

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.15.013

扶正柔肝方联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 30 例临床观察

刘俊宏¹, 汪龙德^{2*}, 王 敏², 毛兰芳³

(1. 甘肃中医学院附属医院, 甘肃省兰州市嘉峪关西路 732 号, 730000; 2. 贵阳中医学院第一附属医院; 3. 甘肃中医学院)

摘要 目的 观察扶正柔肝方联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法 将 60 例患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。两组患者均口服拉米夫定片, 每次 100 mg, 每日 1 次。治疗组加用扶正柔肝方, 每日 1 剂, 早晚温服。对照组加用大黄廑虫胶囊治疗, 每次 1.6 g 口服, 每日两次。两组均以 8 周为 1 个疗程, 共治疗 6 个疗程。治疗前后分别观察两组中医证候积分、肝功能指标 [包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)、血清白蛋白 (ALB)]、血清肝纤维化指标 [包括透明质酸 (HA)、IV 型胶原 (IV-C)、III 型前胶原 (PCIII) 和层黏蛋白 (LN)]、AST 与血小板计数比值指数 (APRI) 与 ALT/AST/血小板指数 (TPRI), 彩色多普勒超声仪检测门静脉内径、脾静脉内径及脾脏厚度。结果 治疗组临床疗效总有效率为 93.33%, 对照组为 70.00%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后与治疗前比较, 中医证候积分、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度、肝功能及肝纤维化标志物检测结果均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 并且治疗组均低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 扶正柔肝方联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效确切, 可明显改善临床症状, 减轻肝脏损伤。

关键词 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 扶正柔肝方

相关组织学研究证实, 在确诊慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的患者中, 约 50% 有中到重度的炎症坏死和纤维化形成^[1], 同时肝纤维化也是乙肝发展成肝硬化的重要环节。本研究采用扶正柔肝方联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者 30 例, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

慢性乙型肝炎诊断标准参照中华医学会肝病学分会 2010 年制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]。肝纤维化诊断标准参照中国中西医结合学会肝病专业委员会制订的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[3]。

中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4] 中胁痛气虚血瘀证。主症: ①胁肋胀痛; ②食欲不振; ③倦怠乏力; ④脘闷腹胀; ⑤肝掌、蜘蛛痣。次症: ①烦躁易怒; ②面色

晦暗; ③恶心呕吐; ④肌肤甲错; ⑤脉弦涩或涩。辨证要求: 具备主症 4 项; 或具备主症 3 项, 次症 3 项; 或具备主症 2 项, 至少 4 项次症。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 符合慢性乙型肝炎肝纤维化西医诊断标准和中医气虚血瘀证标准; 年龄 15 ~ 70 岁; 患者知情同意。

排除标准: 妊娠或哺乳期妇女, 过敏体质者; 合并其他严重疾病患者包括肝、肾、心血管疾病; 合并精神疾病或严重神经官能症患者; 合并酒精性或免疫性肝病者。

1.3 一般资料

选择 2010 年 1 月至 2011 年 6 月甘肃中医学院附属医院脾胃病科门诊和住院慢性乙型肝炎肝纤维化患者 60 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 18 例, 女 12 例; 年龄 20 ~ 70 岁, 平均 (50.14 ± 8.48) 岁; 病程 3 个月 ~ 45 年, 平均 (12.13 ± 5.86) 年。对照组中男 13 例, 女 17 例; 年龄 15 ~ 65 岁, 平均 (52.10 ±

* 通讯作者: WWLLDD666@163.com, (0931)8635100

8.37) 岁; 病程 5 个月 ~ 43 年, 平均 (11.98 ± 6.07) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[4], 两组患者均选用拉米夫定片 [每片 100 mg, 由葛兰素史克制药 (苏州) 有限公司生产, 批号 H20030581] 抗病毒治疗, 每次 100 mg 口服, 每日 1 次。

治疗组: 加用扶正柔肝方 [药物组成: 炙黄芪 30 g, 太子参 20 g, 醋五味子 10 g (吞服), 醋鳖甲 30 g, 炮山甲 10 g, 炒桃仁 10 g, 余甘子 20 g, 三棱 20 g, 淫羊藿 20 g, 炙甘草 6 g], 每日 1 剂, 早晚分两次口服。

对照组: 加用大黄廑虫胶囊 (每粒 0.4 g, 吉林健今药业有限责任公司生产, 批号 Z19990064), 口服, 每次 4 粒, 每日 2 次。

两组均以 8 周为 1 个疗程, 共治疗 6 个疗程。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5] 制定症状评分表, 两组于治疗前后各记录 1 次。评分法如下: 无症状计 0 分; 有症状但不影响工作和生活计 1 分; 有症状, 影响工作和生活, 休息后可减轻计 2 分; 有症状, 影响工作和生活, 休息后不减轻计 3 分。

2.2.2 肝功能及肝纤维化指标 治疗前后检测肝功能指标: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)、血清白蛋白 (ALB)、AST 与血小板计数比值指数 (APRI)、ALT/AST/血小板指数 (TPRI)。血清肝纤维化指标: 透明质酸 (HA)、IV 型胶原 (IV-C)、III 型前胶原 (PCIII) 和层黏蛋白 (LN)。

2.2.3 B 超检测 治疗前后采用彩色多普勒超声仪检测门静脉内径、脾静脉内径及脾脏厚度。

2.3 疗效判定标准

参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[6] 有关标准。显效: 肝纤维化血清学标志物两项以上测定值较治疗前下降 $\geq 50\%$ 或恢复正常; 血清肝功能指标基本恢复正常, 证候明显改善。有效: 肝纤维化血清学标志物有任何两项测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$; 血清肝功能指标改善, 证候改善。无效: 未达到有效标准者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件处理。计量资料数

据以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料组间比较采用 $Ridit$ 分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 30 例, 显效 13 例, 占 43.33%, 有效 15 例, 占 50.00%, 无效 2 例, 占 6.67%, 总有效率 93.33%; 对照组 30 例, 显效 5 例, 占 16.67%, 有效 16 例, 占 53.33%, 无效 9 例, 占 30.00%, 总有效率 70.00%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示, 两组患者治疗后较治疗前中医证候积分均明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后比较, 治疗组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 两组慢性乙型肝炎肝纤维化患者治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	24.87 $\pm$ 8.78	11.34 $\pm$ 3.89 ^{* * Δ}
对照组	30	25.05 $\pm$ 9.04	16.57 $\pm$ 4.36 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与对照组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度比较

表 2 示, 治疗组治疗后与治疗前比较门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度均明显降低 ($P < 0.05$), 对照组治疗前后各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组各指标比较, 治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组慢性乙型肝炎肝纤维化患者治疗前后门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	门静脉内径	脾静脉内径	脾脏厚度
治疗组	治疗前	30	13.12 $\pm$ 1.09	12.32 $\pm$ 2.19	48.52 $\pm$ 5.49
	治疗后	30	10.20 $\pm$ 1.04 ^{* Δ}	9.32 $\pm$ 1.05 ^{* Δ}	36.13 $\pm$ 3.09 ^{* Δ}
对照组	治疗前	30	13.21 $\pm$ 1.05	11.32 $\pm$ 2.09	49.02 $\pm$ 5.29
	治疗后	30	13.08 $\pm$ 1.11	10.12 $\pm$ 1.19	48.12 $\pm$ 6.09

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 两组患者治疗前后肝功能检测结果比较

表 3 示, 两组患者治疗后与治疗前比较 ALT、AST、TBiL 明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), ALB 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组各指标 (除 ALB 外) 均明显低于对照

表 3 两组慢性乙型肝炎肝硬化患者治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBiL ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	治疗前	30	198.17 $\pm$ 98.37	167.92 $\pm$ 35.24	35.89 $\pm$ 5.31	50.06 $\pm$ 17.86
	治疗后	30	50.40 $\pm$ 32.28 ^{**Δ}	39.59 $\pm$ 31.38 ^{**Δ}	42.58 $\pm$ 4.90	18.39 $\pm$ 8.24 ^{**Δ}
对照组	治疗前	30	201.24 $\pm$ 102.97	172.18 $\pm$ 38.38	36.13 $\pm$ 6.02	48.92 $\pm$ 18.21
	治疗后	30	74.33 $\pm$ 35.33 ^{**}	82.83 $\pm$ 49.28 [*]	36.73 $\pm$ 4.37	29.18 $\pm$ 14.04 [*]

注:与本组治疗前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 4 两组慢性乙型肝炎肝硬化患者治疗前后肝纤维化标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HA (mg/L)	LN ($\mu\text{g/ml}$)	PCⅢ ($\mu\text{g/L}$)	IV-C ($\mu\text{g/L}$)
治疗组	治疗前	30	243.34 $\pm$ 125.44	239.80 $\pm$ 142.65	198.07 $\pm$ 103.25	97.01 $\pm$ 56.24
	治疗后	30	99.38 $\pm$ 54.18 ^{**Δ}	108.98 $\pm$ 52.38 ^{**Δ}	96.67 $\pm$ 45.27 ^{**Δ}	52.24 $\pm$ 28.35 ^{**Δ}
对照组	治疗前	30	241.24 $\pm$ 118.47	240.29 $\pm$ 138.29	192.03 $\pm$ 111.04	95.92 $\pm$ 58.92
	治疗后	30	152.28 $\pm$ 67.28 [*]	172.12 $\pm$ 59.32 [*]	123.23 $\pm$ 63.24 [*]	72.12 $\pm$ 38.35 [*]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较

表 4 示, 两组治疗后 HA、LN、PCⅢ 和 IV-C 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组治疗后比较治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.6 两组患者治疗前后 APRI 与 TPRI 比较

表 5 示, 两组治疗后 APRI、TPRI 均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 APRI 及 TPRI 明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 5 两组慢性乙型肝炎肝硬化患者 APRI 与 TPRI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	APRI	TPRI
治疗组	治疗前	30	1.39 $\pm$ 0.76	3.58 $\pm$ 1.21
	治疗后	30	0.22 $\pm$ 0.09 ^{**Δ}	1.45 $\pm$ 0.47 ^{**Δ}
对照组	治疗前	30	1.40 $\pm$ 0.85	3.57 $\pm$ 1.33
	治疗后	30	1.01 $\pm$ 0.64 [*]	2.87 $\pm$ 0.97 [*]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

4 讨论

气虚血瘀在肝纤维化的发生、发展过程中具有重要的地位。本病病机主要责之于慢性乙型肝炎病程较长, 湿热邪毒伤及肝脾, 久病伤肾, 三脏邪气留恋, 气虚血瘀, 痰、湿、瘀等病理产物难以排出, 阻于肝络, 日久形成积聚。《临证指南医案》云: “治肝之法, 无非治用治本。” 故我们提出慢性乙型肝炎后肝纤维化的治疗原则为 “化瘀缓治, 毋忘补虚”, 自拟扶正柔肝方治疗本病。方中黄芪健脾益气, 扶正培本为君药; 它能抑制肝星状细胞 (HSC) 增殖、抗氧化、抗脂质过氧化及减少 LN

产生, 保护受损肝细胞^[9]。太子参 “大补元气”, 其水提物能够提高超氧化物与谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 保护肝细胞^[9]。五味子益气生津, 补肾宁心, 具有保护肝细胞及减少肝损害的作用^[9]。现代研究表明, 鳖甲能抑制肝星状细胞活化增殖及调控细胞因子水平及信号传导通路, 从而起到抗肝纤维化的作用^[9]。成无己认为, “桃仁之甘以缓肝散血”, 其提取物具有抗炎、抗氧化作用, 对肝脏过氧化损伤具良好的防护作用^[9]。《本草经疏》中记载 “三棱, 能治一切凝结停滞有形之坚积也。” 淫羊藿温而不热, 温而能润, 温阳精血而通阳气, 可增强肝组织抗氧化酶活性, 降低氧化应激损害, 通过调节肝组织氧化或抗氧化系统的平衡, 缓解肝纤维化^[10]。余甘子为苗药, 可保肝解毒, 其对肝纤维化的阻抑作用与其显著的抗组织氧化应激和脂质过氧化损伤密切相关^[11]。诸药合用, 寓补于攻, 标本兼治, 肝、脾、肾三脏同调, 扶正柔肝、通络散结, 使机体脏腑安和、气血调畅, 符合慢性乙型肝炎后肝纤维化发生的病机。

本研究采用中西医结合治疗, 攻补兼施: 驱邪以改善患者临床症状; 扶正以保护肝细胞, 恢复患者肝功能, 改善患者预后。因此, 治疗组患者临床疗效总有效率高于对照组, 并且在肝脾彩色多普勒超声、肝功能及肝纤维化指标改善方面优于对照组, 表明扶正柔肝方联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效确切, 值得在临床进一步验证并推广应用。

参考文献

- [1] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis

- B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*, 2005, 42(5):121-129.
- ② 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1):13-24.
- ③ 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11):866-870.
- ④ 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.
- ⑤ 周贤, 戴立里, 贾丽萍, 等. 黄芪注射液对肝纤维化抑制作用的实验研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(8):575-578.
- ⑥ 袁逸铭, 高湘, 许爱霞, 等. 太子参醇提物对自然衰老大鼠组织一氧化氮合酶的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(15):1199-1200.
- ⑦ 王洋, 戚好文, 胡咏武. 五味子醇甲对 KC 介导的肝纤维化抑制作用的初步研究 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(9):816-818.
- ⑧ 高建蓉, 姚航平, 刘焱文. 鳖甲水煎液药物血清对肝星状细胞的作用 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11):2524-2528.
- ⑨ 王仁芳, 范令刚, 高文远, 等. 桃仁化学成分与药理活性研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6):426-429.
- ⑩ 钱海华, 刘鹏, 李晶, 等. 淫羊藿素通过抗氧化损伤延缓 CCl₄ 诱导的大鼠肝硬化进程 [J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(6):625-629.
- ⑪ 李萍, 杨政腾, 彭百承, 等. 余甘子抗大鼠免疫性肝纤维化作用 (I) [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6):171-173.

Clinical Observation on Right-Supporting Liver-Emolliating Formula Combined With Lamivudine for 30 Cases of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B

LIU Junhong¹, WANG Longde¹, WANG Min², MAO Lanfang³

(1. University Hospital of Gansu Traditional Chinese Medicine, Gansu Province 730000; 2. Guizhou Province Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. Gansu University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of Right-Supporting Liver-Emolliating Formula for liver fibrosis in chronic hepatitis B. **Methods** Sixty patients were randomized into the treatment group and control group, with 30 in each. The patients in both groups were orally taken Lamivudine Tablets (100mg/each time, once daily). The treatment group was added with Right-Supporting Liver-Emolliating Formula one dose daily. The control group was added with Dahuang Zhechong Capsules (1.6g/each time, twice daily). One treatment course lasted for 8 weeks and the treatment lasted for 6 courses. The TCM syndrome scores, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), hyaluronic acid (HA), IV-collagen (IV-C), procollagen-III (PC-III), laminin (LN), AST to platelet ratio index (APRI) and ALT/AST/platelet ratio index (TPRI) were observed before and after treatment. The portal vein diameter, splenic vein diameter and thickness of spleen were detected by color Doppler ultrasound. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group was 93.33% and 70.00% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores, indicators of color Doppler ultrasound (except the control group), liver function (except ALB in the control group) and markers of liver fibrosis in both groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Right-Supporting Liver-Emolliating Formula is effective for liver fibrosis in chronic hepatitis B and can improve symptoms and reduce liver injury.

Keywords chronic hepatitis B; liver fibrosis; Right-Supporting Liver-Emolliating Formula

(收稿日期: 2013-12-14; 修回日期: 2014-04-01)

编辑: 叶 晨