

扶正化瘀胶囊/片治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究进展

赵长青 徐列明

(上海中医药大学附属曙光医院,上海中医药大学肝病研究所,肝肾疾病病证教育部重点实验室,
国家中医药管理局慢性肝病虚损重点研究室,上海市中医临床重点实验室,上海,201203)

摘要 本文综述 2010—2013 年发表的扶正化瘀胶囊/片临床研究论文。扶正化瘀胶囊/片临床治疗肝纤维化和肝硬化疗效明确,用以治疗肝硬化并发症,也取得较好疗效。数十项临床研究证实,扶正化瘀胶囊/片与抗乙肝病毒的核苷类(核苷类似物)药物、普通干扰素或聚乙二醇干扰素、熊去氧胆酸以及其他药物联用,治疗慢性乙型肝炎和其他慢性肝病所致肝纤维化和肝硬化,提高了疗效。此外,也开展了利用人体样本揭示扶正化瘀胶囊的临床作用机制的研究。扶正化瘀胶囊/片的未来研究,可能会有如下趋势:1)扩大适应证;2)进一步联合应用其他药物以提高临床疗效;3)优化组方;4)开展新剂型的研究;5)进一步揭示扶正化瘀复方的作用机制。

关键词 扶正化瘀胶囊/片;肝纤维化;肝硬化

Progress of Clinical Studies on Fuzheng Huayu Capsule/Tablet in Treating Liver Fibrosis and Liver Cirrhosis

Zhao Changqing, Xu Lieming

(Institute of Liver Disease, Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of T. C. M., Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine), Ministry of Education of The Key Unit of Liver Disease of SATCM, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract This article summarizes the clinical studies published during 2010 to 2013 on Fuzheng Huayu capsule/tablet. Fuzheng Huayu capsule/tablet shows definite curative effects in treating liver fibrosis, liver cirrhosis and its complications. Several clinical studies have confirmed that Fuzheng Huayu capsule/tablet can treat liver fibrosis and cirrhosis caused by hepatitis B virus and other chronic liver diseases, can improve the curative effects by combining with nucleoside/nucleotide analogues, interferon/pegylated interferon, ursodesoxycholic acid or other drugs. In addition, studies of using human samples to reveal the mechanisms of Fuzheng Huayu capsule/tablet were carried out too. The future studies of Fuzheng Huayu capsule/tablet may have the following trends: 1) to expand indication; 2) to improve the curative effects by combining with more other drugs; 3) to optimize the formula; 4) to develop new dosage forms; 5) to further reveal the mechanisms of Fuzheng Huayu capsule/tablet.

Key Words Fuzhen Huayu capsule/tablet; Liver fibrosis; Liver cirrhosis

中图分类号:R256.4;R289 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.05.006

扶正化瘀胶囊/片由丹参、虫草菌粉、桃仁、绞股蓝、松花粉和五味子组成,自 2002 年经国家食品药品监督管理局批准上市以来,已在中国大陆和香港特区广泛应用于临床治疗肝纤维化和肝硬化。10 多年来,相关的基础研究持续深入开展,临床研究则因各地研究者不断增多而大量增加。李丽等^[1]曾在 2008 年对扶正化瘀胶囊治疗共 590 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者的 7 个 RCT 试验作了有效性和安全性的系统评价,得到的结论是:“扶正化瘀胶囊对血清纤维化指标透明质酸、及肝脏病理纤维化分期 S 有明显的改善作用。特别是当疗程由 3 个月延长至 6 个月时,该药对透明质酸及肝脏病理纤维化指标 S 的改善更为显著”。

本文主要根据经中国知网检索得到的 2010—2013 年共发表的扶正化瘀胶囊/片 80 篇临床研究论文,从单一用药和联合用药角度,对该药治疗多种病因所致肝纤维化和肝硬化的临床疗效以及临床作用机制研究作一综述。

1 扶正化瘀胶囊/片临床治疗肝纤维化和肝硬化疗效明确

扶正化瘀胶囊的临床研究,始于通过抗肝纤维化治疗乙肝肝硬化^[1-2]。2010 年以来,该方向的研究仍然是个热点。研究设计多是在基础治疗的基础上,治疗组应用扶正化瘀胶囊/片,或与阳性药物或安慰剂作对照,治疗慢性(乙型)肝炎肝纤维化或肝硬化^[3-13]。

例如邓鑫等^[14]实施1项多中心、随机、对照临床试验。180例肝炎后肝硬化患者被随机分为用扶正化癥片的治疗组和安慰剂组。疗程为6个月。结果治疗组总有效率明显高于安慰剂组(86.7% vs. 62.2%, $P < 0.01$),结论是扶正化癥片治疗肝硬化有效和安全,可改善肝功能、肝纤维化、门脉高压状态、生活质量和2年生存率,不良反应极少。同时,扶正化癥片还能明显改变肝硬化患者常有的精神障碍和社会活动的不足^[15]。但是这些临床试验均未开展肝穿刺检查和病理学观察,评判肝纤维化程度依靠“肝纤维化4项(透明质酸、Ⅲ型前胶原或Ⅲ型前胶原氨基端肽、Ⅳ型胶原以及层粘连蛋白)”的血清学检查。然而这4项指标不是诊断肝纤维化程度的特异性指标,不能用于检测已沉积的肝纤维化程度,而只能显示细胞外基质代谢的异常^[16]。肝纤维化的疗效评判,目前仍依赖于肝活组织检查和病理观察的“金指标”。笔者近年参加的国家重点基础研究发展973计划课题肝硬化“虚损生积”的中医病因学研究的临床试验(扶正化癥片治疗乙肝肝硬化)和刚刚在美国结束的扶正化癥片治疗慢性丙型肝炎的Ⅱ期临床试验均是以治疗前后肝穿刺病理观察作为疗效评判指标(研究结果均有待于正式发表)。

然而在临床评判肝纤维化的疗效,不能依赖于重复肝穿刺,必须有替代检测指标。我们^[17]研究了以FibroScan评判中医药抗肝纤维化疗效的价值。我们将FibroScan检测到的 $LSM \leq 5$ kPa定为无明显肝纤维化, $5 < LSM \leq 15$ kPa为肝纤维化, $LSM > 15$ kPa为肝硬化。通过治疗前后的FibroScan检测结果和临床资料分析,我们确定无明显肝纤维化和肝纤维化的LSM下降或上升的幅度 ≥ 2 kPa时、肝硬化的LSM下降或上升的幅度 ≥ 4 kPa时,治疗前后LSM均数比较差异有统计学意义。以上述标准统计,扶正化癥胶囊治疗后纤维化程度不变+减轻者达90.7%,与其他用药组组间差异有统计学意义($P = 0.010$)。提出FibroScan可作为一种无创方法,参与慢性肝病综合疗效评判。

除了用肝纤维化程度评判扶正化癥胶囊/片的疗效外,笔者还以扶正化癥胶囊治疗肝硬化,以并发症的缓解评判疗效,曾开展了2项临床研究。

1.1 扶正化癥胶囊治疗乙肝肝硬化门静脉高压症的研究^[18] 为期2年的多中心、随机、双盲、对照临床试验显示,扶正化癥胶囊可以有效地降低肝硬化食管静脉曲张轻度曲张患者的上消化道累计出血概率(96.3% vs. 77.01%, $P < 0.05$);可以有效地降低肝硬化食管静脉曲张中重度曲张患者的上消化道累计出血的概率(76.13% vs. 56.99%, $P < 0.05$)和改善生存率

(90.22% vs. 70.92%, $P < 0.05$),与普萘洛尔联用预防上消化道出血的作用更明显(44.87% vs. 23.53%, $P < 0.05$);扶正化癥胶囊和普萘洛尔联用可以预防肝硬化患者上消化道再出血,降低累计出血的概率(87.55% vs. 56.99%, $P < 0.01$),改善生存率(84.53% vs. 70.92%, $P < 0.05$)。扶正化癥胶囊能减轻肝硬化食管静脉轻度曲张患者的食管静脉曲张程度(63.59% vs. 11.78%, $P < 0.05$)。

1.2 扶正化癥胶囊治疗乙肝肝硬化合并糖代谢异常的研究^[19] 随机、对照临床试验设计,分别采用扶正化癥片糖综合治疗方案和中医常规综合治疗方案治疗乙肝后肝硬化合并糖代谢异常的患者3个月,结果:治疗组治疗方案在证候总有效率(80.9% vs. 62.2%, $P < 0.05$)和糖代谢异常疗效(85.29% vs. 64.96%, $P < 0.01$)方面均显著优于对照组治疗方案。得到扶正化癥片糖综合治疗方案具有改善乙肝后肝硬化合并糖代谢异常患者证候和糖代谢异常的疗效的结论。

2 扶正化癥胶囊/片联合其他药物可提高临床疗效

多年前的临床科研证明,扶正化癥方能显著改善肝纤维化患者的临床症状,减轻肝脏炎症,降低血清ALT活性及总胆红素含量,提高血清白蛋白含量及白/球蛋白比值,降低血清单胺氧化酶(MAO)活性、组织基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP1)、4项纤维化血清学指标,并减少肝窦周围以及汇管区和纤维间隔Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型胶原的沉积,临床病理显示,肝纤维化逆转率达52%~58%^[20]。能否在此基础上进一步提高疗效?2010年至今,国内已有数十项临床研究证实,扶正化癥胶囊/片与其他药物联合应用是有价值的治疗方案。由于我国因乙肝病毒所致的慢性肝炎肝纤维化和肝硬化发病率高,所以该领域的临床研究很多。研究者们将抗乙肝病毒的核苷类(核苷类似物)药物如恩替卡韦^[21-32]、拉米夫定^[33-38]、阿德福韦酯^[39-55]、和替比夫定^[56-63]等与扶正化癥胶囊同时服用,与单用抗病毒药物或单用扶正化癥胶囊相对照,疗程多为1年,多以肝功能、肝纤维化4项血清学标志物和超声检查的变化以及症状体征的改变为疗效评判的标准。这些单中心小样本的研究结论均认为,联合用药的疗效较单用抗病毒药或单用扶正化癥胶囊都有提高,值得推广应用。例如,谌晓东^[64]等将56例HBV DNA阴性代偿期肝硬化患者随机分为两组,对照组27例,给予常规保肝及抗纤维化治疗;治疗组29例,在对照组基础上加服阿德福韦酯治疗。观察两组患者治疗前及治疗后12、24、36、48周时症状、体征、肝功能、血清肝纤维化指标及HBV DNA低于检测下限的比率。结果治疗48周

后,与治疗前相比,治疗组症状、体征、肝功能及血清肝纤维化的指标显著恢复($P < 0.05$);与对照组相比,治疗组患者肝纤维化的指标改善及 HBV DNA 低于检测下限的比率更为显著。治疗组并发症例数(0)和病死率(0%)显著低于对照组(12,14.8%)($P < 0.05$)。治疗后治疗组的显效率为 100%,明显高于对照组的 51.8%($P < 0.01$)。作者认为阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗 HBV DNA 阴性代偿期肝硬化具有显著的疗效。

有研究将扶正化瘀胶囊与 2 个抗病毒药长期联用,如章美元等^[65]将 51 例乙肝后肝硬化失代偿期患者随机分为两组,对照组($n = 21$)用常规西药治疗方法,如维生素类和护肝降酶治疗,必要时用人血白蛋白等;治疗组($n = 30$)给予拉米夫定和阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊,疗程均为 2 年。观察治疗前后 HBV-DNA 载量、Child-Pugh 评分、血清肝纤维化 4 项指标、彩色多普勒检查肝脾形态门静脉内径、脾静脉内径和脾厚度等。结果显示基线时两组之间以上观察指标均无统计学意义。治疗结束时,对照组 3 例死亡(肝癌 1 例、上消化道出血 2 例),自身前后对比疗效改善不明显。治疗组死亡 1 例(交通意外),自身前后对比观察指标改善优于对照组($P < 0.05$)。据此得出拉米夫定和阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊有明显改善乙肝后肝硬化失代偿期 ChildPugh 评分作用和肝脾形态,降低 HBVDNA 水平的结论。

也有研究者^[66]将普通干扰素或聚乙二醇干扰素与扶正化瘀胶囊联合应用,治疗慢性乙型肝炎。结果联合用药比单用聚乙二醇干扰素抗病毒疗效要好($P < 0.05$)但与单用普通干扰素相比抗病毒疗效增加虽不明显^[67-68],但是抗肝纤维化疗效均较单用干扰素明显提高。张国顺等^[69]探讨了聚乙二醇干扰素联合扶正化瘀胶囊治疗耐核苷类药物的乙型肝炎肝硬化的临床疗效。他们将 83 例乙型肝炎肝硬化患者随机分为 A、B 两组,A 组用 PEG-IFN-2a 联合扶正化瘀胶囊治疗,B 组单独使用 PEG-IFN-2a。疗程 12 个月,随访 6 个月。对治疗前后血清肝纤维化 4 项指标、血清 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 等指标的变化进行观察。结果显示治疗后治疗组肝纤维化指标、HBsAg、HBV-DNA 指标均显著下降,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论是 PEG-IFN-2a 联合扶正化瘀胶囊治疗耐核苷类药物的乙型肝炎肝硬化疗效优于单一使用 PEG-IFN-2a。

余燕青等^[70]在 2011 年运用 Meta 分析的方法,系统评价扶正化瘀胶囊联合核苷类抗病毒药物治疗慢性

乙型肝炎肝纤维化的有效性和安全性。研究共纳入 10 项 RCT 试验,合计 792 例慢性乙型肝炎患者。得到的结论是:扶正化瘀胶囊联合核苷类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效优于单用核苷类抗病毒药物,未见肝、肾功能不良反应,但受纳入文献质量限制,以上结论尚需要高质量的临床试验进一步证实。该作者们^[71]在 2012 年扩大了样本,共纳入 17 个随机对照试验,合计 1 320 例慢性乙型肝炎患者,其中对照组 636 例,试验组 684 例,作 meta 分析系统评价。结果表明,扶正化瘀胶囊联合核苷类抗病毒药在治疗 48 周时能明显改善慢性乙型肝炎患者肝功能和肝纤维化解剖学指标,但对血清病毒学指标无明显改善作用。

以上这些小样本的研究,可能会造成样本的偏倚,从而影响研究的结果。最近本单位和上海交通大学附属瑞金医院联合承担的扶正化瘀片联合恩替卡韦片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化探索性临床试验已经结束。我们入组了 52 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者,随机分为 2 组,试验组(26 例),给予扶正化瘀片联合恩替卡韦片;对照组(26 例)给予安慰剂联合恩替卡韦片,疗程 48 周,随访 48 周。以治疗前后的肝活检+病理观察判断疗效,比较两组的肝纤维化逆转率。结果(尚待发表)显示:1)在改善肝纤维化和肝脏炎症方面,扶正化瘀片联合恩替卡韦相对于单用恩替卡韦有一定的优势;2)提示抗病毒联合抗纤维化治疗有可能带来更好的肝组织学改善;3)该结论需要大规模临床研究进一步证实。目前,扶正化瘀片联合恩替卡韦片治疗慢性乙型肝炎代偿期肝硬化的多中心、大样本、随机对照临床试验已经启动,将共收治 630 例患者,疗程 48 周,随访 12 周,以治疗前后的肝穿刺病理观察为疗效评判标准,希望在十二五期间得到准确和可靠的联合用药显著提高临床抗肝纤维化疗效的研究结果。

扶正化瘀胶囊/片与其他药物联用,不仅仅局限在治疗慢性乙型肝炎,我们在临床上,也用于治疗其他病因所致的肝纤维化和肝硬化,如慢性丙型肝炎、酒精性肝病、血吸虫病性肝纤维化、自身免疫性肝病、原发性胆汁性肝硬化、先天性肝病、药物性肝病等等。

应华娟^[72]、谢杏榕^[73]等和吴颖等^[73]分别用扶正化瘀胶囊联用熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化,疗程为 24 周或 48 周,发现在患者症状的减轻和肝功能的恢复方面,联合用药均比单用熊去氧胆酸疗效显著。尤其是疗程为 48 周的临床试验^[74]发现,治疗组有 1 例抗核抗体(ANA)和 2 例抗线粒体抗体(AMA)阴转,48 周后较治疗前脾回缩,门静脉内径和脾静脉内径缩小,门静脉和脾静脉血流速度增加($P < 0.01$)。

作者认为熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的抗肝纤维化及改善肝功能疗效明显快速,安全性好,优于单用熊去氧胆酸,主张长期联用,可能提高远期疗效。

此外,扶正化瘀胶囊联合水飞蓟素^[75]、甘草酸二铵^[76-77]、丹参酮 IIA 磺酸钠注射液^[78]等治疗肝纤维化都取得了显著的疗效。扶正化瘀胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎,显著提高了后者的疗效^[79]。扶正化瘀胶囊联合丹参注射液穴位注射治疗肝硬化患者,有助于防止慢性肝病进展,逆转肝纤维化,治疗肝硬化等晚期肝病患者的疗效显著^[80]。夏小芳^[81]在用大黄廬虫丸和复方益肝灵片治疗肝硬化门静脉高压症的基础上,加用扶正化瘀胶囊,6个月的疗程证实,加用扶正化瘀胶囊后肝硬化门静脉高压症的疗效确切,可以有效地改善患者的门脉血流动力学。

3 扶正化瘀胶囊作用机制的临床研究

鉴于扶正化瘀胶囊/片的临床疗效,研究者们感兴趣其作用机制的揭示,20多年来相关研究方兴未艾。本文综述利用人体样本阐述扶正化瘀胶囊的临床作用机制。

胡敏涛等^[82]将入组的61例丙型肝炎肝纤维化患者随机分为治疗组和对照组(33和28例)。对照组每周用派罗欣180 μg,联合利巴韦林每日900 mg。在以上用药基础上,治疗组加用扶正化瘀胶囊,每次1.5 g,3次/d,两组疗程均48周。以肝穿获得的肝组织作免疫组化染色,检测治疗前后肝细胞表达死亡因子(Fas)的水平。结果显示,肝脏的炎症程度与肝脏的Fas表达呈明显的正相关。治疗48周后,与治疗前相比,对照组的肝细胞的Fas表达水平则无明显降低;而治疗组肝细胞的Fas表达水平明显降低,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示扶正化瘀胶囊可能通过降低肝细胞的凋亡而减轻肝脏的炎症和纤维化水平。

唐翠兰等^[83]选取瘀血阻络型慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化患者80例,分为两组,对照组43例单用拉米夫定治疗,治疗组37例采用拉米夫定加扶正化瘀胶囊治疗,疗程6个月,疗程结束后均继续给予拉米夫定治疗,随访6个月。治疗前后进行肝组织病理检查,采用荧光定量PCR方法测定血清HBV DNA、转化生长因子β1(Transforming Growth Factor-β1, TGF-β1)和骨形成蛋白7(Bone Morphogenetic Protein-7, BMP-7)。随访结束时检测HBV DNA酪氨酸-甲硫氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(Tyrosine-methionine-aspartate-aspartate, YMDD)变异。结果发现,治疗6个

月后两组在降低谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和HBV DNA方面均有很好的疗效,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义。随访6个月发现,对照组有9例出现YMDD变异,治疗组有5例出现YMDD变异,治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗组的TGF-β1/BMP-7比值显著低于对照组(0.09 vs 0.25, $P < 0.05$)。在肝组织病理学改变方面,治疗组炎症活动度G3以上及纤维化程度S3以上所占比率显著低于对照组($P < 0.05$)。结论是,慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化瘀血阻络肝肾不足型患者在拉米夫定抗病毒治疗的基础上,加用扶正化瘀胶囊可以降低HBV DNA变异,改善肝组织炎症及纤维化,并可能通过降低TGF-β1/BMP-7比值参与抗肝纤维化。

慢性乙型肝炎的发生、发展及预后与机体的免疫功能(包括特异性和非特异性免疫)关系密切^[84]。扶正化瘀胶囊可以调节患者的机体免疫功能。吴杭源等^[85]将52例慢性乙型肝炎患者随机分为两组,对照组26例采用基础护肝治疗,观察组26例在基础治疗上加用扶正化瘀胶囊,疗程24周。观察患者乏力、纳差、腹胀等症状,肝功能及和外周血淋巴细胞(CD3、CD4、CD8、NK、CTL)的变化。治疗24周后,观察组患者乏力、纳差、腹胀等症状的改善优于对照组($P < 0.05$);观察组患者的肝功能ALT改善也优于对照组($P < 0.05$);对照组与观察组比较HBV DNA变化的差异无显著性意义。观察组CD4、CD4/CD8、NK、CTL升高,CD8下降与治疗前及与对照组相比差异有显著性($P < 0.05$),对照组CD4、CD8、CD4/CD8、NK、CTL治疗前后则无明显变化。结论:扶正化瘀胶囊能提高慢性乙型肝炎患者的细胞免疫功能。

肝星状细胞(HSC)的活化是肝纤维化形成的中心环节。淋巴细胞在肝星状细胞活化的过程中起了重要的作用^[86]。我们新近的研究发现,1)乙型肝炎患者的外周血淋巴细胞比例紊乱,CD4⁺T、NK、CD4⁺T/CD8⁺T比例降低,CD8⁺T细胞比例增高。扶正化瘀胶囊组(扶正化瘀胶囊联合抗抗毒药治疗)较之对照组(单纯抗抗毒药治疗):NK细胞比例增高(19.91 ± 10.17% vs 13.03 ± 7.03%), $P < 0.01$,NK/CD8⁺T增高(0.72 ± 0.36% vs 0.45 ± 0.23%), $P < 0.01$)。2)分离乙型肝炎患者的外周血淋巴细胞,体外与人肝细胞株LX-2共培养。发现扶正化瘀胶囊干预后患者的淋巴细胞与对照组相比,能减少共培养LX-2的α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)的蛋白表达($P < 0.01$)、I型胶原(Col. I)的mRNA表达($P < 0.05$),抑制LX-

2 增殖($P < 0.01$)。3) 分离乙肝肝硬化患者的外周血淋巴细胞亚群($CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 、NK), 与人肝细胞株 LX-2 共培养。发现与对照组相比, 扶正化癥胶囊干预后患者的 $CD8^+T$ 、NK 细胞可减少 LX-2 的 α -SMA 蛋白表达($P < 0.01$); 扶正化癥胶囊干预后的 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 、NK 细胞均能减少 LX-2 的 α -SMA mRNA(均 $P < 0.01$)、Col. I mRNA 表达($P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)、减少 LX-2 肌丝的局部表达、增加 LX-2 的凋亡或死亡($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)、减少 LX-2 的增殖($P < 0.01$)。由此得出结论: 1) 扶正化癥胶囊可以调节乙肝肝硬化/肝纤维化患者细胞免疫失衡的状态, 从而抑制肝纤维化的进展。2) 扶正化癥胶囊抗肝纤维化的作用机制之一, 在于调整细胞免疫功能, 间接抑制了 HSC 的活化和增殖, 促进其凋亡, 从而阻滞并逆转肝纤维化。

4 未来研究的展望

扶正化癥胶囊/片的未来研究, 可能会有如下趋势: 1) 扩大适应证。扶正化癥胶囊/片不仅被研究应用于各种伴肝纤维化的慢性肝病, 而且试用于其他器官纤维化, 如肾纤维化、肺纤维化、胰纤维化等的临床治疗。2) 进一步联合应用其他药物以提高临床疗效。本文第二节提及的联合用药的治疗方案多是弥补联用药物不足或提高其疗效, 尚需通过大样本的疗效评判完善和优化, 而针对扶正化癥胶囊/片疗效不佳的患者的治疗方案则有待创立。3) 优化组方。扶正化癥片在美国的 II 期临床试验结束前, 某跨国制药公司曾与上海现代中医药股份有限公司接洽未来合作事项, 但是他们顾虑扶正化癥片市场一旦在全球扩大, 中药材资源将成问题。因此为避免与粮争地, 在优化处方的同时, 开发中药组分/成分复方实有必要。在不同的植物中提取相同组分或成分, 可以充分地利用中药材的有限资源; 而中药成分的人工合成可能将是未来的发展趋势。4) 开展新剂型的研究。扶正化癥复方新剂型的研制已经开展, 通过不同层次的药效实验确定扶正化癥复方有效组分的配伍, 采用多元释药系统的新剂型研制组分复方中药, 以实现复方减毒增效、安全及质量可控。5) 进一步揭示扶正化癥复方的作用机制。在不断突破技术瓶颈的基础上, 在动物体内深入开展整方的药理学研究和药代学研究; 宜利用人体标本, 深入开展临床药理学研究和药代学研究; 需加强与国外知名实验室的合作研究, 发表高质量的学术论文。

参考文献

[1] 李丽, 何清, 杨大国, 等. 扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(10):

892-897.

- [2] 刘成, 刘平, 胡义扬, 等. 扶正化癥方治疗肝炎后肝硬化的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 1993, 3(4): 1-4.
- [3] 金鹤. 扶正化癥胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗研究[J]. 医学信息, 2011, 24(6): 3353-3354.
- [4] 朱勤. 扶正化癥胶囊治疗慢性肝炎肝纤维化临床研究[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(4): 74-75.
- [5] 范小云, 吴青芸. 扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 60 例疗效分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(18): 272-273.
- [6] 宁峰. 扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19(25): 148-149.
- [7] 裘志平. 扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(5): 330.
- [8] 王洪霞. 扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2010, 29(3): 132-133.
- [9] 黄加权, 李兰, 焦云桃, 等. 扶正化癥胶囊治疗日本血吸虫病肝纤维化的临床疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(1): 8-11.
- [10] 魏云侠, 武彦彤. 60 例扶正化癥抗纤维化治疗的临床疗效观察[J]. 中国民康医学, 2011, 23(1): 82-84.
- [11] 施利萍, 陆新烈. 扶正化癥胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎 21 例[J]. 中国药业, 2012, 21(8): 83-85.
- [12] 王燕. 扶正化癥胶囊抗肝纤维化 60 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(9): 1117-1118.
- [13] 孙博. 扶正化癥胶囊与安络化纤丸抗肝纤维化治疗的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(8): 1433-1434.
- [14] DENG Xin, LIANG Jian, LIU Zhen-wei, et al. Treatment of Posthepatic Cirrhosis by Fuzheng Huayu Tablet for Reinforcing Qi and Resolving Stasis[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(4): 289-296.
- [15] DENG Xin, LIANG Jian, WU Fa-sheng, et al. Influence of Fuzheng Huayu Tablet on Mental State and Social Function of Patients with Post-Hepatitis B Liver Cirrhosis[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2012, 8(16): 466-472.
- [16] 林利静, 徐列明. 肝纤维化四项血清标志物是否存在可信诊断价值[J]. 肝脏, 2012, 17(6): 433-435.
- [17] 林利静, 陈高峰, 顾宏图, 等. FibroScan 评判中医药抗肝纤维化疗效的价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2): 113-117.
- [18] Jie Gu, Qin Zhang, Dongying Xue, et al. A Randomized Controlled Study of Fuzheng Huayu Capsule for Prevention of Esophageal Variceal Bleeding in Patients with Liver Cirrhosis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2013, Article ID 534960, 7 pages, Published online, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/534960>.
- [19] 赵长青, 顾宏图, 成扬, 等. 扶正化癥肝糖综合治疗方案治疗肝炎后肝硬化合并糖代谢异常的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 24-27.
- [20] 徐列明, 刘平, 刘成, 等. 扶正化癥 319 方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化[J]. 中华肝脏病杂志, 1997, 5(4): 207-209.
- [21] 赖江琼, 刘国安, 潘兴南, 等. 恩替卡韦联合扶正化癥胶囊治疗 64 例乙型肝炎肝硬化超声表现及临床疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(6): 458-459.

- [22] 龚亚华, 陈建杰, 薛建华, 等. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 28 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(2): 119-120.
- [23] 庞素秋, 吴双, 王国权, 等. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 50 例[J]. 中国药业, 2013, 22(8): 120-121.
- [24] 范瑞琴, 苏传真, 朱刚剑, 等. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 73 例疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(1): 31-33.
- [25] 上官增峰. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 中国乡村医药杂志, 2013, 20(1): 39-40.
- [26] 李芳, 钟军华, 林丹, 等. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(23): 88-90.
- [27] 张孝盈, 李菲. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 山东医药, 2010, 50(44): 79-81.
- [28] 窦宇明, 沈桂堂, 张丽丽. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 21 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 22(5): 302-303.
- [29] 向保云, 宋爱军. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(41): 83-84.
- [30] 杨力, 胡建国, 张先俊. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(12): 1217-1219.
- [31] 裴建红. 恩替卡韦联合扶正化癍胶囊治疗乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(1): 41-43.
- [32] 宋宇震, 庄婷婷. 扶正化癍胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效分析[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(6): 89-90.
- [33] 邱瑾, 蒋桦, 彭影登, 曹婷, 等. 扶正化癍胶囊联合拉米夫定对乙型肝炎肝硬化生存质量影响及疗效的观察[J]. 求医问药, 2012, 10(4): 431-432.
- [34] 苏运安. 扶正化癍胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎抗纤维化效果观察[J]. 社区医学杂志, 2012, 10(23): 4-5.
- [35] 钱海青. 扶正化癍胶囊联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝纤维化 52 例[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(4): 257.
- [36] 徐廷栋. 拉米夫定联合扶正化癍胶囊治疗肝纤维化的临床观察[J]. 中国社区医师·医学专业, 2011, 13(21): 1989-1991.
- [37] 杨襄蓉, 罗兵. 拉米夫定联合扶正化癍胶囊治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 中国热带医学, 2011, 11(8): 933-935.
- [38] 张春蕾, 王丹茜. 拉米夫定联合扶正化癍胶囊治疗乙型肝炎后肝硬化疗效分析[J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2013, 22(1): 37-38.
- [39] 张云涛, 孟明星, 李焱. 阿德夫韦酯联合扶正化癍治疗慢性乙肝及其对炎症细胞因子的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(5): 555-556.
- [40] 余红军, 罗方, 张福生. 扶正化癍胶囊治疗活动性肝硬化肝纤维化的疗效观察[J]. 海峡药学, 2010, 22(5): 133-134.
- [41] 向冬梅, 郑晓航, 王秋颖. 阿德福韦酯胶囊单用及其与扶正化癍胶囊联用治疗慢乙肝的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(11): 810-812.
- [42] 郑金莉, 周岳进, 肖扬, 等. 阿德福韦酯联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎病毒性肝炎肝纤维化临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(3): 63-64, 70.
- [43] 张辉. 阿德福韦酯联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 40 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(4): 241-242.
- [44] 潘教治, 胡中华, 黄友全. 阿德福韦酯联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(2): 204-205.
- [45] 陈钟, 肖峻. 阿德福韦酯联合扶正化癍胶囊治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 临床医药实践, 2010, 19(12): 890-893.
- [46] 沈丹. 阿德福韦酯联合扶正化癍胶囊治疗早期肝硬化疗效观察[J]. 中国社区医师·医学专业, 2012, 14(27): 166.
- [47] 徐卫星. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯抗肝纤维化临床观察[J]. 海峡药学, 2010, 22(12): 176-177.
- [48] 刘天保, 刘晨, 于向林, 等. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 46 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(3): 175-176.
- [49] 曾文权, 徐方芳. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效[J]. 江苏医药, 2011, 37(11): 1332-1333.
- [50] 杨凡, 王鲁文, 樊骋, 等. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(1): 23-25.
- [51] 殷杰, 冯灏, 彭程, 等. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 中国临床研究, 2011, 24(2): 113-114.
- [52] 李日升, 崔颖, 刘瑞霞, 等. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 当代医学, 2011, 17(2): 150-151.
- [53] 和秋芬. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 光明中医, 2012, 27(7): 140-141.
- [54] 沈芙蓉, 李仲平, 储峰, 等. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗瘀血阻络型慢性乙型肝炎临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(4): 212-214.
- [55] 王锋. 扶正化癍胶囊联合阿德福韦酯治疗肝纤维化疗效分析[J]. 河北医药, 2012, 34(16): 2532-2533.
- [56] 徐微. 替比夫定联合扶正化癍胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化患者的疗效观察[J]. 肝脏, 2013, 18(9): 654-655.
- [57] 姚四清, 袁明娟. 替比夫定联合扶正化癍胶囊对乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1): 17-18.
- [58] 高海丽, 杨道坤. 替比夫定联合扶正化癍胶囊治疗老年慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(20): 5001-5002.
- [59] 黄春燕, 王振常. 替比夫定联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 30 例[J]. 吉林中医药, 2011, 31(9): 854-855.
- [60] 王丽华. 替比夫定联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎抗肝纤维化的疗效分析[J]. 中国卫生产业, 2012, 10(31): 86.
- [61] 吴抗源, 尤德宏. 替比夫定联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(24): 4572-4574.
- [62] 张国柄, 徐江海. 替比夫定联合扶正化癍胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析[J]. 中国药物经济学, 2012, 7(6): 170-171.

- [63]董小平. 替比夫定联合扶正化瘀片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 60 例疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(9): 689-690.
- [64]谌晓东, 彭永红, 卢流海. 阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗 HBV DNA 阴性代偿期肝硬化临床疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(2): 5-9.
- [65]章美元, 韩真. 拉米夫定阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗乙肝后肝硬化失代偿期的 2 年疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(2): 166-168.
- [66]宋艳华. 扶正化瘀胶囊联合聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗 e 抗原阳性的慢性乙肝疗效观察[J]. 中外医疗, 2012, 25: 122, 124.
- [67]刘金旭, 陈文梅. INF $\alpha-2b$ 联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 肝脏, 2012, 17(2): 140-142.
- [68]唐蒙轩, 宁小艳. 干扰素与扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(5): 13-14.
- [69]张国顺, 马利转, 张超, 等. 聚乙二醇干扰素联合扶正化瘀胶囊治疗耐核苷类药物的乙型肝炎肝硬化临床研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(4): 1016-1018.
- [70]余燕青, 周权, 冯德云. 扶正化瘀胶囊联合核苷类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J]. 中国药房, 2011, 22(36): 3382-3386.
- [71]余燕青, 周权, 冯德云. 扶正化瘀胶囊联合核苷类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎的 meta 分析[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(1): 24-28.
- [72]应华娟. 扶正化瘀胶囊联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的近期疗效观察及护理[J]. 海峡药学, 2012, 24(12): 217-218.
- [73]谢杏榕, 胡波, 杜卫星, 等. 熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(5): 47-47.
- [74]吴颖, 姚定康, 朱樑, 等. 熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1477-1482.
- [75]李伟, 李颖. 扶正化瘀胶囊抗纤维化治疗疗效观察[J]. 首都医药, 2011, 6(3): 44-45.
- [76]杨汉青. 扶正化瘀胶囊治疗肝纤维化临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2011, 14(7): 5-6.
- [77]过小叶. 复方甘草酸苷注射液联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 100 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(32): 4083-4084.
- [78]袁玉环, 赵文兵. 丹参酮 IIA 磺酸钠注射液联合扶正化瘀胶囊对肝纤维化的逆转分析[J]. 求医问药, 2011, 9(12): 629.
- [79]徐双林, 王鲁文, 吴泽江. 扶正化瘀胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(2): 88-89.
- [80]唐臻. 扶正化瘀胶囊联合穴位注射治疗肝硬化疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(1): 12-13.
- [81]夏小芳. 扶正化瘀胶囊治疗肝硬化门静脉高压症临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(7): 1119-1120.
- [82]胡敏涛, 姚上志, 张波, 等. 扶正化瘀胶囊对丙型肝炎肝纤维化患者肝细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12): 890-892.
- [83]唐翠兰, 周舟, 施维群. 扶正化瘀胶囊对瘀血阻络肝肾不足型慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化患者外周血单个核细胞中 TGF- β 1/BMP-7 比值的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 3(1): 20-24.
- [84]Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection[J]. Gut, 2012, 61(1): 16-17.
- [85]吴抗源, 尤德宏. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎细胞免疫功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(20): 3789-3790.
- [86]Muhanna N, Doron S, Wald O, et al. Activation of hepatic stellate cells after phagocytosis of lymphocytes: A novel pathway of fibrogenesis[J]. Hepatology, 2008, 48(3): 963-977.

(2014-03-17 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 560 页)

- [7]黄竹青, 郑剑玲, 齐贺, 等. 真菌作为消化性溃疡的内痲“毒热”因子的检测分析[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1225-1228, 1448.
- [8]汤立东, 王垂杰, 周学文, 等. 胆汁反流——胃溃疡活动期毒热证致病之因的临床研究[C]. //中华中医药学会脾胃病分会. 中华中医药学会脾胃病分会第二十三次全国脾胃病学术交流会议论文集, 2011: 1.
- [9]才丽平, 蒋宁, 曲怡, 等. 胃粘膜表面局部投予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法[J]. 解剖科学进展, 2011, 17(1): 8-11, 15.
- [10]才丽平, 蒋宁, 曲怡, 等. “毒热证”胃溃疡大鼠模型的制备与评价[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 501-504, 416.
- [11]曲怡, 才丽平, 郑洪新, 等. 中药消痲得康对乙酸胃溃疡模型大鼠 PGE-2 及 EGF 含量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2255-2257.
- [12]蒋宁, 郑洪新, 才丽平, 等. 中药消痲得康对乙酸胃溃疡模型大鼠 TFF-2 表达的影响[J]. 解剖科学进展, 2010, 16(4): 343-346, 349.
- [13]孙云峰, 王浩, 蒋宁, 等. 消痲得康对胃溃疡模型大鼠生长因子和凋亡相关因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 186-190.
- [14]刘林, 王垂杰, 郑洪新, 等. “以效证因”消痲得康治疗胃溃疡胃毒热证的随机双盲对照临床试验[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(2): 1399-1404.
- [15]李玉锋, 王垂杰, 周学文, 等. 消痲得康颗粒对胃溃疡活动期胃黏膜修复作用的多中心临床研究[C]. //中华中医药学会脾胃病分会. 中华中医药学会脾胃病分会第二十三次全国脾胃病学术交流会议论文集, 2011: 4.
- [16]姜巍, 王垂杰, 白光, 等. 消痲得康颗粒对胃溃疡活动期患者血清 IL-6 及 IL-8 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 815-817.
- [17]白光, 王垂杰, 姜巍, 等. 消痲得康颗粒对胃溃疡活动期患者血清三叶因子及表皮生长因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 1-4.
- [18]王垂杰, 王辉, 李岩, 等. 消痲得康颗粒对胃溃疡活动期(毒热证)胃黏膜组织中三叶因子、表皮生长因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 456-459.

(2014-03-17 收稿 责任编辑:洪志强)