

肝爽颗粒对慢性乙型肝炎肝纤维化(S1和S2期)肝郁脾虚兼血瘀证的早期防治疗效

刘莉¹, 杨静¹, 李宗云¹, 韩刚², 张春宝^{1*}

(1. 哈励逊国际和平医院, 河北衡水 053000;

2. 华北理工大学药学院, 河北唐山 063000)

[摘要] 目的:探讨肝爽颗粒用于慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化(S1和S2期)肝郁脾虚兼血瘀证的防治效果。方法:将100例患者采用数字表法分为对照组(50例,脱失4例,剔除2例,最后完成44例)和观察组(50例,脱失5例,剔除2例,最后完成43例)。两组患者均给予口服恩替卡韦片,0.5 mg/次,1次/d,共12个月;并视情况口服谷胱甘肽片。对照组,口服肝爽颗粒模拟药,3 g/次,3次/d;观察组,口服肝爽颗粒,3 g/次,3次/d;共治疗12个月。进行肝穿刺病理检查,比较两组患者炎症活动度分级及纤维化程度分期情况;比较两组患者肝脏硬度值(LSM)、肝功能、乙型肝炎病毒(HBV) DNA、肝郁脾虚证评分、天冬氨酸氨基转移酶(AST)与血小板比值指数(APRI)和基于4因子的纤维化指数(FIB-4)。结果:治疗后,与对照组比较,观察组患者肝组织纤维化程度分期轻于对照组($P<0.05$);观察组患者肝组织炎症活动程度轻于对照组($P<0.05$);观察组患者炎症活动程度分级有效率为77.78%,高于对照组的45.83%($\chi^2=5.546, P<0.05$);观察组纤维化程度分期有效率为59.26%,高于对照组的16.67%($\chi^2=9.669, P<0.01$);观察组在治疗后6个月、12个月的LSM和肝郁脾虚证评分均低于对照组($P<0.05, P<0.01$);观察组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、AST、碱性磷酸酶(ALP)水平低于对照组($P<0.01$);观察组APRI和FIB-4水平低于对照组($P<0.01$)。结论:肝爽颗粒联合恩替卡韦用于CHB肝纤维化(S1和S2期)的防治,可减轻炎症活动情况和纤维化程度,能延缓而且具有逆转肝纤维化的作用,并具有保肝和改善中医证候的效果,值得临床使用与进一步的研究。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 肝郁脾虚证; 肝爽颗粒; 早期防治; 纤维化程度

[中图分类号] R242; R285.5; R2-031; R256.4; R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0132-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221192

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220318.1838.014.html>

[网络出版日期] 2022-03-21 15:07

Ganshuang Granule Alleviates Early Liver Fibrosis (S1 and S2) in Chronic Hepatitis B with Liver Depression Spleen Deficiency and Blood Stasis Syndrome

LIU Li¹, YANG Jing¹, LI Zong-yun¹, HAN Gang², ZHANG Chun-bao^{1*}

(1. Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China;

2. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Ganshuang granule on liver fibrosis (S1 and S2) in chronic hepatitis B (CHB) with liver depression spleen deficiency and blood stasis syndrome. **Method:** A total of 100 patients were classified into the control group (50 in total with 4 lost and 2 rejected, 44 finally included) and observation group (50 in total with 5 lost and 2 rejected, 43 finally included) with the random number table method. Both groups were given oral entecavir tablets (0.5 mg/time, once a day, 12 months), and oral glutathione tablets was applied depending on the conditions of patients. In addition, the control group took the

[收稿日期] 2021-09-24

[基金项目] 河北省中医管理局科技计划项目(2018545)

[第一作者] 刘莉, 硕士, 主管药师, 从事医院药学相关研究, E-mail: jingyi5689@163.com

[通信作者] *张春宝, 主任药师, 从事临床药学相关研究, E-mail: daanne6980@163.com

analog drug of Ganshuang granule (3 g/time, 3 times/day, 12 months) and the observation group received Ganshuang granules (3 g/time, 3 times/day, 12 months), followed by histological examination of the liver by puncture biopsy. The two groups were compared in terms of inflammatory activity grade and fibrosis stage, as well as liver stiffness measure (LSM), liver function, hepatitis B virus (HBV) DNA, liver depression and spleen deficiency syndrome score, aspartate aminotransferase (AST)-to-platelet ratio index (APRI), and fibrosis index based on the four factors (FIB-4). **Result:** After treatment, liver fibrosis in the observation group was milder than that in the control group ($P<0.05$) and the inflammatory activity grade in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The effective rate in down-regulating inflammatory activity grade in the observation group was 77.78% as compared with the 45.83% in the control group ($\chi^2=5.546$, $P<0.05$). The effective rate in decreasing the fibrosis stage in the observation group was 59.26%, which was higher than that (16.67%) in the control group ($\chi^2=9.669$, $P<0.01$). The LSM and score of the liver stagnation and spleen deficiency syndrome in the observation group were lower than those in the control group at the 6th months and 12th months of treatment ($P<0.05$, $P<0.01$). The levels of alanine aminotransferase (ALT), AST, and alkaline phosphatase (ALP) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.01$). The APRI and FIB-4 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** The Ganshuang granule combined with entecavir can alleviate inflammation and liver fibrosis, delay and reverse liver fibrosis, protect liver, and improve the traditional Chinese medicine syndrome of liver fibrosis (S1 and S2) in CHB, which is worth of clinical use and further research.

[Keywords] chronic hepatitis B; liver fibrosis; liver depression and spleen deficiency syndrome; Ganshuang granules; early prevention and treatment; degree of fibrosis

肝纤维化是因病毒性肝炎、酒精性肝病、药物、血吸虫等原因引起的慢性肝病的共同进展性的病理改变,表现为肝细胞外基质(ECM)的弥漫性过度沉积与异常分布,其结局是肝硬化、肝癌,因此抑制和逆转肝纤维化,成为临床研究的重点与热点之一^[1-2]。我国慢性乙型肝炎(CHB)引起的肝纤维化占59.3%,肝硬化占60%,肝癌占80%^[3],而我国慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者约7 000万例,其中CHB患者2 000万~3 000万例^[4],因此对CHB进程中的肝纤维化进行早期诊断、早期防治具有重要的意义。

现代中医学者将肝纤维化归为“积聚”“胁痛”等范畴,乃正虚邪盛,邪毒久稽,肝络受损,气滞血瘀,病机特点为“虚损生积”^[5-6]。治疗CHB肝纤维化的首先措施是抑制HBV复制、控制肝脏炎症,可使部分患者实现肝纤维化的逆转,但仍有部分患者即使取得良好病毒学和生化学应答,仍然存在肝纤维化,并持续进展^[7]。抑制ECM生成和肝星状细胞(HSC),减少胶原纤维形成是直接的抗肝纤维化治疗,已经证实中药联合抗病毒药物可有效改善肝功能及肝纤维化指标^[5]。肝爽颗粒为上市中成药,由逍遥散加减而成,具有疏肝健脾,清热散瘀,保肝护肝,软坚散结之功,研究证实具有抗纤维化、延缓患

者病情发展的作用,推荐用于肝纤维化,但证据的循证级别较低^[8-9],目前仅有1篇文献采用“金标准”(病理疗效),且研究对象为慢性肝炎组织学炎症活动程度分级(G)≥2或纤维化分期(S)≥2的CHB患者,结果显示肝爽颗粒可改善肝纤维化患者病理指标^[10]。本研究笔者以CHB轻、中度纤维化(S1和S2期)为研究对象,观察了肝爽颗粒对CHB肝纤维化的一级防治效果,旨在为CHB肝纤维化的一级防治提供一种安全有效的措施。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究共筛选了符合纳入和排除标准的受试者共100例,均来源于为2018年8月至2019年12月哈励逊国际和平医院消化内科。样本量估算采用两组率比较样本量计算公式:

$$n = \frac{(u_\alpha + u_\beta)^2 \left(1 + \frac{1}{k}\right) p(1-p)}{(p_e - p_c)^2}$$

本研究 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, u_α 、 u_β 是I类错误 α 、II类错误 β 相对应的U值, k 为对照组样本占研究样本比, p 为平均有效率,即 $(p_e+p_c)/2$ 。根据文献^[10]肝爽颗粒改善肝纤维化程度的有效率 $p_e=61%$,对照组 $p_c=13%$,进行单侧检验,共需要样本量为90例,对照组和观察组按1:1进行分配,考虑研究中的脱落情

况,本研究共设计了100个随机号。以随机数字表分为对照组和观察组,每组均为50例。对照组,男性30例,女性20例,年龄23~61岁,平均(43.36±7.03)岁,CHB病程5~18年,平均(10.16±1.24)年;肝穿病理结果:炎症活动度G1级23例,G2级27例;纤维化程度S1期20例,S2期30例;肝脏硬度值(LSM)(8.24±1.31)kPa;体质指数(BMI)(24.83±2.62)kg·m⁻²;HBV DNA(5.61±0.87)U·mL⁻¹;脱落4例,剔除2例,最后完成44例。观察组,男性32例,女性18例,年龄24~63岁,平均(44.05±7.41)岁,CHB病程6~20年,平均(10.75±1.39)年;肝穿病理结果:炎症活动度G1级25例,G2级25例;纤维化程度S1期21例,S2期29例;LSM(8.31±1.24)kPa;BMI(24.75±2.58)kg·m⁻²;HBV DNA(5.69±0.90)U·mL⁻¹;脱落5例,剔除2例,最后完成43例。两组患者基线资料组间比较,差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经哈励逊国际和平医院医学伦理委员会审批(2018-3-017-1)。

1.2 诊断标准

1.2.1 CHB诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[11]制订:乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性和(或)HBV DNA阳性6个月以上,乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性,HBV DNA≥2万U·mL⁻¹;HBeAg阴性,HBV DNA≥2000U·mL⁻¹;丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续或反复升高;肝组织学检查有肝炎病变。

1.2.2 肝纤维化诊断 参照《肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[12],组织病理学诊断标准:可见肝纤维组织不同程度的增生,将肝炎病变依炎症活动度及纤维化程度分别分为1~4级和1~4期。影像学诊断标准为瞬时弹性成像(TE)测量LSM,LSM为7.5~17.5kPa纤维化可能性较大,LSM≥10.0kPa为进展性肝纤维化^[4]。

1.2.3 中医证候诊断标准 参照《肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[12],肝郁脾虚证,主证为胁肋胀满疼痛;胸闷善太息;纳食减少;神疲乏力。次证为精神抑郁或性情急躁;脘腹痞闷;面色萎黄;大便不实或溏泻;恶心嗝气。舌象为舌质淡有齿痕,苔白,脉沉弦。证型确定:具备主证2项和次证1或2项,参考舌脉象。兼血瘀证诊断标准:主证为面色晦暗;舌质紫暗或有瘀斑瘀点;次证为胁下痞块;脉沉细涩;口干不欲饮。证型确定:具有主证1项可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合CHB的诊断标准;②肝穿

病理结果为0级<G≤2级,0期<S≤2期;③LSM为6.0~10.0kPa;④符合肝郁脾虚兼血瘀证辨证;⑤ALT≤4倍正常值上限,血清总胆红素(TBIL)≤1.25倍正常值上限;⑥年龄18~65周岁,性别不限;⑦患者居住于本地,3年内无离开本地计划,知晓研究方案,同意参加研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并其他病毒性肝炎者,合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;②合并代谢性肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤、肝癌、自身免疫性肝病或先天性肝病者;③肝功能失代偿者;④影像学[B超、计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)]提示肝硬化或早期肝硬化者;⑤有乙醇、药物或毒品滥用史者,有精神病史者;⑥孕妇、哺乳期妇女,近3年有计划怀孕者;⑦合并严重心、肺功能不全,肾功能不全,严重血液系统疾病者;⑧近3个月内使用过抗纤维药物,或与本研究同类的中药治疗者;⑨合并消化道疾病,影响药物吸收者;⑩同期参加其他临床使用者。

1.5 脱落和剔除标准 脱落与失访标准:受试者因疗效或不良反应等原因主动要求退出或连续3次无法联系上受试者。剔除标准:没有按本研究方案用药者;入组后发现为误纳者;依从性差,停药超过3个月者。

1.6 治疗措施 两组患者均口服恩替卡韦片(博瑞制药有限公司,国药准字H20153038,0.5mg/片),0.5mg/次,1次/d,共12个月;ALT≥2倍正常值上限者,口服谷胱甘肽片(重庆药友制药有限责任公司,国药准字H20050667,0.1g/片),0.4g/次,3次/d,共12周。对照组,口服肝爽颗粒模拟药(由哈励逊国际和平医院制剂室提供,由淀粉、色素、调味剂组成,包装、外观、色泽等与肝爽颗粒一致,批号20180801,3g/袋),3g/次,3次/d,共12个月。观察组,口服肝爽颗粒(保定天浩制药有限公司,国药准字Z20027671,3g/袋),3g/次,3次/d,共12个月。

1.7 观察指标

1.7.1 肝穿刺病理检查 所有受试者入组时均行肝穿刺病理检查,12个月治疗结束后至少50%受试者行二次肝穿刺病理检查。以炎症活动度分级及纤维化程度分期降低1级/1期为有效^[10]。

1.7.2 TE检查 采用FibroScan肝功能剪切波量化超声诊断仪(法国Echosens公司,FibroScan 502型肝纤维化扫描仪,M型探头)进行测定。治疗前、治疗后6个月、12个月各检查1次,并比较LSM。

1.7.3 肝功能检查 包括ALT、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、TBIL、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)和血小板(PLT)。使用瑞士罗氏c701型全自动生化分析仪,罗氏原装配试剂盒(批号1987246、233051)。

治疗前后各评价1次。并计算AST与血小板比值指数(APRI)和基于4因子的纤维化指数(FIB-4)。

$$APRI = [AST / \text{正常值上限}(ULN)] / PLT (10^9 \text{个}/L) \times 100;$$

$$FIB-4 = [\text{年龄} \times AST (U \cdot L^{-1})] / [PLT (10^9 \text{个}/L) \times ALT (U \cdot L^{-1})^{1/2}]^{[13]}。$$

1.7.4 HBV DNA定量检测 试剂由达安基因诊断试剂有限公司提供,批号20181106A,检测下限为1 000 U·mL⁻¹。治疗前后各评价1次。

1.7.5 肝郁脾虚兼血瘀证评分 症状按无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分)进行分级与记分,各症状评分相加为中医证候积分^[14]。治疗前、治疗后6个月、12个月各检查1次。

1.8 统计学处理方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据管理与统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若符合正态分布,则采用t检验,否则采用秩和检验,LSM和中医证候积分采用重复测量的方差分析;等级资料采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝组织纤维化程度分期比较 治疗后,与本组治疗前比较,对照组肝组织纤维化程度分期加重($Z=2.413, P < 0.05$),观察组有所减轻,但差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组患者肝组织纤维化程度分期轻于对照组($Z=2.991, P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后肝组织纤维化程度分期比较

Table 1 Comparison of stages of liver fibrosis before and after treatment between two groups 例

组别	例数	时间	纤维化分期				
			S0	S1	S2	S3	S4
对照组	24	治疗前	0	10	14	0	0
		治疗后	0	6	9	7	2
观察组	27	治疗前	0	12	15	0	0
		治疗后	5	12	7	3	0

注:数据来源为治疗前后均行肝穿刺病理检查的患者(表2和表3同)

2.2 两组患者治疗前后肝组织炎性活动程度分级比较 治疗后,与本组治疗前比较,观察组患者肝组织炎性活动程度减轻($Z=2.949, P < 0.01$),对照组

有所减轻,但差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组患者肝组织炎性活动程度轻于对照组($Z=1.753, P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后肝组织炎性活动程度分级比较

Table 2 Comparison of liver tissue inflammatory activity levels before and after treatment between two groups 例

组别	例数	时间	炎性活动程度分级				
			G0	G1	G2	G3	G4
对照组	24	治疗前	0	13	11	0	0
		治疗后	3	15	4	2	0
观察组	27	治疗前	0	14	13	0	0
		治疗后	10	13	4	0	0

2.3 两组患者治疗后肝组织病理检查疗效比较

观察组患者炎性活动程度分级有效率为77.78%,高于对照组的45.83%($\chi^2=5.546, P < 0.05$);观察组纤维化程度分期有效率为59.26%,高于对照组的16.67%($\chi^2=9.669, P < 0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗后肝组织病理检查疗效比较

Table 3 Comparison of curative effect of liver tissue pathological examination between two groups after treatment 例(%)

组别	例数	炎性活动程度		纤维化	
		无效	有效	无效	有效
对照组	24	13(54.17)	11(45.83)	20(83.33)	4(16.67)
观察组	27	6(22.22)	21(77.78) ¹⁾	11(40.74)	16(59.26) ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$

2.4 两组患者不同时点LSM比较 经重复测量的方差分析,治疗后6个月、12个月,对照组LSM逐渐升高($F=4.324, P < 0.01$),而观察组LSM呈逐渐下降($F=3.792, P < 0.01$)。且与对照组比较,观察组在治疗后6个月、12个月的LSM均低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表4。

表4 两组患者不同时点LSM比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of LSM at different time points between two groups ($\bar{x} \pm s$) kPa

组别	例数	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
对照组	44	8.24 \pm 1.31	8.94 \pm 1.46 ¹⁾	9.63 \pm 1.52 ^{1,2)}
观察组	43	8.31 \pm 1.24	7.85 \pm 1.03 ^{1,3)}	7.51 \pm 0.90 ^{1,2,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与本组治疗后6个月比较²⁾ $P < 0.05$;与对照组同时间点比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$

2.5 两组患者治疗前后肝功能指标变化情况比较 研究结果显示,与本组治疗前比较,治疗后两组患者ALT、AST、TBIL、GGT、ALP水平下降($P <$

0.01), PLT变化差异无统计学意义;与对照组治疗后比较,观察组患者ALT、AST、ALP水平低于对照

组($P<0.01$), TBIL、GGT、PLT组间比较差异无统计学意义。见表5。

表5 两组患者治疗前后肝功能指标变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of changes in liver function indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GGT/U·L ⁻¹	ALP/U·L ⁻¹	PLT($\times 10^9$)/个/L
对照组	44	治疗前	96.43±8.64	92.35±9.94	21.09±2.53	57.04±7.48	107.41±11.52	147.24±45.92
		治疗后	51.45±6.20 ¹⁾	49.09±5.86 ¹⁾	16.05±1.84 ¹⁾	28.28±4.29 ¹⁾	68.51±8.29 ¹⁾	140.75±41.83
观察组	43	治疗前	95.19±9.41	90.36±10.16	21.74±2.49	58.62±7.67	104.84±12.83	150.39±42.70
		治疗后	44.93±5.73 ^{1,2)}	43.29±5.53 ^{1,2)}	15.33±1.74 ¹⁾	26.73±4.41 ¹⁾	59.62±7.75 ^{1,2)}	142.63±40.59

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$,与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ (表6同)

2.6 两组患者治疗前后HBV DNA、APRI和FIB-4变化比较 与本组治疗前比较,两组患者HBV DNA显著下降($P<0.01$);与对照组治疗后比较,两组患者HBV DNA水平组间差异无统计学意义。与

本组治疗前比较,对照组APRI和FIB-4升高($P<0.01$),观察组APRI和FIB-4下降($P<0.01$);与对照组治疗后比较,观察组APRI和FIB-4低于对照组($P<0.01$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后HBV DNA、APRI和FIB-4变化比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of HBV DNA, APRI and FIB-4 changes before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	HBV DNA/U·mL ⁻¹	APRI	FIB-4
对照组	44	治疗前	5.61±0.87	1.65±0.43	2.15±0.53
		治疗后	1.52±0.47 ¹⁾	2.14±0.52 ¹⁾	3.07±0.74 ¹⁾
观察组	43	治疗前	5.69±0.90	1.61±0.46	2.08±0.52
		治疗后	1.47±0.42 ¹⁾	0.87±0.32 ^{1,2)}	1.73±0.41 ^{1,2)}

2.7 两组患者不同时点中医证候积分比较 经重复测量的方差分析,治疗后6个月、12个月,对照组中医证候积分逐渐升高($F=7.059, P<0.01$),而观察组中医证候积分呈逐渐下降($F=16.812, P<0.01$)。且与对照组比较,观察组在治疗后6个月、12个月的中医证候积分均低于对照组($P<0.01$)。见表7。

括肝纤维化病因治疗和抗肝纤维化治疗两个方面,其中病因治疗是抗肝纤维化的首要对策,针对CHB的抗病毒治疗可减轻肝脏的持续损伤,从而促进纤维化肝组织的修复,但肝纤维化机制复杂,获得良好的抗病毒治疗后肝纤维化依然存在,甚至持续发展,单纯的抗病毒治疗不能完全解决病毒性肝炎肝纤维化的问题^[1,5,15]。

表7 两组患者不同时点中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups of patients at different time points ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
对照组	44	13.87±1.96	17.78±2.25 ¹⁾	19.63±2.52 ^{1,2)}
观察组	43	14.05±2.11	10.37±1.64 ^{1,3)}	5.93±0.87 ^{1,2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与本组治疗后6个月比较²⁾ $P<0.05$;与对照组同时点比较³⁾ $P<0.01$

肝活检组织病理学检查仍是肝纤维化诊断的“金标准”,一般认为纤维化程度分期S0为无纤维化,S1为轻度纤维化,S2为中度纤维化,S3为进展期肝纤维化,S4为肝硬化,其中S1和S2认为是可逆转阶段,S3是预警阶段,因此早期发现、早期干预,预防S2、S3进入S4,从而延缓甚至逆转肝纤维化的进展具有重要意义^[1]。但现代医学目前无公认的有效抗肝纤维化化学药物或生物制剂,而中药显示了有一定的抗肝纤维化作用,并被广泛用于临床治疗^[1,5]。

2.8 安全性评价 研究期间两组患者均无不良反应发生。

中医认为CHB多因湿热疫毒之邪内侵,正气不足,抗邪无力,因而湿热疫毒隐伏血分,湿阻气机则肝失疏泄,肝郁伤脾,湿热伤脾,形成肝郁脾虚。《黄帝内经·灵枢·百病始生》有云:“留而不去,则传舍

3 讨论

肝纤维化治疗的近期目标在于抑制肝纤维化进一步发展,远期目标在于逆转肝纤维化,延缓肝硬化失代偿期的发生,减少肝癌的发生,其治疗包

于络脉。”湿热疫毒袭肝,正不胜邪,或正气已损,邪毒未尽,则邪毒循经入络,病久“毒损肝络”,疾病渐进深入,湿毒入肝络,气机不畅,日久化瘀,络损成积,形成结节、积块、癥瘕之症,此即为CHB向肝纤维化进展的病机特点,湿、热、瘀、毒是主要致病因素^[16-20],因此临床多治以疏肝健脾,化瘀通络,清热化湿(毒)之法。

肝爽颗粒与其湿、热、瘀、毒的病机特点相符,临床广泛用于CHB肝纤维化的治疗。实验研究证实肝爽颗粒可改善四氯化碳(CCl₄)所致肝纤维化大鼠^[21],可抑制I、III型胶原的合成,减弱基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP1)对基质金属蛋白酶的抑制作用,起到抗纤维化作用^[22]。肝爽颗粒可增强细胞自噬作用,起到抗肝细胞凋亡,对肝脏损伤具有保护性作用^[23]。Meta分析显示肝爽颗粒联合核苷(酸)类药物可降低透明质酸、III型前胶原蛋白等纤维化指标,改善患者肝功能,降低LSM,提高HBV DNA阴转率,但仍需要更多高质量、大样本的随机双盲研究予以补充验证^[24]。中华中医药学会肝胆病分会也将肝爽颗粒推荐用于肝纤维化、肝硬化(肝郁脾虚夹湿热血瘀证)患者^[8]。但目前关于肝爽颗粒的研究主要针对进展期肝纤维化(S3期)或肝硬化(S4期)患者,疗效评价鲜见采用病理疗效,而如前的所述,针对纤维化S1和S2期进行早期的防治,更具有重要临床意义,因此本研究笔者采用随机、安慰剂、双盲试验设计评价了肝爽颗粒对CHB肝纤维化(S1和S2期)的防治效果。

本组资料显示,治疗后观察组患者肝组织纤维化程度分期和肝组织炎性活动程度均轻于对照组,炎性活动程度分级有效率和纤维化程度分期有效率均高于对照组,观察组在治疗后6个月、12个月的LSM均低于对照组,以上结果表明了肝爽颗粒能有效控制CHB患者炎症活动情况,减轻纤维化程度,且有5例(18.51%)患者治疗后为S0,说明肝爽颗粒不但能延缓而且具有逆转肝纤维化的作用,值得深入的研究。

研究还显示观察组患者ALT、AST、ALP水平低于对照组,观察组在治疗后6个月、12个月的中医证候积分均低于对照组,提示了肝爽颗粒具有保护肝功能、减轻中医证候的效果。

肝脏组织穿刺活检具有创伤性,不宜实时监测肝纤维化的发生和发展过程,也不适宜动态评估治疗的效果,肝纤维化无创评估技术成为临床研究热点^[25]。目前尚缺乏血清特异性肝纤维化诊断指标,

作为血清无创伤诊断模型APRI、FIB-4均可用于肝纤维化、肝硬化的评估,多数学者认为APRI可能更适合CHB中重度肝纤维化患者,但对于轻度患者,敏感性和准确性不高;FIB-4可用于CHB患者肝纤维化的诊断和分期^[1,26]。本组资料显示治疗后对照组APRI和FIB-4升高,观察组APRI和FIB-4下降,且治疗后观察组APRI和FIB-4低于对照组,结果提示了肝爽颗粒减轻了CHB肝纤维化程度,抑制了肝纤维化的进展。

综上所述,肝爽颗粒联合恩替卡韦用于CHB肝纤维化(S1和S2期)的防治,可减轻炎症活动情况和纤维化程度,能延缓而且具有逆转肝纤维化的作用,并具有保肝和改善中医证候的效果,值得临床使用与进一步的研究。本研究丰富了肝爽颗粒用于CHB肝纤维化早期防治的证据,为CHB肝纤维化早期防治提供了科学的证据,但肝纤维化是多种原因造成的,需要针对不同病因进行研究;并且样本来源于单中心,研究结论可能受到地域的限定。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163-2172.
- [2] 付洪彦,龚作炯. 肝纤维化的发生机制及其诊疗研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(2): 125-128.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 938-961.
- [5] 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(2019年版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [6] 刘成海,赵志敏,吕靖. 中医对肝纤维化逆转的认识与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 728-733.
- [7] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study [J]. Lancet. 2013, 381 (9865): 468-475.
- [8] 中华中医药学会肝胆病分会. 肝爽颗粒治疗肝纤维化临床应用专家共识[J]. 中西医结合肝病杂志,

- 2020,30(5):481-482.
- [9] 淡丽娟,王天媛,郝彦伟,等. 肝爽颗粒联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的Meta分析[J]. 中药药理与临床,2020,36(5):167-172.
- [10] 康玮玮,周莉,党双锁,等. 肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎的多中心临床研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(12):5689-5693.
- [11] 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(2015年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [12] 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.
- [13] 刘京,刘映霞,董常峰,等. ARFI、Forns指数、FIB-4和APRI无创诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的研究[J]. 中国肝脏病杂志:电子版,2014,6(1):18-21.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[J]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [15] 吴立兵,申力军,楚金东,等. 肝纤维化诊断及治疗研究进展[J]. 中国实用医药,2019,14(10):189-191.
- [16] 中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(12):2520-2525.
- [17] 赵志敏,景菲,吕靖,等. 病证结合异病同治的中医药抗器官纤维化临床研究思路[J]. 世界中医药,2020,15(19):2864-2867.
- [18] 张若宣,吕文良,曹正民,等. 姚乃礼以“肝络”理论辨治慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化[J]. 中医学报,2020,35(2):304-307.
- [19] 鲁玉辉,徐文洋,王心蕊,等. 从“初病湿热在经,久则瘀热入络”探讨肝纤维化的病因病机[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):349-353.
- [20] 王瑞洁,段行武,黄敏,等. 中医药通过干预细胞自噬治疗纤维化疾病的研究进展[J]. 世界中医药,2021,16(20):3105-3110.
- [21] 刘峰,党海霞,马久太. 肝爽颗粒对大鼠实验性肝纤维化的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2005,15(5):286-287.
- [22] 岳兰萍,马红,贾继东. 肝爽颗粒对HSC-T6细胞Col I、Col III、TIMP1基因及蛋白表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(2):85-87,91.
- [23] 孙海青,王小琪,时红波,等. 肝爽颗粒对CC14诱导的慢性肝损伤小鼠模型和肝损伤细胞模型的保护作用[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(7):1114-1119.
- [24] 淡丽娟,王天媛,郝彦伟,等. 肝爽颗粒联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的Meta分析[J]. 中药药理与临床,2020,36(5):167-172.
- [25] 郑朋超,王学梅,许东阳,等. 肝纤维化无创评估指标的预测价值及模型的建立[J]. 中国医科大学学报,2021,50(3):220-223,229.
- [26] 庄云英,张海燕,曾清芳. 慢性乙型肝炎肝纤维化的无创诊断研究进展[J]. 肝脏,2021,26(1):84-87.

[责任编辑 王鑫]