

# 软肝抗纤汤联合恩替卡韦分散片治疗肝硬化肝纤维化临床研究

杜一江, 苟金平

天水市第一人民医院消化内科, 甘肃 天水 741000

**[摘要]** 目的: 观察软肝抗纤汤联合恩替卡韦分散片对肝硬化肝纤维化的影响。方法: 收集 80 例肝硬化肝纤维化湿浊气阻兼血瘀证患者作为研究对象, 随机分为联合组及西药组各 40 例, 2 组均以恩替卡韦分散片治疗, 联合组加用软肝抗纤汤治疗, 观察治疗前后 2 组患者的肝硬度、肝功能指标 [谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、谷草转氨酶 (AST)] 与肝纤维化指标 [透明质酸酶 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C)] 的变化, 采用世界卫生组织生存质量测定量表简表 (WHOQOL-BREF) 评定 2 组患者的生存质量。结果: 治疗后, 2 组肝硬度值、ALT、TBil、AST、HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 均较治疗前降低, 联合组各项指标值均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。2 组生存质量生理领域、心理领域、社会关系领域、环境领域评分均较治疗前升高, 联合组 4 项评分均高于西药组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 软肝抗纤汤联合恩替卡韦分散片通过有效改善肝硬化肝纤维化患者的肝功能指标及肝纤维化指标, 从而达到减小肝硬度及提高患者生存质量的目的。

**[关键词]** 肝硬化; 肝纤维化; 湿浊气阻兼血瘀证; 中西医结合疗法; 软肝抗纤汤; 恩替卡韦分散片; 肝功能; 生活质量

**[中图分类号]** R575.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0256-7415 (2017) 09-0040-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.09.012

## Clinical Study of Ruangan Kangxian Tang Combined with Entecavir Dispersible Tablets for Liver Cirrhosis and Liver Fibrosis

DU Yijiang, GOU Jinping

**Abstract:** **Objective:** To observe the effect of Ruangan Kangxian tang combined with entecavir dispersible tablets for liver cirrhosis and liver fibrosis. **Methods:** Collected 80 cases of patients with liver cirrhosis and liver fibrosis in damp turbidity and qi stagnation with blood stasis syndrome as study objects, and divided them into the combination group and western medicine group randomly, 40 cases in each group. Both groups were treated with entecavir dispersible tablets, while the combination group was additionally treated with Ruangan Kangxian tang. Observed changes of liver hardness, liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil) and aspartate aminotransferase (AST)] and liver fibrosis indexes [hyaluronidase (HA), laminin (LN), procollagen type III (PC III), and type IV collagen (IV-C)] in both groups before and after treatment. Assessed the quality of life of patients in both groups using World Health Organization's Quality of Life Questionnaire-Brief Version (WHOQOL-BREF). **Results:** After treatment, liver hardness, levels of ALT, TBil, AST, HA, LN, PC III, and IV-C in both groups were decreased when compared with those before treatment, and all indexes in the combination group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In both groups, scores of physiological domain, psychological domain, social relationship domain, and environmental domain were increased when compared with those before treatment, and the four scores in the combination group were all higher than those in western medicine group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The therapy of Ruangan Kangxian tang combined with entecavir dispersible tablets can effectively improve liver function indexes and liver fibrosis indexes in patients with liver cirrhosis and liver fibrosis, so as to reduce liver hardness and enhance the quality of life of patients.

**Keywords:** Liver cirrhosis; Liver fibrosis; Damp turbidity and qi stagnation with blood stasis; Integrated Chinese and western medicine therapy; Ruangan Kangxian tang; Entecavir dispersible tablets; Liver function; Quality of life

肝纤维化是肝硬化的病理基础已成为临床医师的共识, 而肝硬化可诱发腹水及肝性脑病等, 对患者的生命健康及预后造

成重大影响, 现阶段抗纤维化治疗已成为研究热点及难点<sup>[1]</sup>。早期肝脏发生纤维化在一定程度上是具有可逆性的, 因而早期诊

**[收稿日期]** 2017-05-08

**[作者简介]** 杜一江 (1969-), 男, 副主任医师, 研究方向: 消化内科疾病的诊治。

断及尽早治疗对预防疾病转化及进展有着重要的临床意义。临床治疗强调抗纤维化,但仍缺乏特效药,仅以对症支持治疗为主,疗效有限<sup>[2]</sup>。中医在临床应用较为广泛,相关研究亦证实了中药治疗肝硬化及肝纤维化有确切疗效<sup>[3]</sup>,但目前有关中药联合西药治疗肝硬化肝纤维化的研究较少报道,为此笔者展开临床对照性研究,结果总结如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 纳入2014年2月—2015年3月于本院诊治的80例肝硬化肝纤维化患者作为研究对象,按随机数字表法分为联合组及西药组各40例。联合组男19例,女21例;平均年龄(45.82±3.25)岁;平均病程(5.50±2.08)年。西药组男21例,女19例;平均年龄(45.40±3.52)岁;平均病程(5.53±2.39)年。2组上述基线资料经统计学处理,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[4]</sup>中肝纤维化及肝硬化的诊断标准:血清白蛋白降低,但仍 $\geq 35$  g/L,血清总胆红素 $< 35$   $\mu$ mol/L;入院观察有门脉高压症,但无腹水、肝性脑病或消化道出血;经超声检查可见肝实质回声异常、肝叶大小比例失调、门静脉主干内径增宽及脾脏肿大。

**1.3 辨证标准** 参照文献<sup>[5]</sup>拟定湿浊气阻兼血瘀证辨证标准:症见面色晦暗、脘闷腹胀、纳食减少、倦怠乏力、口干而苦、烦躁易怒、恶心呕吐、嗝气、神疲懒言,腹大坚满,舌质紫暗、有瘀斑、瘀点,唇色紫褐,脉细涩。

**1.4 纳入标准** ①符合上述诊断标准和辨证标准;②患者及其家属对本次研究知情并自愿签署知情同意书;③有相关治疗适应症;④纳入研究前未服用过对肝功能有影响的药物。

**1.5 排除标准** ①合并严重心脑血管疾病;②合并肿瘤及血液系统疾病;③纳入研究前3周内服用过影响肝功能的药物;④敏感体质者,对本次研究所用药物有过敏现象;⑤对本次研究依从性不高。

## 2 治疗方法

**2.1 西药组** 给予恩替卡韦分散片(安徽贝克生物制药有限公司,规格:每粒0.5 mg),每次口服1.0 mg,每天1次,持续给药3月。

**2.2 联合组** 在西药组基础上给予软肝抗纤汤治疗,处方:炒鳖甲20 g,白花蛇舌草、丹参、枳实各15 g,猪苓、赤芍、防己、郁金各12 g,柴胡、莪术各10 g。随症加减:积聚明显者加炮穿山甲、水蛭;腹水明显者加葶苈子、瞿麦、槟榔及大腹皮;兼有气虚者加白术、人参及黄芪;湿热盛者加茵陈及白茅根。每天1剂,加水500 mL,水煎2次,去渣取液,分早晚2次服用,持续给药3月。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①治疗前后采用France Echosens瞬时弹性成像仪测定患者的肝硬度值,每次连续有效检测10次,取平

均值作为最终检测结果。②治疗前后采用全自动生化仪测定患者的肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、谷草转氨酶(AST)]。③治疗前后采用化学发光免疫分析法测定患者的肝纤维化指标[透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]。④治疗前后采用世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BRFE)评定患者的生存质量,WHOQOL-BRFE包含生理领域、心理领域、社会关系领域及环境领域,评分越高表明生存质量越好。

**3.2 统计学方法** 实验数据以统计学软件SPSS19.0进行分析和处理。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 治疗结果

**4.1 2组治疗前后肝硬度值比较** 见表1。治疗前,2组肝硬度值比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组肝硬度值均较治疗前下降,联合组肝硬度值低于西药组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 2组治疗前后肝硬度值比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

组别	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$
联合组	20.65±4.38	11.05±3.08	11.339	<0.05
西药组	20.70±4.35	15.65±3.88	5.479	<0.05
$t$ 值	0.051	5.873		
$P$	>0.05	<0.05		

**4.2 2组治疗前后肝功能指标比较** 见表2。治疗前,2组ALT、TBil、AST比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组ALT、TBil、AST均较治疗前降低,联合组3项指标的水平均低于西药组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表2 2组治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

组别	时间	ALT(U/L)	TBil( $\mu$ mol/L)	AST(U/L)
联合组	治疗前	76.54±19.59	19.88±6.45	43.10±8.75
	治疗后	56.25±12.69 <sup>①②</sup>	16.03±3.28 <sup>①②</sup>	33.41±5.65 <sup>①②</sup>
西药组	治疗前	76.42±19.80	19.72±6.61	43.06±8.49
	治疗后	63.01±14.87 <sup>①</sup>	18.01±4.85 <sup>①</sup>	39.29±6.51 <sup>①</sup>

与治疗前比较,① $P<0.05$ ;与西药组治疗后比较,② $P<0.05$

**4.3 2组治疗前后肝纤维化指标比较** 见表3。治疗前,2组HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C均较治疗前降低,联合组4项指标的水平均低于西药组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**4.4 2组治疗前后生存质量比较** 见表4。治疗前,2组生存质量各项评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组各项评分均较治疗前升高,联合组4项评分均高于西药组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表3 2组治疗前后肝纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )  $\mu\text{g/L}$ 

组别	时间	HA	LN	PCⅢ	IV-C
联合组	治疗前	212.3±78.5	441.2±101.6	193.6±102.4	304.1±158.2
	治疗后	153.2±52.7 <sup>①②</sup>	285.0±82.3 <sup>①②</sup>	120.4±80.6 <sup>①②</sup>	200.8±82.3 <sup>①②</sup>
西药组	治疗前	212.2±77.8	429.9±120.7	189.7±100.8	303.2±140.5
	治疗后	186.0±62.8 <sup>①</sup>	367.31±92.9 <sup>①</sup>	159.9±0.51 <sup>①</sup>	258.9±109.8 <sup>①</sup>

与治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与西药组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表4 2组治疗前后生存质量比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ ) 分

组别	时间	生理领域	心理领域	社会关系领域	环境领域
联合组	治疗前	12.34±1.09	12.08±1.80	11.37±1.20	11.22±1.40
	治疗后	15.25±2.69 <sup>①②</sup>	14.83±2.28 <sup>①②</sup>	14.41±2.65 <sup>①②</sup>	14.41±1.65 <sup>①②</sup>
西药组	治疗前	12.30±1.11	12.02±1.90	11.40±1.19	11.20±1.39
	治疗后	13.41±2.17 <sup>①</sup>	13.21±2.05 <sup>①</sup>	12.59±2.01 <sup>①</sup>	12.59±1.51 <sup>①</sup>

与治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与西药组治疗后比较, ② $P < 0.05$

## 5 讨论

目前, 肝硬化肝纤维化尚缺乏行之有效的药物, 治疗以改善患者的临床症状及控制疾病进展为主要目标, 早期多采用恩替卡韦分散片治疗, 并取得一定疗效。恩替卡韦属于鸟嘌呤核苷类似物, 对乙型肝炎病毒(HBV)多聚酶具有较好的抑制作用, 可通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐, 起到抗HBV作用, 但由于肝硬化肝纤维化的疗程较长, 抗病毒应答率不佳, 部分患者停药后存在较高复发率, 严重者甚至出现病情恶化现象。此外, 长期应用恩替卡韦分散片易出现耐药突变, 致使患者整体治愈率不高<sup>⑥</sup>。而中医药在各类疾病的诊治中皆有一定疗效, 且药物安全性较高, 因此临床可考虑采用中药治疗肝硬化肝纤维化。

依据肝硬化肝纤维化患者的症状, 可归属于中医学积聚、鼓胀、肝着、黄疸等范畴, 病位在肝, 病因多与气血亏虚、脏腑失和、气滞血瘀、蕴结痰浊等紧密相关, 亦与正气不足有关。正虚尤以脾虚多见, 脾虚者易生痰湿, 阻滞气机, 郁久化热, 耗伤阴血, 而形成阴虚、瘀血阻络等, 可见该病主要病机为气结血瘀阻于肝络<sup>⑦</sup>。应以滋阴、祛湿、通络为主要治疗原则, 针对肝硬化则辅以活血行气及软坚散结<sup>⑧</sup>。

本研究选用的软肝抗纤汤, 方中炒鳖甲滋阴潜阳, 软坚散结; 白花蛇舌草清热解毒, 利湿通淋; 丹参活血祛瘀, 凉血消痛; 枳实破气除痞, 化痰消积; 猪苓利水渗湿; 赤芍清热凉血、散瘀止痛; 防己祛风湿、止痛、利水消肿; 郁金活血行气、解郁清心、疏肝利胆; 柴胡疏肝解郁; 莪术破血祛瘀、行气止痛。全方共奏软坚散结、活血行气、养阴利湿之功效。

本研究结果显示, 联合组肝功能、肝纤维化指标及肝硬度的改善均优于西药组, 继而达到了提高生存质量的目的。提示软肝抗纤汤联合恩替卡韦分散片治疗肝硬化肝纤维化患者疗效确切, 优于单纯使用西药治疗, 中西医结合疗法值得在临床推广应用。

## [参考文献]

- [1] 陆伦根, 李郑红. 肝纤维化及肝硬化研究近况[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(5): 321-323.
- [2] 赵长青, 徐列明. 扶正化痰胶囊/片治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究进展[J]. 世界中医药, 2014, 9(5): 561-567.
- [3] 廖宇, 宋翊. 从痰瘀阻络论治肝纤维化肝硬化[J]. 四川中医, 2016, 21(1): 38-40.
- [4] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 16(1): 1-12.
- [5] 袁虹, 曹廷智, 刘红, 等. 302例乙型肝炎肝硬化患者中医证候学探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(6): 346-349.
- [6] 郑功泽, 王晶, 刘建华. 软肝化纤胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎所致肝硬化160例[J]. 中医研究, 2012, 25(12): 34-37.
- [7] 吴若云, 鲁玉辉, 徐文洋. 从阴阳理论探讨肝纤维化的病机及治法[J]. 世界中医药, 2015, 10(11): 1784-1788.
- [8] 郭晓玲, 孔令伟, 曹勤, 等. 中医药治疗肝纤维化和肝硬化的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(11): 159-161.

(责任编辑: 吴凌)