

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.21.011

大黄廬虫胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大的真实世界回顾性队列研究

梅昭荷¹, 聂红明^{2*}, 汪蓉³, 赵彬彬⁴, 姜煜姿⁴, 张莹⁴, 王灵台²

1. 上海市闵行区中西医结合医院, 上海市闵行区剑川路 155 号, 200241; 2. 上海中医药大学附属曙光医院; 3. 上海市浦东新区中医医院; 4. 上海中医药大学

摘要 目的 观察大黄廬虫胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者的临床疗效。方法 基于真实世界研究方法, 采用回顾性队列研究, 纳入 2012 年 1 月至 2017 年 4 月于上海中医药大学附属曙光医院就诊的代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者 114 例。根据纳入患者是否服用大黄廬虫胶囊分为对照组 (基础治疗包括抗病毒治疗和保肝治疗) 61 例和治疗组 (以基础治疗联合大黄廬虫胶囊口服) 53 例。比较两组患者治疗前及治疗 1 年后脾脏厚度及长度、中医证候积分、肝功能、血常规、肝纤维化指标、门冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数 (APRI), 判定治疗后临床疗效及安全性。结果 治疗后治疗组患者脾脏厚度及长度均较治疗前明显缩小 ($P < 0.05$), 且以脾脏厚度在 50 ~ 69 mm、脾脏长度在 100 mm 以下患者脾脏缩小最明显 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者中医证候积分明显下降, 且较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组白细胞 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT)、APRI 均明显升高 ($P < 0.05$)。治疗组临床疗效总有效率为 69.81%, 明显高于对照组的 13.11% ($P < 0.05$)。采用 Logistic 回归分析发现, 年龄是发生肝硬化失代偿和 (或) 肝癌的相关危险因素。以是否服用大黄廬虫胶囊作为暴露因素, 分析暴露人群与非暴露人群是否发生肝硬化失代偿和 (或) 肝癌的相对危险度 (RR) 为 0.35, 95% 可信区间为 (0.12, 1.01), 表明暴露有益。两组患者均未见不良事件发生。结论 大黄廬虫胶囊具有显著缩小代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者脾脏, 延缓肝硬化, 并能改善患者瘀血证症状, 临床疗效肯定, 且安全性好。

关键词 大黄廬虫胶囊; 乙型肝炎; 肝硬化; 瘀血阻络证; 脾大; 危险因素

一项全国性的乙型肝炎血清学调查^[1]表明, 我国肝病最终发展为肝硬化的患者中 60% 由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起。抗 HBV 治疗是防止肝硬化疾病进展的重要环节, 但对于已经发生肝硬化的患者, 单纯抗病毒治疗并不能完全逆转肝硬化。大黄廬虫丸是中医药治疗肝硬化的经典名方之一, 在前期临床实践中取得较好疗效^[2-3]。本研究基于循证医学原则科学评价大黄廬虫胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大的临床疗效和安全性, 现报告如下。

基金项目: 国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目 [国中医药人教发(2017) 29 号文]; 上海市卫生和计划生育委员会中医药科技创新项目 (ZYKC201601006)

* 通讯作者: qianxinjv@hotmail.com, 13795433078

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)》^[4] 中乙型肝炎肝硬化的诊断标准。

中医辨证标准参考《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准 (试行方案)》^[5]: 1) 主症: (1) 肋下积块 (肝脾肿大); (2) 朱砂掌, 或蜘蛛痣, 或腹壁青筋暴露, 或毛细血管扩张; (3) 胁肋刺痛, 痛处不移; (4) 舌质紫暗, 或有瘀斑瘀点; (5) 理化检查具有血液瘀滞表现, 或门脉增宽、食管静脉曲张; (6) 女性闭经或月经色暗黑有块。2) 次症: (1) 胁肋久痛; (2) 肌肤甲错 (皮肤肥厚、粗糙、鳞屑增多); (3) 面色晦暗;

(4) 女性痛经。凡具备主症中任 1 项和次症 2 项, 可辨证为瘀血阻络证。可相兼其他证型, 但仍以血瘀为主要表现。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准; 脾大, 长度为 100 ~ 150 mm 和/或厚度为 40 ~ 80 mm; 年龄 18 ~ 80 岁; 原始资料较为完整者。

1.3 排除标准

1) 慢性乙型肝炎合并或重叠其他肝炎病毒感染者; 2) 合并使用其他活血通络中药者; 3) 重症肝炎、肝功能衰竭患者, 甲胎蛋白 (AFP) 升高或明确诊断为肝癌者; 严重食管胃底静脉曲张, 有出血倾向者; 4) 合并其他严重疾病, 如肾功能不全、重度呼吸系统疾病、凝血机制异常、心脑血管疾病以及精神类疾病者; 5) 妊娠期或哺乳期妇女; 6) 对本实验所用药物过敏者。

1.4 一般资料

本研究按照真实世界研究方法^[8], 以“乙型肝炎肝硬化”“大黄廑虫胶囊”为关键词, 从上海中医药大学附属曙光医院住院及门诊系统中筛选自 2012 年 1 月至 2017 年 4 月于肝病科就诊的患者, 共筛选出代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大的患者 114 例, 其中男性 86 例, 女性 28 例, 对所有患者按照是否服用大黄廑虫胶囊分为治疗组 53 例和对照组 61 例。治疗组中男 38 例, 女 15 例; 年龄 31 ~ 79 岁, 平均 (54.33 ± 10.41) 岁; 病程 2 ~ 40 年, 中位病程 7 年。对照组中男 48 例, 女 13 例; 年龄 29 ~ 80 岁, 平均 (54.34 ± 11.59) 岁; 病程 2 ~ 40 年, 中位病程 10 年。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组患者服用核苷类药物 (恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定、替比夫定) 抗病毒治疗。

治疗组在对照组治疗基础上再给予大黄廑虫胶囊 (每粒 0.4 g, 主要成分: 熟大黄、土鳖虫、水蛭、虻虫、蛭蟥、干漆、桃仁、苦杏仁、黄芩、地黄、白芍、甘草, 吉林省健今药业有限责任公司生产, 国药准字 Z19990064) 口服, 每日 2 次, 每次 4 粒。

两组疗程均为 1 年。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要指标 脾脏大小 (上腹部超声测量脾脏长度和厚度) 和中医证候积分。中医证候积分参照中医证候量表^[9] 进行评分, 主要条目包括:

1) 舌紫暗或有瘀斑瘀痕; 2) 面部、口唇、齿龈、眼周及指端青紫; 3) 静脉曲张或毛细血管扩张; 4) 离经之血; 5) 间歇性跛行; 6) 腹部压痛抵抗感; 7) 闭经或月经暗黑有块; 8) 影像学示血管中重度狭窄。次要条目包括: 1) 疼痛固定; 2) 肢体麻木或偏瘫; 3) 痛经; 4) 肌肤甲错; 5) 精神狂躁或善忘; 6) 脉涩或结代; 7) 脏器肿大; 8) 影像学显示有血管狭窄; 9) 理化检查示血循环瘀滞; 10) 近 1 个月有外伤、手术或人工流产。

2.2.2 次要指标 门冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数 (APRI)、肝功能 [包括总胆红素 (TBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (ALB)]、肝纤维化指标 [包括血清透明质酸 (HA)、Ⅲ型前胶原 (PⅢP)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C)、层粘连蛋白 (LN)]、血常规 [白细胞 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT)]。

2.2.3 安全性指标 大便隐血、凝血功能。

2.3 临床疗效标准

参考《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准 (试行方案)》^[10] 制定: 1) 显效: 主要症状或体征完全消失, 一般情况良好, 脾脏较治疗前明显缩小, 无叩痛及压痛, 肝功能恢复正常; 2) 好转: 主要症状或体征消失或明显好转, 脾脏较治疗前有所缩小, 无明显叩痛及压痛, 肝功能指标基本正常, 或波动不超过 2 倍正常上限; 3) 无效: 未达好转标准或恶化者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, Graph-Pad Prism 6 绘制图表。计量资料若服从正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内资料治疗前后比较用配对 t 检验, 组间资料比较用独立样本 t 检验; 若不服从正态分布以中位数 (四分位间距) [$M (P_{25} - P_{75})$] 表示, 组内资料治疗前后比较用配对资料的 Wilcoxon 符号秩和检验, 组间资料比较用两独立样本比较的 Wilcoxon 符号秩和检验。等级资料比较采用 Pearson χ^2 检验。计数资料比较总体率或构成比时采用 Pearson χ^2 检验。对结局发生的危险因素分析采用 Logistic 回归分析, 判断暴露因素与结局是否相关采用相对危险度 (RR)。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后脾脏大小比较

表 1 示, 治疗组患者治疗后脾脏长度和厚度均

较治疗前明显减小 ($P < 0.05$), 对照组患者治疗后脾脏厚度较前明显增加 ($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后脾脏长度及厚度均较对照组明显减小 ($P < 0.05$)。

表 1 两组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者治疗前后脾脏厚度及长度比较

组别	时间	例数	脾脏厚度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	脾脏长度 [mm, $M (P_{25} - P_{75}) /$ ($\bar{x} \pm s$)]
治疗组	治疗前	53	46.57 $\pm$ 9.06	127.25 $\pm$ 17.52
	治疗后	53	41.94 $\pm$ 7.97 ^{*△}	118.94 $\pm$ 17.65 ^{*△}
对照组	治疗前	61	43.62 $\pm$ 8.04	118 (110-133)
	治疗后	61	45.30 $\pm$ 9.77 [*]	120 (114-133)

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

3.2 治疗组患者脾脏厚度和长度不同等级治疗前后分布情况比较

将治疗组患者脾脏厚度及长度进行等级划分^[4]。表 2 示, 治疗组患者脾脏厚度治疗前后总体比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.222$, $P = 0.042$)。其中脾脏厚度为 50 ~ 69 mm 的患者治疗后较治疗前明显减少 ($P = 0.031$), 提示该区间内患者治疗后脾脏缩小最明显。表 3 示, 治疗组脾脏长度治疗前后总体比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.953$, $P =$

表 2 治疗组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者脾脏厚度不同等级治疗前后分布比较 [例 (%)]

脾脏厚度 等级 (mm)	治疗前 (53 例)	治疗后 (53 例)	χ^2 值	P 值
<30	0	3 (5.67)	3.087	0.079
30 ~ 49	32 (60.38)	40 (75.47)	2.771	0.096
50 ~ 69	20 (37.74)	10 (18.87)	4.649	0.031
≥ 70	1 (1.89)	0	1.010	0.315

表 5 两组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者治疗后中医证候量表各条目分布情况比较

条目	对照组			治疗组			χ^2 值	P 值
	有 (例)	/总数 (例)	%	有 (例)	/总数 (例)	%		
主要条目	舌紫暗或有瘀斑瘀痕	25/61	40.98	12/53	22.64	4.352	0.037	
	面部、口唇、齿龈、眼周及指端青紫	6/61	9.84	5/53	9.43	0.005	0.942	
	静脉曲张或毛细血管扩张	26/61	42.62	14/53	26.42	3.271	0.071	
	离经之血	2/61	3.28	3/53	5.66	0.384	0.536	
	间歇性跛行	0	0	0	0	—	—	
	腹部压痛抵抗感	8/61	13.11	3/53	5.66	1.808	0.179	
	闭经或月经暗黑有块	1/61	1.64	0	0	0.877	0.349	
	影像学示血管中重度狭窄	0	0	0	0	—	—	
次要条目	疼痛固定	18/61	29.51	11/53	20.75	1.146	0.284	
	肢体麻木或偏瘫	14/61	22.95	8/53	15.09	1.124	0.289	
	痛经	0	0	0	0	—	—	
	肌肤甲错	5/61	8.20	3/53	5.66	0.280	0.597	
	精神烦躁或善忘	0	0	0	0	—	—	
	脉涩或结代	4/61	6.56	3/53	5.66	0.040	0.842	
	脏器肿大	61/61	100	42/53	79.25	14.012	<0.001	

0.007)。其中脾脏长度 < 100 mm 的患者治疗后较治疗前明显增多 ($P < 0.001$), 提示该区间内治疗组患者脾脏长度减小最明显。

表 3 治疗组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者脾脏长度不同等级治疗前后分布比较 [例 (%)]

脾脏长度 等级 (mm)	治疗前 (53 例)	治疗后 (53 例)	χ^2 值	P 值
<100	0	11 (20.75)	12.270	<0.001
100 ~ 124	24 (45.28)	21 (39.62)	0.348	0.556
125 ~ 149	23 (43.40)	18 (33.96)	0.994	0.319
150 ~ 174	4 (7.55)	3 (5.66)	0.153	0.696
≥ 175	2 (3.77)	0 (0.00)	2.038	0.153

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 4 示, 治疗组患者治疗后与治疗前比较中医证候积分明显下降, 而对照组治疗后中医证候积分升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组中医证候积分较对照组降低 ($P < 0.05$)。

表 4 两组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者治疗前后中医证候积分比较 [分, $M (P_{25} - P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	61	4.0 (3.0-4.5)	4.0 (3.0-5.0) [*]
治疗组	53	4.0 (3.0-4.0)	3.0 (2.0-3.0) ^{*△}

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

3.4 两组患者治疗前后中医证候量表各条目分布情况比较

表 5 示, 主要条目中舌质紫暗或有瘀斑瘀点、次要条目中脏器肿大组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余各条目两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

续表 5 两组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者治疗后中医证候量表各条目分布情况比较

条目	对照组			治疗组			χ^2 值	P 值
	有 (例)	总数 (例)	%	有 (例)	总数 (例)	%		
次要条目 影像学显示有血管狭窄	0		0	0		0	—	—
理化检查示血循环瘀滞	3/61		4.92	0		0	2.677	0.102
近 1 个月有外伤、手术或人工流产	0		0	0		0	—	—

表 6 两组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者治疗前后肝功能指标比较 [$M(P_{25} - P_{75})$]

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TbIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)
治疗组	治疗前	53	24 (21-40)	29 (23-39)	16.45 (12.79-24.16)	43.86 (40.30-47.21)
	治疗后	53	22 (19-29)*	27 (22-36)	16.30 (13.47-22.42)	44.51 (40.77-46.89)
对照组	治疗前	61	31 (26-39)	32 (26-41)	18.10 (14.90-24.45)	44.48 (40.45-46.45)
	治疗后	61	23 (16-32)*	30 (24-38)	16.80 (12.25-31.33)	43.30 (36.81-46.18)

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; TbIL, 总胆红素; ALB, 白蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 7 两组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者治疗前后肝纤维化指标比较 [$M(P_{25} - P_{75})$, $\bar{x} \pm s$]

组别	时间	例数	HA (ng/ml)	PⅢP (ng/ml)	IV-C (ng/ml)	LN (ng/ml)
治疗组	治疗前	53	93.0 (57.7-177.6)	15.3 (8.3-24.1)	68.9 (31.3-143.5)	74.2 (32.1-145.3)
	治疗后	53	120.8 (58.8-196.2)	15.5 (9.3-35.9)	96.0 $\pm$ 65.0	98.5 (59.6-146.9)
对照组	治疗前	61	102.3 (61.1-163.4)	23.1 (10.5-40.2)	66.2 (41.7-137.0)	77.1 (40.4-133.7)
	治疗后	61	127.1 (54.9-179.8)	23.5 (11.5-38.8)	96.5 $\pm$ 60.7	96.0 (57.7-164.0)

注: HA, 血清透明质酸; PⅢP, Ⅲ型前胶原; IV-C, Ⅳ型胶原; LN, 层粘连蛋白

表 8 两组代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者治疗前后血常规及 APRI 比较 [$M(P_{25} - P_{75})$, $\bar{x} \pm s$]

组别	时间	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	APRI
治疗组	治疗前	53	5.3 (3.7-7.0)	141.11 $\pm$ 17.28	82.00 (67.00-138.00)	74.2 (32.1-145.3)
	治疗后	53	5.9 (4.3-6.7)* Δ	142.00 (133.50-156.50)* Δ	132.62 $\pm$ 65.80* Δ	98.5 (59.6-146.9)*
对照组	治疗前	61	5.2 (4.1-6.3)	143.77 $\pm$ 20.62	141.11 $\pm$ 17.28	77.1 (40.4-133.7)
	治疗后	61	4.1 (2.8-4.9)*	131.15 $\pm$ 23.06*	104.20 $\pm$ 61.47	96.0 (57.7-164.0)

注: WBC, 白细胞; Hb, 血红蛋白; PLT, 血小板; APRI, 天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.5 两组患者治疗前后肝功能、血常规、肝纤维化指标及 APRI 比较

表 6—表 8 示, 对照组患者治疗后与治疗前比较, ALT、WBC、Hb 比较明显降低 ($P < 0.05$), 而治疗组 ALT 明显降低, WBC、Hb、PLT、APRI 明显升高 ($P < 0.05$), 但 AST、TbIL、ALB、PⅢP、IV-C、LN、PLT、APRI 治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组 WBC、Hb、PLT 均明显升高 ($P < 0.05$), 其余指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 两组患者临床疗效比较

治疗组显效 10 例, 好转 27 例, 无效 16 例, 总有效 37 例, 总有效率为 69.81%; 对照组分别为 2 例、6 例、53 例、8 例, 13.11%。两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组高于对照组。

3.7 预后评价结果

本研究以是否服用大黄廑虫胶囊为暴露因素分为两组, 治疗组为暴露组, 对照组为非暴露组, $R1 = 0.075$, $R0 = 0.213$, $RR = 0.35$, 表明暴露有益, 其 95% 可信区间为 (0.12, 1.01)。表 9、表 10 示, 将结局发生相关的 3 个可能危险因素予以赋值, 选用 Logistic 回归分析, 探讨发生失代偿和 (或) 肝癌的有关危险因素, 结果示变量 X3 的 $P < 0.001$, 差异有统计学意义, 提示年龄是发生肝硬化失代偿和 (或) 肝癌的相关危险因素。

表 9 代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者结局发生的 3 个可能的危险因素与赋值

因素	变量名	赋值说明
病程 (年)	X1	0 ~ 10 = 1, 11 ~ 20 = 2, 20 ~ = 3
性别	X2	男 = 0, 女 = 1
年龄 (岁)	X3	< 40 = 1, 40 ~ 49 = 2, 50 ~ 59 = 3, 60 ~ 69 = 4, 70 ~ 80 = 5
结局*	Y	未发生 = 0, 发生 = 1

注: * 表示结局为是否发生失代偿和 (或) 肝癌

表 10 代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者
结局发生的危险因素的估计值

变量名	B	S. E.	Wald	自由度	P 值	Exp (B)
X1	-15.31	5095.238	0	1	0.998	<0.001
X2	-1.147	0.857	1.79	1	0.181	0.318
X3	-2.307	0.623	13.709	1	<0.001	0.100
Y	3.737	1.341	7.769	1	0.005	41.957

3.8 安全性指标

两组患者凝血功能及大便常规均未见明显异常,未观测到明显不良事件。

4 讨论

中医学认为,肝硬化病程较长,且病情复杂。肝病日久入络,络脉痹阻,瘀血互结,治则主要以活血化瘀通络法为主,经辨证可加扶正、祛痰、健脾等治法^[8]。吴鞠通认为,“肝郁久则血瘀,瘀者必通络”,提出“治肝必治络”^[9]。临床上肝硬化患者常见症状为肝掌、蜘蛛痣、食管胃底静脉曲张、脾脏增大都为瘀血阻滞的表现^[10]。基于上述理论认识,故选用大黄廑虫胶囊活血化瘀通络。本研究结果显示,大黄廑虫胶囊能有效缩小代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者的脾脏厚度及长度,其中对于脾脏厚度在 50~69 mm 区间的患者效果最明显。大黄廑虫胶囊亦能明显降低中医证候积分,改善患者症状和体征,其中对于舌质及脾脏大小改善最明显。

尽管肝硬化的疾病发展较为复杂,但无论是正虚为主还是邪盛为主,瘀血阻络贯穿疾病进程。两组患者经治疗后肝功能均得到一定程度改善,然而本研究所收录患者仅以是否服用大黄廑虫胶囊为暴露因素将患者分为两组,两组患者若出现肝功能异常,均进行常规保肝降酶治疗,故无法说明大黄廑虫胶囊能有效改善患者肝功能指标。由于门脉高压引起的脾肿大导致血细胞减少,治疗组患者服用大黄廑虫胶囊 1 年后血常规三项指标均较前明显改善,说明能有效改善患者脾脏功能。APRI 作为一种无创性的评分标准,能较为安全、快捷地评价患者是否已进展为肝硬化阶段^[11]。在本研究中,治疗组患者治疗后 APRI 较治疗前明显降低,说明大黄廑虫胶囊有一定的抗肝硬化作用,可改善肝硬化程度。

疗效评价综合考虑患者治疗后的症状及体征、脾脏大小以及肝功能指标,能有效评价患者的治疗效果。本研究结果显示,治疗组总有效率可达

69.81%,明显高于对照组的 13.11%,表明大黄廑虫胶囊可以改善患者的瘀血阻络症状,缩小由于淤血所致的脾大,延缓乙型肝炎患者的肝硬化进程。另外,服用大黄廑虫胶囊对代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者的疾病进展有保护作用,能明显改善患者预后,其中年龄可能是疾病进展的危险因素。

本研究作为一项真实世界研究背景下的回顾性队列研究,依托于互联网大数据的时代背景下,能较完整地收集到患者的信息,但是仍无法避免一些指标的缺失,如胃镜、肝脏瞬时弹性硬度检测等,无法进行更为完善的相关指标的分析;另外,在观察数据、整理数据的过程中无法完全避免所产生的观察性偏倚,如疗效评价是较为主观指标,在后续的研究中应进行更加客观合理实验设计,减少偏倚的产生。

综上所述,大黄廑虫胶囊对代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者疗效肯定,对脾脏缩小作用明显。后续将开展基础实验探讨该药物的可能作用机理,为其临床应用提供证据。

参考文献

- [1] WANG FS, FAN JG, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60 (6): 2099-2108.
- [2] 王泉滔. 阿德福韦酯联合大黄廑虫丸治疗早期肝硬化 67 例 [J]. 中国实用医药, 2010, 5 (20): 143-144.
- [3] 于水玲. 大黄廑虫丸联合复方甘草酸苷治疗早期肝硬化 [J]. 中国实用医药, 2012, 7 (7): 131-132.
- [4] 中华医学会肝病学会, 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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (12): 1941-1960.
- [5] 中国中西医结合学会消化专业委员会第五届学术会议制订. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准 (试行方案) [J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1994, 2 (2): 71-72.
- [6] 田峰, 谢雁鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8 (4): 301-306.
- [7] 中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 实用血瘀证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36 (10): 1163.
- [8] 罗小闯. 近 30 年肝纤维化中医证候及方药规律分析 [J]. 中医学报, 2015, 30 (6): 891-894.
- [9] 陈超. 吴门医派络病学说在慢性肝病中的应用 [J]. 中医杂志, 2010, 51 (8): 761-762.
- [10] 杜宇琼, 宋乃光, 车念聪. “络病”理论指导下的肝纤维化治疗思路研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (10):

1604-1606.

张志刚, 高风至, 高汇波. 扶正化瘀胶囊联合替诺福韦

对代偿期乙型肝炎肝硬化 APRI 评分及肝纤维化血清指标的影响 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(24): 89-91.

Dahuang Zhechong Capsules (大黄䭩虫胶囊) in the Treatment of Compensation Period Liver Cirrhosis after Hepatitis B of the Syndrome of Blood Stasis Blocking Collaterals with Splenomegaly: a Real-world Retrospective Cohort Study

MEI Zhaohe¹, NIE Hongming², WANG Rong³, ZHAO Binbin⁴, JIANG Yuzi⁴, ZHANG Ying⁴, WANG Lingtai²

1. Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Minhang District, Shanghai, 200241; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai; 3. Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pudong New Area, Shanghai; 4. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To observe clinical efficacy of *Dahuang Zhechong Capsules (大黄䭩虫胶囊)* in the treatment of patients with compensated hepatitis B cirrhosis of syndrome of static blood blocking collaterals with splenomegaly. **Methods** Based on real-world research methods, a retrospective cohort study was conducted to retrieve the patients with compensated hepatitis B cirrhosis and syndrome of static blood blocking collaterals with splenomegaly in Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2012 to April 2017. Finally, a total of 114 cases were enrolled, and were divided into 61 cases in the control group treated with basic treatment including antiviral therapy and liver protection treatment and 53 cases in the treatment group treated with basic treatment combined with *Dahuang Zhechong Capsules* orally according to whether oral administration of *Dahuang Zhechong Capsules* was used. The spleen thickness and length, TCM syndrome score, liver function, blood routine examination, liver fibrosis index, aspartate aminotransferase and platelet ratio index (APRI) of both groups of patients were compared before treatment and 1 year after treatment. And clinical efficacy and safety were evaluated. **Results** After treatment, the thickness and length of spleen of the patients in the treatment group were significantly shrank than those before treatment ($P < 0.05$), and the spleen shrinkage was the most obvious in patients with spleen thickness of 50 – 69 mm and spleen length of less than 100 mm ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome score of patients in the treatment group decreased significantly, and was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group after treatment, white blood cells (WBC), hemoglobin (Hb), platelets (PLT), APRI were increased significantly in the treatment group ($P < 0.05$). The total effective rate of clinical efficacy in the treatment group was 69.81%, which was significantly higher than the 13.11% in the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age was a related risk factor for decompensated liver cirrhosis and/or liver cancer. Taking *Dahuang Zhechong Capsules* as the exposure factor, the relative risk value of occurring decompensated liver cirrhosis and/or liver cancer in the exposed and non-exposed was 0.35, 95% confidence interval 0.12 – 1.01, which indicated that the exposure was beneficial. There were no adverse events in both groups. **Conclusions** *Dahuang Zhechong Capsules* can significantly reduce the size of spleen in patients with compensated hepatitis B cirrhosis and syndrome of static blood blocking collaterals with splenomegaly, and delay cirrhosis. *Dahuang Zhechong Capsules* can also improve symptoms of syndrome of blood stasis and has a positive clinical effect and good safety.

Keywords *Dahuang Zhechong Capsules (大黄䭩虫胶囊)*; hepatitis B; cirrhosis of the liver; syndrome of static blood blocking collaterals; splenomegaly; risk factors

(收稿日期: 2019 – 10 – 29; 修回日期: 2020 – 01 – 10)

编辑: 叶 晨