17.0 进行统计处理,计量资料数据符合正态分布,方差齐性。治疗组和对照组治疗前后比较用配对  $t$  检验,组间比较用  $t$  检验;计数资料组间的比较用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 Fibroscan 检测比较

两组患者治疗结束后,两组肝纤维化分期下降比较,治疗组下降>3 期为 15 例,下降 2 期为 13 例,下降 1 期 17 例,无改变为 3 例。对照组下降>3 期为 6 例,下降 2 期为 9 例,下降 1 期 20 例,无改变为 13 例。治疗结束后,经  $\chi^2$  检验,治疗组与对照组的肝纤维化分期下降差异具有统计学意义( $\chi^2=11.078, P<0.05$ )

### 2.2 两组患者治疗前后肝功能比较

治疗组的肝功能治疗后较治疗前均有改善,经配对  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=22.074, 37.438, 15.020, 24.661$ ;

$P<0.05$ );对照组的肝功能治疗后较治疗前均有改善,经配对  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=18.127, 30.320, 11.721, 2.032; P<0.05$ )。治疗后的两组肝功能指标均有改善,且治疗组改善优于对照组,经成组  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=2.926, 2.238, 2.121, 23.266; P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后肝功能比较( $\bar{x}\pm s, n=48$ )

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALB(g/L)
治疗组				
治疗前	272±66.5	236±35.7	102±15.9	33.57±1.3
治疗后	50.1±22.3 <sup>ab</sup>	56±25.4 <sup>ab</sup>	50±24.8 <sup>ab</sup>	39.4±1.12 <sup>ab</sup>
对照组				
治疗前	268±69.1	240±30.4	99±20.6	34.6±1.15
治疗后	72.8±29 <sup>a</sup>	68±27.1 <sup>a</sup>	53±23.6 <sup>a</sup>	35.1±1.04 <sup>a</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较

治疗组的肝纤维化指标治疗后较治疗前均有改善,经配对  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=26.376, 21.819, 18.682, 27.815; P<0.05$ );对照组的肝纤维化指标 HA、PCⅢ 治疗后较治疗前均有改善,经配对  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=27.825, 15.320; P<0.05$ )。治疗后两组的血清肝纤维化指标均有改善,且治疗组改善优于对照组,经成组  $t$  检验差异有统计学意义( $t=15.025, 27.591, 18.482, 17.492; P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清肝纤维化指标检测结果比较( $\bar{x}\pm s, n=48$ )

组别	HA( $\mu$ g/L)	LN	PCⅢ( $\mu$ g/L)	IVC( $\mu$ g/L)
治疗组				
治疗前	323.6±68.2	235.0±77.2	186.3±77.1	230.65±20.14
治疗后	189.8±34.01 <sup>ab</sup>	52.6±67.1 <sup>ab</sup>	97.6±40.2 <sup>ab</sup>	70.20±20.14 <sup>ab</sup>
对照组				
治疗前	329.0±63.5	231.0±75.8	189.8±50.1	237.85±22.3
治疗后	193.0±46.0 <sup>a</sup>	189.6±60.3 <sup>a</sup>	137.4±53.2 <sup>a</sup>	195.15±69.2 <sup>a</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 两组患者治疗前后肝脾彩色超声结果变化比较

治疗组的 B 型超声声像图治疗后较治疗前均有改善,经配对  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=4.840, 7.256, 5.587; P<0.05$ );对照组的 B 型超声声像图治疗后较治疗前均有改善,经配对  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=4.132, 6.873, 2.352; P<0.05$ )。治疗后两组的 B 型超声声像图均有改善,且治疗组改善优于对照组,经成组  $t$  检验差异均有统计学意义( $t=5.476, 2.320, 2.454; P<0.05$ )。见表 3。

### 2.5 两组治疗前后临床证候改善情况比较

治疗组和对照组治疗后临床证候均有改善,经  $\chi^2$  检验差异具有统计学意义( $\chi^2=7.670, 6.890, 11.555, 6.719; P<0.05$ )。见表 4。

### 2.6 两组患者治疗前后病毒学标志变化比较

治疗结束后治疗组和对照组 HBV DNA 水平小于

10 IU/mL 分别为 40 例和 38 例,其余均下降幅度  $>2 \log_{10}$ 。经统计学  $\chi^2$  检验两组分别与治疗前比较  $P < 0.01$ , 治疗组与对照组比较,无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

表 3 两组治疗前后 B 型超声声像图结果比较 ( $\bar{x} \pm s, n=48$ )

组别	门静脉内径	脾静脉内径	脾厚度
治疗组			
治疗前	1.43±0.26	1.03±0.41	4.90±1.54
治疗后	1.20±0.17 <sup>ab</sup>	0.76±0.21 <sup>ab</sup>	3.20±1.69 <sup>ab</sup>
对照组			
治疗前	1.42±0.30	1.04±0.39	4.80±1.8
治疗后	1.37±0.28 <sup>a</sup>	0.96±0.32 <sup>a</sup>	4.30±2.01 <sup>a</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后临床证候改善情况比较  
(缓解症状例数/症状例数,  $n=48$ )

组别	腹胀	胁痛	纳差	乏力
治疗组	26/28	26/29	17/18	18/20
对照组	18/29 <sup>a</sup>	16/27 <sup>a</sup>	8/19 <sup>a</sup>	10/19 <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.7 两组患者治疗后综合疗效比较

治疗组总有效率为 87.50%,显著优于对照组总有效率 68.75%,经统计学  $\chi^2$  检验差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.937$ ,  $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组综合疗效比较 ( $n=48$ )

组别	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	26	16	6	87.50% <sup>a</sup>
对照组	13	20	15	68.75%

## 3 讨论

肝纤维化在国际疾病分类 (ICD-10) 中可作为一种病名 (K74.001),但主要是一种组织病理学概念<sup>[4]</sup>。肝纤维化是指肝脏内弥漫性细胞外基质过度沉积,是机体对慢性肝损伤后的一种损伤修复反应<sup>[1]</sup>,是肝硬化的早期可逆阶段。临床上肝纤维化诊断的金标准仍是肝脏组织的病理学诊断<sup>[5]</sup>。判断肝组织活检仍是诊断肝纤维化的“金标准”,但肝穿活检取肝组织作为一种侵入性操作在临床应用中存在局限性<sup>[6]</sup>。目前临床上多应用非创伤性 Fibroscan 检测肝脏硬度,检测反应肝组织纤维化程度的敏感指标 HA、PCⅢ、LN、IVC,并结合肝功能的改变,影像学的改变诸多指标,是综合判断肝纤维化程度,评价疗效的实用、安全、可行的方法。慢性乙型肝炎肝纤维化的首要对策是抗病毒治疗,恩替卡韦分散片目前是抗病毒的一线药物,可有效抑制乙型肝炎病毒复制,减轻肝脏持续损伤。抗病毒治疗联合中药抗炎、抗肝纤维化治疗,能使细胞外基质代谢过程中的 HA、LN、PCⅢ、IVC 指标下降,促使胶原蛋白降解,减少胶原蛋白的沉积,使肝纤维化逆转。

乙型肝炎肝纤维化在中医文献中并无固定的病名,根据其病症特点,属于中医“肝积”之病。中医学的基本病机就是正虚邪实,病机变化可归结为:肝失疏泄,脾失健运,气血亏损,瘀血阻滞等证候。本研究应用芪归四逆散方加减。该病病变部位在肝,故治疗上要顺应中医肝的生理病理学,肝为体阴用阳之脏,以血为体,以气为用,故用柴胡、枳壳顺其疏达之性,以顺为补;用白芍、当归、川芎适其柔润之体,以补为顺,肝脏易动难静,善于他脏,肝病及脾是其重要的病变病机,故用黄芪、茯苓、甘草等健脾益气;肝脾不调,气血涩滞,壅塞不通,故用白芍、川芎、桃仁、红花等活血化瘀。诸药共用具有疏肝、健脾、养血及活血等作用,使肝脏疏泄,脾气健运,气血旺盛,瘀血得散,标本兼收。现代医学实验研究证实本方中当归、黄芪、白芍、川芎、桃仁、红花等益气活血化瘀药物对肝纤维化有较好的防治作用<sup>[7]</sup>。活血化瘀药物能抑制活化的星状细胞分泌Ⅱ型胶原和层黏连蛋白,黄芪能减少总胶原和Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型在肝内沉积<sup>[8]</sup>,有效改善肝纤维化程度。

本研究在应用抗病毒药物恩替卡韦分散片及抗炎对症的基础上,联用中药芪归四逆散治疗肝郁脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化。研究结果提示,抗病毒药物联合中药用药比单一应用抗病毒药的疗效明显增加,主要表现在改善临床症状、修复肝功能、肝纤维化指标、肝硬度、脾脏回缩、肝声像图改变等方面,其近期疗效尚肯定,但仍需应用实验室研究方法,研究该复方中药抗肝纤维化作用机制与配伍原理,为开发肝纤维化关键治疗的靶向药物提供思路。

## 参 考 文 献

- [1] Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (4): 2247-2250.
- [2] 中华中医药学会内科肝胆病学组,世界中医药联合学会肝病专业委员会,中国中西医结合学会肝病分会,等.慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识[J].临床肝胆病杂志,2012,28(3):164-168.
- [3] 西安全国传染病与寄生虫学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-325.
- [4] 中国中西医结合肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(28):866-870.
- [5] 蒋开平,李建鸿,胡洪涛,等.慢性乙型肝炎湿热温结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化测定与肝组织病理学诊断的比较[J].世界华人消化杂志,2014,22(19):2768-2773.
- [6] 张丽娟,张跃新,石光英,等.肝纤维化质数的临床应用评价[J].中华肝脏病杂志(电子版),2008,2(1):35-36.
- [7] 谢晶日,那坤,李明,等.中医药治疗肝纤维化临床研究进展[J].中国中医急症,2009,18(3):433-434.
- [8] 曾江涛,陈光焕.宁肝汤治疗阴虚瘀热型慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2012,22(5):301-302.

(收稿日期:2015-10-02)

(本文编辑:蒲晓田)