

肝豆扶木汤治疗肝肾亏虚、痰瘀互结型肝豆状核变性 肝纤维化的临床疗效

杨芊芊^{1,2}, 汪美霞^{2*}, 曹畅畅³, 陶庄², 杜姜^{1,2}, 许芸¹, 杨文明²

1. 安徽中医药大学 研究生院, 合肥 230031;
2. 安徽中医药大学 第一附属医院, 合肥 230031;
3. 淮安市第三人民医院, 江苏 淮安 223001)

[摘要] **目的:**探讨肝豆扶木汤(GDFMD)对肝肾亏虚、痰瘀互结型肝豆状核变性肝纤维化的干预效果,通过临床疗效分析为中医药治疗WD肝纤维化提供循证医学证据。**方法:**收集2023年10月1日至2024年10月1日于安徽省中医院收住入院的符合纳入标准的WD肝纤维化肝肾亏虚、痰瘀互结型患者共70例,随机分为对照组与观察组,每组35例。对照组予二巯丙磺钠(DMPS)常规驱铜,观察组在此基础上加用GDFMD口服,8d为1个疗程,共4个疗程。分别于治疗前及2、4疗程后进行疗效评定,通过比较两组患者治疗前后肝脏硬度值(LSM)、肝脏血清学指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、IV型胶原(C-IV)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原N端肽(PⅢNP)、透明质酸(HA)]水平、基于4因子的纤维化指数(FIB-4)、AST和血小板比值指数(APRI)、统一肝豆状核变性评定量表第二部分(UWDRS-II)、中医证候积分、24h尿铜和安全性指标的变化,评价GDFMD对WD肝纤维化的临床有效性及安全性。**结果:**与本组治疗前比较,治疗2、4疗程后两组LSM水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组2疗程后LSM水平改善差异无统计学意义,4疗程后LSM水平明显降低($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗2、4疗程后两组HA、LN、PⅢNP、C-IV水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组2疗程后C-IV水平改善差异无统计学意义,HA、LN、PⅢNP水平明显降低($P<0.05$),4疗程后HA、LN、PⅢNP、C-IV水平明显降低($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗2、4疗程后两组ALT、AST水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组2疗程后ALT、AST水平改善差异无统计学意义,4疗程后ALT、AST水平明显降低($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后2、4疗程后两组APRI评分、FIB-4指数水平均明显下降($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组2疗程后APRI评分、FIB-4指数水平改善差异无统计学意义,4疗程后观察组APRI评分明显降低($P<0.05$),FIB-4指数改善差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗2、4疗程后两组中医证候积分水平均明显下降($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组2疗程后中医证候积分水平改善差异无统计学意义,4疗程后观察组中医证候积分水平明显降低($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗2疗程后两组UWDRS-II评分改善差异无统计学意义,4疗程后UWDRS-II评分均明显下降($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组2疗程后UWDRS-II评分改善差异无统计学意义,4疗程后UWDRS-II评分明显降低($P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗2、4疗程后,24h尿铜水平均明显升高($P<0.05$);与对照组治疗后比较,治疗2、4疗程后观察组24h尿铜显著升高($P<0.01$),且治疗2疗程后,24h尿铜虽较治疗前有所升高,但呈逐渐下降趋势。经治4疗程后,对照组改善率91.43%,有效率34.29%,显效率2.86%;观察组改善率94.29%,有效率71.43%,显效率8.57%。观察组疗效优于对照组($P<0.01$)。**结论:**①GDFMD联合DMPS疗法对肝肾亏虚、痰瘀互结型WD肝纤维化患者的疗效显著优于单一的DMPS疗法,且随着治疗周期的延长联合疗法优势更为明显。②GDFMD联合DMPS治疗方案在长期应用中未发现明显不良反应,安全性好,值得在临床上推广使用。

[关键词] 肝纤维化; 肝豆状核变性; 肝豆扶木汤; 临床疗效

[中图分类号] R242;R259;R742.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)10-0182-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252397

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250807.1347.006>

[网络出版日期] 2025-08-07 14:53:18 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



[收稿日期] 2024-04-30

[基金项目] 青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函[2022]256号);安徽省青年领军后备人才支持项目(中发展[2022]4号);安徽省重点研究与开发计划项目(202204295107020001);2023年度安徽省教育厅高校科研重点项目(2023AH050798);安徽省中医药高水平传承人才支持项目(皖中医药发展秘[2024]1号)

[第一作者] 杨芊芊,在读硕士,从事锥体外系疾病的临床研究,E-mail:1577967500@qq.com

[通信作者] *汪美霞,博士,主任医师,从事中西医结合锥体外系、脑血管病的诊治研究,Tel:0551-62838522,E-mail:meixiawang96@sina.com

Clinical Efficacy of Gandou Fumu Decoction in Treating Hepatolenticular Degeneration with Liver Fibrosis of Liver-kidney Deficiency and Phlegm-blood Stasis Syndrome

YANG Pingping^{1,2}, WANG Meixia^{2*}, CAO Changchang³, TAO Zhuang², DU Jiang^{1,2}, XU Yun¹, YANG Wenming²

(1. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

3. Huai'an Third People's Hospital, Huai'an 223001, China)

[Abstract] **Objective:** This paper aims to evaluate the intervention effect of Gandou Fumu Decoction (GDFMD) in treating hepatolenticular degeneration with liver fibrosis of liver-kidney deficiency and phlegm-blood stasis syndrome, thereby providing evidence-based medical evidence for the treatment of Wilson's disease (WD)-related liver fibrosis with traditional Chinese medicine through clinical efficacy analysis. **Methods:** A total of 70 patients with WD-related liver fibrosis of liver-kidney deficiency and phlegm-blood stasis syndrome meeting the inclusion criteria were enrolled from Anhui Provincial Hospital of TCM from October 1, 2023, to October 1, 2024. Participants were divided into a control group and an observation group, with 35 cases in each group. The control group received conventional copper chelation therapy with sodium dimercaptopropanesulfonate (DMPS). On this basis, the observation group was additionally administered GDFMD orally. Each treatment course lasted eight days, for a total of four treatment courses. Efficacy evaluations were performed before treatment and after the second and fourth treatment courses, respectively. The clinical efficacy and safety of GDFMD in the treatment of WD-related liver fibrosis were assessed by comparing the changes in liver stiffness measurement (LSM), liver serological markers [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), type IV collagen (C-IV), laminin (LN), N-terminal propeptide of type III procollagen (P III NP), and hyaluronic acid (HA)], fibrosis index based on 4 factors (FIB-4), AST to platelet ratio index (APRI), unified Wilson's disease rating scale part II (UWDRS- II), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, 24-hour urinary copper, and safety indicators between the two groups before and after treatment. **Results:** Compared with those before treatment, LSM levels decreased in both groups after two and four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those after treatment, there was no statistically significant difference in the improvement of LSM levels in the observation group after two treatment courses, and the improvement of LSM levels in the observation group was more obvious after four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those before treatment, the levels of HA, LN, P III NP, and C-IV decreased in both groups after two and four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those after treatment, there was no statistically significant difference in the improvement of the C-IV levels in the observation group after two treatment courses, and the levels of HA, LN, and P III NP were more obvious ($P<0.05$). After four treatment courses in the observation group, the levels of HA, LN, P III NP, and C-IV were improved more significantly ($P<0.05$). Compared with those before treatment, ALT and AST levels decreased in both groups after two and four treatment courses ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, there was no statistically significant difference in the improvement of ALT and AST levels in the observation group after two treatment courses, and the improvement of ALT and AST levels in the observation group was more obvious after four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those before treatment, APRI score and FIB-4 index level decreased in both groups after two and four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those in control group after treatment, there was no statistically significant difference in the improvement of APRI score and FIB-4 index level in the observation group after two treatment courses, and the APRI score in the observation group was more obvious after four treatment courses ($P<0.05$), with no statistically significant improvement in the FIB-4 index difference. Compared with those before treatment, the levels of TCM syndrome scores decreased in both groups after two and four treatment courses ($P<0.05$). Compared with that of the control group after treatment, there was no statistically significant difference in the improvement of the level of TCM syndrome scores in the observation group after two treatment courses, and the improvement of the level of TCM syndrome scores in the observation group was more obvious after four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those before treatment, the UWDRS- II scores in both groups after two treatment courses were not improved obviously, and the UWDRS- II scores in both groups decreased after four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those of the control group after treatment, there was no statistically significant difference in the improvement of the UWDRS- II scores in the observation group after two treatment courses, and the improvement of the UWDRS- II scores in the observation group after four treatment courses was more obvious ($P<0.05$). Compared with those before treatment, the 24-h urine copper levels were significantly higher in both groups after two and four treatment courses ($P<0.05$). Compared with those in the control group after treatment, the 24-h urine copper levels in the observation group were significantly higher after two and four treatment courses ($P<0.01$). After two treatment courses, the 24-h urine copper level in the observation group showed a gradual decreasing trend, although it was higher than that before treatment. After four treatment courses, the control group had an improvement rate of 91.43%, an effective rate of 34.29%, and an apparent rate of 2.86%. The observation group had an improvement rate of 94.29%, an effective rate of 71.43%, and an

apparent rate of 8.57%. The efficacy of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** ① The efficacy of GDFMD combined with DMPS therapy in patients with WD-related liver fibrosis of liver-kidney deficiency and phlegm-blood stasis syndrome is significantly better than that of single DMPS therapy, and the advantages of the combined therapy are more obvious with the prolongation of the treatment cycle. ② GDFMD combined with the DMPS therapy program in the long-term application exhibits no obvious adverse reactions with good safety, which is worthy of clinical popularization and application.

[Keywords] liver fibrosis; hepatolenticular degeneration; Gandou Fumu Decoction; clinical efficacy

肝豆状核变性又称威尔逊病(WD),是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,致病根源为ATP7B基因突变致使铜转运P型ATP酶功能异常,铜在肝、脑等组织过量沉积从而引发肝脏疾病和神经精神症状等^[1-2]。WD在全球范围内发病率为1/5万至1/3万^[3]。WD临床表现多样,肝脏和神经系统是主要受累部位。肝脏受累时患者可从无症状的肝功能异常发展为急性慢性肝炎、肝硬化等^[4]。累及神经系统时主要表现为锥体外系症状,如构音障碍、震颤和步态障碍等^[5]。WD患者肝脏几乎都存在肝纤维化的病理改变^[6]。若肝纤维化未得到有效控制,会逐渐进展为肝硬化,最终导致肝功能衰竭,严重影响患者肝功能和生活质量,甚至危及生命^[7]。肝硬化是WD致死的主要原因之一,因此重视对WD肝纤维化的早期诊断和干预,减缓或逆转肝纤维化的病理进程,对降低肝硬化和肝癌等危及生命事件的发生率,提高患者的生活质量和预后具有重要意义。

目前西医对于WD肝纤维化的治疗主要是铜靶向治疗,涉及通过整合铜或阻断铜吸收进行药物治疗^[8]。此治疗方案虽能降低体内铜含量,但长期使用可能出现过敏反应、胃肠道和血液系统反应等多种不良反应,这也是WD患者依从性较低的原因之一。而中药因其不良反应相对较少且作用机制具有多靶点的特性,不仅能促进铜排泄、调节铜代谢,还能从整体上改善患者体质和免疫功能,发挥抗肝纤维化作用。此外,中医药在改善患者临床症状方面也有显著疗效。因此,重视中医药在治疗WD肝纤维化中的临床应用具有重要意义。肝豆扶木汤(GDFMD)是杨文明教授基于新安固本培元思想,结合WD肝纤维化的病理特点,针对WD常见证型——肝肾亏虚、痰瘀互结证所创制的经验方。既往临床研究证实,GDFMD在改善WD患者肝脏硬度值(LSM)及血清血指标天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)等方面效果显著,还可改善患者中医证候积分及肝纤维化程度,增加24h尿铜量降低WD铜负荷,且具有不良反应小,风险低的优点^[9-12]。

本课题基于上述研究成果,以WD肝纤维化患者作为研究对象,通过随机对照试验,观察患者治疗前、治疗2疗程及4疗程后LSM、肝脏血清学指标、无创肝纤维化血清学模型、中医证候积分、统一肝豆状核变性评定量表第二部分(UWDRS-II)、24h尿铜等数值的变化,拟通过上述多维度的临床疗效指标进一步探讨GDFMD对肝肾亏虚、痰瘀互结型WD肝纤维化的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2023年10月1日至2024年10月1日于安徽省中医院收住入院的肝肾亏虚、痰瘀互结型WD肝纤维化患者70例。利用Gpower 3.1.9.7软件确定样本量,设定效度为0.8,显著性水平设定为0.05,检验力为0.8。选择的统计方法为两独立样本t检验。根据计算结果,每组所需的样本量为26例。考虑可能存在10%~20%的样本损失,则每组至少需纳入约29例。最终纳入样本量70例。按随机原则分为对照组与观察组,每组各35例。对照组男23例,女12例,平均年龄(28.23±9.98)岁,平均病程(6.50±6.74)年,体质量指数(BMI)(21.64±4.01)kg·m²;观察组男25例,女10例,平均年龄(26.31±7.72)岁,平均病程(8.03±8.96)年,平均BMI(20.94±3.07)kg·m²。两组患者一般资料性别、年龄、病程和BMI比较差异无统计学意义,具有可比性。本次研究所有患者均完成整个试验疗程,未出现脱落或剔除病例。研究流程见增强出版附加材料。

1.2 诊断标准

1.2.1 WD西医诊断标准 参照2021年中国中西医结合学会《肝豆状核变性中西医结合诊疗指南》^[13]和中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组《肝豆状核变性诊疗指南2022年版》^[14]的诊断标准。诊断要点如下:①神经和/或精神症状;②原因不明的肝脏损害;③血清铜蓝蛋白降低和/或24h尿铜升高;④角膜K-F环阳性;⑤经家系共分离及基因变异致病性分析确定患者的2条染色体均携带ATP7B基因致病变异。符合(①或②)+(③和④)或(①或②+⑤)时可确诊;符合③+④或⑤但无明显临

床症状时则诊断为WD病症状前个体。

1.2.2 肝纤维化诊断标准 参照2019年版《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[15]中肝纤维化的诊断标准。

1.2.3 中医证候诊断标准 参照国家中医药管理局《22个专业95个病种中医临床路径》^[16]和《肝豆状核变性诊疗方案》(2012)^[17]的肝肾亏虚、痰瘀互结证诊断标准:①主证为言语謇涩,肢体抖动,纳呆,胁下积块,反应迟钝;②次证为腰酸腿软,头晕目眩,五心烦热,盗汗便秘,触按疼痛,肌肤甲错,舌干红,少苔,舌质黯淡或有瘀斑,苔薄腻,脉弦滑或脉弦细数;具备主证3项,或具备主、次证各2项或以上者(结合舌象和脉象),即可诊断为该证。

1.3 纳入标准 ①年龄在16~60岁;②符合WD诊断标准;③符合肝纤维化诊断标准;④中医辨证属肝肾亏虚、痰瘀互结证;⑤患者本人或监护人自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①不符合纳入标准;②合并有胆汁淤积性、药物性、瘀血性、酒精性或非酒精性、感染性、自身免疫性及其他病因所致肝脏损害者;③妊娠或哺乳期妇女,或准备妊娠妇女;④合并其他严重的疾病(如恶性肿瘤、造血系统等病症);⑤存在精神障碍及其他原因不能配合者。

1.5 脱落、剔除或中止试验标准 ①因严重不良反应或过敏或并发症等无法继续参与试验而被迫终止治疗者;②受试期间因各种原因未能完成规定治疗方案或以任何方式对试验结果干扰的患者须予以剔除;③患者或家属自身强烈要求退出试验者;④失访者,具体情况不明或死亡者视为自动脱落。以上任何一条符合,则予以退出本次研究。

1.6 伦理审批与注册 本研究方案遵循《赫尔辛基宣言》的伦理原则,通过安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审核(伦理批号2024AH-49)。并在中国临床试验注册中心(<https://www.chictr.org.cn>,注册号ChiCTR2300069789)完成注册。

1.7 治疗方法 对照组予以基础排铜治疗方案,嘱患者低铜饮食,驱铜药物:二巯丙磺钠(DMPS,上海禾丰制药有限公司,规格2 mL:0.125 g,国药准字H31021514);用法用量为DMPS按20 mg·kg⁻¹剂量溶于5%葡萄糖溶液250 mL或500 mL,1次/d缓慢静滴,连续6 d后,间歇期2 d,其间补充10%葡萄糖酸钙(CGI)注射液10 mL/次,2次/d,8 d为1疗程,共治疗4疗程。

观察组在对照组治疗基础上加以中药汤剂

GDFMD(枸杞子12 g、白芍15 g、土茯苓12 g、柴胡10 g、郁金10 g、三七粉3 g),饮片均由安徽省中医院中药房提供,由制剂中心制成水煎剂,每日1剂,水煎约400 mL,早晚分服,8 d为1个疗程,共4个疗程。

1.8 观察指标及疗效评价

1.8.1 观察指标 (1)LSM测定:使用FibroTouch检测仪(无锡海斯凯尔医学技术有限公司,编号FT-C-011-1001)对肝硬度值进行检测。所有入组患者均由一名操作熟练检查者进行检查。

(2)血清疗效指标:分别于治疗前、治疗2个疗程及4个疗程后检测ALT、AST、HA、LN、IV型胶原(C-IV)、III型前胶原N端肽(PⅢNP)水平,以上均由安徽省中医院检验中心采用AU5831型贝克曼全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)完成检测。

(3)无创肝纤维化血清学模型:AST和血小板(PLT)比值指数(APRI)=(AST/正常值上限)×100/PLT×(10⁹个/L)。基于4因子的纤维化指数(FIB-4)=(年龄×AST)/(PLT×√ALT)。

(4)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[18]中肝肾亏虚、痰瘀互结证评分标准,主证分别计0、2、4、6分;次证计为0、1、2、3分,累加后得到主证和次证分值之和即为中医证候积分,症状越重,积分越高。

(5)UWDRS量表:本研究选取UWDRS-Ⅱ肝脏功能评分进行观察。根据患者相应症状分别计0~4分,症状愈重则得分越高。分别记录两组患者治疗前、治疗2疗程及4疗程后UWDRS-Ⅱ肝脏功能评分差值变化以评估疗效^[19]。

(6)24 h尿铜:治疗前、每个疗程治疗后均需收集患者24 h尿液(舍去当日晨起后的第1次尿液,收集次日相同时间晨起时第1次尿液),并储存在干净的容器中,记录总尿量,并取10 mL尿液采用原子吸收光谱法进行24 h尿铜的检测。检测由安徽省中医院检验中心完成。

1.8.2 临床疗效评价 参考2002年国家药品监督管理局制定发布的《中药新药临床研究指导原则》^[18]中的中医证候疗效判定标准:痊愈为疗效指数≥90%;显效为60%≤疗效指数<90%;有效为30%≤疗效指数<60%;改善为10%≤疗效指数<30%;无效为疗效指数<10%;疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。

1.9 安全性评价 ①监测患者生命体征,如脉搏、

心率、体温等。②监测血常规、尿常规、大便常规及肾功能、心电图等。③不良反应观察:观察患者是否出现如过敏、皮疹瘙痒、恶心呕吐、腹痛腹泻、皮下出血等不适,无论是否与试验药物相关均需详细记录并及时处理。

1.10 统计学方法 本研究采用SPSS 27.0软件进行数据处理分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。采用Kolmogorov-Smirnov检验验证数据是否符合正态分布;组间符合正态性及方差齐性,用两独立样本 t 检验;符合正态性,不满足方差齐性,用校正 t 检验;不符合正态性且不满足方差齐性,用Wilcoxon秩和检验。组内疗程前后差值符合正态性,用配对 t 检验;不符合正态性,用符号秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后LSM水平比较 治疗前两组患者LSM水平比较,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗2、4个疗程后两组患者LSM水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组

治疗2疗程后LSM水平降低差异无统计学意义,4疗程后LSM水平降低更明显($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后LSM水平比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 1 Comparison of LSM before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s, n=35$) kPa

组别	治疗前	2个疗程后	4个疗程后
对照组	12.87±3.49	11.85±2.53 ¹⁾	11.13±3.10 ¹⁾
观察组	12.52±3.67	11.56±3.54 ¹⁾	9.72±3.03 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表2-表7同)

2.2 两组患者治疗前后HA、C-IV、LN、PⅢNP水平比较 治疗前两组患者HA、C-IV、LN、PⅢNP水平比较,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗2个疗程、4个疗程后两组患者HA、LN、PⅢNP、C-IV水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,2个疗程后观察组C-IV水平降低差异无统计学意义,HA、LN、PⅢNP水平明显降低($P<0.05$),4个疗程后观察组HA、LN、PⅢNP、C-IV水平明显降低($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后HA、C-IV、LN、PⅢNP水平比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 2 Comparison of HA, C-IV, LN and PⅢNP levels before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=35$) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	HA	C-IV	LN	PⅢNP
对照组	治疗前	139.75±34.54	105.50±54.26	152.22±35.27	29.35±17.92
	2个疗程	136.40±32.66 ¹⁾	99.37±53.10 ¹⁾	148.51±32.49 ¹⁾	28.26±17.28 ¹⁾
	4个疗程	127.08±28.48 ¹⁾	87.11±50.34 ¹⁾	140.22±30.31 ¹⁾	25.54±17.32 ¹⁾
观察组	治疗前	132.64±35.95	105.40±48.22	149.51±45.01	26.98±13.89
	2个疗程	120.65±28.26 ^{1,2)}	92.54±46.92 ¹⁾	134.00±34.88 ^{1,2)}	20.48±11.36 ^{1,2)}
	4个疗程	113.37±23.70 ^{1,2)}	69.70±42.50 ^{1,2)}	124.23±26.42 ^{1,2)}	18.02±11.23 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗前后ALT、AST水平比较 治疗前两组患者ALT、AST水平比较,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗2个疗程、4个疗程后两组患者ALT、AST水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,2个疗程后观察组ALT、AST水平降低差异无统计学意义,4个疗程后观察组ALT、AST水平明显降低($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后APRI、FIB-4比较 治疗前两组患者APRI、FIB-4指数水平比较,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗2个疗程、4个疗程后两组患者APRI、FIB-4指数水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,2个疗程后观察组APRI评分、FIB-4指数水平改善差异无统计学意义,4个疗程后观察组APRI明显降低($P<0.05$),FIB-4指数改善差异无统计学意义。见表4。

表3 两组患者治疗前后ALT、AST水平比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 3 Comparison of ALT and AST levels before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=35$) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	ALT	AST
对照组	治疗前	70.63±34.69	57.52±23.80
	2个疗程	62.92±23.26 ¹⁾	53.23±18.64 ¹⁾
	4个疗程	61.38±24.69 ¹⁾	46.15±15.58 ¹⁾
观察组	治疗前	63.34±34.42	55.24±13.95
	2个疗程	57.31±29.60 ¹⁾	49.24±13.18 ¹⁾
	4个疗程	51.85±29.45 ^{1,2)}	38.71±10.33 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后中医证候积分水平比较 治疗前两组患者中医证候积分水平差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗2个疗程、4个疗程后两组中医证候积分水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,2个疗程后观察组中医证候

表4 两组患者治疗前后APRI、FIB-4水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 4 Comparison of APRI and FIB-4 levels before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	时间	APRI	FIB-4
对照组	治疗前	1.58±0.43	2.01±0.85
	2个疗程	1.51±0.42 ¹⁾	1.91±0.82 ¹⁾
	4个疗程	1.46±0.43 ¹⁾	1.76±0.83 ¹⁾
观察组	治疗前	1.53±0.46	2.23±0.20
	2个疗程	1.46±0.44 ¹⁾	2.08±0.26 ¹⁾
	4个疗程	1.24±0.46 ^{1,2)}	1.95±0.29 ¹⁾

积分水平降低差异无统计学意义,4个疗程后观察组中医证候积分水平明显降低($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后中医证候积分水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 5 Comparison of levels of TCM evidence points before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=35$) 分

组别	治疗前	2个疗程后	4个疗程后
对照组	21.00±6.39	19.80±6.19 ¹⁾	17.83±5.53 ¹⁾
观察组	21.06±5.73	18.66±4.84 ¹⁾	15.11±4.29 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后UWDRS-II量表评分比较

治疗前两组患者UWDRS-II量表评分水平比较,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,2个疗程后两组UWDRS-II评分降低差异无统计学意义,4个疗程后两组UWDRS-II评分均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,2个疗程后观察组UWDRS-II评分差异无统计学意义,4个疗程后观察组UWDRS-II评分明显降低($P<0.05$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后UWDRS-II量表评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 6 Comparison of UWDRS-II scale scores before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=35$) 分

组别	治疗前	2个疗程	4个疗程
对照组	8.89±3.39	8.66±3.22	6.49±2.12 ¹⁾
观察组	9.03±3.28	8.77±3.59	5.37±2.13 ^{1,2)}

2.7 两组患者治疗前后24 h尿铜水平比较 治疗前两组患者24 h尿铜水平比较,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,两组治疗2、4个疗程后,24 h尿铜水平均明显升高($P<0.05$);与对照组治疗后比较,2、4个疗程后观察组24 h尿铜明显升高($P<0.05$),且治疗2个疗程后,24 h尿铜虽较治疗前有所升高,但呈逐渐下降趋势。见表7。

2.8 两组患者治疗前后中医证候疗效评价 4个疗程后,将观察组与对照组按照中医证候疗效评价标准进行疗效判定,观察组中改善率94.29%,有效率

表7 两组患者治疗前后24 h尿铜水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 7 Comparison of 24 h urinary copper levels before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=35$) $\mu\text{g}\cdot(24\text{h})^{-1}$

组别	治疗前	2个疗程	4个疗程
对照组	591.20±199.50	888.60±346.90 ^{1,2)}	700.00±301.10 ^{1,2)}
观察组	630.30±299.40	1132.00±369.10 ¹⁾	848.00±270.20 ¹⁾

71.43%,其中显效率8.57%;对照组中改善率91.43%,有效率34.29%,其中显效率2.86%;使用Wilcoxon秩和检验对两组中医证候疗效比较发现:观察组疗效显著高于对照组($Z=-2.90, P<0.01$)。见表8。

表8 两组患者治疗前后中医证候疗效评价

Table 8 Evaluation of efficacy of Chinese medicine evidence before and after treatment of two groups of patients 例(%)

组别	痊愈	显效	有效	改善	无效	总有效
对照组	0	1(2.86)	11(31.43)	20(57.14)	3(8.57)	12(34.29)
观察组	0	3(8.57)	22(62.86)	8(22.86)	2(5.71)	25(71.43) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$

2.9 两组不良反应发生率比较 治疗过程中两组患者在服药后均出现过恶心现象(各1例),嘱患者口服温开水,片刻后自行缓解。对照组出现腹泻症状(1例),患者无明显不适,后自行好转。其余受试者均未出现不良反应,安全性指标均未见明显异常。不良反应发生率结果显示:观察组为5.71%,对照组为8.57%,两组比较,差异无统计学意义。

3 讨论

肝脏病变是WD患者最常见的临床表现之一,铜沉积在肝脏中产生持续刺激损伤肝细胞,导致肝纤维化,最终出现肝硬化等严重并发症。这是WD患者死亡的最主要原因之一。为了延缓、避免最终事件的发生,可逆的肝纤维化成为学者研究的重点。WD是由在铜蓝蛋白的合成和铜的胆汁排泄中具有双重作用的ATP7B基因突变所致。ATP7B在肝脏中表达最高,其产生突变后过量的铜离子在肝脏中沉积,在氧化应激和脂质过氧化的作用下导致细胞损伤,引发WD肝纤维化^[20]。因此,减少铜的摄入、增加体内铜的排出是目前西医治疗WD肝纤维化的治疗原则。D-青霉胺是WD患者一线治疗使用药物,通过去除与白蛋白结合的循环铜而降低体内铜的积累,通过肾脏促进尿铜排泄^[21]。但是D-青霉胺较多的不良反应,如皮疹、中性粒细胞减少、PLT减少、淋巴结病、蛋白尿和免疫学效应等^[22],

现已逐渐转向更为安全的替代疗法。DMPS因其不良反应较低,已被推荐用于治疗WD肝纤维化。更有学者通过比较WD常用的4种驱铜药物的疗效及其不良反应,结果表明其中DMPS临床疗效最佳^[23]。因此本项课题选取的驱铜药物为DMPS。目前由于肝纤维化机制的不明确,西医对于WD肝纤维化的患者的治疗方案仍然有限,中医药逐渐进入学者研究视野,中西医结合疗法逐渐受到重视。

在中医理论中,WD可归为“肝风”“臌胀”“积聚”等范畴。WD肝纤维化的发病机制较为复杂,其病理性质总体表现为本虚标实,与肝肾亏虚及痰瘀互结密切相关。先天禀赋不足,加之铜毒内蕴,日久耗损肝肾之阴,进而导致肝肾亏虚。肝失濡养则疏泄功能失常,气机阻滞;肾阴不足则无力推动血液运行,形成血瘀。此外,津液代谢失调,聚而成痰,痰瘀互结,阻滞于肝脏脉络,最终导致肝纤维化。肝肾亏虚为本,痰瘀互结为标,二者相互影响,进一步加重病情进展。治疗时应注重滋补肝肾、化痰祛瘀,以恢复肾功能,促进痰瘀消散,从而延缓或逆转肝纤维化进程。基于此,杨文明教授创制出GDFMD论治该病证^[24]。通过前期的临床实践,我们发现中药方剂在改善肝纤维化方面具有独特优势。在既往完善对WD的证候研究发现,WD肝纤维化的发病机制复杂,涉及多脏腑功能失调,病理性质总属本虚标实,尤以肝肾阴虚、痰瘀互结为关键。痰瘀互结证更是WD最为常见的证型之一。因此,杨文明教授提出补益肝肾、豁痰化瘀的治疗思路,GDFMD正是基于此思路创制而成。GDFMD由枸杞子、白芍、三七、土茯苓、柴胡、郁金组成。方中枸杞子为君药,有补益肝肾、扶正固本之功;臣药为三七、郁金、土茯苓,活血化瘀、解毒除湿;柴胡、白芍则为佐药,调和肝脾、疏肝解郁。诸药相辅相成,既针对肝肾阴虚之本,又兼顾痰瘀互结之标,标本兼治,共奏补肝肾、化痰瘀之效,临床应用疗效显著。经过长期临床研究和药理学验证发现,方中枸杞子及其活性成分具有防治神经系统疾病、抗炎抑菌、抗氧化、保护肝肺肾等多重药理作用^[25]。张荣华等^[26]通过对大鼠四氯化碳(CCl₄)中毒性肝纤维化模型研究发现三七可显著抑制肝脏中成纤维细胞的增生、胶原纤维的合成,从而达到防治肝纤维化的作用。药理研究显示土茯苓具有显著的抗炎、保肝、抗氧化和免疫调节作用^[27]。有研究首次探讨了其有效成分姜黄素对肝豆状核变性的保护作用及其机制,发现姜黄素不仅可减少铜的积累,促进铜

的排出,并通过抑制铁死亡来减轻肝豆状核变性引起的氧化应激,还可通过核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)信号通路靶向Nrf2,通过抑制铁死亡来保护肝豆状核变性^[28]。柴胡作为保肝最常用的药物之一,其有效成分及所组经典名方均对肝脏有一定的调节作用,如调节脂质代谢、抗炎、保肝护肝等药理作用^[29]。有研究整合脂质组学和转录组学分析发现胡皂苷类成分能通过调节脂质代谢、抑制脂肪酸的生物合成、促进脂肪酸的降解等达到保肝效应^[30]。孙智珺等^[31]构建脂肪肝细胞模型进行体外实验检测白芍总苷对细胞增殖能力的影响,发现白芍总苷能够在不同浓度下有效抑制脂肪肝细胞的增殖,并促进其凋亡,通过保护线粒体功能,从而起到保护肝脏的作用。

肝穿刺活检虽被视为诊断肝纤维化的金标准,但由于其属于侵入性操作,可能引发出血、感染等风险,且存在取样误差等问题,导致患者接受度较低,难以在临床中广泛推广^[32]。各种血清生物标志物和实验室检测被作为肝脏活检的替代品。其中,瞬时弹性成像(TE)因其通过测量LSM来准确评估肝纤维化程度而备受青睐。有研究指出通过LSM可反映肝纤维化程度,与活检结果具有较高一致性^[33]。但是LSM的测量有多种影响因素,如肝脏炎症、脂肪变性等,且LSM对早期纤维化的灵敏度仍不足,需要与其他血清学指标及无创指标联合使用以提高诊断的准确性和可靠性^[34-35]。各种无创肝纤维化血清模型通过整合多个血清学指标加强了肝纤维化诊断的准确性和便捷性,现在是临床研究热点。有研究指出FIB-4指数、APRI评分是目前评估肝纤维化研究最广泛的血清学模型^[36]。在我国指南中ARPI、FIB-4也被推荐作为评估肝纤维化程度的无创指标^[37]。目前临床上使用最多的肝纤维化血清学指标就是肝纤四项。有研究表明肝纤四项血清含量越高,肝纤维化的程度越重,但由于其特异性和敏感性仍有不足^[38]。动态观察指标变化的临床意义更大,在临床中一般与其他疗效指标联合应用^[39]。ALT、AST能够反映肝脏的功能状态,其数值变化可用于评估肝脏损伤的程度^[40]。综合应用各种无创诊断手段,可提高早期肝纤维化的检出率,为临床治疗提供依据。定期监测24h尿铜含量不仅有助于评估WD患者的药物疗效还是监控病情和预后的重要手段^[41]。中医证候积分可直观反映中医治疗对患者整体状态的改善情况^[42]。通过对

比治疗前后中医证候积分变化评估中医药疗效,为中医药治疗WD肝纤维化提供客观依据。有研究证明在临床试验中,UWDRS量表是一个可靠且有效的工具,该量表有助于临床医生更好地监测患者的病情变化和治疗反应^[43]。本次研究针对肝脏功能的改变,因此选用UWDRS-II肝脏功能评分作为研究指标。

本临床研究结果显示,GDFMD联合DMPS和单一DMPS治疗均可降低LSM、C-IV、HA、LN、PⅢNP、APRI评分、FIB-4指数、ALT、AST、UWDRS-II评分,改善中医证候积分水平,增加24h尿铜,但从长期疗效来看,观察组疗效优于对照组,临床总有效率明显高于对照组。这说明联合治疗方案在改善肝肾亏虚、痰瘀互结型WD肝纤维化指标,改善患者的临床症状,延缓WD肝纤维化进程方面疗效显著优于单一的DMPS治疗,随着治疗周期的延长这种优势更为明显。且在长期应用中未发现明显不良反应,安全性好。

本研究通过对肝硬度值、无创肝纤维化血清学模型、血清学指标、中医证候积分等多维度的WD肝纤维化临床指标的探讨,为GDFMD治疗肝肾亏虚、痰瘀互结型WD肝纤维化的临床疗效提供了有力的循证医学支持,证实了GDFMD在改善肝纤维化方面的显著作用。但此次研究样本量较小,观察周期较短,后期拟着重于多中心、大样本量、长周期的队列研究,从而提供更高等级的循证医学证据。

[利益冲突] 杨文明为本刊编委,并未参与稿件的审稿、编辑环节,本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] ABDELMOULA N. Toxic accumulation of copper and neuropsychiatric symptoms due to a familial Tunisian compound heterozygous ATP7B missense mutation [J]. *Eur Psychiatry*, 2021, 64(S1): S717-S718.
- [2] 杨文明. 中西医结合神经病学临床研究[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- YANG W M. Clinical Research of Integrated Chinese and Western Medicine in Neurology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [3] COFFEY A J, DURKIE M, HAGUE S, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 5): 1476-1487.
- [4] 杨晓曦,何松,李潇瑾,等. 基于转录组的肝豆状核变性调控网络的构建和分析[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3844-3858.
- YANG X X, HE S, LI X J, et al. Construction and analysis of transcriptome-based hepatolenticular degeneration regulatory

network [J]. *Chin J Biotechnol*, 2022, 38(10): 3844-3858.

- [5] STANKOVIĆ I, JOVANOVIĆ Č, VITKOVIĆ J, et al. Long-term outcome of patients with neurological form of Wilson's disease compliant to the de-coppering treatment [J]. *J Neurol*, 2023, 270(7): 3492-3498.
- [6] 钱南南,杨文明,魏涛华,等. 肝豆扶木汤通过调控 miR-29b-3p/ULK1 表达对 Wilson 病肝纤维化小鼠自噬的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(2): 17-25.
- QIAN N N, YANG W M, WEI T H, et al. Effect of Gandou Fumu decoction on autophagy in mice with liver fibrosis in Wilson's disease by regulating expression of miR-29b-3p/ULK1 [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(2): 17-25.
- [7] SUN Y M, LIU B Y, XIE J P, et al. Aspirin attenuates liver fibrosis by suppressing TGF- β_1 /Smad signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 181.
- [8] ALKHOURI N, GONZALEZ-PERALTA R P, MEDICI V. Wilson disease: A summary of the updated AASLD practice guidance [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(6): e0150.
- [9] 张艳云,汪美霞,杨文明,等. 肝脏 FibroTouch 技术联合血清无创肝纤维化模型观察肝豆扶木汤对肝豆状核变性肝纤维化的临床疗效 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1868-1873.
- ZHANG Y Y, WANG M X, YANG W M, et al. Study on the clinical effect of Gandou Fumu decoction on hepatic fibrosis in Wilson's disease by liver FibroTouch technique combined with serum noninvasive liver fibrosis model [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(4): 1868-1873.
- [10] 王飞,蒋真真,陈一民,等. 基于 FibroTouch 技术探讨肝豆扶木颗粒干预痰瘀互结型 WD 患者肝纤维化及铜死亡相关指标的临床疗效 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(4): 174-181.
- WANG F, JIANG Z Z, CHEN Y M, et al. Clinical efficacy of Gandou Fumu granules in intervention of liver fibrosis in WD patients with phlegm and blood stasis syndrome and effect on cuproptosis-related indicators [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(4): 174-181.
- [11] 马守亮,韩冰,杨文明,等. 肝豆扶木汤治疗 Wilson 病步态障碍痰瘀互结证的临床研究 [J]. *中医药学报*, 2023, 51(8): 56-60.
- MA S L, HAN B, YANG W M, et al. Clinical study of Gandou Fumu decoction in treatment of Wilson's disease with gait disorder of phlegm and blood stasis syndrome [J]. *J Chin Med Pharmacol*, 2023, 51(8): 56-60.
- [12] 唐露露,王凤赢,杨文明. 肝型 Wilson 病痰瘀互结证和湿热内蕴证临床特征和转归的差异性分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(9): 189-195.
- TANG L L, WANG F Y, YANG W M. Differential analysis of clinical features and outcomes between syndrome of combined phlegm and stasis and syndrome of dampness-heat internal accumulation in hepatic Wilson's disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, 32(9): 189-195.
- [13] 江海林,杨文明,汪瀚. 肝豆状核变性中西医结合诊疗指

- 南》解读[C]//安徽中医药大学第一附属医院·第一届肝豆状核变性国际会议摘要集.合肥:安徽中医药大学第一附属医院,2023:3.
- JIANG H L, YANG W M, WANG H. Interpretation of the guidelines on integrated Chinese and Western medicine for the diagnosis and treatment of hepatobiliary nuclear degeneration [C]//The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine. Abstract Collection of the 1st International Conference on Wilson Disease. Hefei: The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, 2023:3.
- [14] 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. 肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(1):9-20.
- Inherited Metabolic Liver Disease Collaboration Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration (2022 edition) [J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(1):9-20.
- [15] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11):1286-1295.
- XU L M, LIU P, SHEN X Z, et al. Diagnosis and treatment guidelines of integrated Chinese and western medicine for treating hepatic fibrosis (2019 ed) [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [16] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医临床路径[M]. 北京:中国中医药出版社, 2011.
- National Administration of Traditional Chinese Medicine. Clinical Pathways for 95 Diseases Across 22 Specialties in Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Press of Chinese Medicine, 2011.
- [17] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性诊疗方案[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11):1130-1131.
- YANG W M, BAO Y C, ZHANG B, et al. Hepatobiliary nuclear degeneration diagnosis and treatment program [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2012, 24(11): 1130-1131.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- ZHENG X Y. Guidelines for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
- [19] 韩永升, 王训, 韩咏竹, 等. 中文版统一肝豆状核变性评分量表的信度和效度的研究[J]. 临床神经学杂志, 2013, 26(4): 241-243.
- HAN Y S, WANG X, HAN Y Z, et al. Study of reliability and validity of Chinese version of united Wilson's disease rating scale[J]. J Clin Neurol, 2013, 26(4):241-243.
- [20] CHEN J, JIANG Y, SHI H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases [J]. Pflug Arch, 2020, 472(10): 1-15.
- [21] TESCHKE R, EICKHOFF A. Wilson disease: Copper-mediated cuproptosis, iron-related ferroptosis, and clinical highlights, with comprehensive and critical analysis update [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9):4753.
- [22] STREMMEL W, WEISKIRCHEN R. Therapeutic strategies in Wilson disease: Pathophysiology and mode of action [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 732.
- [23] 李俊, 陈怀珍, 胡亚飞, 等. 依地酸钙钠与小剂量二巯丙磺酸钠在脑型Wilson病中的驱铜疗效对比研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(3):242-245.
- LI J, CHEN H Z, HU Y F, et al. Clinical efficacy of calcium sodium edetate and low-dose sodium dimercaptopropanesulfonate in neurological Wilson disease [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2022, 39(3): 242-245.
- [24] 陶庄, 孙林娟, 王飞, 等. 肝豆状核变性肝纤维化的中西医结合研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(18): 3380-3383.
- TAO Z, SUN L J, WANG F, et al. Progress of Chinese and Western medicine research on liver fibrosis in hepatomegaly nuclear degeneration [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2023, 21(18):3380-3383.
- [25] 张敏, 岳坤, 姜交华, 等. 枸杞子及其有效成分的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(7):1611-1619.
- ZHANG M, YUE K, JIANG J H, et al. Research progress on pharmacological effects of Lycii Fructus and its active ingredients [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(7): 1611-1619.
- [26] 张荣华, 周子成, 洪多伦, 等. 三七抗肝纤维化的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(4):307-309.
- ZHANG R H, ZHOU Z C, HONG D L, et al. Effects of *Panax Notogenseng* on CCl4-induced liver fibrosis in rats [J]. Acta Acad Med Mil Tert, 2000, 22(4):307-309.
- [27] 刘苏杰, 阮佳鑫, 王晨, 等. 土茯苓化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(3):1064-1077.
- LIU S J, RUAN J X, WANG C, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological properties of *Smilacis Glabrae Rhizoma* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(3):1064-1077.
- [28] SUN X, ZHANG X, YAN H, et al. Protective effect of curcumin on hepatolenticular degeneration through copper excretion and inhibition of ferroptosis [J]. Phytomedicine, 2023, 113:154539.
- [29] 李力恒, 陈丽萍, 胡晓阳, 等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(2):109-112.
- LI L H, CHEN L P, HU X Y, et al. Research progress on chemical components and pharmacological effects of *Radix Bupleuri* [J]. J Chin Med Pharmacol, 2023, 51(02): 109-112.
- [30] LI X, GE J D, LI Y J, et al. Integrative lipidomic and transcriptomic study unravels the therapeutic effects of saikosaponins A and D on non-alcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11):3527-3541.
- [31] 孙智珺, 叶阳梅, 王光新. 白芍总苷体外抗非酒精性脂肪肝的作用机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(7):2748-2754.

- SUN Z J, YE Y M, WANG G X. Study on the action mechanism of total glycosides of peony against non-alcoholic fatty liver in vitro [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol*, 2022, 24(7): 2748-2754.
- [32] 韩梦园, 段舒惠, 徐浩洋, 等. 剪切波频散成像评估肝脏疾病的研究进展[J]. *分子影像学杂志*, 2025, 48(1): 120-125.
- HAN M Y, DUAN S H, XU H Y, et al. Research progress of shear wave dispersion imaging in the evaluation of liver disease [J]. *J Mol Imaging*, 2025, 48(1): 120-125.
- [33] CAVIGLIA G P, TOUSCOZ G A, SMEDILE A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis: Key messages for clinicians [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2014, 124(6): 329-335.
- [34] SELVARAJ E A, MÓZES F E, JAYASWAL A N A, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Hepato*, 2021, 75(4): 770-785.
- [35] 吴晓倩, 唐露露, 李保启, 等. 剪切波弹性成像在评估肝豆状核变性肝硬化中的应用及其与血清纤维化指标的相关性研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024, 29(5): 616-620.
- WU X Q, TANG L L, LI B Q, et al. Application of shear wave elastography in the evaluation of hepatomegaly cirrhosis and its correlation with serum fibrosis indices [J]. *Mod Interv Diagn Treat Gastroenterol*, 2024, 29(5): 616-620.
- [36] XIAO G, YANG J, YAN L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 292-302.
- [37] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1286-1295.
- XU L M, LIU P, SHEN X Z, et al. Diagnosis and treatment guidelines of integrated Chinese and western medicine for treating hepatic fibrosis (2019 ed) [J]. *Chin J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [38] 张秀莲. 血清透明质酸、Ⅲ型前胶原氨基端肽、Ⅳ型胶原及层粘连蛋白联合检测对慢性乙型肝炎肝纤维化和肝硬化辅助诊断的临床意义[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(25): 114-116.
- ZHANG X L. The clinical significance of combined detection of serum hyaluronic acid, type III procollagen amino-terminal peptide, type IV collagen and laminin in auxiliary diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B [J]. *Chin J Clin Rational Drug Use*, 2017, 10(25): 114-116.
- [39] MÓZES F E, LEE J A, SELVARAJ E A, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: An individual patient data meta-analysis [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1006-1019.
- [40] 陈艳, 郭朋. 活血化瘀法治疗肝纤维化的理论基础及作用机制探讨[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(4): 299-300.
- CHEN Y, GUO P. Discussion on the theoretical basis and mechanism of action of the method of activating blood circulation and removing blood stasis in the treatment of liver fibrosis [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2019, 29(4): 299-300.
- [41] 周香雪, 李洵桦, 梁秀龄, 等. 24小时尿铜在肝豆状核变性的临床意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2007, 24(4): 457-459.
- ZHOU X X, LI X H, LIANG X L, et al. The clinical significance of the 24h urinary copper in Wilson disease [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2007, 24(4): 457-459.
- [42] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- National Administration of Traditional Chinese Medicine. *Diagnostic and Therapeutic Criteria of Diseases and Syndromes in Traditional Chinese Medicine* [M]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994.
- [43] LEINWEBER B, MÖLLER J C, SCHERAG A, et al. Evaluation of the unified Wilson's disease rating scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(1): 54-62.

[责任编辑 王鑫]