



中医药治疗肝纤维化研究概况*

李 瑛¹, 胡振斌^{2△}, 张 旭¹, 徐 昆¹, 陈彩凤¹

1 广西中医药大学, 广西 南宁 530000; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530000

[摘要] 对近五年中医药治疗肝纤维化(liver fibrosis, HF)的疗效及动物实验研究进行综述, 指出 HF 是一种受多种因素影响的肝损伤愈合反应, 是各种慢性肝病共同病理基础, 目前现代医药尚无特效方法与药物, 仍需寻找更为有效的终止 HF 进展甚至逆转至正常、减轻患者痛苦和提高患者生活质量的治疗方法; 近年来大量临床数据证实扶正化瘀片、安络化纤丸、鳖甲煎丸、复方鳖甲软肝片等抗 HF 疗效显著。

[关键词] 肝纤维化; 中医药; 综述

[中图分类号] R242 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)07-0138-04

Research Overview of TCM Treatment of Liver Fibrosis

LI Ying¹, HU Zhenbin^{2△}, ZHANG Xu¹, XU Kun¹, CHEN Caifeng¹

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

Abstract By conducting an overviewing of clinical effects of TCM therapy of hepatic fibrosis (HF) and animal experimental research, HF is a kind of liver injury healing response influenced by many factors, as a common pathological basis of all kinds of chronic liver diseases, there was no specific method and drugs in modern medicine, we still need to find more effective therapies in order to stop the progression of HF or even reverse to normal, reduce the patients' pain and improve the patients' quality of life; in the recent years, large amounts of clinical data has proved that Fuzheng Huayu tablets, Anluo Huaqian pills, Biejiajian pills and compound Biejia Ruangan tables present noticeable clinical effects in the treatment of HF.

Keywords liver fibrosis; TCM; review

肝纤维化(Liver fibrosis, HF)是一种病理学概念, 是一种受多种因素影响的肝损伤愈合反应^[1], 是肝内纤维生成与降解失衡, 致使过多胶原在肝内沉积, HF 的病理表现为门静脉高压与肝功能减退, 可导致食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、感染等并发症, 其结局是肝硬化, 甚至是肝癌, 严重威胁患者生命健康。其发生在肝脏的损伤和修复过程中, 见于多数慢性肝病患者。因此, 治疗慢性肝病的意义在于防治 HF。中医药治疗 HF 具有确切疗效, 并且具有多靶点、整体性和低毒性优势^[2]。

1 中医药治疗 HF 研究概况

根据 HF 特性及临床表现, 中医将其归纳为“积聚、血瘀、胁痛、黄疸”等范畴。先秦时期, 在胁痛、腹痛、腹胀、肝痛等病症中蕴含了对 HF 的早期认识, 包括运用阴阳、五行、六气、经脉学说指导药物、食物、艾灸等疗法, 至今对临床诊治 HF 具有重要意义。《灵枢·百病始生》篇载:“积之始生, 得寒乃生, 厥乃成积也。”《素问·至真要大论篇》提出:

“结者散之, 留者攻之”等原则。隋《诸病源候论·积聚病诸候》载:“诸脏受邪, 初未能成积聚, 留滞不去, 乃成积聚。”东汉张仲景《金匮要略》中提出:“积者, 脏病也, 终不移; 聚者, 腑病也, 发作有时, 辗转痛移, 为可治。”不仅区别了积聚的程度, 且提出“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”的健脾扶正治则, 所创立的桃仁承气汤、大黄廑虫丸、下瘀血汤、桂枝茯苓丸等多首活血化瘀方剂沿用至今。明代李中梓《医宗必读》将攻补两法与积聚初、中、末 3 个阶段有机结合, 至今仍有临床指导意义。《证治要诀》中论述过度饮酒也是其重要因素:“又多饮人结成酒癖, 肚腹积块, 胀急疼痛, 或全身肿满, 肌黄少食……肝积在左肋下, 状如覆杯……名曰肥气。”清代王清任《医林改错》中着重讲述了瘀血在积聚中的重要作用, 发扬了膈下逐瘀汤等活血化瘀方剂。清代沈金鳌《杂病源流犀烛》载:“诸积之痰食死血, 又未尝不先因气病也, 故治积者, 必兼行气涤痰, 去瘀消食, 而后可耳。”提出除“去瘀”之

外,还要重视“行气”与“涤痰”。

目前多数医家认为本病的病因在于情志不遂、饮食不节、外邪侵袭、久病体虚等方面。肝是其病变的主要脏器,同时与脾、胃、肾相关^[3],以疏肝健脾、活血化瘀、软坚散结为基本治则。

2 HF的中医辨证论治

HF的原发病因迥异,临床表现不同,但基本病机可归纳为“虚损生积”,表现为正虚邪盛,邪毒久稽,肝络受损,气滞血瘀,还可有寒热转化、脾运失调、肝气郁结、寒凝积滞、湿热内蕴等不同病机表现。根据中国中西医结合学会肝病专业委员会公布的《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》,本病可分为基本证型与主要证型^[4]。

2.1 基本证型—气阴虚损、瘀血阻络 典型证候:肝区不适或胀痛、疲倦乏力、大便异常、舌下静脉曲张、舌暗红、脉弦细等,严重者可见面色晦暗、肝掌、脾大、蜘蛛痣、舌有瘀斑等。

2.2 主要证型

2.2.1 肝胆湿热证 典型证候:口干苦或口臭、胃脘胀闷、纳呆、胁胀痛、倦怠乏力、皮肤巩膜黄染、大便秘臭黏滞或干结。舌质红,苔黄腻,脉弦数或弦滑数。

2.2.2 肝郁脾虚证 典型证候:胁肋胀痛,胸闷善太息,性情急躁或精神抑郁,脘腹痞闷,纳食减少,面色萎黄,神疲乏力,大便不实或溏泻。舌质淡有齿痕,苔白,脉沉弦。

2.2.3 肝肾阴虚证 典型证候:胁肋隐痛,遇劳重甚,腰膝酸软,咽干口燥,心中烦热,失眠多梦,头晕目眩,两目干涩。舌质红,苔薄白少津,脉弦细数。

2.3 基本证型辨证论治 气阴虚损、瘀血阻络。治法:益气养阴、活血化瘀,益气药可用白术、黄芪、炙甘草等;养阴药可用生地黄、白芍、沙参、麦冬等;活血化瘀药可用丹参、桃仁、川芎、赤芍、当归等。

2.4 主要证型辨证论治

2.4.1 肝胆湿热证 治法:清热祛湿。代表方药:茵陈蒿汤加减。茵陈、栀子、制大黄、车前子、黄芩、泽泻等。张贵贤等^[5]探究茵陈蒿汤对HF大鼠Caspase-12通路及TIMP-1、Smad2的影响,提出茵陈蒿汤可缓解大鼠肝组织纤维化,该研究为临床抗HF提供了新思路。

2.4.2 肝郁脾虚证 治法:疏肝健脾。方药:逍遥散加减。当归、柴胡、芍药、薄荷、白术、甘草、茯苓等。刘静^[6]认为在抗病毒的基础上应用逍遥散

加减抗HF疗效突出。

2.4.3 肝肾阴虚证 治法:滋养肝肾。方药:一贯煎合六味地黄丸加减。生地黄、当归、麦门冬、山药、沙参、牡丹皮、泽泻、枸杞子、山茱萸、茯苓等。袁志军等^[7]发现在抗病毒基础上应用一贯煎治疗慢性乙型肝炎,患者不良反应发生少,且可改善患者症状,缓解HF进度,减轻炎症反应,保护肝脏功能。

3 中西医结合治疗HF

目前HF的西医发病原因不明确,在我国以乙型肝炎病毒(hepatitis b virus,HBV)为主,是多种致病因素共同作用的结果^[8-10]。目前公认HF发病的主要环节是激活的肝星状细胞可转化为肌成纤维细胞,进一步增殖会引起细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的合成、分泌增多,从而导致HF^[4]。中医认为HF是肝脏形质受损,阴精亏损,无以化气为用,以致气血不行,凝血蕴里不散而成积。当前有关能够降低ECM产生与促成ECM降解的西药结合中药抗HF的报道较少。而临床常见中药复方与抗病毒药、抗炎护肝药等联合应用治疗HF。

3.1 扶正化瘀片(胶囊) 该药可改善纤维增生进度,控制病情进一步发展。李钰等^[11]认为应用恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗HF,能促使改善患者肝功能及肝纤维化指标,减缓肝硬化进程。董方亮等^[12]将94例慢性乙型肝炎肝硬化患者随机分为研究组(扶正化瘀片联合恩替卡韦分散片、甘草酸二铵肠溶胶囊)和对照组(恩替卡韦分散片和甘草酸二铵肠溶胶囊)各47例,结果发现研究组疗效更好,能更有效改善患者HF,减轻炎症反应。李晓永等^[13]认为扶正化瘀协同异甘草酸镁能够改善失代偿期肝硬化患者肝功能,延缓HF进程。张海丛等^[14]观察扶正化瘀片治疗慢性乙型肝炎HF患者75例,结果表明扶正化瘀片可通过调节miR-122/IL-10来控制HF进展,对HF具有调节作用。WANG等^[15]研究表明,扶正化瘀片通过调节IKK- β /NF- κ B和TGF- β_1 /Smad信号通路以及氧化应激相关基因因子表达而发挥抗HF作用。研究表明通过调节肾素血管紧张素转换酶-血管紧张素II、血管紧张素II 1型受体轴能一定程度控制HF进展^[16]。

3.2 安络化纤丸 大量临床研究数据表明安络化纤丸联合西药可有效减轻炎症反应和HF。申佳佳^[17]采用随机原则、随机数字表法将172例患者随机分到观察组(86例,予拉米夫定与安络化纤丸)

和对照组(86例,拉米夫定),比较治疗前后两组研究对象谷丙转氨酶、IV型胶原、III型前胶原等HF指标变化情况,结果发现拉米夫定联合安络化纤丸可有效改善患者肝功能,抑制HF。李纯伟^[18]通过临床观察认为阿德福韦酯与安络化纤丸联合可改善乙肝早中期肝硬化患者肝功能,降低门静脉压力和HF指标。蔡少桐^[19]研究表明安络化纤丸能够降低慢性乙型肝炎早期HF患者肝脏组织纤维化,减缓乙肝相关肝硬化进展,改善患者临床症状,提高患者生活质量。夏云芳等^[20]认为经安络化纤丸治疗后患者肝纤维化4项指标数值下降,认为该药具有一定抗HF作用。

3.3 鳖甲煎丸 研究表明鳖甲煎丸具有抑制肝星状细胞活化增殖,抑制胶原合成,减轻肝损伤,改善肝功能等作用。张义红等^[21]应用鳖甲煎丸联合恩替卡韦能够改善肝功能及改善肝纤维化指标,有较好的安全性与耐受性。马燕妮等^[22]研究认为替诺福韦酯与鳖甲煎丸联合对改善乙型肝炎肝硬化患者纤维化指标,减轻炎症反应有帮助。查红群等^[23]认为鳖甲煎丸联合异甘草酸镁能改善肝硬化患者肝功能,缓解HF进程,安全性良好。孟晨鑫等^[24]认为鳖甲煎丸联合重组人干扰素 α -2b可抑制乙肝病毒,抵抗HF。

3.4 复方鳖甲软肝片 该药是国内第一个用于预防、治疗慢性乙型肝炎HF以及早期肝硬化的复方中药制剂,临床应用广泛。李莎莎等^[25]临床观察认为恩替卡韦与复方鳖甲软肝片联合可改善患者肝脏炎症,缓解纤维化进程。陈端进^[26]认为恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片能降低HF指标,提高治疗效果,对改善肝功能具有重要作用。苏日嘎^[27]提出替比夫定与复方鳖甲软肝片联合能改善HF患者肝功能,降低肝脏硬度值。龙志玲等^[28]研究认为该药联合前列地尔能有效改善慢性乙型肝炎肝硬化肝功能和肝纤维化。庞月梅^[29]认为复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊能有效减轻患者肝脏炎症,控制病情进展,还可一定程度降低肝脏硬度值,缓解疲劳,减轻皮肤瘙痒等症状。郭婧芸^[30]认为复方鳖甲软肝片与恩替卡韦联合治疗乙型肝炎肝硬化疗效确切,可有效抑制HF。

3.5 强肝胶囊(丸) 田春阁等^[31]应用强肝胶囊与抗病毒联合治疗慢性乙型肝炎,发现该组合能抑制HBV复制,降低患者血清TGF- β_1 及ECM水平,减缓HF进程。李长安等^[32]研究发现干扰素 α -2b和强肝胶囊能在一定程度上逆转HF,并且能有效

改善肝脏功能,改善临床症状。

3.6 肝爽颗粒 赵芮^[33]提出肝爽颗粒联合还原型谷胱甘肽能改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者临床症状,恢复肝脏功能及抗纤维化。尹国云等^[34]用替比夫定联合肝爽颗粒治疗HF后患者门静脉内径缩小24.5%、脾静脉内径缩小27.9%,脾脏厚度下降41.2%,肝硬度值下降45.0%,从而提出联合治疗有较好的抗HF效果。张国范^[35]认为肝爽颗粒联合拉米夫定抗HF疗效显著。董晋瑛^[36]、田翠峰等^[37]认为爽肝颗粒联合恩替卡韦治疗HF疗效佳。

3.7 其他中药及中成药 雷金艳等^[38]认为具有滋补肝肾、健脾益气、化瘀软坚作用的中成药软肝化纤丸联合抗病毒药物能够改善肝硬化患者肝功能及免疫功能,减轻HF。李昕^[39]认为由黄芪、桃仁、红花、川芎、白术、枳壳、赤芍、柴胡、当归、牛膝组成的补气活血汤联合熊去氧胆酸可有效改善原发性胆汁性肝硬化患者肝功能及HF指标。王万娥等^[40]认为自拟化浊抗纤保肝汤联合西医基础治疗能有效抑制HF。李建军等^[41]认为黄芪化纤汤联合恩替卡韦能逆转HF。鲁有水^[42]认为柴芍六君汤联合阿德福韦酯可降低肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者HF指标,降低中医证候积分。

近年来,中医药治疗HF有了新突破。国内外一些中药复方已被证实具有明确抗HF作用,并用于临床治疗。主要有扶正化瘀片、安络化纤丸、鳖甲煎丸、复方鳖甲软肝片等。中药成分复杂,需要中医中药与现代医学科学融合,为阻断、逆转HF提供更多候选药物。

参考文献

- [1] 王乐,丁腾,龚伟玲,等. 调控TGF- β_1 /Smads信号通路抗肝纤维化的中药有效成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 666-674.
- [2] 邵小梅,王凤敏,卢秉久. 抑木扶土法联合恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎肝硬化疗效及对肝功能和肝纤维化指标的影响[J]. 光明中医, 2019, 34(17): 2589-2592.
- [3] 吴勉华,王新月. 中医内科学[M]. 3版. 北京:中国中医药出版社, 2012: 244-261.
- [4] 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]. 现代医药卫生, 2019, 35(15): 2424-2432.
- [5] 张贵贤,李木松,魏媛媛,等. 茵陈蒿汤对肝纤维化大鼠Caspase-12通路以及TIMP-1、Smad2的影响[J]. 实验动物科学, 2020, 37(2): 47-52.
- [6] 刘静. 阿德福韦酯联合加味逍遥散治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(14): 77-78.
- [7] 袁志军,刘乡,朱海容,等. 一贯煎加味联合恩替卡韦胶囊

- 治疗慢性乙型肝炎后肝硬化的临床疗效及对肝功能及肝纤维化的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(5): 124-127.
- [8] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 405-406.
- [9] SEKI E, BRENNER D A. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(7): 512-518.
- [10] RODERFELD M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis[J]. Matrix Biol, 2018, 68(69): 452-462.
- [11] 李钰, 原磊磊. 恩替卡韦联合扶正化瘀治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(21): 174-175.
- [12] 董方亮, 章以法. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦、甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36): 4067-4070.
- [13] 李晓永, 张国顺. 扶正化瘀胶囊联合异甘草酸镁治疗失代偿肝硬化患者的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(11): 138-141.
- [14] 张海丛, 邵明亮, 张巍, 等. 扶正化瘀片基于miR-122/IL-10因子治疗肝纤维化[J]. 中医学报, 2019, 34(6): 1317-1321.
- [15] WANG R Q, MI H M, LI H, et al. Modulation of IKK β /NF- κ B and TGF- β_1 /Smad via Fuzheng Huayu recipe involves in prevention of nutritional steatohepatitis and fibrosis in mice[J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18(4): 404-411.
- [16] 霍苗苗, 程变巧, 林伟国, 等. 扶正化瘀方对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝纤维化及ACE-Ang II-AT1R轴的影响[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(2): 114-119.
- [17] 申佳佳. 拉米夫定联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(33): 78.
- [18] 李纯伟. 阿德福韦酯联合安络化纤丸治疗乙肝早中期肝硬化的疗效[J]. 临床医学工程, 2015, 22(8): 1050-1051.
- [19] 蔡少桐. 安络化纤丸阻断慢性乙型肝炎早期肝纤维化的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [20] 夏云芳, 陈敬国, 夏荣华. 安络化纤丸对乙肝后肝硬化肝纤维化的影响[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(6): 10.
- [21] 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.
- [22] 马燕妮, 陈勇军, 庄银安. 替诺福韦酯联合鳖甲煎丸对乙型肝炎肝硬化的疗效[J]. 中国肝脏病杂志, 2020, 12(1): 19-23.
- [23] 查红群, 查南辉, 刘斌. 鳖甲煎丸联合异甘草酸镁对HBV感染失代偿肝硬化患者的临床疗效分析[J]. 中国医学创新, 2019, 16(31): 117-120.
- [24] 孟晨鑫, 丁宁, 张学峰, 等. 鳖甲煎丸与重组人干扰素 α -2b联合用药对慢性乙肝肝纤维化患者的疗效及对病毒学指标、T细胞亚群指标的影响[J]. 中药材, 2020, 43(10): 2573-2576.
- [25] 李莎莎, 陈艳, 曲建慧, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果评价[J]. 传染病信息, 2019, 32(2): 119-121.
- [26] 陈端进. 恩替卡韦与复方鳖甲软肝片联用治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(28): 111-113.
- [27] 苏日嘎. 替比夫定联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎病毒性肝纤维化的临床观察[J]. 智慧健康, 2019, 5(11): 27-29.
- [28] 龙志玲, 邵泽勇, 伍锡刚, 等. 前列地尔联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 134-138.
- [29] 庞月梅. 复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(5): 592-593.
- [30] 郭婧芸. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者的效果观察[J]. 临床医学工程, 2020, 27(11): 1467-1468.
- [31] 田春阁, 常小娴. 强肝胶囊联合抗病毒治疗CHB的疗效及对肝纤维化程度、HBV-DNA载量和血清ECM、TGF- β_1 水平的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(2): 219-220.
- [32] 李长安, 杜敬佩, 王蕾, 等. 强肝胶囊联合干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(9): 757-760.
- [33] 赵芮. 肝爽颗粒联合还原型谷胱甘肽治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [34] 尹国云, 郭小平. 探讨替比夫定联合肝爽颗粒治疗乙肝后肝硬化的疗效[J]. 中外医疗, 2016, 35(28): 144-146.
- [35] 张国范. 肝爽颗粒联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎纤维化的临床观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(19): 132-133.
- [36] 董晋瑛. 恩替卡韦联合肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化62例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 78-80.
- [37] 田翠峰, 吕乃达. 肝爽颗粒联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(7): 72-73.
- [38] 雷金艳, 伍喜良, 朱波, 等. 软肝化纤丸联合抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能、肝纤维化及免疫功能的影响[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(23): 3929-3931.
- [39] 李昕. 补气活血汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化对肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(11): 1435-1436.
- [40] 王万娥, 朱长权, 李晶, 等. 化浊抗纤保肝汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(10): 1189-1192.
- [41] 李建军, 陈金红. 黄芪化纤汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎相关肝纤维化临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(10): 1330-1331.
- [42] 鲁有水. 柴芍六君汤联合阿德福韦酯对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 西藏医药, 2020, 41(5): 146-148.

收稿日期: 2022-12-15

*基金项目: 国家科技重大专项课题子课题(2018ZX107255050002)。

作者简介: 李瑛(1994—), 女, 硕士学位。研究方向: 肝病的中医药防治。

△通讯作者: 胡振斌(1969—), 男, 硕士学位, 硕士研究生导师, 教授。研究方向: 肝病的中医药防治。