

柴胡疏肝散加减对肝郁脾虚型肝硬化代偿期 肝功能及肝纤维化的影响*

崔付超, 左璐

河南省传染病医院, 河南 郑州 450052

摘要:目的:观察柴胡疏肝散加减对肝郁脾虚型肝硬化代偿期患者肝功能及肝纤维化的影响。方法:将60例肝硬化代偿期患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各30例。对照组口服恩替卡韦片,观察组在对照组给药的基础上联合柴胡疏肝散加减治疗。比较两组患者的临床疗效及治疗前后肝功能指标[白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)]、肝纤维化指标[透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen type III, PcⅢ)、Ⅳ型胶原(type IV collagen, IV-C)]、肝脾彩超(肝门静脉主干内径、脾脏厚度、脾脏长度)变化情况。结果:观察组有效率为96.7%,对照组有效率为66.7%,两组患者有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后ALT、AST、TBil低于本组治疗前,ALB高于本组治疗前,且治疗后组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后HA、PcⅢ、IV-C、LN低于本组治疗前,且治疗后观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后肝门静脉内径、脾厚度、脾长度低于本组治疗前,且治疗后观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型肝硬化代偿期,可改善患者的临床症状及肝功能,延缓肝纤维化进程。

关键词:肝硬化;肝郁脾虚证;柴胡疏肝散加减;恩替卡韦片;中西医结合疗法

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2023.09.0270

中图分类号:R259.752 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2023)09-1380-05

The Influence of Modified Bupleurum Liver-Soothing Powder on Liver Function and Liver Fibrosis in the Compensatory Phase of Cirrhosis with Liver Depression and Spleen Deficiency Syndrome

CUI Fuchao, ZUO Lu

Henan Infectious Disease Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450052

Abstract: Objective: To observe the influence of Modified Bupleurum Liver-Soothing Powder on liver function and liver fibrosis in the compensatory phase of cirrhosis with liver depression and spleen deficiency syndrome. Methods: A total of 60 patients with cirrhosis in the compensatory phase were randomly divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group took Entecavir Tablets orally, while the observation group was treated with Modified Bupleurum Liver-Soothing Powder on the basis of the control group. The clinical efficacy, and changes in liver function indexes [including albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), alanine Transaminase (ALT), and Aspartic acid Transaminase (AST)], liver fibrosis indexes [including hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type III (PcIII), and type IV collagen (IV-C)], liver and spleen color ultrasound (including the diameter of main stem of Portal vein, thickness of the spleen, and length of the spleen) of the two groups before and after treatment were compared. Results: The effective rate of the observation group was 96.7%, while that of the control group

was 66.7%. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the ALT, AST, and Tbil levels of the two groups were lower than those of the same group before treatment, while the ALB level was higher than that before treatment, and all the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$); The HA, PCIII, IV-C, and LN of the two groups were lower than those of the same group before treatment, and the observation group's above indexes were lower than those of the control group, and all the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$); The inner diameter of Portal vein, the thickness and the length of the spleen in the two groups were lower than those of the same group before treatment, and the observation group's above indexes were lower than those of the control group, and all the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Modified Bupleurum Liver-Soothing Powder can improve the clinical symptoms and liver function of patients with liver depression and spleen deficiency syndrome in the compensatory phase of cirrhosis, and delay the process of liver fibrosis.

Keywords: liver cirrhosis; liver depression and spleen deficiency syndrome; Modified Bupleurum Liver-Soothing Powder; Entecavir Tablets; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy

肝硬化是以弥漫性纤维结缔组织增生、肝小叶结构及循环障碍的一类慢性进行性疾病,是消化系统常见的慢性病。处于代偿期的患者无明显特异性症状和体征,病情发展隐匿,不易察觉,一旦有明显症状,如肝腹水、肝性脑病等,则提示疾病进展恶化程度较高并已进入失代偿期,通常患者 5 年生存率低于 30%^[1-2]。因此,肝硬化代偿期的及时诊断、治疗成为遏制疾病进展的研究热点。现代医学对代偿期肝硬化的治疗主要是控制病毒的活跃状态,抑制病毒的持续复制,常用药物有恩替卡韦等,但长期服用该类药物可导致耐药性的发生,还有无法抑制肝脏纤维化进程的可能性^[3-5]。中医学对肝硬化代偿期的治疗,主要是采用辨论证治,基于多成分、多靶点的治疗理念,通过多种活性成分的协同增效作用,抑制病毒复制、改善肝功能,逆转甚至阻断肝纤维化进程^[6-7]。笔者采用柴胡疏肝散加减治疗肝硬化代偿期,观察其对患者肝功能及肝纤维化的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2022 年 3 月河南省传染病医院收治的 60 例肝硬化代偿期患者为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 30 例。观察组男 29 例,女 21 例;年龄(46.8 ± 10.4)岁;病程(3.1 ± 1.7)年。对照组男 30 例,女 20 例;年龄(47.3 ± 11.6)岁;病程(3.4 ± 1.8)年。两组患者一般资料经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《肝硬化诊治指南》^[8]《慢性乙型肝炎防治指南》^[9]中代偿期肝硬化的诊断标准,经 CT、腹部彩超等影像学检查确诊为肝硬化为代偿期。

1.2.2 中医诊断标准 符合《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[10]中肝气郁结型肝硬化的诊断标准,主症:胁胀痛、烦躁易怒、口苦口干、咽部有异物感,次症:暖气不畅、头痛、食后胃脘胀满、小便赤黄,舌淡苔白或薄黄,脉弦。符合主症至少一项,次症至少两项,并结合舌诊和脉诊。

1.3 病例纳入标准 符合上述诊断标准;入组前两周未接受类似治疗;对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.4 病例排除标准 合并有其他病毒感染;有严重肝肾功能障碍,不适宜采用本治疗方法者;有其他恶性肿瘤者;自身免疫性肝炎肝硬化、酒精性肝硬化等其他类型肝硬化者;肝硬化失代偿期。

1.5 治疗方法 两组患者入院后均根据其病情给予常规干预,并针对性地开展健康宣教,叮嘱其注意日常饮食,合理安排生活起居,保持乐观的心态,积极配合治疗,尽量避免过度劳累,对有焦虑抑郁倾向的患者进行心理疏导,最大程度地提高其治疗依从性。

对照组患者口服恩替卡韦片(北京百奥药业,批号:国药准字 H20193077),每次 1 片,每天 1 次,连续治疗 3 个月。观察组在对照组治疗的基础上给予柴胡疏肝散加减治疗,具体药物组成:柴胡 12 g,陈皮 12 g,川芎 6 g,枳壳 6 g,延胡索 9 g,白芍 6 g,白术 9 g,香附 9 g,炙甘草 3 g。根据患者体质及病情发展情况随症加减,每日 1 剂,加水煎煮 2 次,合并煎液,浓缩至 400 mL 左右,分每天 2 次服用,连续治疗 3 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 肝功能指标 采用全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(totalbilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartateaminotrans-

ferase, AST)。

1.6.2 肝纤维化指标 采用放射免疫法检测两组患者治疗前后透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen type Ⅲ, Pc Ⅲ)、Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen, Ⅳ-C)。

1.6.3 肝脾彩超检查 采用彩超多普勒超声检测仪检测两组治疗前后肝门静脉主干内径、脾脏厚度、脾脏长度。

1.7 疗效判定标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年版)^[11]中的疗效判定标准。显效:肝纤维化指标恢复正常,肝功能指标下降超过基线 50%;有效:肝纤维化指标明显好转,肝功能指标下降为基线的 25% ~ <50%;无效:肝纤维化指标及肝功能指标均无明显改变,甚至有加重迹象。

有效率=(显效+有效)/n×100%

1.8 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,所有统计学分析检验结果均采用双侧检验。对于服从正态分布且方差齐的数据采用 *t* 检验,采

用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用率(%)的形式表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝硬化代偿期患者临床疗效比较 观察组有效率为 96.7%,对照组有效率为 66.7%,两组患者有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组肝硬化代偿期患者临床疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效率
对照组	30	12(40.0)	8(26.7)	10(33.3)	(66.7)
观察组	30	19(63.3)	10(33.3)	1(3.3)	(96.7) ^a

注:与对照组比较,a $P < 0.05$ 。

2.2 两组肝硬化代偿期患者治疗前后肝功能比较 两组患者治疗后 ALT、AST、TBil 低于本组治疗前,ALB 高于本组治疗前,且治疗后组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组肝硬化代偿期患者治疗前后肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALB(ρ /g·L ⁻¹)	TBil(<i>c</i> /μmol·L ⁻¹)
对照组	30	治疗前	213.4±20.6	207.2±27.1	32.2±3.1	57.3±7.2
	30	治疗后	78.1±8.4 ^a	77.3±9.6 ^a	36.2±3.7 ^a	33.8±5.8 ^a
观察组	30	治疗前	206.1±21.5	204.1±23.3	32.7±3.7	58.8±6.7
	30	治疗后	58.1±6.2 ^{ab}	50.3±9.1 ^{ab}	42.1±3.4 ^{ab}	23.1±5.6 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,b $P < 0.05$ 。

2.3 两组肝硬化代偿期患者治疗前后肝纤维化指标比较 两组患者治疗后 HA、Pc Ⅲ、Ⅳ-C、LN 低

于本组治疗前,且治疗后观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组肝硬化代偿期患者治疗前后肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	HA(ρ /μg·L ⁻¹)	Pc Ⅲ(ρ /μg·L ⁻¹)	Ⅳ-C(ρ /mg·L ⁻¹)	LN(ρ /μg·L ⁻¹)
对照组	30	治疗前	264.4±33.2	247.2±38.1	106.2±26.6	198.3±47.2
	30	治疗后	158.1±26.4 ^a	167.3±23.6 ^a	88.2±20.7 ^a	143.8±28.8 ^a
观察组	30	治疗前	256.1±30.5	234.6±36.3	102.7±23.2	208.8±47.7
	30	治疗后	108.1±23.2 ^{ab}	107.3±20.1 ^{ab}	62.1±19.4 ^{ab}	103.1±22.6 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,b $P < 0.05$ 。

2.4 两组肝硬化代偿期患者治疗前后肝脾彩超检查结果比较 两组患者治疗后肝门静脉内径、脾厚度、脾长度低于本组治疗前,且治疗后观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组肝硬化代偿期患者治疗前后肝脾彩超检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$,mm)

组别	<i>n</i>	时间	门静脉内径	脾厚度	脾长度
对照组	30	治疗前	14.2±1.2	47.2±5.1	136.2±8.6
	30	治疗后	12.1±1.3 ^a	42.3±2.1 ^a	118.2±4.7 ^a
观察组	30	治疗前	14.1±1.5	44.6±4.5	136.7±8.2
	30	治疗后	10.3±1.2 ^{ab}	40.3±2.4 ^{ab}	112.1±4.5 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,b $P < 0.05$ 。

3 讨论

肝硬化代偿期在疾病发展初期以实证为主,中后期以虚证为主,晚期为血瘀证为主,血瘀证也是代偿期终点的主要证型,也是肝硬化由代偿期向失代偿期转变的关键病理阶段^[12]。肝硬化发病机制由多种证型逐渐演变而成,即气滞、湿热、水滞、血瘀、阳虚、阴虚等,气滞、水停、血瘀为标,其正气不足为本,随着病情的演变而寒热虚实夹杂,不同患者其病程阶段的相应病理变化有明显差异,致使肝硬化在不同发展阶段中医辨证证型较多。肝硬化的病位

在肝、脾,基本病机为肝气郁结、水湿内停、郁而化热,治疗以疏肝解郁、健脾化湿为主要原则^[13-14]。

柴胡疏肝散加减以柴胡疏肝散为基础,根据病情发展进行加减。柴胡疏肝散为疏肝理气经典方剂,源自《景岳全书》,方中柴胡宣畅气机、疏肝解郁、保肝利胆,专入肝经,为君药;香附、川芎、延胡索行气活血、止痛散结,以助柴胡解郁之效,并增强其活血止痛之效,共为臣药;陈皮理气健脾、燥湿化痰,以防水湿停饮;枳壳理气宽中、开胃健脾、行滞消胀,以调理气机升降之枢纽而宽胸,白芍、白术保肝利胆、柔肝止痛,为佐药,以增强君药的疏肝、行气之效;甘草调和诸药,缓和药性。诸药合用,共奏疏肝解郁之功效,以顾护脾胃。

在肝硬化的进展过程中,肝纤维化为此阶段的重要关节,是病毒感染、慢性炎症侵蚀等各种病理过程进展阶段,对肝纤维化的早期诊断和治疗是积极遏制肝硬化发展的关键节点^[15]。肝硬化代偿期又称为“隐匿期”,在此阶段的患者在体检或常规检查是肝功能可现实正常或轻度异常,常常不被患者所重视^[16-17]。当患者出现明显的腹腔积液、黄疸、消化道出血等情况时,提示患者已进入肝硬化代偿活动期,肝细胞的正常活动会出现紊乱,并继发引起多种并发症^[18-19]。肝脏纤维化是肝硬化的发展节点,在肝硬化初期,肝脏细胞外间质中的多糖蛋白 HA 合成增加,致使血清水平表达量升高,该指标可反映出肝脏纤维化演变程度;肝纤维化进程启动后,肝窦及汇管区毛细血管化、纤维化程度升高,细胞外骨架结构及细胞黏附作用增加;LN 作为细胞外骨架结构的主要成分,该指标的异常变化可反映出肝纤维化进展程度;IV-C 是基底膜的主要成分,肝纤维化进程启动后,IV-C 在肝脏汇管及 Disse 腔小血管周围沉积,导致肝基底膜胶原变化,其表达水平也是反映肝脏纤维化进程的可靠指标^[20-21]。有研究显示^[22-24],肝郁脾虚证肝硬化患者其血清 HA、LN、IV-C 表达水平明显高于脾肾阳虚型、脾虚湿盛型、湿热内蕴型、肝肾阴虚型、血瘀型等 5 个证型,提示,肝郁脾虚型肝硬化的纤维化程度处于活跃期,如不及时加以干预,将直接导致肝硬化代偿期向失代偿期进展,进一步加重疾病进程,严重威胁患者生命安全^[25]。

本研究结果显示,柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾

虚型肝硬化代偿期有较好的治疗效果,观察组可明显降低异常的血清 ALT、AST、TBil、HA、PcⅢ、IV-C、LN 表达水平,提示中西药联合的治疗方案在改善患者肝功能、延缓肝纤维化进程方面有积极意义。彩超检查发现,治疗后患者肝门静脉、脾脏厚度和长度均有降低趋势,该治疗趋势与上述血清学指标相一致。

综上所述,柴胡疏肝散加减联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚证肝硬化代偿期,可改善患者临床症状及肝功能,延缓肝纤维化进程。但本研究仍有许多不足之处,比如样本量较小,不能更全面的分析,未能开展双盲双模拟试验,观察周期较短等问题,在后期的研究中,将针对上述问题开展深入研究,为后期临床广泛应用提供参考依据。

参考文献:

[1] 葛冰景,肖铁刚,周慧,等. 逍遥散联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型乙肝后肝硬化代偿期 30 例临床研究[J]. 江苏中医药,2020,52(11):28-31.

[2] 徐小元,丁惠国,李文刚,等. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南(2017,北京)[J]. 中华胃肠内镜电子杂志,2018,5(1):1-17.

[3] 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.

[4] 赵卫华,王燕红,丛敏,等. 铁和铁调素在四氯化碳肝纤维化小鼠模型中的表达[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(4):313-316.

[5] 李军祥,毛堂友,姜慧. 脾胃病从“肝”论治十六法[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(10):812-816.

[6] 葛冰景,周慧,肖铁刚,等. 逍遥散联合恩替卡韦对肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者纤维化及铁代谢的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(2):296-302.

[7] 郑霞,卢根娣,马丽娜,等. 基于中医体质类型的中医营养护理方案在肝硬化腹水患者中的应用[J]. 中华现代护理杂志,2018,24(22):2694-2698.

[8] 徐小元,丁惠国,李文刚,等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.

[9] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.

[10] 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]. 临床肝胆病杂志,2019,35(7):1444-1449.

[11] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝脏杂志,2019,35(12):2648-2669.

[12] 吕卫华,提桂香,吕霞,等. 五音疗法治疗肝阳上亢型偏头痛急性发作期前的临床研究[J]. 中国医药导报,2017,14(25):106-109.

[13] 陈素珍,林秀如,黄娟珍,等. 词频分析法在乙型肝炎肝硬化腹水患者护理需求中的应用[J]. 中国医药指南,2018,16(10):3-6.

[14] 李爱军,林路平,陈燕玲,等. 中医五音疗法对干扰素治疗慢性乙肝患者护理效果的影响[J]. 国际护理学杂志,2018,37(9):1170-1174.

[15] 李小红. 评价中医通络消癥汤治疗乙肝肝硬化代偿期肝郁脾虚夹瘀证的临床疗效[J]. 药品评价,2020,17(1):28-29,33.

[16] MEHTA K J,FARNAUD S J,SHARP P A. Iron and liver fibrosis;Mechanistic and clinical aspects[J]. World J Gastroenterol,2019,25(5):521-538.

[17] 徐由立,王宝家,周文亮,等. 加减三甲散对肝纤维化模型大鼠微血管生成和血管活性调节因子表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(5):1059-1062,1118.

[18] 段桂姣,王振常,蒋锐沅,等. 柔肝化纤颗粒对代偿期乙肝肝硬化肝肾阴虚型患者外周血 NLRP3 炎症小体及其产物表达的影响[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(1):25-30.

[19] 徐鹏,张丽航,王一飞,等. 水飞蓟胶囊联合甘草酸二铵肠溶胶囊及恩替卡韦对代偿期乙肝肝硬化患者肝功能及血清 T 细胞亚群水平的影响[J]. 当代医学,2021,27(7):3-8.

[20] 王秋霞. 温和循环艾灸法联合中药神阙穴位贴敷对肝硬化代偿期的影响[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(2):259-261.

[21] 范美庆,章静,王超. 五音疗法配合子午流注择时中药热奄包在改善肝胃不和型餐后不适综合征中的临床应用[J]. 中国现代医生,2020,58(23):173-176.

[22] 董春玲,俞美定,陶茹,等. 艾灸联合神阙穴贴敷改善肝硬化腹水[J]. 长春中医药大学学报,2018,34(3):525-527.

[23] 党中勤,党志博,王宇亮,等. 黄芪泽苓颗粒口服联合逐水膏脐贴辅助治疗中重度乙型肝炎肝硬化腹水 48 例临床观察[J]. 中医杂志,2018,59(16):1396-1400.

[24] 黄方良. 艾灸神阙穴配合痛泻要方治疗肝郁脾虚型肠易激综合征临床观察[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(8):1204-1208

[25] 吴娇,王聪. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2018,35(9):755-759.

收稿日期:2023-04-18

作者简介:崔付超(1982-),女,河南南阳人,医学硕士,主治中医师。

(编辑:倪婷婷)