

## 柔肝方联合恩替卡韦治疗乙肝后肝纤维化的临床观察<sup>\*</sup>

吴惠春, 秦爱兰, 赵卫峰, 甘建和

(苏州大学附属第一医院感染病科, 江苏 苏州 215006)

**摘要:** **目的** 观察柔肝方联合恩替卡韦治疗乙肝后肝纤维化的临床疗效。**方法** 选取我院门诊诊治的乙肝后肝纤维化患者 60 例, 随机分为对照组和观察组各 30 例。对照组予以恩替卡韦治疗, 观察组予以柔肝方联合恩替卡韦治疗, 疗程为 3 个月。比较 2 组患者临床疗效、治疗前后肝功能指标及肝脏弹性值。**结果** 观察组总有效(86.67%)明显高于对照组总有效率(63.33%); 治疗前后比较, 观察组肝功能指标、肝脏弹性值改善均优于对照组, 两者比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 柔肝方联合恩替卡韦治疗乙肝后肝纤维化疗效肯定, 能改善患者肝功能, 延缓病情进展, 提高患者生活质量。

**关键词:** 柔肝方; 恩替卡韦; 乙肝后肝纤维化; 中西医结合疗法

中图分类号: R256.43

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)03-0049-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.03.009

## Clinical Observation of RouGan Decoction Combined with Entecavir in the Treatment of Liver Fibrosis induced by Hepatitis B

WU Huichun, QIN Ailan, ZHAO Weifeng, GAN Jianhe

(Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To observe the effect of RouGan decoction combined with entecavir in the treatment of patients with liver fibrosis induced by hepatitis B. **Methods** 60 patients with liver fibrosis induced by hepatitis B in our hospital were selected and divided into control group(30 cases) and treatment group(30 cases). The control group was treated with entecavir and the treatment group with RouGan decoction combined with entecavir, treated for 3 months. The clinical curative effect, serum liver function index and liver stiffness measurement, before and after the treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was 86.67%, which was higher than 63.33% of the control group. After treatment, liver function index, liver stiffness measurement in the treatment group were all better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** RouGan decoction combined with entecavir had a good therapeutic effect on the treatment of liver fibrosis induced by hepatitis B, it could both improve the liver function and the life quality of patients.

**KEY WORDS:** RouGan Decoction; entecavir; liver fibrosis induced by hepatitis B; therapy of integrated medicine

乙型肝炎病毒感染在我国是肝硬化的主要病因, 而乙肝后肝纤维化是肝硬化形成的中间过程和必经阶段。在抗乙肝病毒的基础上, 进行有效的抗肝纤维化治疗, 能够延缓或阻止病情进展, 具有重要意义<sup>[1-3]</sup>。中医药在我国慢性肝病的防治中发挥着重要作用, 以其多途径多靶点起作用的特点正越来越显示出巨大的潜力和开发前景<sup>[4]</sup>。恩替卡韦是临床上抗乙型肝炎

病毒治疗的一线药物, 具有强效和低耐药的特点。柔肝方是笔者所在课题组经长期临床实践所创制的经验方药。本研究通过柔肝方联合恩替卡韦治疗乙肝后肝纤维化, 旨在观察其临床疗效, 现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2017 年 1 月-2018 年 12 月门诊诊治的乙肝后肝纤维化患者 60 例, 随机分为

收稿日期: 2019-05-09

<sup>\*</sup> 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81703976)

第一作者简介: 吴惠春(1986-), 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合防治慢性肝病。

对照组和观察组,每组各 30 例。对照组男性 23 例,女性 7 例,年龄 31~66 岁,平均年龄(48.43±9.73)岁;观察组男性 22 例,女性 8 例,年龄 26~69 岁,平均年龄(48.10±11.24)岁。2 组患者在性别构成比、年龄方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①入组患者诊断符合 2015 版《慢性乙型肝炎防治指南》中相关诊断标准<sup>[5]</sup>;② Fibrotouch 瞬时弹性成像检测肝脏硬度值大于等于 9.7;③入组时患者均已经接受恩替卡韦抗病毒治疗但未使用抗肝纤维化药物;④患者知情同意且配合治疗。排除标准:①合并丙型肝炎、戊型肝炎患者;②患有肝癌或其他系统肿瘤或者严重疾病者;③精神异常或不能配合者;④妊娠或哺乳期女性。

1.3 治疗方法 对照组患者单用恩替卡韦抗病毒治疗(由江苏正大天晴药业股份有限公司生产,规格为 0.5 mg/片,国药准字 H20100019),每次 1 片,每晚 1 次。观察组在用恩替卡韦抗病毒的同时,予以联合柔肝方抗肝纤维化治疗。柔肝方药物组成为:仙灵脾 15 g,炙鳖甲 12 g,枸杞子 12 g,炙黄芪 15 g,丹参 30 g,郁金 12 g,苦参 12 g。上方诸药加水约 400 mL 浸泡半小时后煎煮浓缩,取汁 200 mL,每日 1 剂,分早晚 2 次温服,连续用药 3 个月。

1.4 观察指标和判断标准 ①观察患者治疗效果:参照《中药新药临床研究指导原则》相关内容<sup>[6]</sup>,将患者中医证候(乏力、纳差、胁痛腹胀等)按 0~3 分计分,根据患者治疗前后证候积分变化判断疗效。显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ ;有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ ;无效:症状、体征均无明显改善,甚至加重,证候积分减 $<30\%$ 。②观

察患者治疗前后肝功能指标:患者于治疗前后空腹抽取 5 mL 静脉血,于全自动生化仪检测血清总胆红素、丙氨酸氨基转移酶和前白蛋白水平。③观察患者肝脏弹性值:采用无锡海斯凯尔医学技术有限公司生产的 Fibrotouch 检测系统,选择右侧腋前线至腋中线第 7、8 或第 8、9 肋间,用探头连续有效检测 10 次,自动取中位数,即为肝脏弹性值。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计学软件进行数据分析,年龄、肝功能指标等计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内比较选用配对样本  $t$  检验,组间比较选用 2 个独立样本  $t$  检验,性别构成比、临床疗效等计数资料以率(%)表示,选用 $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组显效 7 例,有效 12 例,总有效为 86.67%;对照组显效 11 例,有效 15 例,总有效率为 63.33%。两者相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 2 组患者临床疗效比较 |     |           |           |           | $n(\%)$        |
|-----------------|-----|-----------|-----------|-----------|----------------|
| 组别              | $n$ | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效率           |
| 对照组             | 30  | 7(23.33)  | 12(40.00) | 11(36.67) | 19(63.33)      |
| 观察组             | 30  | 11(36.67) | 15(50.00) | 4(13.33)  | 26(86.67)*     |
| $\chi^2$ 值      |     |           |           |           | 4.356          |
| $P$ 值           |     |           |           |           | $<0.05(0.037)$ |

注:对照组比较,\* $P<0.05$

2.2 2 组患者治疗前后肝功能指标比较 对照组各指标在治疗前后无明显差异( $P>0.05$ ),观察组治疗后总胆红素明显下降,前白蛋白明显上升,且与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别      | $n$ | 总胆红素/( $\mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |               |         |                    | 丙氨酸氨基转移酶/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |             |         |         | 前白蛋白/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |                |         |                    |
|---------|-----|------------------------------------------|---------------|---------|--------------------|-------------------------------------------|-------------|---------|---------|----------------------------------------|----------------|---------|--------------------|
|         |     | 治疗前                                      | 治疗后           | $t_1$ 值 | $P_1$ 值            | 治疗前                                       | 治疗后         | $t_1$ 值 | $P_1$ 值 | 治疗前                                    | 治疗后            | $t_1$ 值 | $P_1$ 值            |
| 对照组     | 30  | 27.36±10.16                              | 25.57±9.59    | 1.463   | 0.154              | 38.38±13.93                               | 36.74±19.68 | 0.569   | 0.574   | 160.96±55.44                           | 164.08±57.45   | -0.797  | 0.432              |
| 观察组     | 30  | 29.43±15.80                              | 22.88±12.32** | 3.483   | $<0.05$<br>(0.002) | 33.68±9.99                                | 34.83±17.52 | -0.382  | 0.705   | 156.82±59.93                           | 180.41±51.10** | -2.607  | $<0.05$<br>(0.014) |
| $t_2$ 值 |     | -2.128                                   |               |         |                    | 0.67                                      |             |         |         | 2.076                                  |                |         |                    |
| $P_2$ 值 |     | $<0.05(0.038)$                           |               |         |                    | 0.506                                     |             |         |         | $<0.05(0.044)$                         |                |         |                    |

注:与同组治疗前比较,\* $P_1<0.05$ ;与对照组治疗后比较,\*\* $P_2<0.05$

2.3 2组患者治疗前后肝脏弹性值比较 治疗前后进行组内比较发现,2组患者肝脏弹性值在治疗后均较治疗前有明显下降( $P<0.05$ );2组组间比较,观察组肝脏弹性值下降更为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 2组患者治疗前后肝脏弹性值比较( $\bar{x}\pm s$ ,kPa)

| 组别      | <i>n</i> | 治疗前        | 治疗后         | $t_1$ 值 | $P_1$ 值      |
|---------|----------|------------|-------------|---------|--------------|
| 对照组     | 30       | 13.98±2.56 | 11.72±3.61* | 3.467   | <0.05(0.002) |
| 观察组     | 30       | 14.17±3.07 | 9.77±3.64** | 6.357   | <0.001       |
| $t_2$ 值 |          |            |             |         | -2.261       |
| $P_2$ 值 |          |            |             |         | <0.05(0.028) |

注:与同组治疗前比较,\* $P_1<0.05$ ;与对照组治疗后比较,  
\*\* $P_2<0.05$

3 讨论

肝纤维化是一种以细胞外基质合成增多,降解相对不足且过度沉积为主要特征的损伤修复反应<sup>[7]</sup>。多种慢性损伤刺激均可造成肝纤维化,其病因在我国以慢性乙型肝炎最为常见。肝纤维若未能有效控制,则可进展形成肝硬化<sup>[8-9]</sup>。我国慢性乙肝患者数量约2 000万人,每年有数十万人因乙肝相关肝硬化、肝衰竭等死亡。

当前研究已经证实,肝纤维化是一个可逆转的病理过程,阻断和逆转其进展具有重大意义<sup>[10-11]</sup>。中医中药在我国慢性肝病的防治领域中一直发挥着重要作用,越来越多的研究证实中医药能够抗肝纤维化、延缓慢性乙肝患者病情进展<sup>[12-15]</sup>。

中医学无肝纤维化病名,根据本病的临床特征可将其归入“胁痛”“积聚”等范畴。一般认为气虚血瘀、虚实夹杂是本病的基本病机<sup>[16]</sup>。上海市名老中医王灵台教授认为,湿热疫毒残留难尽是导致肝纤维化的外因,正气虚弱是致病内因,血瘀阻络是其病理基础,肝病传脾及肾是其病位所在,据此采用活血化瘀、补肾解毒的柔肝方治疗本病<sup>[17]</sup>。方中仙灵脾温而不燥,温养精血而畅通元阳;炙黄芪健脾固表、扶正培本;炙鳖甲活血化瘀、软坚散结,又可滋阴潜阳;紫丹参养血活血、化瘀止痛;枸杞子滋养肝肾之阴、补而不膩;苦参清热解毒、利湿;郁金活血行气、利胆退黄。诸药并用,共奏健脾益肾、化瘀解毒、软坚散结之功。

前期动物实验研究显示,柔肝方可以通过抑制TGF-β/Smads信号通路,下调模型小鼠肝组织α-平滑肌肌动蛋白表达,改善胶原沉积<sup>[18-19]</sup>。体外研究显示,柔肝方可以通过下调肝星状细胞骨桥蛋白表达,抑制肝星状细胞活化而延缓肝纤维化进展<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组;治疗前后比较,观察组肝功能指标、肝脏弹性值改善均优于对照组( $P<0.05$ )。综上提示,柔肝方联合恩替卡韦治疗乙肝后肝纤维化疗效肯定,能改善患者肝功能,延缓病情进展,提高患者生活质量,值得临床借鉴。

参考文献:

[1] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease:the major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60(6):2099-2108.

[2] 董亚男,倪赛赛,戴黎,等. 中医辨证联合抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化失代偿发生率的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(3):41-46.

[3] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12):895-900.

[4] 陈艳,杨永平. 中医药阻断逆转肝纤维化的现状、希望与挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4):689-693.

[5] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. 传染病信息, 2015, 28(6):321-340.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:143-151.

[7] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7):397-411.

[8] 鞠连合,王秀华,付景洲,等. 400例肝炎后肝硬化患者的流行病学和临床特点分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(31):36-37.

[9] OHKOSHI S, HIRONO H, WATANABE K, et al. Natural regression of fibrosis in chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(24):5459-5466.

[10] LEE Y A, WALLACE M C, FRIEDMAN S L. Pathobiology of liver fibrosis:a translational success story [J]. Gut, 2015, 64(5):830-841.

[11] 张丽杰,申弘,胡萌,等. 中西医结合肝硬化逆转问题探讨

- [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(3): 339-341.
- [12] 郑保平, 林唐唐, 刘海华, 等. 化痰活血扶正方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1589-1591.
- [13] 王宏飞. 疏肝健脾汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察 [J]. 光明中医, 2019, 34(5): 772-774.
- [14] 杨年欢, 袁国盛, 周宇辰, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 96 周的临床疗效[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 775-779.
- [15] 辛晓恩, 孔德元, 马宝录, 等. 抗纤方治疗肝纤维化的临床疗效观察[J]. 中药材, 2017, 40(7): 1732-1734.
- [16] 程亚伟, 胡衡, 杨华. 中医辨治肝纤维化进展综述[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(11): 986-988.
- [17] 赵钢. 从“灵甲胶囊”的研制思路及过程, 论王灵台教授对肝纤维化病机学说及治疗的发展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(1): 58-60.
- [18] 郑亚江, 周振华, 杜艳芹, 等. 补肾柔肝方对肝纤维化大鼠肝组织纤维化的影响及机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(5): 70-73.
- [19] 郑亚江, 吴樱, 洪蔚蔚, 等. 补肾柔肝方对肝纤维化大鼠肝组织 TGF- $\beta$ 1-Smads 信号通路的干预作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(27): 2965-2968.
- [20] 吴惠春, 张斌, 王灵台. 柔肝方含药血清对 TGF- $\beta$ 1 诱导人肝星状细胞表达骨桥蛋白的影响及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 109-113.