

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2018.10.011

益气和血方联合恩替卡韦片治疗乙型肝炎病毒相关肝硬化失代偿期气虚血瘀证患者 35 例临床观察

李攀^{1,2}, 孙凤霞^{1*}, 李晓玲¹, 吴京京¹, 罗明理^{1,2}, 朱达^{1,2}

(1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010; 2. 北京中医药大学)

[摘要] **目的** 观察益气和血方联合恩替卡韦片治疗乙型肝炎病毒 (HBV) 相关肝硬化失代偿期患者的临床效果。**方法** 收集 HBV 相关肝硬化失代偿期且中医辨证属气虚血瘀证患者 35 例, 以益气和血方加减联合恩替卡韦片治疗 24 个月。比较治疗前及治疗 3、6、12、24 个月后患者中医证候积分、肝脏硬度值以及脾脏大小、门静脉宽度, 并于治疗后观察中医证候疗效。**结果** 中医证候疗效: 临床痊愈 1 例 (2.9%), 显效 25 例 (71.4%), 有效 4 例 (11.4%), 无效 5 例 (14.2%), 总有效 71 例 (85.7%)。治疗 3、6、12 及 24 个月后中医证候积分及门静脉宽度较治疗前均明显下降 ($P < 0.01$)。治疗 6、12 及 24 个月时肝脏弹性值、脾脏厚度较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗 12 及 24 个月后脾脏长径较治疗前明显降低 ($P < 0.01$)。**结论** 益气和血方联合恩替卡韦片能够改善 HBV 相关肝硬化失代偿期患者的中医证候积分, 降低肝脏弹性值, 缩小脾脏大小并降低门静脉宽度, 从而延缓肝硬化的进展。

[关键词] 肝硬化; 益气和血方; 恩替卡韦; 乙型肝炎病毒; 失代偿期; 中医证候积分; 气虚血瘀证

乙型肝炎病毒 (viral hepatitis type B, HBV) 相关肝硬化是乙型病毒性肝炎发展到后期的结果, 严重影响患者生活质量, 并带来极大的社会负担^[1]。我们根据关幼波老先生的经验^[2]临床采用益气和血方治疗 HBV 相关肝硬化失代偿期患者。本研究观察了益气和血方联合恩替卡韦片治疗 HBV 相关肝硬化失代偿期患者 35 例的临床疗效, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会颁布的 2015 版《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]中 HBV 相关肝硬化失代偿期的诊断标准。

中医辨证标准参照周仲英教授主编的《中医内科学》^[4]中“积聚”气虚血瘀证拟定: 可见神疲乏力, 胁肋疼痛, 肌肉消瘦, 食欲不振, 口苦, 面色萎黄或黧黑, 舌淡紫或有紫斑, 脉细涩或弦细。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断及中医辨证标准者; 年龄 18~70 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并其他肝炎病毒感染; 2) 合并肝癌或者伴有严重感染、上消化道出血活动期、肝性脑病急性期、肝肾综合征等严重并发症者; 3) 妊娠或哺乳期妇女; 4) 有严重心、脑、肾、肝功能损害或有精神类疾病者; 5) 过敏体质, 或对多种药物过敏者。

1.4 一般资料

纳入 2014 年 9 月至 2015 年 9 月首都医科大学附属北京中医医院肝病科门诊诊断为 HBV 相关肝硬化失代偿期气虚血瘀证患者 35 例, 其中男 24 例, 女 11 例, 年龄 18~65 岁, 平均 (48.11 ± 9.45) 岁; 病程 0~13 年, 平均 (4.94 ± 2.42) 年; Child-Pugh 分级^[5]: B 级 22 例, C 级 13 例。

2 方法

2.1 治疗方法

给予恩替卡韦片 (每片 0.5 mg, 中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20052237) 每次 0.5 mg, 每日 1 次, 空腹服用。同时给予中药益气

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (JDZX2015182)

* 通讯作者: sunfengxia01969@163.com, 13641260878

和血方, 主要药物组成: 黄芪 30 g, 当归 15 g, 泽兰 15 g, 醋鳖甲 15 g, 鸡内金 15 g, 随症加减: 两胁刺痛加醋柴胡、王不留行、延胡索; 口干、口苦加陈皮、法半夏; 呃逆, 反酸加旋覆花、代赭石; 腹胀加木香、砂仁、厚朴; 纳差加莱菔子、焦三仙。加减药物用量根据患者情况而定, 且均在安全范围内。中药汤剂均由北京中医医院代煎, 每日 1 剂, 早晚饭后 1 h 服用。疗程为 24 个月。治疗过程中未合并其他治疗方法。

2.2 观察指标及方法

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)》^[6]制定, 症状包括倦怠乏力、食欲不振、脘闷腹胀、胁肋疼痛、小便色黄, 所有症状均分正常、轻度、中度、重度, 分别计 0、2、4、6 分。于治疗前及治疗 3、6、12、24 个月时分别记录 1 次。

2.2.2 肝脏弹性值变化 采用法国 Echosens 公司 Fibro Scan 502 (拥有肝脏弹性测量技术和肝脏脂肪变性定量诊断技术的肝脏硬度及脂肪变定量检测设备) 进行检测。于治疗前及治疗 3、6、12、24 个月时分别记录 1 次。

2.2.3 脾脏大小及门静脉宽度 采用德国西门子生产的 S3000 彩色超声机检测。于治疗前及治疗后 3、6、12、24 个月各检测 1 次。

2.3 中医证候疗效标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定: 临床痊愈: 症状、体征基本消失, 治疗后中医证候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 症状、体征明显改善, 治疗后 $70\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 95\%$; 有效: 症状、体征均有好转, 治疗后 $30\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 70\%$; 无效: 症状、体征无明显改善, 甚至加重, 治疗后中医证候积分减少 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析。计量资料符合

正态分布的以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 不符合正态分布的以中位数和四分位数 [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 35 例患者治疗后证候疗效结果

治疗 24 个月后, 临床痊愈 1 例 (2.9%), 显效 25 例 (71.4%), 有效 4 例 (11.4%), 无效 5 例 (14.3%), 总有效 30 例 (85.7%)。

3.2 35 例患者治疗前及治疗后不同时间中医证候积分比较

表 1 示, 治疗 3、6、12、24 个月后中医证候平均分均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。

3.3 35 例患者治疗前及治疗后不同时间肝脏弹性比较

表 2 示, 治疗后 3 个月肝脏弹性值与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 6、12、24 个月后肝脏弹性值较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.4 35 例患者治疗前及治疗后不同时间脾脏大小比较

表 1 示, 治疗 3 个月后脾脏厚度与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 6、12、24 个月后脾脏厚度较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗 3、6 个月后脾脏长径与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 12、24 个月脾脏长径均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$)。

3.5 35 例患者治疗前及治疗后不同时间门静脉宽度比较

表 1 示, 治疗 3 个月后门静脉宽度与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 6、12、24 个月后门静脉宽度较治疗前均明显降低 ($P < 0.01$)。

表 1 35 例乙型肝炎病毒相关肝硬化失代偿期患者治疗前及治疗后不同时间中医证候积分、脾脏厚度、脾脏长径及门静脉宽度比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	中医证候积分 (分)	脾脏厚度 (cm)	脾脏长径 (cm)	门静脉宽度 (cm)
治疗前	35	21.14 $\pm$ 3.08	5.19 $\pm$ 0.89	14.80 $\pm$ 1.88	1.38 $\pm$ 0.15
治疗后 3 个月	35	18.51 $\pm$ 3.16 *	5.02 $\pm$ 0.85	14.57 $\pm$ 1.58	1.31 $\pm$ 0.15
治疗后 6 个月	35	14.23 $\pm$ 3.02 *	4.74 $\pm$ 0.78 *	14.08 $\pm$ 1.87	1.25 $\pm$ 0.15 **
治疗后 12 个月	35	8.97 $\pm$ 3.27 *	4.47 $\pm$ 0.71 **	13.44 $\pm$ 1.82 **	1.20 $\pm$ 0.15 **
治疗后 24 个月	35	5.43 $\pm$ 4.79 *	4.17 $\pm$ 0.51 **	12.42 $\pm$ 1.73 **	1.13 $\pm$ 0.14 **

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 35 例乙型肝炎病毒相关肝硬化失代偿期患者治疗前及治疗后不同时间肝脏弹性值比较 [kPa, M (Q₁, Q₃)]

时间	例数	肝脏弹性值
治疗前	35	22.40 (17.00, 32.50)
治疗后 3 个月	35	19.50 (15.10, 28.00)
治疗后 6 个月	35	18.60 (13.40, 24.10) *
治疗后 12 个月	35	16.90 (12.30, 22.20) *
治疗后 24 个月	35	15.40 (11.20, 21.00) **

注：与治疗前比较，*P<0.05，**P<0.01

4 讨论

肝硬化是肝脏纤维组织过度沉积持续存在的结果，实质是细胞外基质（ECM）的合成大于降解，核心环节包括肝星状细胞（HSC）的活化和向肌成纤维样细胞的转化，以及一系列酶发生数量和功能的改变，导致大量细胞外基质的合成^[7]。HBV 相关肝硬化一旦进展到失代偿期，其 5 年生存率仅为 20% 左右^[8]。2015 年慢性乙型肝炎防治指南指出，对于病情已经进展至肝硬化的患者，需要长期抗病毒治疗^[3]。另有研究结果显示，长期的抗病毒治疗并不能阻碍肝硬化患者肝癌的进展和病死率^[9-10]。

根据 HBV 相关肝硬化失代偿期的临床表现，将其归属于中医学“石水”“水鼓”“臌胀”“蜘蛛鼓”“单腹胀”等范畴。肝硬化失代偿期既有痰血瘀阻、腹水等邪实的一面，又有肝、脾、肾虚损，气血大亏的一面，虚实夹杂，因此，在治疗上既要益气健脾，又要软坚散结，活血化瘀^[11]。益气和血方是首都医科大学附属北京中医医院肝病科根据关幼波老先生的经验总结出的经验方，常用药物组成为黄芪、当归、鳖甲、泽兰、鸡内金。该方用当归补血汤为君，其中黄芪补气扶正以帅血行，更能走皮肤之湿而消肿，可重用为君药。泽兰活血化瘀，利水消肿，善通肝脾之血脉，活血不伤正，养血不滋腻；醋鳖甲滋阴软坚，合用为臣药。鸡内金消积化瘀，健脾开胃，功兼佐使。全方共奏益气健脾、养血和血、活血化瘀、软坚散结之功。

现代研究发现，鳖甲煎煮液能通过调控细胞因子水平而影响 HSC 活化增殖及 ECM 合成分泌，促进 ECM 降解吸收，阻断和治疗肝纤维化^[12]。泽兰水提取物对小鼠肝纤维化有一定的防治作用^[13]。可见，益气和血方组成药物在改善肝纤维方面有一定实验基础。应用益气和血方治疗 HBV 相关肝硬化在临床上取得了较好的效果。我们前期的临床研究发现益气和血方联合恩替卡韦对治疗 HBV 相关

失代偿期肝硬化脾功能亢进效果明显^[14]。刘汶等^[15]以关幼波益气活血化痰通络方法治疗乙型肝炎后肝硬化，发现其有助于延缓肝纤维化进程，且有一定的降酶保肝作用。钟军华等^[16]研究发现，益气和血方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化脾功能亢进患者，可提高临床疗效，改善中医症状及免疫功能。

本研究为治疗前后自身对照研究，对于临床 HBV 相关肝硬化失代偿期气虚血瘀证患者的治疗有一定的指导意义。由于 HBV 相关失代偿期肝硬化的进展过程漫长，24 个月的观察虽然能看到肝脏硬度和脾脏大小的改善，但并未恢复至正常水平，要确定益气和血方对 HBV 相关肝硬化失代偿期患者的具体疗效及复发率的影响，仍需进一步进行严格的随机对照研究。

参考文献

[1] 武晓云, 乔昆, 赵璇, 等. 108 例肝硬化患者情绪、家庭负担与生活质量的相关性[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(2): 144-148.

[2] 赵伯智. 关幼波肝病杂病论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 41-42.

[3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(6): 481-503.

[4] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京: 北京中医药出版社, 2007: 273-274.

[5] PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. Br J Surg, 1973, 60(8): 646-649.

[6] 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: 143-148.

[7] 纪辉, 迟宝荣, 张一宁. 肝纤维化与肝星状细胞[J]. 吉林大学学报(医学版), 2008, 50(3): 538-542.

[8] 路秀萍. 恩替卡韦治疗 68 例乙肝后肝硬化失代偿期临床观察[J]. 临床医学, 2013, 33(6): 64-65.

[9] TSAI MC, CHEN CH, HU TH, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs[J]. J Formos Med Assoc, 2017, 116(7): 512-521.

[10] JWA HY, CHO YK, CHOI EK, et al. Regression of esophageal varices during entecavir treatment in patients with hepatitis-B-virus-related liver cirrhosis[J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(1): 183-187.

[11] 廖文城, 陈兰玲. 肝硬化脾大及脾功能亢进的中医药治疗概况[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(4): 169-171.

[12] 高建蓉, 陶君, 张赤志, 等. 鳖甲防治肝纤维化实验研

- 究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 27(11): 2462-2471.
- [13] 杨甫昭, 张晓彬, 冯英菊. 泽兰水提物对四氯化碳致小鼠肝纤维化的防治作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7): 50-51.
- [14] 王曼. 益气 and 血方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化脾功能亢进的疗效分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 48-49.
- [15] 刘汶, 李灼, 李娟娟, 等. 以关幼波益气活血化痰通络法治疗乙肝后肝硬化 104 例疗效观察[J]. 北京中医药, 2014, 33(12): 919-922.
- [16] 钟军华, 李芳, 冯钊, 等. 益气 and 血方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化脾功能亢进疗效及对免疫功能影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(24): 2712-2714.

Clinical Observation on *Yiqi Hexue Formula* (益气 and 血方) Combined with Entikawei Tablet in Treating 35 Cases of Hepatitis B Virus Induced Liver Cirrhosis at Decompensated Period with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

LI Pan^{1,2}, SUN Fengxia¹, LI Xiaoling¹, WU Jingjing¹, LUO Mingli^{1,2}, ZHU Da^{1,2}

(1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010; 2. Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effectiveness of *Yiqi Hexue Formula* (Benefiting qi and harmonizing blood formula, 益气 and 血方) combined with entecavir tablet on hepatitis B virus (HBV) induced liver cirrhosis of decompensated stage. **Methods** Thirty-five patients with HBV induced liver cirrhosis of decompensated stage with qi deficiency and blood stasis syndrome were collected, and treated with modified *Yiqi Hexue Formula* combined with entecavir tablet for 24 months. The Chinese medicine syndrome integral, the elasticity value of the liver, size of the spleen, and width of portal vein were compared before and 3, 6, 12, 24 months after treatment. Chinese medicine syndrome efficacy after treatment was observed. **Results** (1) Chinese medicine syndrome efficacy: 1 case was cured (2.9%), 25 cases showed obvious efficacy (71.4%), 4 cases showed efficacy (11.4%), and 5 cases showed no efficacy (14.2%), with 71 total number of effectiveness (85.7%). Symptom integral and width of portal vein at 3, 6, 12, 24 months after treatment were all significantly decreased compared with that before treatment ($P < 0.01$). The elasticity of the liver, thickness of the spleen at 6, 12, 24 months after treatment were significantly decreased compare with before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The length of the spleen after 12 and 24 months' treatment was significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** *Yiqi Hexue Formula* combined with entecavir tablet can improve Chinese medicine syndrome integral of patients with HBV induced liver cirrhosis of decompensated stage, decrease elasticity of the liver, shorten the size of the spleen, decrease the width of portal vein, so as to slow the progress of liver cirrhosis.

Keywords *Yiqi Hexue Formula* (益气 and 血方); entecavir; hepatitis B virus; decompensated stage; Chinese medicine symptom integral; qi deficiency and blood stasis syndrome

(收稿日期: 2017-11-01; 修回日期: 2018-02-09)

[编辑: 叶晨]

欢迎邮购《中医杂志》过刊

1985、1987、1988、1989、1990、1992、1993、1994、1995、1996、1998、1999、2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期)每册 15 元。2011—2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 每年 400 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社, 或关注《中医杂志》官方微信(zyzgzzh)购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。