

# 软肝化纤汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚并瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化患者临床疗效和生活质量观察

曾健<sup>1</sup>, 张玲<sup>1\*</sup>, 李军<sup>2</sup>, 张星荣<sup>1</sup>, 李祥永<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学连云港附属医院, 江苏连云港 222000;

2. 南京医科大学第一附属医院, 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**观察软肝化纤汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚并瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化患者的疗效及其对患者生活质量的影响,探讨其作用机制。**方法:**采用随机对照单盲试验方法,将符合诊断标准的 100 例慢性乙型肝炎患者随机分为观察组和对照组,各 50 例。观察组给予恩替卡韦和软肝化纤汤联合治疗,对照组给予恩替卡韦和中药安慰剂治疗,疗程均为 6 个月。观察和比较治疗前后两组患者肝功能、纤维化指标、乙肝病毒病原学和生活质量变化情况。**结果:**治疗后观察组丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。与同组治疗前比较,两组治疗后血清透明质酸(HA),IV型胶原(IV-C),III型前胶原(PCIII)和层黏蛋白(LN)均有明显改善( $P < 0.05, P < 0.01$ );治疗后两组比较,观察组肝纤维化指标明显低于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ )。治疗后,两组患者血清 HBV-DNA 转阴率,HBsAg 转阴率,HBcAg 转阴率和 HBeAg 转换率无明显差异。与治疗前比较,观察组治疗后肝脏斜径、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度均明显降低( $P < 0.05$ ),对照组各指标有所降低,但差异无统计学意义;治疗后两组各指标比较,观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组总有效率 92%,对照组总有效率 74%,治疗组高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后慢性肝病问卷(CLDQ)量表腹部症状(AS),疲乏(FA),系统症状(SS)和活动(AC)评分均高于治疗前( $P < 0.05$ ),并且观察组明显高于对照组;两组患者治疗后 SF-36 量表生理功能(PF),生理职能(RP),精力(VT),躯体疼痛(BP)和总体健康高于治疗前( $P < 0.05$ ),并且观察组明显高于对照组。**结论:**软肝化纤汤和恩替卡韦联合治疗肝郁脾虚并瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化安全可靠、疗效确切,能够明显改善患者生活质量。

**[关键词]** 软肝化纤汤; 恩替卡韦; 联合治疗; 慢性乙型肝炎肝纤维化; 肝功能; 纤维化指标; 乙肝病毒病原学

**[中图分类号]** R287;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0177-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017110177

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1018.072.html>

**[网络出版时间]** 2017-03-09 10:18

## Curative Effect and Quality of Life of Chronic Hepatitis B Patients with Liver Fibrosis with Syndromes of Liver Depression, Spleen Deficiency and Blood Stasis Obstruction Treated with Ruangan Huaxian Decoction Combined with Entecavir

ZENG Jian<sup>1</sup>, ZHANG Ling<sup>1\*</sup>, LI Jun<sup>2</sup>, ZHANG Xing-rong<sup>1</sup>, LI Xiang-yong<sup>1</sup>

(1. Lianyungang Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Lianyungang 222000, China;

2. First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the curative effect of Ruangan Huaxian decoction combined with

**[收稿日期]** 20161219(016)

**[基金项目]** 江苏省中医药局科研项目(PY201509)

**[第一作者]** 曾健, 硕士, 副主任技师, 从事病毒性肝炎临床免疫研究, Tel:0518-85574470, E-mail: zengjian327@163.com

**[通讯作者]** \*张玲, 主任中医师, 从事肝病临床研究, Tel:0518-85572206, E-mail: zhangling483@163.com

Entecavir in treating hepatic fibrosis of chronic hepatitis B patients with syndromes of liver depression, spleen deficiency and blood stasis obstruction and its effect on their quality of life. **Method:** A total of 100 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into treatment group and control group according to parallel experimental design and randomized controlled single blind test. The treatment group (50 cases) was given Entecavir and Ruangan Huaxian decoction, and control group (50 cases) was given Entecavir and traditional Chinese medicine placebo. The course of treatment was 6 months. The changes in liver function, fibrosis index and hepatitis B virus etiology and quality of life were observed and compared before and after treatment. Before and after treatment, Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36) and Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) scale were used to measure patient's quality of life in both groups. **Result:** After treatment, alanine transaminase (ALT) normalization rate in observation group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in hyaluronan (HA), laminin (LN), IV-C and PC III between two groups after treatment ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). After treatment, the liver fibrosis indexes in treatment group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). After treatment, there was no significant difference in HBV-DNA negative rate, HBsAg negative rate, HBeAg negative rate and HBeAg conversion rate between two groups. Compared with before treatment, the oblique diameter and the diameter of portal vein of liver, and the diameter of splenic vein and the thickness of spleen in treatment group were significantly lower after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the treatment group was significantly lower than control group, but with no statistical significance. The total effective rate was 92% in treatment group and 74% in control group. There was a significant difference between the treatment group and the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, two groups showed higher CLDQ scale abdominal symptoms (AS), fatigue (FA), systemic symptoms (SS) and activity (AC) scores than those before treatment, and the treatment group was significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, two groups showed higher SF-36 scale physical functioning (PF), role physical (RP), vitality (VT), body pain (BP) and general health (GH) than before treatment, and the treatment group was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Ruangan Huaxian decoction combined with Entecavir for chronic hepatitis B liver fibrosis with syndromes of liver depression, spleen deficiency and blood stasis obstruction is safe, reliable and effective. It can significantly improve the quality of life of CHB patients.

[**Key words**] Ruangan Huaxian decoction; entecavir; combination therapy; chronic hepatitis B liver fibrosis; liver function; fibrosis index; hepatitis B virus etiology

慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是肝纤维化发生的主要病因。现代研究证实,肝纤维化是可以逆转的。西药治疗慢性乙型肝炎 (CHB) 肝纤维化主要是针对病因,治疗主要以核苷(酸)类似物、干扰素、保护肝细胞类药物等为主,发挥抗病毒和调节免疫功能作用,但抗肝纤维化的疗效并不理想,而且副作用较大。中药复方有抗肝纤维化的优势,可以发挥多环节、分阶段、多成分、多靶点的药理学作用,在阻抑或逆转病毒性肝炎后肝纤维化方面疗效尤为明显。目前已有多种中药制剂或复方应用于临床研究,例如复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊、大黄蛰虫丸、安络化纤丸、化纤汤等<sup>[1-6]</sup>。因此,以中医理论为指导,挖掘有效的中医治法和药物以阻断和逆转肝纤维化,具有重要的临床意义。中医认为肝纤维化的病机是正虚血瘀,正虚主要表现为气阴两虚,

血瘀主要表现为瘀血阻络;治疗应以祛除邪实为主,以扶正补虚为辅,益气养阴、活血化瘀为基本治法<sup>[7]</sup>。张仲景《金匮要略》云:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,肝脏纤维化时肝络受阻,气滞血瘀,致脾气虚弱。热毒瘀结、肝脾损伤为该病的特征,治疗应以活血化瘀、解毒除湿、疏肝散结、补气健脾为原则。南京中医药大学张玲教授在中医临床辨证的基础上,参照柴胡疏肝散(《景岳全书》卷五十六)和鳖甲煎丸(《金匮要略·疟病脉证并治第四》)的组方特点,结合多年临床经验和 CHB 发病机制的最新研究进展,依据现代中药药理学最新研究成果,以疏肝健脾、软坚散结、活血化瘀为治则,研制而成软肝化纤汤,以用于治疗肝郁脾虚并瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化。

恩替卡韦为一线核苷酸类似物,可抑制 HBV

DNA 的复制,具有耐药率低的特点。临床多采用中药结合恩替卡韦联合治疗 CHB 肝纤维化,疗效显著<sup>[4-5,8]</sup>。临床实践证明,软肝化纤汤与恩替卡韦联合治疗 CHB 肝纤维化,疗效确切。本研究采用平行实验设计、随机对照单盲研究方法,对纳入标准的 CHB 肝纤维化患者进行了前瞻性研究,分别采用单用恩替卡韦治疗和恩替卡韦联合软肝化纤汤治疗两种方案,观察和比较两组血清学和影像学等无创诊断指标变化,以评估软肝化纤汤抗肝纤维化的临床疗效。慢性肝病量表 (CLDQ) 是评价慢性肝病患者的生活质量的特异性量表,包含 29 个条目,涉及腹部症状 (AS),疲乏 (FA),系统症状 (SS),活动 (AC),情感功能 (EF) 及焦虑 (WO) 等 6 个维度,已经广泛用于慢性肝炎、肝硬化等的研究。但 CLDQ 对患者心理、情感和社会参与能力的评价较为欠缺,简明生命质量测定量表 (SF-36) 则可弥补 CLDQ 的不足。SF-36 包括生理功能 (PF),情感职能 (RE),社会功能 (SF),精神健康 (MH),生理职能 (RP),精力 (VT),躯体疼痛 (BP) 和总体健康 (GH) 8 个维度。本研究采用 CLDQ 和 SF-36 双量表相结合,对两组患者治疗前后的生活质量进行调查,为临床有效提高慢性肝病患者的生活质量提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 4 月在南京中医药大学连云港附属医院肝胆脾胃病科和南京医科大学第一附属医院感染科门诊和住院治疗的符合纳入标准的 CHB 肝纤维化患者共 100 例。采用平行设计,随机对照单盲,以数字表法随机分为观察组与对照组,各 50 例,观察组男性 31 例,女性 19 例,年龄 (38.50 ± 5.22) 岁,病程 8 个月 ~ 45 年,平均 (12.51 ± 4.36) 年;对照组中男 29 例,女 21 例;年龄 (37.10 ± 6.67) 岁;病程 7 个月 ~ 43 年,平均 (11.94 ± 6.85) 年。两组患者性别、年龄和病程等基线资料差异无统计学意义,具有可比性。本研究中患者依从性较好,无脱落病例出现。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有治疗已征得患者或家属知情同意。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** CHB 诊断参照中华医学会肝病学会《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[9]</sup> 标准;肝纤维化的诊断参照中国中西医结合学会肝病专业委员会《肝纤维化中西医结合诊疗指南》<sup>[7]</sup> 标准。B 超表现为肝实质回声增粗增强但尚无结节样改变,肝脏边缘变钝、表面不光滑但尚无颗粒状,肝脾可有增大。

血清学检验表现为肝纤维化 4 项指标中有 2 项以上异常,或任何 1 项指标高于正常参考值的 2 倍以上。

**1.2.2 中医诊断标准** 依据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup> 标准,主证,面色晦暗,倦怠乏力;胁肋刺痛或胁下有痞块。次证,食欲减退,便秘或腹泻,神疲懒言,面部或手掌赤红,身体可见蜘蛛痣。舌脉,舌质淡或紫暗,舌边有瘀斑或瘀点,舌下脉络迂曲,脉弦或涩。具有上述辨证标准主证 1 项、次证 2 项和典型舌脉表现,即符合肝郁脾虚、瘀血阻络证。

**1.3 纳入标准** CHB 和肝纤维化的诊断符合上述西医诊断标准;中医诊断符合肝郁脾虚、瘀血阻络证;患者年龄 18 ~ 65 岁;患者知情同意,并签订知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并有其他病毒感染;②合并其他严重心、肝、肾、神经和造血系统疾病;③妊娠或哺乳期,过敏体质者;④西药抗病毒治疗或停用未达半年以上者。

**1.5 治疗方法** 观察组口服恩替卡韦和软肝化纤汤,对照组服用恩替卡韦和中药安慰剂。恩替卡韦分散片 (江苏正大天晴药业有限公司,国药准字 H20100019,0.5 mg/片),每次 1 片,1 次/d;软肝化纤汤药物组成:党参 20 g,柴胡 (醋) 10 g,郁金 10 g,鳖甲 30 g,丹参 20 g,龙葵 10 g,白花蛇舌草 15 g,绞股蓝 15 g,三七 10 g,姜黄 10 g,赤芍 15 g,炙甘草 6 g。药物来自安徽沪春堂中药饮片有限公司,由南京中医药大学连云港附属医院李祥永主任中药师鉴定为正品,由本院药学部制剂室 CYJ-2 + 1 型全自动中药煎药机 (广州晨雕机械公司) 统一煎药,严格按照全自动中药煎药机标准操作规程进行。服用方法:每日 1 剂,水煎至 400 mL,分早晚 2 次温服;中药安慰剂由本院药学部制剂室提供,该安慰剂由玉米粉、焦糖色和苦味剂等组成,无毒无效,外观、颜色和气味等与软肝化纤汤基本一致,服用方法同软肝化纤汤。疗程 6 个月。两组均同时给予甘草酸二胺、还原型谷胱甘肽基础治疗 3 周。

**1.6 疗效评定标准** 根据中华肝脏病学会肝纤维化学组发布的《肝纤维化诊断及疗效评估共识》<sup>[11]</sup>,制定标准如下,显效,临床症状和体征显著改善或消失,血清肝纤维化指标 ≥ 2 项测定值,较治疗前下降 ≥ 50% 或恢复正常,血清肝功能基本正常;有效,临床症状和体征改善,血清肝纤维化指标 ≥ 2 项测定值,较治疗前下降 ≥ 25% 但 < 50%,血清肝功能指标改善。无效,未达到有效标准,临床症状、体征无明显变化甚至加重,血清肝纤维化指标和肝功能指标无明显变化。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 肝功能** 检测患者治疗前后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST), $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(GGT),总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB)水平。采用日本日立 7600 全自动生化分析仪检测。

**1.7.2 肝纤维化指标** 检测患者治疗前后血清透明质酸(HA),IV型胶原(IV-C),III型前胶原(PC III)和层黏蛋白(LN)水平。采用郑州安图 CLIA400 型化学发光分析仪检测。

**1.7.3 乙肝病毒病原学** 检测患者治疗前后血清乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)和乙肝病毒血清学标志物(HBV-M)水平。HBV-DNA 定量采用西安天隆 TL988 型荧光定量 PCR 仪检测, < 500 copies·mL<sup>-1</sup> 示为阴性;HBV-M 定量采用美国雅培 i2000 型化学发光免疫分析仪检测,HBsAg < 0.05 U·mL<sup>-1</sup> 为阴性,HBcAg < 1.0 S/CO 为阴性, Anti-HBe  $\geq$  1.0 S/CO 为阳性。

**1.7.4 超声影像学指标** 治疗前后 B 超检查患者肝脏回声,肝脾大小,肝脏斜径、门静脉、脾静脉内径、脾脏厚度(mm)。超声影像学指标采用美国 GE 公司 LOGIQ7 型彩色超声诊断系统检查。

**1.7.5 生活质量评价** 患者入院时及疗程结束后采用 CLDQ 和 SF-36 量表评价其生活质量,安排专人统一指导患者自行填写量表,对于理解不清或文化程度较低者,调查者要给予解释,但不可做提示性诱导。研究人员检查并确认资料合格后进行信度检测。SF-36 量表各维度的得分采用累加法-李克特量表,按最后题值以计算原始分数,然后用标准公式计算转换分数。各维度得分为 0~100 分。CLDQ 量表

采用 7 分制标准,各维度得分为 1~7 分。量表得分越高提示生存质量越好。

**1.8 安全性指标** 患者治疗前后检测血常规、尿常规、大便常规、心肌酶谱、肾功能和心电图,以监测患者用药的安全性。治疗前后记录患者症状、体征变化和药物不良反应情况。

**1.9 统计学方法** 运用 SPSS 19.0 软件对计量资料数据进行正态检验,服从正态分布的资料采用 *t* 检验及方差分析,非正态分布资料通过 Mann-Whitney *u* 检验及秩变换分析比较。计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后肝功能指标复常率比较** 治疗 6 个月后,观察组和对照组 ALT 复常率分别为 90%,78%,观察组 AST 复常率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ );两组间 AST,GGT,TBIL 和 ALB 复常率的比较差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者治疗后肝功能指标复常率比较( $n = 50$ )

组别	ALT	AST	GGT	TBIL	ALB
观察	45(90) <sup>1)</sup>	40(80)	40(80)	38(76)	39(78)
对照	39(78)	38(76)	39(78)	37(74)	38(76)

注:与对照组治疗后比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ (表 5 同)。

**2.2 两组患者治疗前后肝纤维化指标变化比较** 与同组治疗前比较,两组治疗后 HA, LN, IV-C, PC III 均明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ );治疗后两组比较,观察组肝纤维化指标明显低于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝纤维化四项比较( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 2 Comparison of liver fibrosis four indicators of two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	HA/mg·L <sup>-1</sup>	LN/mg·L <sup>-1</sup>	IV-C/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>	PC III/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
观察	治疗前	257.43 $\pm$ 124.33	240.80 $\pm$ 132.56	98.01 $\pm$ 54.29	197.07 $\pm$ 104.26
	治疗后	98.83 $\pm$ 55.08 <sup>2,4)</sup>	107.89 $\pm$ 51.35 <sup>1,4)</sup>	51.26 $\pm$ 28.32 <sup>1,3)</sup>	95.66 $\pm$ 46.17 <sup>1,3)</sup>
对照	治疗前	254.42 $\pm$ 119.74	241.39 $\pm$ 137.26	96.92 $\pm$ 57.90	193.02 $\pm$ 110.08
	治疗后	142.28 $\pm$ 66.29 <sup>1)</sup>	170.08 $\pm$ 58.31 <sup>1)</sup>	72.02 $\pm$ 37.36 <sup>1)</sup>	122.32 $\pm$ 62.34 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表 7 同)。

**2.3 两组患者治疗前后乙肝病原学指标变化比较** 治疗 6 个月后,两组患者血清 HBV-DNA 转阴率,HBsAg 转阴率,HBcAg 转阴率和 HBeAg 转换率无明显差异。见表 3。

**2.4 两组患者治疗前后超声影像学指标变化比较**

与治疗前比较,观察组治疗后的肝脏斜径、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度均明显降低 ( $P < 0.05$ ),对照组各指标有所降低,但差异无统计学意义;治疗后两组各指标比较,观察组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组患者治疗后乙肝病原学指标变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 3 Comparison of changes in etiology of hepatitis B of two groups after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

例 (%)

组别	HBV-DNA 转阴率	HBsAg 转阴率	HBeAg 转阴率	HBeAg 转换率
观察	46 (92)	3 (6)	13 (26)	8 (16)
对照	45 (90)	2 (4)	12 (24)	7 (14)

表 4 两组患者治疗前后超声影像学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 4 Comparison of ultrasound imaging of two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

mm

组别	时间	肝脏斜径	门静脉内径	脾静脉内径	脾脏厚度
观察	治疗前	14.81 ± 3.52	14.2 ± 1.2	12.33 ± 2.18	4.83 ± 0.54
	治疗后	13.04 ± 2.13 <sup>1,2)</sup>	12.5 ± 0.9 <sup>1,2)</sup>	9.31 ± 1.05 <sup>1,2)</sup>	3.60 ± 0.31 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	14.72 ± 3.58	14.3 ± 1.1	11.32 ± 2.09	4.85 ± 0.48
	治疗后	14.05 ± 3.17	13.9 ± 1.7	10.12 ± 1.19	4.26 ± 0.51

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ (表 6 同)。

**2.5 两组患者总体疗效比较** 治疗组总有效率 92%, 对照组总有效率 74%, 观察组总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者治疗后临床疗效比较 ( $n = 50$ )

Table 5 Comparison of clinical efficacy of two groups after treatment ( $n = 50$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	27	19	4	92.00 <sup>1)</sup>
对照	20	17	13	74.00

表 6 两组患者治疗前后 CLDQ 生活质量积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 6 Comparison of CLDQ quality of life scores of two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

分

组别	时间	AS	FA	SS	AC	EF	WO
观察	治疗前	10.21 ± 3.17	16.55 ± 4.42	16.68 ± 6.21	12.66 ± 5.19	33.16 ± 6.11	20.05 ± 4.87
	治疗后	14.33 ± 6.12 <sup>1,2)</sup>	23.15 ± 4.39 <sup>1,2)</sup>	25.26 ± 4.85 <sup>1,2)</sup>	15.58 ± 5.07 <sup>1,2)</sup>	34.74 ± 6.31	22.12 ± 4.82
对照	治疗前	10.29 ± 4.96	16.53 ± 5.13	16.71 ± 6.33	12.64 ± 5.52	33.32 ± 6.06	20.89 ± 5.13
	治疗后	12.31 ± 6.21 <sup>1)</sup>	19.22 ± 4.89 <sup>1)</sup>	20.13 ± 5.32 <sup>1)</sup>	13.73 ± 4.21 <sup>1)</sup>	34.25 ± 5.63	21.39 ± 5.98

表 7 两组患者治疗前后 SF-36 生活质量积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 7 Comparison of SF-36 quality of life scores of two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

分

组别	时间	PF	RE	SF	MH	RP	VT	BP	GH
观察	治疗前	70.13 ± 8.36	52.13 ± 7.15	61.32 ± 6.31	66.34 ± 6.71	39.22 ± 5.18	50.27 ± 5.75	63.28 ± 7.63	48.41 ± 6.17
	治疗后	82.13 ± 7.32 <sup>2,3)</sup>	54.22 ± 5.14	62.77 ± 6.48	68.31 ± 5.95	50.25 ± 8.57 <sup>2,3)</sup>	63.45 ± 6.93 <sup>2,3)</sup>	72.93 ± 9.12 <sup>2,3)</sup>	61.73 ± 8.22 <sup>2,4)</sup>
对照	治疗前	69.51 ± 9.32	52.76 ± 8.35	60.87 ± 7.72	66.87 ± 7.35	39.87 ± 7.15	49.96 ± 6.38	62.95 ± 6.53	48.83 ± 6.96
	治疗后	76.35 ± 7.44 <sup>1)</sup>	54.32 ± 8.51 <sup>1)</sup>	63.19 ± 5.62	67.25 ± 6.83	44.36 ± 6.60 <sup>1)</sup>	58.38 ± 7.31 <sup>2)</sup>	68.51 ± 8.16 <sup>1)</sup>	54.67 ± 7.74 <sup>2)</sup>

**2.7 用药安全性评价** 两组患者治疗后,血常规、尿常规、大便常规、心肌酶谱和肾功能均为正常;两组患者治疗后,心电图均没有发现异常改变。两组患者均未出现严重不良反应。观察组有 1 例出现恶心、头晕症状,对照组有 2 例出现失眠、纳差、乏力症状,均未作处理,后随治疗进程而缓解。

### 3 讨论

抗肝纤维化治疗的近期目标在于抑制肝纤维化

**2.6 两组患者治疗前后生活质量比较**

**2.6.1 治疗前后两组 CLDQ 生活质量积分比较** 治疗后 CLDQ 量表 AS, FA, SS 和 AC 评分均高于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 并且观察组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

**2.6.2 治疗前后两组患者 SF-36 生活质量积分比较** 两组患者治疗后 SF-36 量表 PF, RP, VT, BP 和总体健康高于治疗前 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 并且观察组明显高于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 7。

进一步发展;远期目标在于逆转肝纤维化,改善患者的肝脏功能与结构,延缓肝硬化及其失代偿期的发生,改善生活质量,延长患者生存期<sup>[7]</sup>。恩替卡韦为一种鸟嘌呤核苷类似物,适用于乙肝病毒大量复制,ALT 明显升高或病理学提示肝脏有肝细胞活动性炎症改变的 CHB 的治疗。恩替卡韦能通过抑制 HBV 前基因组 mRNA 逆转录,阻碍 HBV 多聚酶启动,阻滞 HBV-DNA 正链形成等途径,从而抑制

HBV-DNA 复制<sup>[12-13]</sup>。软肝化纤汤方中党参健脾益气,养血生津;柴胡舒肝解郁,升阳举陷;郁金活血止痛,行气解郁,利胆退黄;鳖甲滋阴潜阳,软坚散结;丹参化痰行血,通经止痛;龙葵散瘀消肿,清热解毒;白花蛇舌草清热解毒,消痛散结;绞股蓝益气健脾,清热解毒;三七散瘀消肿,止血定痛;姜黄破血行气,通经止痛;赤芍凉血解毒,清肝退黄,化瘀通络;炙甘草补脾和胃,益气复脉。诸药共奏扶正固本,滋阴潜阳,活血化瘀,解毒散结,软肝缩脾之功。

软肝化纤汤基于现代中药药理学最新研究成果,从多方面发挥逆转 CHB 肝纤维化疗效。白花蛇舌草有抗炎、护肝、降酶的功效,可减轻肝实质炎症,防止肝细胞坏死,促进肝细胞再生,从而使血清 ALT 降至正常范围<sup>[14]</sup>。三七能明显抑制肝成纤维细胞增生和胶原纤维合成与沉积,有抗肝纤维化作用<sup>[15]</sup>。鳖甲提取物可降低肝组织Ⅲ、Ⅳ型胶原含量,发挥抗肝纤维化作用<sup>[16]</sup>。郁金和姜黄主要成分均含姜黄素、姜黄酮等,有保护肝细胞,促进肝细胞再生和抑制肝细胞纤维化的作用;姜黄素可以明显降低肝组织中基质金属蛋白酶抑制剂-1(TMP-1)及Ⅰ型前胶原(PCⅠ)的表达<sup>[17]</sup>。丹参中的丹参素能有效的抑制肝星状细胞(HSC)的增殖,丹参素可以通过抑制肝星状细胞增殖和转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )诱导的肝星状细胞活化,负向调控肝纤维化过程,其机制可能为抑制 TGF- $\beta$  受体的表达,拮抗 TGF- $\beta$  引起的骨形态生发蛋白(BMP)受体表达下调,进而影响下游磷酸化细胞信号转导分子(Smad)表达<sup>[18]</sup>。炙甘草能解痉消炎,稳定肝细胞膜,拮抗或清除自由基,阻止 HSC 活化<sup>[19]</sup>。丹参能改善肝脏微循环,保护肝细胞,减轻炎症坏死,促进肝细胞再生,并能抑制 HSC 的激活,减少细胞外间质(HA, PCⅢ, LN, CIV)的分泌,促进肝内胶原蛋白的降解,加速肝纤维化组织的重吸收<sup>[20]</sup>。动物实验表明,赤芍可刺激大鼠产生血浆纤维连接蛋白,使其在血液中的水平增高,进而促进网状内皮系统的功能,起到保护肝细胞的作用<sup>[21]</sup>。龙葵多糖对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)所致的肝损伤具有保护作用,龙葵多糖可以显著增加肝损伤小鼠肝组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)水平,可能通过增强肝细胞的抗氧化能力,维持细胞质膜正常结构,减轻肝组织损伤程度<sup>[22]</sup>。

研究结果显示,治疗 6 个月后,观察组 AST 复常率显著高于对照组,而两组间 AST,GGT,TBIL 和 ALB 复常率无明显差异,提示软肝化纤汤有护肝

降酶作用。与同组治疗前比较,两组治疗后 HA, LN, IV-C, PCⅢ 均明显降低;治疗后两组比较,观察组肝纤维化指标明显低于对照组。说明恩替卡韦与软肝化纤汤能发挥协同抗纤维化作用,效果更明显。治疗后,两组患者血清 HBV-DNA, HBsAg, HBeAg, HBcAg 转换率无明显差异,说明软肝化纤汤对乙型肝炎病毒病原学变化影响不大。与治疗前比较,观察组治疗后的肝脏斜径、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度均明显降低。结果提示,单用恩替卡韦虽然在血清纤维化指标有所改善,但肝纤维化器质性改变不大。加用软肝化纤汤后,器质性改变明显,说明该方药抗肝纤维化效果明显。观察组总有效率 92%,对照组总有效率 74%。观察组有效率高于对照组,说明恩替卡韦与软肝化纤汤联用效果更好,既能抗病毒、改善肝功,又能抗纤维化。两组患者治疗后,血常规、尿常规、大便常规、心肌酶谱和肾功能均正常;心电图没有发现异常改变;均未出现严重不良反应。说明该治疗方案安全可靠。

软肝化纤汤联合恩替卡韦片治疗肝郁脾虚、瘀血阻络型 CHB 肝纤维化疗效确切,能够改善患者生活质量,这从 CLDQ 和 SF-36 量表调查结果中得到了很好地验证。CLDQ 量表通过对 29 个条目的询问,主要调查患者近 2 周以来与慢性肝病密切相关的情况。李婷婷等<sup>[23]</sup>运用 CLDQ 量表,研究了 A 方(以益气健脾,疏肝理气,软坚通络为治则),B 方(以益气健脾,疏肝理气,软坚通络,滋阴养血,柔肝为治则)对代偿期乙型肝炎肝硬化患者生活质量的影响,为阐释中医“肝藏血、主疏泄”理论及指导临床运用中医药干预该病提供了一定启示。SF-36 量表主要检测患者的健康状况是否影响了正常生理活动,患者的生理健康问题所导致的职能受限情况,患者的躯体疼痛程度和疼痛对其日常活动的影响,患者健康状况和发展趋势,患者对自身精力和疲劳程度的主观感受,患者的生理和护理健康问题对其社会活动所造成的影响,患者的情感问题所造成的职能受限情况,患者的激励或压抑行为或情感失控和护理主观感受。

治疗前后患者的 CLDQ 量表 AS, FA, SS, AC 评分均高于治疗前,并且治疗组明显高于对照组;患者的 SF-36 量表 PF, RP, VT, BP 和总体健康高于治疗前,并且治疗组明显高于对照组。研究结果提示,恩替卡韦抗病毒疗效确切,各种症状明显减轻,生理机能、精力和总体健康水平明显提高;软肝化纤汤可阻抑或逆转肝纤维化,治疗组生活质量优于对照组。

治疗前后 EF, WO, RE, SF 和精神健康积分无明显变化,表明该类患者情绪易波动,担心病情发展恶化,恐惧社会歧视,而导致工作成就感和社会价值感严重削弱,人际交往同样受到影响。提示医务人员在治疗过程中不仅要关注 CHB 患者的生理指标,更要关注患者的整体健康状况,加强心理疏导和干预,通过心理干预,增强患者战胜疾病的信心,有利于控制和缓解症状,改善其生存质量,促进疾病治愈。

综上所述,软肝化纤汤联合恩替卡韦治疗 CHB 纤维化能显著减轻肝纤维化程度,提高患者的生活质量。该疗法临床疗效确切,安全可靠,值得临床推广应用。本研究也有不足之处,与国际临床多中心队列研究比较,所纳入病例数略显单薄,对取得协同疗效的机制有待展开深入研究,以取得更有说服力的临床研究数据,使以后更多的 CHB 肝纤维化患者获益。

#### [参考文献]

[1] 段雪琳,黎桂玉,李树民,等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎血清肝纤维化标志物影响的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19): 1762-1765.

[2] 陈春,伍思国,杨智娟,等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗失代偿期乙肝肝硬化的临床观察[J]. 广东医学院学报, 2015, 33(2): 171-173.

[3] 张红星,刘旭东,王朝阳. 大黄蛰虫丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(8): 575-577.

[4] 王晨晓,罗伟生,郭潇,等. 安络化纤丸联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 203-209.

[5] 彭勇,张华,甘一立,等. 化纤汤治疗肝纤维化的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 141-144.

[6] 黄群,辛小恩,于国英. 乙肝抗纤汤辅助治疗乙肝后肝纤维化的疗效研究[J]. 中药材, 2016, 39(2): 428-430.

[7] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 866-869.

[8] 张义红,井凤玲. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 肝脏, 2016, 21(3): 197-200.

[9] 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[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(1): 67-77.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1995: 143-151.

[11] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328.

[12] Tsai M C, CHEN C H, HUANG C H, et al. A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B; a match-control study [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(2): 90-100.

[13] Seto W K, Lam Y F, Fung J, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(5): 1028-1034.

[14] 章伟明. 白花蛇舌草治疗肝功能异常[J]. 中医杂志, 2008, 49(11): 1006.

[15] 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.

[16] 唐尹萍,刘焱文,许腊英. 中药鳖甲提取物抗肝纤维化的实验研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(2): 44-46.

[17] Vizzutti F, Provenzano A, Galastri S, et al. Curcumin limits the fibrogenic evolution of experimental steatohepatitis [J]. Lab Invest, 2010, 90(1): 104-115.

[18] 武鹏宇,戴立里,唐静,等. 丹参素对肝星状细胞增殖、活化及 TGF- $\beta$ /BMP 受体表达的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(9): 1344-1347.

[19] 杨春花. 甘草药理活性的研究[J]. 长春医学, 2008, 6(2): 10-11.

[20] 蔡丽萍,习志刚,杨红. 丹参酮的药理作用和临床研究进展[J]. 广东药学院学报, 2008, 24(3): 321-324.

[21] 阮金兰,赵钟祥,曾庆忠. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2001, 19(9): 965-969.

[22] 郑岳,孙伟,卢坤玲,等. 龙葵多糖对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用及其机制[J]. 山东医药, 2016, 56(8): 23-25.

[23] 李婷婷,王天芳,吴秀艳,等. 初探中医药干预对代偿期乙型肝炎肝硬化患者生活质量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3033-3040.

[责任编辑 张丰丰]