

参芪益肝汤对乙肝肝纤维化患者治疗前后肝功能及肝纤维化指标的影响及意义

于 收 孙延芬 王佳佳

(山东省日照市中医医院肝病科,日照,276800)

摘要 目的:探讨参芪益肝汤治疗乙肝肝纤维化的疗效,分析治疗前后患者肝功能及肝纤维化指标的变化及意义。方法:选取 2014 年 3 月至 2015 年 12 月日照市中医医院收治的乙肝肝纤维化患者 102 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 51 例。对照组给予常规护肝药物进行治疗,观察组在对照组基础上加用参芪益肝汤进行治疗,1 个疗程为 3 个月,2 组患者均连续治疗 2 个疗程。统计 2 组患者临床疗效,治疗前后症状及体征改善情况,比较治疗前后 2 组患者超声影像学检测指标;检测并比较治疗前后 2 组患者血清肝功能及肝纤维化指标的变化。结果:治疗后,观察组总有效率为 84.31%;对照组总有效率为 68.63%;观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 2 组患者肝区胀或痛、疲倦乏力、食欲不振、大便异常及面色晦暗等症状、体征患者比例均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组除面色晦暗外,其余症状、体征患者比例均显著低于对照组($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后 2 组患者门静脉直径、脾脏指数,血清 ALT、AST、TBil、HA、PⅢP、LN 水平及观察组 IV-C 水平均明显降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),观察组右肝斜径明显减小($P < 0.05$),而对照组无显著变化($P > 0.05$)。结论:参芪益肝汤可显著改善乙肝肝纤维化患者肝功能,抑制肝纤维化,明显改善患者临床症状及体征,疗效显著。

关键词 乙肝;肝纤维化;参芪益肝汤;肝功能;体征

Effects and Significance of Shenqi Yigan Decoction on Liver Function and Index of Hepatic Fibrosis in Patients with Hepatitis B Fibrosis before and after Treatment

Yu Shou, Sun Yanfen, Wang Jiajia

(Department of Liver Diseases, Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, Rizhao 276800, China)

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effects of Shenqi Yigan Decoction on hepatitis B fibrosis, and to analyze the changes and significance of liver function and liver fibrosis indexes before and after treatment. **Methods:** A total of 102 patients with hepatitis B fibrosis admitted to Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital from March 2014 to December 2015 were randomly divided into a control group ($n = 51$) and an observation group ($n = 51$). The control group was treated with routine liver-protecting drugs. The observation group was treated with Shenqi Yigan Decoction on the basis of the control group. One course was 3 months, and both groups were treated for 2 consecutive courses. The clinical efficacy, the improvement of symptoms and signs before and after treatment in the 2 groups was counted. The ultrasound imaging indicators of the 2 groups before and after the treatment were compared. The changes of serum liver function and liver fibrosis indexes before and after treatment were compared between the 2 groups. **Results:** After treatment, the total effective rate in the observation group was 84.31%, and the total effective rate in the control group was 68.63%. The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the proportion of patients with symptoms and signs such as liver swelling or pain, fatigue, loss of appetite, abnormal stool and dark complexion in the 2 groups decreased significantly after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the proportion of patients with other symptoms and signs in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the diameter of portal vein and spleen indices, serum ALT, AST, TBil, HA, PⅢP, LN levels in the 2 groups after treatment and IV-C levels in the observation group were significantly decreased than those in the control group, and the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The right hepatic oblique diameter in the observation group was significantly reduced ($P < 0.05$), while there was no significant change in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Shenqi Yigan Decoction can significantly improve liver function, inhibit liver fibrosis and improve clinical symptoms and signs of patients with hepatitis B fibrosis.

Key Words Hepatitis B; Liver fibrosis; Shenqi Yigan Decoction; Liver function; Symptom

中图分类号: R242; R285.6 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.042

慢性乙肝肝纤维化是一种病理过程,是由慢性乙型肝炎病毒长期作用所致的肝内结缔组织异常增生而引起肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀。大多数慢性肝脏疾病均可出现肝纤维化,肝纤维化过程中可通过细胞因子的作用加剧机体炎性反应,严重影响肝内微循环,肝纤维化如果进一步加剧会促进肝硬化的发生^[1-2]。肝纤维化是一个可逆的过程,如果能在发病早期及时阻止肝脏发生纤维化,便可有效阻止肝硬化的发生。因此,逆转或阻抑肝纤维化进程是治疗慢性肝病的关键^[3]。中医学认为肝纤维化的主要病因为肝血瘀阻,参芪益肝汤是一种新型的活血化瘀中药组方,可明显减轻乙肝肝硬化患者炎性反应及肝纤维化程度^[4]。本研究旨在探讨参芪益肝汤对乙肝肝纤维化患者的疗效,及其对患者肝功能及肝纤维化指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年3月至2015年12月日照市中医医院收治的乙肝肝纤维化患者102例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组51例。对照组中男33例,女18例;年龄30~55岁,平均年龄 (37.9 ± 6.3) 岁;平均病程 (11.3 ± 5.6) 年。观察组中男32例,女19例;年龄32~59岁,平均年龄 (36.8 ± 6.9) 岁;平均病程 (10.6 ± 6.0) 年。2组患者一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有纳入患者及家属均知情同意且本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 所有患者均符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[5]中慢性病毒性乙型肝炎的相关诊断标准及《中药新药临床研究指导原则》^[6]中气虚血瘀的相关诊断标准。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;超声检查显示肝脏表明不平滑、边缘变钝者;肝实质回声增强、增粗,但肝实质尚未出现结节性病变者;肝脏及脾脏显示增大;血清透明质酸(HA)、III型前胶原肽(PⅢP)、IV型胶原(IV-C)及层粘连蛋白(LN)等指标中至少2项异常或其中任意一项指标高于正常值的2倍以上者。

1.4 排除标准 西药抗病毒治疗或停用未到半年者;近期使用抗焦虑、抗抑郁药物患者;合并乙醇性或免疫性肝病者;合并严重内科疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 在治疗过程中因故中途退出者;治疗过程出现明显不良反应者;依从性差者等。

1.6 治疗方法 对照组给予常规护肝药物进行治疗,包括阿德福韦酯、葡萄糖酸钠、护肝片、维生素C、甘草酸二胺等。观察组在对照组的基础上加用参芪益肝汤治疗。药方组成:黄芪、太子参、板蓝根各15~25g,丹参12~20g,栀子、大黄、五味子、甘草各6~10g,川朴、陈皮各9~12g,金银花20~30g。以水煎服,每日1剂,分2次服用,3个月为1个疗程,2组患者均连续治疗2个疗程。

1.7 观察指标 参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[7]统计患者主要临床症状及体征,主要包括肝区胀或痛、疲倦乏力、食欲不振、大便异常及面色晦暗等;超声检查肝脏回声,右肝斜径、门静脉直径、脾脏指数等;采用日立全自动生化分析仪检测并比较2组患者血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)及总胆红素(TBil)等肝功能指标;采用ELISA法检测并比较2组患者血清HA、IV-C、PⅢP及LN等肝纤维化指标。

1.8 疗效判定标准 参照《病毒性肝类防治方案》与《中药新药临床研究指导原则》中有关标准拟定。显效:症状及体征基本消失,超声检查稳定不变或恢复正常,肝功能、肝纤维化血清学指标正常或原值下降50%以上。有效:症状及体征有所改善,超声检查稳定不变,肝功能、肝纤维化血清指标原值下降25%以上。无效:未到上述指标。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,其中计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后2组患者临床疗效比较 治疗后,观察组显效35例,有效8例,无效8例,总有效率为84.31%;对照组分别为29例、6例和16例,总有效率为68.63%;观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

2.2 治疗前后2组患者症状及体征改善情况 治疗前2组患者肝区胀或痛、疲倦乏力、食欲不振、大便异常及面色晦暗等患者比例均无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组患者上述各症状、体征患者比例均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组肝区胀或痛、疲倦乏力、食欲不振、大便异常患者比例均显著低于对照组($P < 0.01$)。见表1。

2.2 治疗前后2组患者超声影像学检测结果比较 治疗前2组患者右肝斜径、门静脉直径及脾脏

指数均无统计学意义 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者门静脉直径及脾肿指数均明显减小, 且观察组显著低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 观察组右肝斜径明显减小 ($P<0.05$), 而对照组无显著变化 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后 2 组患者肝功能指标比较 治疗前 2 组患者血清 ALT、AST 及 TBil 水平无统计学意义 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者 ALT、AST 及 TBil 水平均明显降低, 且观察组显著低于对照组 ($P<0.01$)。见表 3。

2.4 治疗前后 2 组患者肝纤维化指标比较 治疗前 2 组患者血清 HA、IV-C、PⅢP 及 LN 水平无统计

学意义 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者 HA、PⅢP、LN 水平及观察组 IV-C 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 4。

3 讨论

肝纤维化是一个病理生理过程, 是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生。任何肝脏损伤在肝脏修复愈合的过程中都有肝纤维化的过程, 如果损伤因素长期不能去除, 纤维化的过程长期持续就会发展成肝硬化。因此它不是一个独立的疾病。肝纤维化的病因有很多, 在临床上多见有病毒性肝炎、乙醇肝、脂肪肝、自身免疫性疾病等。乙肝肝纤

表 1 治疗前后 2 组患者症状及体征改善情况[例(%)]

组别	肝区胀或痛	疲倦乏力	食欲不振	大便异常	面色晦暗
对照组($n=51$)					
治疗前	42(82.4)	47(92.2)	41(80.4)	30(58.8)	37(72.5)
治疗后	11(21.6)**	12(23.5)**	16(31.4)**	19(37.3)*	5(9.8)**
观察组($n=51$)					
治疗前	38(74.5)	44(86.3)	44(86.3)	29(56.9)	38(74.5)
治疗后	3(5.9)**△	2(3.9)**△△	3(5.9)**△△	6(11.8)**△△	1(2.0)**

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组比较, △ $P<0.01$

表 2 治疗前后 2 组患者超声影像学检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	右肝斜径(cm)	门静脉直径(cm)	脾肿指数
对照组($n=51$)			
治疗前	15.33 ± 3.65	1.44 ± 0.10	36.11 ± 11.17
治疗后	14.74 ± 3.47	1.39 ± 0.11*	31.29 ± 11.85*
观察组($n=51$)			
治疗前	15.41 ± 3.27	1.43 ± 0.13	35.98 ± 12.03
治疗后	14.06 ± 3.13*	1.32 ± 0.12**△△	26.03 ± 11.94**△

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$

表 3 治疗前后 2 组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT/[nmol/(s·L)]	AST/[nmol/(s·L)]	TBil/(μmol/L)
对照组($n=51$)			
治疗前	881.6 ± 130.2	1 259.8 ± 359.8	35.7 ± 17.6
治疗后	669.3 ± 123.9**	718.5 ± 319.2**	30.1 ± 11.3**△△
观察组($n=51$)			
治疗前	886.5 ± 128.8	1 261.7 ± 346.3	35.9 ± 17.7
治疗后	477.7 ± 127.6**△△	509.8 ± 311.6**△△	20.2 ± 11.2**△△

注: 与治疗前比较, ** $P<0.01$; 与对照组比较, △△ $P<0.01$

表 4 治疗前后 2 组患者肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	HA	IV-C	PⅢP	LN
对照组($n=51$)				
治疗前	346.6 ± 95.7	146.2 ± 69.2	48.1 ± 16.3	160.3 ± 70.4
治疗后	251.7 ± 89.9**	128.4 ± 68.8	32.5 ± 15.7**	131.2 ± 61.8*
观察组($n=51$)				
治疗前	352.4 ± 98.6	149.1 ± 71.3	47.6 ± 15.9	156.9 ± 69.2
治疗后	193.1 ± 96.9**△△	102.1 ± 62.7**△	26.2 ± 11.4**△	104.9 ± 71.3**△

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$

维化就是由慢性乙型肝炎演变而来的,肝纤维化如果经久不愈,会进一步导致肝硬化的发生,甚至是肝癌发生的始动因素,因此目前抑制肝纤维化的发生成为了控制肝硬化进展的重点。中医学认为肝纤维化正虚邪实、虚实夹杂,多由湿热邪毒侵及肝脾,肝郁气滞、肝血瘀阻、脾虚湿浊、痰结而致,所以应以活血化瘀、扶正祛邪为主要治疗原则,辅以化痰理气、解毒通络贯穿治疗的始终^[8]。据报道,参芪益肝汤是治疗乙肝肝纤维化的代表方剂之一,不仅可以减少肝细胞坏死,还具有促进肝细胞再生的能力,抑制炎症反应发生并减少胶原的合成^[9]。

参芪益肝汤方中黄芪味甘性温,为补药之长,可补气生血、达邪托毒;太子参可益气健脾补阴;丹参可活血化瘀;栀子、大黄善利胆退黄;川朴味苦辛、性温,结合合陈皮具有理气健脾燥湿的作用;甘草可清热解毒,并着重强调补益脾气,恢复气血生化之源;祛邪注重通利肝经络脉,祛瘀化痰解毒清除肝络中瘀滞^[4]。本研究中治疗后2组患者肝区胀或痛、疲倦乏力、食欲不振、大便异常及面色晦暗等症状、体征患者比例均较治疗前明显降低,且观察组除面色晦暗外,其余症状、体征患者比例均显著低于对照组,与齐京等^[10]研究结果相似。肝纤维化患者通常表现出门静脉内径增宽、血流速度减慢而血流量增加,参芪益肝汤对乙肝肝纤维化患者的肝纤维化形态学也有一定的改善作用,结果显示,治疗后2组患者门静脉直径及脾脏指数均明显减小,且观察组显著低于对照组,观察组右肝斜径明显减小,而对照组无显著变化。提示参芪益肝汤可明显减小肝门静脉主干直径和脾脏指数,缓解肝纤维化活跃状态,减轻肝纤维化严重程度,与陈平^[11]研究结果相似。

现代药理学研究证实,参芪益肝汤中黄芪具有增强免疫功能的作用^[12]。本研究中治疗后2组患者ALT、AST及TBil水平均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组,提示参芪益肝汤可明显改善乙肝肝纤维化患者肝功能。细胞外基质由胶原蛋白、糖蛋白及蛋白多糖等组成,主要包括HA、IV-C、PⅢP及LC等,与肿瘤的生长、浸润、转移密切相关,也是临床较为常见且最常用的进行纤维化评估的生化指标,可有效反映机体肝脏受损情况。肝病患者HA、IV-C、PⅢP及LC水平有明显的上升趋势,其水平的波动可间接反映患者肝脏病灶的恢复状

况^[13-14]。本研究中治疗后2组患者HA、PⅢP、LN水平及观察组IV-C水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,提示参芪益肝汤可明显降低乙肝肝纤维化患者血清肝纤维化指标水平,明显抑制肝纤维化进展。

综上所述,参芪益肝汤可显著改善乙肝肝纤维化的临床症状、体征,减小患者门静脉直径及脾脏指数,在一定程度上改善患者肝功能,并可明显抑制肝纤维化,阻碍疾病进展,疗效显著,值得临床上进一步推广应用。

参考文献

- [1] 陶然,沈婷婷,季媛媛,等. 贞芪扶正胶囊与阿德福韦联合治疗对慢性乙肝患者肝纤维化和细胞免疫功能的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(4): 346-349.
- [2] Venkatesh S K, Wang G, Seng G L, et al. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. European Radiology, 2014, 24(1): 70-78.
- [3] 王宪波,孙乐. 肝纤维化的中西医结合诊治[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 38-41.
- [4] 崔春荣,董宝真. 参芪益肝汤治疗慢性乙型肝炎156例[J]. 中医学报, 2003, 18(1): 59.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 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[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 14(5): 866-870.
- [8] 黄长乐,赵文霞. 中医药治疗肝纤维化进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(2): 146-147.
- [9] Sun W Y. A standardized extract from *Paeonia lactiflora* and *Astragalus membranaceus* attenuates liver fibrosis induced by porcine serum in rats[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2011, 29(3): 491-498.
- [10] 齐京,徐春军,温庆祥. 益气活血解毒化痰方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者49例临床观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(15): 1301-1304.
- [11] 陈平. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的临床疗效及药理作用探讨[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2): 319-321.
- [12] Hu Y, Li J, Zhou J. Seventy-two cases of antidiabetic-induced hepatopathy treated by huatan yigan decoction[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2003, 23(3): 163-167.
- [13] 李聪丽,徐郑玉,翟学敏. 肝病患者血清HA、LN、PC-Ⅲ、IV-C的检测及其临床意义[J]. 江苏医药, 2014, 40(10): 1176-1178.
- [14] 胡谷冰. 血府逐瘀汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(19): 4279-4281.

(2019-02-26 收稿 责任编辑:杨觉雄)