

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.03.010

扶正化积方干预慢性乙型肝炎降低肝硬化及肝癌发生率的回顾性队列研究

余思邈¹, 李佳辉¹, 景婧¹, 何婷婷¹, 孙永强¹, 王丽苹¹, 张傲哲¹, 肖小河¹, 丁霞², 王睿林^{1✉}

1. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 北京市丰台区西四环中路 100 号, 100039; 2. 北京中医药大学中医学院

[摘要] **目的** 探索扶正化积方干预慢性乙型肝炎以降低肝硬化及肝癌发生率的临床有效性。**方法** 采用回顾性队列研究, 收集 2014 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日就诊的 118 例慢性乙型肝炎和 234 例乙型肝炎肝硬化患者的病历资料。以扶正化积方治疗作为暴露因素, 将接受抗乙型肝炎病毒治疗且未联合扶正化积方治疗的患者纳入西药组, 将接受抗乙型肝炎病毒治疗且联合服用扶正化积方累积治疗时间 ≥ 3 个月的患者纳入联合治疗组。随访观察时间设为 5 年, 使用 Kaplan-Meier 生存分析对慢性乙型肝炎患者肝硬化的累积发生率及乙型肝炎肝硬化患者肝癌的累积发生率进行分析。利用单因素和多因素 Cox 回归分析对影响肝硬化及肝癌发生的影响因素进行分析。**结果** 慢性乙型肝炎患者中联合治疗组 55 例、西药组 63 例; 乙型肝炎肝硬化患者中联合治疗组 110 例、西药组 124 例。慢性乙型肝炎患者 5 年随访结局情况: 联合治疗组肝硬化累积发生率为 5.45% (3/55), 西药组肝硬化累积发生率为 17.46% (11/63), 两组比较差异有统计学意义 ($Z=2.003, P=0.045$)。乙型肝炎肝硬化患者 5 年随访结局情况: 联合治疗组肝癌累积发生率 8.18% (9/110), 西药组肝癌累积发生率 22.58% (28/124), 两组比较差异有统计学意义 ($Z=3.007, P=0.003$)。单因素和多因素 Cox 回归分析均表明, 扶正化积方治疗是预防慢性乙型肝炎进展为肝硬化及乙型肝炎肝硬化进展为肝癌的独立保护因素 ($P<0.05$)。**结论** 在抗乙型肝炎病毒治疗基础上联合扶正化积方能够有效干预慢性乙型肝炎的疾病进程, 降低肝硬化及肝癌发生率。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝癌; 扶正化积方

我国超过 80% 的原发性肝癌 (简称肝癌) 病例与乙型肝炎病毒感染有关, 且 80%~95% 的患者在诊断肝癌时存在肝硬化基础^[1]。据报道, 乙型肝炎病毒感染者发展为肝癌的风险比未感染者高 10 至 100 倍, 乙型肝炎肝硬化患者的 5 年累计肝癌发病率高达 10%~17%^[2-3]。目前, 治疗乙型肝炎病毒感染的推荐一线药物是恩替卡韦或替诺福韦等核苷(酸)类药物^[4]。然而有研究^[5]报告, 恩替卡韦或替诺福韦抗病毒治疗虽可长期抑制乙型肝炎病毒, 但仍有相当大的风险发展为肝癌。多项研究^[6-8]表明, 中医药治疗慢性乙型肝炎能够抗纤维化, 阻断甚至逆转肝硬化进程, 降低肝癌发生率。扶正化积

方是中国人民解放军总医院第五医学中心治疗慢性肝炎、肝硬化多种证型的有效经验方, 具有健脾祛湿、活血散结之效。本研究采用真实世界回顾性队列研究方法, 以慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者为研究对象, 以肝硬化、肝癌发生率作为主要观察指标, 观察扶正化积方对延缓慢性乙型肝炎进展、降低肝硬化及肝癌发生率是否有效, 以期为其临床应用提供依据。本研究方案已通过中国人民解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批, 批件号: 2020050D。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 慢性乙型肝炎诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[4] 拟定: 实验室检查提示血清乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性, 乙型

基金项目: 国家自然科学基金 (81673806); 中国医药教育协会 2020 重大科学攻关问题和医药技术难题科研课题 (2020KTY001)

✉ 通讯作者: WRL7905@163.com

肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 阳性, 伴有持续或反复丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 异常, 或肝组织病理学检查见明显炎症坏死, 或肝组织病理学/无创指标提示有明显肝纤维化 ($\geq F2$, 即中度及以上肝纤维化)。

1.1.2 乙型肝炎肝硬化诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[4] 拟定: 符合下列 1) 和 2), 或 1) 和 3)。1) HBsAg 阳性, 或 HBsAg 阴性、乙型肝炎核心抗体 (Anti-HBc) 阳性且有明确慢性乙型肝炎病毒感染史 (既往 HBsAg 阳性时间不少于 6 个月), 并除外其他病因。2) 肝组织病理学检查符合肝硬化表现。3) 符合下列 5 项中 2 项及以上, 并除外非肝硬化性门静脉高压: ①影像学检查提示肝硬化和/或门静脉高压征象; ②内镜检查提示食管胃静脉曲张; ③肝脏硬度值测定 (LSM) 符合肝硬化, 即血清 ALT < 1 倍正常值上限 (ULN) 时, $LSM \geq 12.0$ kPa, 或 $1 \times ULN < \text{血清 ALT} < 5 \times ULN$ 时, $LSM \geq 17.0$ kPa; ④血液生化检查提示血清白蛋白 (ALB) < 35 g/L 和/或凝血酶原时间 (PT) 延长 > 3 s; ⑤血常规检查提示血小板计数 (PLT) < $100 \times 10^9/L$ 。

1.1.3 代偿期/失代偿期肝硬化诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[4] 拟定: 1) 代偿期肝硬化: 临床或病理学明确诊断为肝硬化, 但从未出现食管胃静脉曲张破裂出血、腹水或肝性脑病等严重并发症; 2) 失代偿期肝硬化: 肝硬化患者出现食管胃静脉曲张破裂出血、腹水或肝性脑病等严重并发症。

1.1.4 肝癌诊断标准 参照《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》^[9] 拟定: 1) 直径 ≤ 2 cm 肝内结节, 在增强核磁共振成像 (MRI)、肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠增强 MRI、增强 CT、超声造影 4 项影像学检查中至少有 2 项显示典型肝癌病变特征, 即动脉期肝内病灶明显强化、门脉期和/或延迟期肝内病灶强化低于肝实质; 2) 肝内结节直径 > 2 cm, 上述 4 项影像学检查中有 1 项显示典型肝癌病变特征即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述慢性乙型肝炎或乙型肝炎肝硬化诊断标准; 2) 年龄 18~75 岁。

1.3 排除标准

1) 合并丙型肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病; 2) 合并恶性肿瘤; 3) 失代偿期肝硬化; 4) 合并严重心、脑、肺、肾等重要器官

疾病, 造血系统、神经系统疾病及精神疾病; 5) 妊娠期或哺乳期妇女; 6) 临床诊疗及随访资料不完整; 7) 随访未达到观察终点; 8) 患者联合西药和扶正化积方治疗时, 服用扶正化积方的累积治疗时间不足 3 个月, 或在随访期间服用除扶正化积方之外的其他治疗肝病的中药。

1.4 一般资料

回顾性检索电子病历系统, 收集 2014 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日就诊于中国人民解放军总医院第五医学中心的慢性乙型肝炎或乙型肝炎肝硬化住院患者。根据患者疾病诊断情况设置慢性乙型肝炎队列和乙型肝炎肝硬化队列两个队列, 每个队列分别按治疗方案进一步分为两组, 即联合治疗组和西药组。

分组标准: 将扶正化积方治疗作为暴露因素, 观察起点至观察终点之间为总观察时间, 将接受核苷 (酸) 类药物进行抗乙型肝炎病毒治疗且未联合扶正化积方治疗的患者纳入西药组, 将接受抗乙型肝炎病毒治疗且联合服用扶正化积方累积治疗时间 ≥ 3 个月的患者纳入联合治疗组。扶正化积方药物组成: 当归 10 g, 白芍 15 g, 牡丹皮 15 g, 薏苡仁 30 g, 茯苓 30 g, 苍术 6 g, 玄参 15 g, 重楼 15 g, 浙贝母 15 g, 牡蛎 30 g, 桔梗 15 g, 炙甘草 6 g。制成配方颗粒剂, 每袋 10 g、每次 1 袋, 早晚各 1 袋口服。

本研究为回顾性研究, 样本量基于实际可获得临床数据的患者数量确定, 未进行研究前样本量估算。

2 方法

2.1 资料收集

1) 患者一般资料: 姓名、年龄、性别、现病史、既往史、家族史; 2) 实验室检查指标: HBV DNA、甲胎蛋白 (AFP)、ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TB)、PT、ALB、PLT; 3) 影像学及病理学资料。

2.2 观察指标

以首次诊断为慢性乙型肝炎或乙型肝炎肝硬化的日期为观察起点, 随访观察时间设为 5 年, 主要观察指标为肝硬化或肝癌的发生率, 以随访观察期间发生肝癌或死亡视为观察终点。

根据既往研究^[2-3]和临床实践, 肝硬化及肝癌的主要风险累积通常需要较长时间的随访, 以全面反映疾病进展的动态变化, 而乙型肝炎肝硬化患者的 5 年累计肝癌发病率已较高。同时考虑到慢性乙型肝炎患者疾病进展的潜在延迟因素, 过短的随访

时间可能无法获取长期疾病进展的真实情况,而过长的随访时间则可能面临较高的失访率及其他干扰因素,导致数据丢失和潜在偏倚。因此,将随访观察时间设为 5 年,以平衡获取疾病进展关键信息与减少数据偏倚的需求。

2.3 统计学方法

运用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,方差齐者多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用独立样本 t 检验;方差不齐者多组间比较采用 Welch 检验,两两比较采用 Welch t 检验。计量资料不符合正态分布以中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数、百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法(适用于样本量较小时)。

肝硬化及肝癌的累积发生率采用 Kaplan-Meier 生存分析,组间比较采用 Log-rank 检验。影响肝硬化及肝癌发生的影响因素采用单因素和多因素 Cox 回归分析,将发生肝硬化作为因变量,性别、年龄、扶正化积方治疗以及 HBV DNA、ALT、AST、TB、PT、ALB、PLT、AFP 水平作为自变量。为尽可能纳入潜在重要因素,避免遗漏可能对肝硬化及肝癌发生有重要影响的因素,本研究筛选单因素 Cox 回归分析结果中 $P<0.15$ 的自变量纳入多因素 Cox 回归分析中。以双侧 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

最终纳入 352 例患者,其中慢性乙型肝炎患者 118 例,包括联合治疗组 55 例、西药组 63 例;乙型肝炎肝硬化患者 234 例,包括联合治疗组 110 例、西药组 124 例。

3.1 两组研究队列基线情况

3.1.1 两组慢性乙型肝炎患者基线资料比较 表 1 示,两组患者性别、年龄以及 HBV DNA、ALT、AST、TB、PT、ALB、PLT、AFP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

3.1.2 两组乙型肝炎肝硬化患者基线资料比较 表 2 示,两组患者性别、年龄以及 HBV DNA、ALT、AST、TB、PT、ALB、PLT、AFP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

3.2 随访结局情况

3.2.1 慢性乙型肝炎患者 5 年随访结局情况 联合治疗组有 3 例(5.45%)进展为肝硬化,西药组有 11 例(17.46%)进展为肝硬化。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,联合治疗组肝硬化累积发生率低于西药组,两组比较差异有统计学意义($Z=2.003, P=0.045$),见图 1。

两组患者 5 年随访期间均未发生肝癌,西药组有 1 例在随访期间因停用抗乙型肝炎病毒治疗发生肝衰竭死亡,联合治疗组无死亡病例。

3.2.2 乙型肝炎肝硬化患者 5 年随访结局情况 联合治疗组有 9 例(8.18%)进展为肝癌,西药组有

表 1 两组慢性乙型肝炎患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of patients with chronic hepatitis B

项目	联合治疗组 (55 例)	西药组 (63 例)	χ^2/Z 值	P 值
性别/例 (%)			0.919	0.358
男	25 (45.45)	34 (53.97)		
女	30 (54.55)	29 (46.03)		
HBV DNA/例 (%)			0.710	0.478
≥ 40 IU $\cdot$ ml $^{-1}$	7 (12.73)	11 (17.46)		
< 40 IU $\cdot$ ml $^{-1}$	48 (87.27)	52 (82.54)		
年龄/岁, $M(P_{25}, P_{75})$	56.0 (47.0, 66.0)	59.0 (51.0, 65.0)	1.282	0.200
ALT/U $\cdot$ L $^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	20.0 (15.0, 39.0)	21.0 (14.0, 34.0)	0.432	0.666
AST/U $\cdot$ L $^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	24.0 (20.0, 39.0)	26.0 (20.0, 40.0)	0.213	0.831
TB/ μ mol $\cdot$ L $^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	13.7 (10.5, 18.0)	12.8 (10.0, 16.5)	1.052	0.293
PT/s, $M(P_{25}, P_{75})$	11.4 (11.0, 12.1)	11.6 (10.9, 12.1)	0.354	0.724
ALB/g $\cdot$ L $^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	39.0 (37.0, 42.0)	39.0 (36.0, 41.0)	1.110	0.267
PLT/ $\times 10^9\cdot$ L $^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	215.0 (183.0, 258.0)	198.0 (177.0, 241.0)	1.435	0.151
AFP/ μ g $\cdot$ L $^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	1.9 (1.6, 3.5)	2.2 (1.2, 2.9)	0.626	0.531

注: HBV DNA, 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; TB, 总胆红素; PT, 凝血酶原时间; ALB, 白蛋白; PLT, 血小板; AFP, 甲胎蛋白。

表 2 两组乙型肝炎肝硬化患者基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data between the two groups of patients with hepatitis B-related cirrhosis				
项目	联合治疗组 (110 例)	西药组 (124 例)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
性别/例 (%)			0.278	0.781
男	72 (65.45)	79 (63.71)		
女	38 (34.55)	45 (36.29)		
HBV DNA/例 (%)			0.380	0.704
≥40 IU·mL ⁻¹	5 (4.55)	7 (5.65)		
<40 IU·mL ⁻¹	105 (95.45)	117 (94.35)		
年龄/岁, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	55.5 (50.8, 63.0)	57.0 (49.0, 66.0)	1.246	0.213
ALT/U·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	21.5 (16.0, 32.5)	20.0 (14.3, 28.8)	1.367	0.172
AST/U·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	26.5 (21.0, 39.0)	27.0 (22.0, 42.8)	0.002	0.998
TB/μmol·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	16.4 (11.8, 22.7)	15.9 (12.7, 25.6)	0.568	0.570
PT/s, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	12.4 (11.8, 13.8)	12.9 (11.7, 13.9)	0.517	0.605
ALB/g·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	36.3 (32.0, 41.0)	36.0 (33.0, 40.0)	0.745	0.456
PLT/×10 ⁹ ·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	91.5 (65.5, 120.0)	97.5 (67.3, 129.0)	0.974	0.330
AFP/μg·L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	2.6 (1.7, 4.3)	2.1 (1.2, 4.2)	1.531	0.126

注: HBV DNA, 乙肝病病毒脱氧核糖核酸; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; TB, 总胆红素; PT, 凝血酶原时间; ALB, 白蛋白; PLT, 血小板; AFP, 甲胎蛋白。

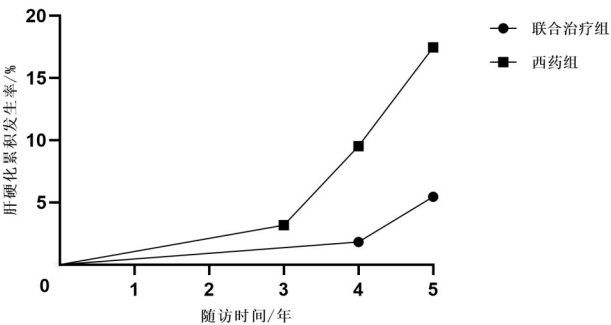


图 1 两组慢性乙型肝炎患者肝硬化累积发生率的 Kaplan-Meier 生存曲线图
Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of the cumulative incidence of liver cirrhosis in two groups of patients with chronic hepatitis B

28 例 (22.58%) 进展为肝癌。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 联合治疗组肝癌累积发生率低于西药组, 两组比较差异有统计学意义 ($Z=3.007$, $P=0.003$), 见图 2。

联合治疗组有 3 例 (2.73%) 在随访期间死亡, 西药组有 8 例 (6.45%) 死亡, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 Cox 回归分析结果

3.3.1 慢性乙型肝炎患者发生肝硬化回归分析

表 3 示单因素 Cox 回归分析结果, 年龄、扶正化积方治疗、PLT 及 AFP 水平可能是慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的影响因素 ($P<0.15$)。表 4 示多因

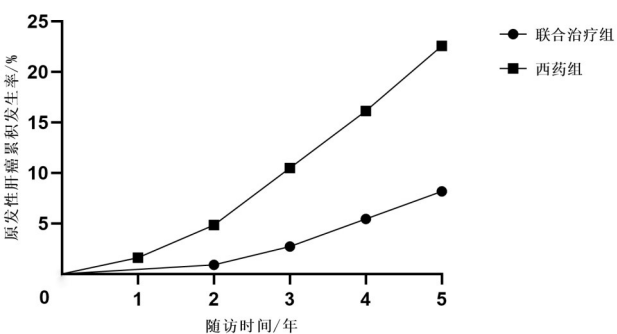


图 2 两组乙型肝炎肝硬化患者原发性肝癌累积发生率的 Kaplan-Meier 生存曲线图
Figure 2 Kaplan-Meier survival curve of the cumulative incidence of primary hepatocellular carcinoma in two groups of patients with hepatitis B-related cirrhosis

素 Cox 回归分析结果, PLT、AFP 水平是慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的独立危险因素, 扶正化积方治疗是预防慢性乙型肝炎进展为肝硬化的独立保护因素 ($P<0.05$)。

3.3.2 乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌回归分析

表 5 示单因素 Cox 回归分析结果, 性别、年龄、扶正化积方治疗、AFP 水平可能是乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的影响因素 ($P<0.15$)。表 6 示多因素 Cox 回归分析结果, AFP 水平是乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的独立危险因素, 扶正化积方治疗是预防乙型肝炎肝硬化进展为肝癌的独立保护因素 ($P<0.05$)。

表3 118例慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的单因素

Cox 回归分析结果

Table 3 Results of univariate Cox regression analysis of liver cirrhosis occurrence in 118 patients with chronic hepatitis B

变量	HR	95%CI	P 值
男性	0.551	0.185~1.643	0.285
HBV DNA (≥ 40 IU·mL ⁻¹)	0.643	0.179~2.306	0.498
年龄	1.066	1.007~1.129	0.028
ALT	0.998	0.979~1.017	0.801
AST	1.001	0.980~1.023	0.896
TB	1.003	0.936~1.075	0.930
PT	0.862	0.522~1.423	0.562
ALB	0.957	0.841~1.090	0.509
PLT	0.993	0.087~0.099	0.018
AFP	1.142	0.959~1.360	0.137
扶正化积方治疗	0.296	0.083~1.062	0.062

注: HBV DNA, 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; TB, 总胆红素; PT, 凝血酶原时间; ALB, 白蛋白; PLT, 血小板; AFP, 甲胎蛋白。

表4 118例慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的多因素

Cox 回归分析结果

Table 4 Results of multivariate Cox regression analysis of liver cirrhosis occurrence in 118 patients with chronic hepatitis B

变量	HR	95%CI	P 值
年龄	1.066	0.996~1.139	0.063
PLT	0.992	0.987~0.998	0.007
AFP	1.259	1.036~1.529	0.020
扶正化积方治疗	0.211	0.052~0.866	0.031

注: PLT, 血小板; AFP, 甲胎蛋白。

表5 234例乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的单因素

Cox 回归分析结果

Table 5 Results of univariate Cox regression analysis of hepatocellular carcinoma occurrence in 234 patients with hepatitis B-related cirrhosis

变量	HR	95%CI	P 值
男性	0.604	0.317~1.154	0.127
HBV DNA (≥ 40 IU·mL ⁻¹)	1.908	0.262~3.916	0.524
年龄	1.038	1.004~1.073	0.029
ALT	1.005	0.995~1.014	0.340
AST	1.009	0.997~1.021	0.156
TB	0.982	0.946~1.019	0.335
PT	0.890	0.757~1.046	0.158
ALB	1.023	0.957~1.094	0.504
PLT	1.003	0.993~1.013	0.545
AFP	1.100	1.029~1.176	0.005
扶正化积方治疗	0.338	0.159~0.716	0.005

注: HBV DNA, 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; TB, 总胆红素; PT, 凝血酶原时间; ALB, 白蛋白; PLT, 血小板; AFP, 甲胎蛋白。

表6 234例乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的多因素

Cox 回归分析结果

Table 6 Results of multivariate Cox regression analysis of hepatocellular carcinoma occurrence in 234 patients with hepatitis B-related cirrhosis

变量	HR	95%CI	P 值
男性	0.652	0.339~1.255	0.201
年龄	1.027	0.996~1.060	0.091
AFP	1.106	1.031~1.187	0.005
扶正化积方治疗	0.324	0.152~0.692	0.004

注: AFP, 甲胎蛋白。

4 讨论

肝癌在我国具有高发病率、高病死率的特点, 根据全球癌症观察数据库 (Global Cancer Observatory, GLOBOCAN) 2020 年估计, 全球每年约 70 万人死于肝癌, 其中超过半数的死亡病例来自中国, 其已成为我国重要的公共卫生负担之一, 故肝癌的防控形势十分严峻^[10-11]。炎症可促进疾病向肿瘤进展, 长期的慢性非可控性炎症被认为是诱导肿瘤发生的重要因素, 即长期存在的慢性非可控性炎症会激活并产生大量炎症因子, 机体在长期反复的炎症坏死与修复过程中, 形成有利于肿瘤生长的免疫微环境, 最终导致细胞突变的恶性转化^[12]。“炎-癌转化”是绝大多数癌症发生发展的共有过程^[13], 其中肝癌的发生多为“慢性肝炎→肝硬化→肝癌”的级联演变模式, 被视为慢性肝炎相关肿瘤进展的经典疾病模型^[14-15]。因此, 延缓、阻断慢性肝炎的恶性转化进程是降低肝癌发病率的重要防治策略。乙型肝炎病毒感染是我国慢性肝炎最主要的病因, 也是我国肝癌发生最主要的病因^[16]。积极抗乙型肝炎病毒治疗, 抑制 HBV DNA 复制, 能显著降低肝癌发病率^[17-18]。然而, 包括核苷(酸)类药物或聚乙二醇干扰素等在内的抗病毒治疗均无法彻底根治乙型肝炎病毒感染, 且对于已经发生肝纤维化、肝硬化、肝癌前病变的患者, 逆转其疾病进程、阻断其恶性转化的疗效有限, 即使 HBV DNA 持续阴性, 仍可有部分患者发生肝癌^[19]。

中医药在“治未病”思想及整体病证结合指导下, 对延缓、阻断甚至逆转慢性肝炎的恶性转化可发挥一定作用^[20-21]。根据慢性肝炎的临床症状及体征, 可将其归属于中医学“黄疸”“胁痛”“鼓胀”“肝积”等范畴^[20]。慢性肝炎相关肿瘤进展是一个多因素、多步骤的动态演变过程, 现代医家对其病机概括多为“湿、热、虚、瘀、毒”, 认为其发生发展是湿热毒邪与正气交争、正气虚不能鼓邪外

出、邪盛正衰的过程，瘀血则既是疾病进展过程中的病理产物，也是促进疾病进展、酿生癌毒而导致肿瘤发生的关键致病因素^[22-23]。本团队前期通过对慢性乙型肝炎→肝硬化→肝癌前病变→肝癌的级联演变过程进行大样本证候、证素特点研究，明确了湿、瘀、虚是促进慢性乙型肝炎疾病演进的主要病机特点，整体呈现虚实夹杂、由实转虚的演变规律^[24]。扶正化积方正是根据湿、瘀、虚之病机而设，方中当归补血而不滞血，活血而不伤血，正如《景岳全书·本草正》所云：“当归，其味甘而重，故专能补血，其气轻而辛，故又能行血，补中有动，行中有补，诚血中之气药，亦血中之圣药也”；白芍可养血柔肝、化瘀散结止痛，《神农本草经》谓其“主邪气腹痛，除血痹，破坚积，治寒热疝瘕，止痛”，与当归配伍共奏养血活血、化瘀散结之功；牡丹皮功善清热凉血、活血祛瘀，《本草纲目》谓其“和血，生血，凉血，治血中伏火，除烦热”，与当归、白芍合用可加强活血化瘀之效；茯苓、薏苡仁甘淡渗湿利水兼健脾促进水湿运化，苍术善燥湿健脾，三者合用加强健脾利湿之功，并有防止肝病犯脾之意；重楼、玄参解毒散结消肿，浙贝母化痰散结，牡蛎软坚化痰的同时还能疏养肝气，四药共奏软坚散结而达抑制肝脏结节进展的作用；桔梗开宣肺气，通畅气机以助活血、祛湿、散结之功；炙甘草调和诸药，全方共奏健脾祛湿、活血散结之功。

本研究通过回顾性队列研究方法，对 118 例慢性乙型肝炎患者和 234 例乙型肝炎肝硬化患者进行 5 年随访观察，分析了扶正化积方治疗对降低肝硬化、肝癌发生率的作用。结果显示，与抗乙型肝炎病毒治疗比较，联合扶正化积方治疗能有效降低慢性乙型肝炎患者进展为肝硬化的风险，且明显降低乙型肝炎肝硬化患者的肝癌发生风险。多因素 Cox 回归分析结果显示，PLT 水平在肝硬化发生风险中为独立危险因素，AFP 水平在肝硬化和肝癌发生风险中均为独立危险因素，提示 PLT 水平降低可能与发生肝硬化风险增加有关，AFP 水平升高则与发生肝硬化及肝癌风险增加密切相关。扶正化积方治疗是预防肝硬化及肝癌发生的独立保护性因素，提示扶正化积方能够有效阻断慢性乙型肝炎的疾病演进进程，降低肝硬化及肝癌发生率。

本研究存在一定局限性：首先，本研究为单中心、回顾性研究，且样本量偏少，缺少病理学信息，可能存在选择偏倚；其次，对于随访期间患者实际服药的依从性情况未知，实际的服药情况可能

存在偏倚。未来需要大样本、多中心、前瞻性研究进一步验证扶正化积方对降低慢性肝炎患者肝硬化及肝癌发生率的疗效，并运用基础研究对其进行疗效验证和机制探索。

参考文献

- [1] XIE L, YIN J, XIA R, et al. Cost-effectiveness of antiviral treatment after resection in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients with compensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1476-1486.
- [2] FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(2): 335-352.
- [3] OMATA M, CHENG AL, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4): 317-370.
- [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(2022 年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 457-478.
- [5] PAPATHEODORIDIS GV, CHAN HL, HANSEN BE, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 956-967.
- [6] TSAI TY, LIVNEH H, HUNG TH, et al. Associations between prescribed Chinese herbal medicine and risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide population-based cohort study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(1): e014571.
- [7] SHI K, LIU Y, WANG X, et al. Adjuvant Fuzheng Huayu Capsule reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-caused cirrhosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8826091. doi:10.1155/2020/8826091.
- [8] JI D, CHEN Y, BI J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1515-1524.
- [9] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2): 288-303.
- [10] ZOU H, LI M, LEI Q, et al. Economic burden and quality of life of hepatocellular carcinoma in greater China: a systematic review[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 801981. doi:10.3389/fpubh.2022.801981.
- [11] CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.

- [12] COLOTTA F, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7):1073-1081.
- [13] 刘文斌, 曹广文. 癌症进化发育学: 基于炎-癌转化研究的新学说[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(2):103-111.
- [14] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127):1301-1314.
- [15] XU W, YU J, WONG VW. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(3):291-298.
- [16] LIN Y, ZHENG L, FANG K, et al. Proportion of liver cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in China[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(6):1805-1814.
- [17] KIM WR, LOOMBA R, BERG T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. *Cancer*, 2015, 121(20):3631-3638.
- [18] HOU JL, ZHAO W, LEE C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2):457-467.
- [19] FANNING GC, ZOULIM F, HOU J, et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure[J]. *Nat Rev Drug Disco*, 2019, 18(11):827-844.
- [20] 宁麟, 孙建光. 原发性肝癌癌前病变中西医研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(10):3590-3598.
- [21] 赵志敏, 李正鑫, 朱亭亭, 等. 中医药改善乙型肝炎肝硬化血管重塑研究思路[J]. *中医杂志*, 2020, 61(15):1318-1321.
- [22] 叶永安, 靳茜, 李小科, 等. 谈慢性肝病“郁、虚、湿、毒、瘀”病机理论[J]. *世界中医药*, 2023, 23(10):1-9.
- [23] 程海波, 沈卫星. 癌毒病机理论与炎症转变[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(2):243-246.
- [24] 余思邈, 丁霞, 李萍, 等. 慢性乙型肝炎恶性转化过程证候、证素演变规律的临床研究[J]. *中医杂志*, 2023, 64(23):2427-2434.

The Effect of *Fuzheng Huaji Formula* (扶正化积方) for Chronic Hepatitis B on Reduction of the Incidence of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study

YU Simiao¹, LI Jiahui¹, JING Jing¹, HE Tingting¹, SUN Yongqiang¹, WANG Liping¹, ZHANG Aozhe¹, XIAO Xiaohe¹, DING Xia², WANG Ruilin¹

1. Fifth Medical Center, The People's Liberation Army General Hospital, Beijing, 100039; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of *Fuzheng Huaji Formula* (扶正化积方) for chronic hepatitis B to reduce the incidence of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. **Methods** A retrospective cohort study was conducted, collecting medical records of 118 patients with chronic hepatitis B and 234 patients with hepatitis B-related cirrhosis who visited the hospital between January 1, 2014, and December 31, 2018. The use of *Fuzheng Huaji Formula* was designated as the exposure factor. Patients receiving antiviral treatment for hepatitis B without concurrent *Fuzheng Huaji Formula* therapy were included in the western medicine group, while those receiving antiviral treatment combined with *Fuzheng Huaji Formula* for a cumulative treatment lasting longer than 3 months were included in the combined treatment group. The follow-up observation period was five years. Kaplan-Meier survival analysis was used to assess the cumulative incidence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B and the cumulative incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-related cirrhosis. Univariate and multivariate Cox regression analyses were employed to examine the factors influencing the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Results Among patients with chronic hepatitis B, there were 55 cases in the combined treatment group and 63 cases in the western medicine group; among patients with hepatitis B-related cirrhosis, there were 110 cases in the combined treatment group and 124 cases in the western medicine group. Five-year follow-up outcomes for chronic hepatitis B patients showed that the cumulative incidence of cirrhosis was 5.45% (3/55) in the combined treatment group and 17.46% (11/63) in the western medicine group, with a statistically significant difference between groups ($Z = 2.003$, $P = 0.045$). Five-year follow-up outcomes for hepatitis B-related cirrhosis patients showed that the cumulative incidence of hepatocellular carcinoma was 8.18% (9/110) in the combined treatment group and 22.58% (28/124) in the western medicine group, also showing a statistically significant difference ($Z = 3.007$, $P = 0.003$). Univariate and multivariate Cox regression analyses indicated that treatment with *Fuzheng Huaji Formula* is an independent protective factor in preventing the progression of chronic hepatitis B to cirrhosis and the progression of hepatitis B-related cirrhosis to hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** Combining *Fuzheng Huaji Formula* with antiviral therapy for hepatitis B can effectively intervene in the disease progression of chronic hepatitis B, reducing the incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keywords chronic hepatitis B; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma; *Fuzheng Huaji Formula* (扶正化积方)

(收稿日期: 2024-08-21; 修回日期: 2024-11-30)

[编辑: 叶晨]