

· 临床报道 ·

中医药干预对乙型肝炎肝硬化代偿期患者肝脏硬度影响的初步探讨

张佳元 王天芳 赵丽红 薛晓琳 吴秀艳 李婷婷 赵丰润 任红
张晓娜 侯帅颖

【摘要】 目的 观测中医药干预对代偿期乙型肝炎肝硬化患者肝脏硬度的影响,为中医药干预该病及从实体肝的角度阐释中医肝藏象理论提供依据。**方法** 采用区组随机、对照、盲法的临床试验设计方案,将符合纳入、排除标准的患者分为疏肝理气组、加滋阴养血组和模拟剂组三组,分别采用以“益气健脾、疏肝理气、软坚通络”和“益气健脾、疏肝理气、软坚通络、滋阴养血”为组方原则的 A、B 配方颗粒(简称:A 方、B 方)及模拟剂(简称:C 方)进行为期 6 个月的干预,并分别在干预前(T_0)、干预 3 个月(T_3)及干预 6 个月(T_6)三个时点运用肝脏瞬时弹性扫描仪(FibroScan)检测受试者的肝脏硬度。**结果** 中医药干预后三组的肝脏硬度值总体上来说均呈下降趋势,各组三时点间比较均有统计学差异($P < 0.05$);以男、女分层,进行各组三时点间的比较,疏肝理气组女性三时点间无统计学差异($P > 0.05$),疏肝理气组男性以及加滋阴养血组、模拟剂组两组男、女两性三个时点间的比较均有统计学差异($P < 0.05$);以静止期、活动期分层,进行各组三时点间的比较,其中静止期疏肝理气组三时点间无统计学差异($P > 0.05$),加滋阴养血组、模拟剂组两组均显著下降,活动期加滋阴养血组三时点间无统计学差异($P > 0.05$),疏肝理气组、模拟剂组两组均显著下降。无论是否分层组间比较均无统计学差异。总体上看 A、B、C 三方对代偿期乙型肝炎肝硬化患者的肝脏硬度均有明显改善,但 A、B 方与模拟剂比较无显著差异。**结论** A、B 两方对男、女及静止期与活动期作用的差异,可为今后运用中医药干预该病及进一步阐释中医“肝藏血、主疏泄”的理论提供一定依据。

【关键词】 中医药; 干预; 乙型肝炎肝硬化; 代偿期; 肝脏硬度

【中图分类号】 R512.6+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.11.019

乙型肝炎肝硬化是指由于乙型肝炎病毒长期损害肝脏而引起的慢性、进行性肝病^[1]。根据病情轻重,可分为代偿期和失代偿期。中医理论称该病同时存在气与血的失调,且肝“体阴而用阳”,藏血与疏泄之间在生理和病理上存在密切联系,其中代偿期最为常见的病性类证候要素有湿热、气虚、气滞、血瘀^[2-3]。因此,在治疗时除应清热化湿、益气理气、化痰软坚之外,还应在疾病早期就注意对肝之阴血的补

益,通过滋阴养血柔肝来助肝之疏泄^[4-7]。

肝脏瞬时弹性成像是通过采用切变弹性探测仪(FibroScan)进行瞬时肝脏弹性测定,肝组织硬度越大,弹性值也越高,其单位为 KPa^[8-9]。国内外研究已经证明,肝脏弹性测定对肝硬化的诊断具有较高的应用价值^[10-18]。基于中医对乙型肝炎肝硬化代偿期基本病机的认识,本课题组拟在抗病毒基础治疗的基础上(肝病科临床中通常将抗病毒药视为有清热利湿作用),通过随机对照试验,观测两种不同的配方颗粒对肝脏硬度的影响,为探讨中医“肝藏血、主疏泄”的理论及指导临床提供一定的依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2013 年 12 月至 2015 年 1 月间,于中国人民解放军三〇二医院、首都医科大学地坛医院、中国中医科学院西苑医院门诊与住院部就诊的 144 例代偿期乙型肝炎肝硬化患者。其中 12 例因误纳入、或发现肝癌、或患者自己不能坚持服药和随访而脱落。本研究采用区组随机、对照、盲法的临床试验研究方法,将符合纳入、排除标准的 144 例乙型肝炎肝硬化代偿期患者,分为三组,每组 48 例。132 例患者中

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2011CB505105);北京中医药大学科研创新团队项目(2011CXTD08)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[张佳元(博士研究生)、王天芳、赵丽红、薛晓琳、吴秀艳、李婷婷(博士研究生)、赵丰润(硕士研究生)、任红(硕士研究生)、张晓娜(硕士研究生)、侯帅颖(硕士研究生)]

作者简介:张佳元(1988-),女,2016 级在读博士研究生。研究方向:诊法与辨证的规范化、标准化研究。E-mail: zjiayuan@126.com

通讯作者:王天芳(1963-),女,博士,博士生导师,教授,主任医师。研究方向:诊法与辨证的规范化、标准化研究。E-mail: tianfangwang2000@163.com

完成 3 个时点肝脏瞬时弹性扫描的患者共计 116 例。其中中国人民解放军三〇二医院 51 例(43.97%)、首都医科大学地坛医院 42 例(36.21%)、中国中医科学院西苑医院 23 例(19.83%);其中男性 83 例(71.55%),平均年龄(47.39 ± 8.18)岁;女性 33 例(28.45%),平均年龄(51.30 ± 8.39)岁;属于活动期者 43 例(37.07%)、静止期者 73 例(62.93%);疏肝理气组 38 例(32.76%)、加滋阴养血组 41 例(35.34%)、模拟剂组 37 例(31.90%)。三组患者之间的年龄、性别构成及基线的肝脏弹性值均无明显差异($P < 0.05$);分别以男、女及活动期和静止期分层,各组间年龄与性别构成均无明显差异($P < 0.05$),因此具有可比性。

1.2 诊断标准

乙型肝炎肝硬化代偿期诊断标准:参照 2000 年 9 月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会西安联合修订的《病毒性肝炎防治方案》;2010 年中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》;2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制订的《肝硬化中西医结合诊疗共识》中的相关内容,制订乙型肝炎肝硬化代偿期诊断标准如下:(1)有明确的慢性乙型病毒性肝炎病史和(或)血清病毒标记物阳性;(2)影像学、生化学或血液学检查有肝细胞合成功能障碍或门静脉高压症(如脾功能亢进及食管胃底静脉曲张)证据,或组织学符合肝硬化诊断;(3)符合肝硬化代偿期诊断标准(一般属于 Child-Pugh A 级,若 Child-Pugh 为 B 级,但经临床判断无并发症者仍判定为代偿期)。同时满足以上三条,即可诊断为代偿期乙型肝炎肝硬化。

肝硬化静止期、活动期判定标准:(1)ALT 升高;(2)黄疸(胆红素大于正常值 2 倍以上);(3)脾进行性增大。同时满足以上三条者判定为活动期肝硬化,有一条及以上不满足者判定为静止期肝硬化。

乙型肝炎肝硬化气虚证、气滞证、血瘀证的辨证标准:参照 1995 年国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》《中医证候鉴别诊断学》、2002 年《中药新药临床研究指导原则》,以及前期文献回顾与临床调查结果,经过课题组论证形成乙型肝炎肝硬化代偿期气虚证、气滞证、血瘀证的辨识标准如下:气虚证:(1)疲乏无力,少气懒言,自汗,舌淡/舌胖边有齿痕;(2)食欲减退,腹胀食后加甚,便溏/泄泻;第(1)条中出现任何 2 项;或第(2)条中出现 3 项;或第(1)条中前 2 项出现任何 1 项及第(2)条中出现任何 1 项即可判定。气滞证:(1)情绪低落,或急躁易怒,善太息;(2)胁肋部或胸部出现胀满,或胀痛,或窜痛,或痞闷不适;第(1)条或第(2)条中出现任何 1 项者即可判定。血瘀证:(1)影像学检查示脾肿大或侧枝循环建立;(2)肝掌,或蜘蛛痣,或肋肋刺痛,或皮下紫斑;(3)舌色紫黯,或舌有瘀点(斑),或舌下络脉异常(增长或增粗或迂曲或青紫或细络显现);第(1)条,或第(2)条,或第(3)条中出现任何 1 项者即可判定。

1.3 纳入标准

(1)符合上述乙型肝炎肝硬化代偿期诊断标准;(2)同

时符合上述乙型肝炎肝硬化代偿期气虚证、气滞证、血瘀证的辨识标准;(3)血清总胆红素在正常高限 3 倍以内;(4)经核苷类抗病毒药物治疗 HBV-DNA 阴性(≤ 500 拷贝/mL);(5)年龄在 18 ~ 65 岁之间(含 18 岁与 65 岁);(6)入组前 2 周内未服用任何中药者(若服用中药,停用中药 2 周后纳入);(7)初中及以上文化水平;(8)签署知情同意书者。

1.4 排除标准

(1)合并其他类型肝硬化者;(2)合并有其他类型肝炎病毒感染;(3)肝癌倾向者($AFP \geq 400 \mu\text{g/L}$ 超过 1 个月,或 $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 持续 2 个月,排除妊娠、生殖腺胚胎瘤和活动性肝病;同期进行影像学检查有肝癌特征性占位);(4)合并有心脑血管、呼吸系统、泌尿系统、内分泌和血液系统等严重原发性疾病及恶性肿瘤患者;(5)并发有严重感染的患者;(6)入选前 24 周内用过干扰素治疗者;(7)伴有精神类疾病者;(8)妊娠、哺乳期妇女;(9)非中国国籍者。

1.5 干预方案

基础治疗:三组患者均按要求服用核苷(酸)类似物(如拉米夫定、恩替卡韦、阿德福韦酯、替比夫定等)抗病毒药。

中药治疗:疏肝理气组、加滋阴养血组、模拟剂组三组病人分别服用 A、B、C 配方颗粒,每次 1 袋,每天 2 次,分别于早、晚饭后开水调服。A 配方颗粒(简称 A 方)组方原则:益气健脾,疏肝理气,软坚通络;药物组成:黄芪 15 g、白术 15 g、甘草 10 g、柴胡 10 g、枳壳 10 g、鳖甲 15 g、桃仁 10 g、丹参 15 g。B 配方颗粒(简称 B 方)组方原则:益气健脾,疏肝理气,软坚通络,滋阴养血;药物组成:黄芪 15 g、白术 15 g、甘草 10 g、柴胡 10 g、枳壳 10 g、鳖甲 15 g、桃仁 10 g、丹参 15 g、白芍 15 g、赤芍 10 g、枸杞子 10 g、当归 10 g。C 配方颗粒(简称 C 方):主要成分为广藿香和糊精。

三组干预周期均为 6 个月。上述三种配方颗粒均由北京康仁堂药业有限公司制备。

1.6 检测指标

(1)疗效指标:运用肝脏瞬时弹性扫描仪(FibroScan,由法国 Echosens 公司制造)对肝脏硬度进行检测。具体检测时,将探头放置于右侧腋前线和腋中线之间第 7、8 肋间,分别进行 10 次有效测量,最后取中位数作为 FibroScan 值。

(2)安全性指标:血、尿、便常规,肾功能及心电图。以安全性监测结果和不良事件的出现情况进行不良反应的评价。

(3)监测性指标:在研究过程中,通过监测受试者甲胎球蛋白水平的变化,了解是否有肝癌倾向。

1.7 统计学处理

数据录入采用本课题组统一管理平台建立数据库,由两人独立录入数据并进行二次核对。采用 SPSS 20.0 软件对研究数据进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据均不服从正态分布,每组三个时点间的差异性比较用 Friedman 检验,每个时点三组间的比较用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前后各组肝弹性值的描述

中医药干预 3 个月和 6 个月后, A、B、C 三组的肝脏弹性值总体来说均呈下降趋势, 其下降幅度为加滋阴养血组>疏肝理气组>模拟剂组, 各自组内比较均有统计学差异, 但组间比较无统计学差异 ($P>0.05$); 其中加滋阴养血组为持续性下降, 而疏肝理气组、模拟剂组在干预 3 个月后又呈上升趋势。

以男、女分层, 进行各组内的比较, 除疏肝理气组女性外, 其余均有统计学差异 ($P<0.05$), 但组间比较无统计学差异 ($P>0.05$); 以静止期、活动期分层, 进行各组内的比较, 其中静止期除疏肝理气组外, 加滋阴养血组、模拟剂组两组的下降均有统计学差异 ($P<0.05$), 活动期除加滋阴养血组外, 疏肝理气组、模拟剂组两组的下降均有统计学差异 ($P<0.05$), 但组间比较无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 干预前后三组患者肝脏硬度值的组内及组间的变化比较

中医药干预 3 个月和 6 个月后, A、B、C 三组的肝脏弹性值总体来说均呈下降趋势, 各自组内比较均有统计学差异, 但组间比较无统计学差异 ($P>0.05$)。

以男、女分层, 进行各组内的比较, 除疏肝理气组女性外, 其余均有统计学差异 ($P<0.05$), 但组间比较无统计学差异 ($P>0.05$); 以静止期、活动期分层, 进行各组内的比较, 其中静止期除疏肝理气组外, 加滋阴养血组、模拟剂组两组的下降均有统计学差异 ($P<0.05$), 活动期除加滋阴养血组外, 疏肝理气组、模拟剂组两组的下降均有统计学差异 ($P<0.05$), 但组间比较无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 不良反应

三组患者均未出现过敏反应及其他不良反应。

3 讨论

本文所述内容是国家重点基础研究发展计划“基于‘肝藏血主疏泄’的脏象理论研究之肝硬化从肝论治的作用机制及证治规律研究”的一部分。课题组以前期关于肝炎肝硬化证候要素分布特点的研究结果及对中医药治疗肝炎肝硬化用药规律的分析为基础^[3,19-20], 经过多轮专家论证, 拟定了 A、B 两个处方, 在西医抗病毒治疗的基础上, 以模拟剂为对照, 观察比较中药对乙型肝炎肝硬化代偿期患者为期 6 个月的干预效果, 旨在比较加有“滋阴养血”药物的 B 方与不加有“滋阴养血”的 A 方干预效果的差异, 为阐释中医“肝藏血主疏泄”的理论及指导临床提供一定依据。肝脏硬度是肝硬化从肝论治的疗效评价指标之一, 肝脏硬度值可直观反应治疗前后肝硬化患者的肝脏硬度变化情况, 故单独叙述。

干预前后结果的比较表明, A、B 两方及模拟剂 C 方对乙型肝炎肝硬化患者的肝脏硬度均具有明显的干预效果, 但从 A、B 两组肝脏弹性值下降的趋势看, 以 B 方的效果为好。说明在本研究中加滋阴养血比单纯的益气健脾、疏肝理气、软坚通络对肝脏硬度的改善效果更好。分析 A、B 两方与 C 方干预效果无差异的原因, 可能与干预、观测周期偏短, 样本量偏少, 不足以观察到中药的有效性有一定关系。肝硬化属于难治性疾病, 中药干预效果的观测应在一年以上^[21]。由于本研究的主要目的是探讨中医理论, 且受研究周期和经费等情况的限制, 只做了半年中医药干预及观测。

表 1 干预前后各组肝弹性值的描述(中位数±四分位间距)

组别	例数	肝弹性值(Kpa)		
		T0	T3	T6
疏肝理气组	总体(38)	11.10±11.12	10.15±7.05	8.95±8.62
	男性(27)	11.10±10.20	10.20±6.90	9.20±7.70
	女性(11)	11.00±14.00	8.30±8.60	7.30±8.70
	静止期(22)	10.95±8.65	9.00±8.65	7.90±6.70
	活动期(16)	12.85±12.22	11.30±5.92	11.20±7.65
加滋阴养血组	总体(41)	11.90±12.85	10.80±9.80	8.80±9.55
	男性(31)	11.30±7.30	9.50±4.90	8.20±7.50
	女性(10)	22.90±21.97	20.20±22.87	14.90±22.2
	静止期(28)	11.85±13.17	9.25±10.02	8.30±9.77
	活动期(13)	13.00±13.10	11.90±11.90	8.80±8.00
模拟剂组	总体(37)	10.70±7.35	8.40±7.40	8.90±4.95
	男性(25)	10.30±5.80	7.80±5.90	8.60±3.70
	女性(12)	11.75±8.90	10.35±12.00	11.60±5.25
	静止期(23)	11.80±8.00	9.30±8.90	10.00±3.70
	活动期(14)	9.85±5.05	6.85±3.80	7.70±3.87

表 2 干预前后三组患者肝脏硬度值的组内变化比较(秩均值)

组别	例数	肝脏弹性值(秩均值)			χ^2 值	P 值
		T ₀	T ₃	T ₆		
疏肝理气组	总体(38)	2.45	1.68	1.87	12.213	0.002 ^a
	男性(27)	2.43	1.65	1.93	8.467	0.014 ^a
	女性(11)	2.50	1.77	1.73	4.233	0.120
	静止期(22)	2.32	1.64	2.05	5.182	0.075
	活动期(16)	2.63	1.75	1.63	9.806	0.007 ^a
加滋阴养血组	总体(41)	2.41	1.99	1.60	13.779	0.001 ^a
	男性(31)	2.35	2.02	1.63	8.244	0.016 ^a
	女性(10)	2.60	1.90	1.50	6.200	0.045 ^a
	静止期(28)	2.50	1.91	1.59	12.054	0.002 ^a
	活动期(13)	2.23	2.15	1.62	2.923	0.232
模拟剂组	总体(37)	2.51	1.73	1.76	14.849	0.001 ^a
	男性(25)	2.48	1.78	1.74	8.747	0.013 ^a
	女性(12)	2.58	1.63	1.79	6.426	0.040 ^a
	静止期(23)	2.43	1.80	1.76	6.615	0.037 ^a
	活动期(14)	2.64	1.61	1.75	8.982	0.011 ^a

注: T₀、T₃、T₆三时点间比较,^aP<0.05。

中医认为“女子以肝为先天”,由于女子的生理特点,肝之阴血损伤可能更为明显,这可能是不加滋阴养血药物的 A 方对女性干预效果不明显的原因。结合活动期主要是炎症明显及从中医角度看“湿热”较为明显的认识,滋阴养血药物的“滋腻”可能有碍于对活动期“湿热”的治疗,甚或加重湿热,这可能是 B 方对活动期干预效果不明显,而对静止期的干预效果明显的原因,而 A 方的作用特点则正好相反。

总之,根据 A、B 两方对具有肝气血、体用失常复杂病机的代偿期乙型肝炎肝硬化患者干预效果的差异性,从西医肝实质病变角度,提示肝藏血与主疏泄之间是密切相关的,并且这种相关性的形式或程度因疾病的不同阶段和患者的个体差异而存在不同。同时,也提示在临床上运用中药对乙型肝炎肝硬化这种具有复杂病机的疾病进行治疗的时候,仍需注意全面考虑疾病的不同阶段(如静止期与活动期等)和患者的个体差异(如男、女等)等所导致的综合反应状态的不同。

参 考 文 献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010: 446-452.
- [2] 薛晓琳,王天芳,李昕,等. 从“肝藏血主疏泄”功能失调角度探讨肝硬化的发生机理. 世界中医药,2013,8(2):121-124.
- [3] 赵丽红,王天芳,薛晓琳,等. 801 例肝炎肝硬化患者常见病性类证候要素在代偿期及失代偿期的分布特点[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(4):260-265.
- [4] 慕永平,刘成海,张华,等. 肝硬化“虚损生积”论——刘平教授学术思想浅析[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(2):1.
- [5] 柳诗意. 刘燕玲治疗肝病经验[J]. 中医杂志,2012,53(4):341.
- [6] 钱英.“体用同调”是治疗慢重肝的重要一环[C]//中华中医药学会第十二届内科肝胆病学术会议暨第四次国家中医肝病重点专科协作组学术会议专题报告,2006:10.
- [7] 李婷婷,薛晓琳,王天芳,等. 中医治疗肝硬化应注重补益肝之阴血思想的初探[J]. 天津中医药,2014,9(31):8.
- [8] Marcelin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 41(1):48-54.
- [9] 杨爱婷,白艳锋,尤红. Fibroscan 对乙型肝炎肝纤维化诊断的研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2009,12(2):142-144.
- [10] 刘玲峰,陆海英,于岩岩,等. FibroScan 检测与超声检查对肝纤维化程度诊断价值的对比分析[J]. 临床肝胆病杂志,2014,(10):1045-1049.
- [11] Arena U, Vizzuti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Gut, 2008, 57(9):1288-1293.
- [12] Kim SU, Jang HW, Cheong JY, et al. The usefulness of liver stiffness measurement using FibroScan in chronic hepatitis C in South Korea: a multicenter, prospective study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1):171-178.
- [13] Chon YE, Choi EH, Song KJ, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(9):e44930.
- [14] 宣吉晴,李明星,苏松,等. 肝脏瞬时弹性值评估慢性乙型肝炎肝纤维化程度及肝脏储备功能的临床研究[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(4):285-288.
- [15] Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, et al. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers[J]. Journal of Clin Gastroenterol, 2012, 81(3):325-331.

- [16] Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2004, 36(3): 25-29.
- [17] 王一娇, 唐少珊. 瞬时弹性成像评价肝纤维化分级的 Meta 分析[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(3): 529-533.
- [18] 李梵, 张健, 李永纲, 等. FibroScan 检测与慢性肝病临床诊断的相关性研究[J]. 传染病信息, 2010, 23(3): 136-138.
- [19] 李昕, 薛晓琳, 王天芳, 等. 基于临床报道的 407 例肝炎肝硬化典型病例的治疗方药分析[J]. 天津中医药, 2012, 29(6): 600-605.
- [20] 李昕, 王天芳, 薛晓琳, 等. 运用复杂网络分析中医药治疗肝炎肝硬化的用药规律[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1495-1499.
- [21] 闫雪华. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗代偿期乙肝肝硬化疗效观察[J]. 西部中医药, 2014, 27(7): 84-86.

(收稿日期: 2015-12-16)

(本文编辑: 韩虹娟)