

论著·中医药与民族医药诊疗

血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床效果[▲]

吴阳¹ 董汾² 王克穷² 张锋利¹ 晁旭³ 崔鹿⁴

(陕西中医药大学第二附属医院 1 消化一科, 2 肿瘤三科, 3 科研科, 陕西省西安市 712000;

4 中国藏学研究中心北京藏医院内科, 北京市 100029)

【摘要】 **目的** 探讨血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床效果。**方法** 选取80例瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者, 随机分为观察组和对照组, 每组40例。给予观察组血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗, 给予对照组恩替卡韦治疗, 疗程均为24周。比较两组患者治疗前后失代偿期肝硬化发生率, HBV-DNA载量、肝功能[ALT、AST、总胆红素(TBIL)]、血清炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-22]、肝脏超声相关指标(门静脉主干内径、脾静脉内径、脾脏厚度、脾脏长度)、中医证候积分和中医证候疗效的变化情况, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后12周、治疗后24周, 两组患者失代偿期肝硬化发生率及门静脉主干内径、脾静脉内径、脾脏厚度、脾脏长度差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的血清ALT、AST、TBIL、TNF- α 、IL-6、IL-22水平, 以及HBV-DNA载量、中医证候积分随治疗时间延长而降低, 且治疗后12周、治疗后24周, 观察组的上述指标均低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组的中医证候疗效的总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗期间两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床疗效优于单纯恩替卡韦治疗, 可有效降低炎症细胞因子的表达水平, 改善肝功能, 且安全性较好。

【关键词】 乙型肝炎肝硬化; 代偿期; 血府逐瘀汤; 恩替卡韦; HBV-DNA; 肝功能; 血清炎症因子**【中图分类号】** R 573.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2024)09-1366-07

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2024.09.13

Clinical effect of Xuefu Zhuyu Decoction combined with entecavir for the treatment of patients with hepatitis B compensated liver cirrhosis in blood stasis and collaterals blocking type

WU Yang¹, DONG Fen², WANG Keqiong², ZHANG Fengli¹, CHAO Xu³, CUI Lu⁴

(1 The First Department of Gastroenterology, 2 The Third Department of Oncology, 3 Department of Scientific Research, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712000, Shaanxi, China; 4 Department of Internal Medicine, China Tibetology Research Center, Beijing Hospital of Tibetan Medicine, Beijing 100029, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical effect of Xuefu Zhuyu Decoction combined with entecavir for the treatment of patients with hepatitis B compensated liver cirrhosis in blood stasis and collaterals blocking type. **Methods** A total of 80 patients with hepatitis B compensated liver cirrhosis in blood stasis and collaterals blocking type were selected, and they were randomly divided into observation group or control group, with 40 cases in each group. The observation group was treated with Xuefu Zhuyu Decoction combined with entecavir, while the control group was treated with entecavir. Both groups received 24-week course of treatment. The incidence rate of decompensated liver cirrhosis, HBV-DNA carrying capacity, liver function with respect to ALT, AST, total bilirubin (TBIL), serum inflammatory factors in terms of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-22, liver ultrasound related indices (inner diameter of the main portal vein, splenic vein inner diameter, splenic thickness, splenic length), Traditional Chinese Medicine syndrome score and Traditional Chinese Medicine syndrome efficacy before and after treatment, as well as the occurrence of adverse

▲基金项目:陕西省中医药管理局“双链融合”中青年科研创新团队建设项目(2022-SLRH-LJ-010;2022-SLRH-YQ-008);陕西省重点研发计划项目(2020ZDLSF05-13)

第一作者简介:吴阳, 硕士, 主治医师, 研究方向为肝硬化和消化性溃疡的中西医结合治疗。

通信作者简介:董汾, 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤的基础与临床研究。

reactions during treatment were compared between patients of the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in the incidence rate of decompensated liver cirrhosis, inner diameter of the main portal vein, splenic vein inner diameter, splenic thickness, and splenic length between patients of the two groups 12 and 24 weeks after treatment ($P>0.05$). The levels of serum ALT, AST, TBIL, TNF- α , IL-6, IL-22, and HBV-DNA carrying capacity, Traditional Chinese Medicine syndrome score decreased with the prolonging of treatment time. After 12 and 24 weeks of treatment, the aforementioned indices in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the total effective rate of Traditional Chinese Medicine syndrome efficacy of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions during treatment between patients of the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of Xuefu Zhuyu Decoction combined with entecavir for the treatment of patients with hepatitis B compensated liver cirrhosis in blood stasis and collaterals blocking type is superior to that of single entecavir, which can effectively decrease expressions of inflammatory cytokines, improve liver function, exerting relatively favorable safety.

【Key words】 Hepatitis B liver cirrhosis, Compensated stage, Xuefu Zhuyu Decoction, Entecavir, HBV-DNA, Liver function, Serum inflammatory factors

乙型肝炎肝硬化是消化科常见的一种慢性疾病,其主要临床表现为肝功能异常及门静脉高压。我国的治疗指南中建议对乙型肝炎肝硬化患者进行长期抗病毒治疗,但若只是给予抗病毒治疗,随着治疗时间的延长,患者容易产生耐药性,从而影响整体疗效^[1-3]。研究显示,部分中医药成分能有效提高乙型肝炎肝硬化患者的机体免疫力,改善患者体内的炎性环境,并有效缓解患者的临床症状^[4-5]。瘀血阻络证是乙型肝炎肝硬化患者较为常见的中医证型。血府逐瘀汤具有活血化瘀、行气止痛的功效^[6-7],从中医理论上可能对于瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化患者具有较好的临床疗效。因此,本研究观察血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床效果,以期为临床治疗该病提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年6月1日至2021年12月1日陕西中医药大学第二附属医院消化一科收治的80例瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期的相关诊断标准;(2)年龄 >18 周岁;(3)患者在纳入本研究前3个月内未服用其他中药制剂;(4)患者自愿签署知情同意书。排除标准:(1)有备孕计划的女性或妊娠期女性;(2)合并严重肝肾功能损伤患者;(3)合并肿瘤或恶性血液系统疾病患者;(4)合并精神疾病患者。脱落标准:(1)研究过程中出现严重不良反应无法继续研究的患者;(2)研究过程中私自使用不利于本研究疗效评价的药物者;(3)依从性差不能遵医嘱完成相关研究的患者。根据随机数字表法将患者分为观察组和对照

组,各40例。其中,观察组男性26例、女性14例,年龄37~62(50.45 \pm 9.87)岁,病程3.1~26.3(14.76 \pm 1.23)年,合并高血压12例、糖尿病6例、冠心病3例;对照组男性24例、女性16例,年龄35~62(51.21 \pm 9.01)岁,病程2.3~26.9(14.86 \pm 1.32)年,合并高血压10例、糖尿病5例、冠心病2例。两组患者的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经陕西中医药大学第二附属医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期的诊断标准 (1)西医诊断标准。符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[8]中乙型肝炎肝硬化的相关诊断标准,患者的肝功能储备诊断为Child-Pugh A级,和(或)不合并静脉曲张,无其他严重并发症。(2)中医诊断标准。参考2011年版的《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[9]中瘀血阻络型的诊断标准。主症包括:①胁痛如刺、痛处不移;②腹大坚满,按之不陷而硬;③胁下积块;④腹壁青筋暴露;⑤唇色紫褐;⑥舌质紫暗,或有瘀斑瘀点。次症包括:①面色晦黯或黎黑;②头、项、胸腹见红点赤缕;③脉细涩或芤;④大便色黑;⑤舌下静脉怒张。具备2项主症和1~2项次症即可诊断为瘀血阻络型。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组:患者每日晨起空腹状态下口服恩替卡韦胶囊(福建广生堂药业股份有限公司,国药准字H20110172)0.5 g/次,1次/d,连续服用24周。同时,戒烟戒酒,适当运动,避免劳累,合理膳食。

1.3.2 观察组:患者在对照组治疗的基础上加服血府逐瘀汤。血府逐瘀汤由我院中药制剂室统一调制,其药方组成为桃仁20 g,红花10 g,枳壳10 g,牛膝10 g,当归20 g,生地黄20 g,甘草片15 g,川芎15 g,赤芍10 g,柴胡15 g,桔梗10 g。水煎煮取汤汁300 mL,分早晚各口服1次,每次150 mL,连续服用24周。

1.4 观察指标

1.4.1 失代偿期肝硬化发生情况:记录两组患者治疗后12周、治疗后24周的失代偿期肝硬化发生情况。通过患者的肝功能、肾功能、甲胎蛋白、血氨检测结果及胸部正位片、腹部B超检查结果来评估患者是否出现腹腔积液、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、原发性肝癌等严重并发症,一旦出现以上任一并发症,即可诊断为失代偿期肝硬化^[8]。

1.4.2 肝脏超声相关指标:分别于治疗前、治疗后12周、治疗后24周,行腹部B超检查测量两组患者肝脏的相关参数。患者取仰卧位,双臂上举并外展置于头部后方,确保腹部完全暴露,增大肋间隙。在右肋间第一肝门切面,距肝门1~2 cm处,测量门静脉主干的内径;在左肋间切面显示脾门及脾静脉,并测量脾脏的长度、厚度和脾静脉内径。

1.4.3 肝功能指标、HBV-DNA载量、血清炎症因子:分别于治疗前、治疗后12周、治疗后24周,抽取两组患者晨起空腹肘静脉血5 mL,采用北京白洋BY-600C型离心机,以3 000 r/min离心30 min,取血清保存待测,采血后2 h内完成检测。(1)肝功能指标包括ALT、

AST、总胆红素(total bilirubin, TBIL),采用博科BK-600临床检验血液生化全自动生化分析仪(济南欧莱博技术有限公司)测定。(2)HBV-DNA载量通过HBV核酸定量检测试剂盒[凯杰生物工程(深圳)有限公司],采用聚合酶链式反应定量测定血清HBV-DNA载量。(3)血清炎症因子包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-22,采用ELISA进行定量检测,试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供(批号分别为:20222400879、20222423986、20222567963),严格按照说明书进行操作。

1.4.4 中医证候积分及疗效:比较两组患者治疗前、治疗后12周、治疗后24周的中医证候积分,中医证候积分评价标准见表1。治疗后24周,参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]中的相关标准评价两组患者的中医证候疗效,即治疗后中医证候积分改善程度 $\geq 90\%$ 为治愈,改善程度 $\geq 70\% \sim < 90\%$ 为显效,改善程度 $30\% \sim < 70\%$ 为有效,改善程度 $< 30\%$ 为无效。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

表1 中医证候积分评价标准

症状	评分
胁痛如刺、痛处不移	0分:无;2分:胁肋偶有刺痛,可正常工作;4分:胁肋刺痛,疼痛常持续十几分钟或半小时以上,影响日常生活;6分:胁肋刺痛,疼痛常持续十几分钟或半小时以上,严重影响日常生活
腹大坚满,按之不陷而硬	0分:无;1分:轻度胀满,质稍软;2分:中度胀满,质韧;3分:重度胀满,质硬
肋下积块	0分:无;2分:肋下积块直径 < 1 cm;4分:肋下积块直径1~2 cm;6分:肋下积块直径 > 2 cm
腹壁青筋暴露	0分:无;1分:局部少量暴露,青筋较细,无凸起;2分:稍大区域暴露,轻微凸起;3分:广泛暴露,明显凸起
唇色紫褐或指爪青紫	0分:无;1分:唇色或指爪淡暗,稍润泽;2分:唇色或指爪青紫,无润泽;3分:唇色或指爪紫褐,干枯皴裂
舌象紫暗,或有瘀斑瘀点	0分:无;1分:舌象紫暗无瘀点,舌下络脉轻度迂曲;2分:舌象紫暗,有瘀点,且舌下络脉明显迂曲;3分:舌象紫暗,多处瘀点或瘀斑,舌下络脉明显怒张
面色晦黯或黎黑	0分:无;1分:面色晦黯,稍有光泽;2分:面色暗沉,无光泽;3分:面色黎黑,枯槁
头、项、胸腹见红点赤缕	0分:无;1分:稀疏分布,颜色浅淡;2分:稀疏分布,颜色淡红;3分:密集分布,颜色鲜红
脉涩	0分:无;1分:脉涩;2分:脉细涩;3分:无脉或结代脉
大便色黑	0分:无;1分:色黑,成形,量少;2分:深黑色,糊状便;3分:柏油便,频繁,可伴心悸
舌下静脉怒张	0分:无;1分:局部稍微增粗,轻度弯曲;2分:曲张延伸较短,分支少;3分:明显增粗,严重弯曲,紫黑深重,分支多
肌肤甲错	0分:无;1分:肢端肌肤粗糙干燥,无皮屑脱落;2分:肢端肌肤粗糙干燥,少量皮屑脱落;3分:周身肌肤粗糙,大量皮屑脱落
皮肤瘀斑	0分:无;1分:皮肤瘀斑 ≤ 2 处可由外界因素导致;2分:皮肤瘀斑 ≥ 3 处;3分:无明显诱因出现皮肤多处瘀斑

1.4.5 不良反应:记录两组患者治疗期间的不良反应(恶心、呕吐、头晕等)发生情况。其中,轻度不良反应指不良反应症状轻微,症状不进展,一般无需处理;中度不良反应指不良反应症状明显,影响患者生活,需给予停药处理或者对症用药;重度不良反应指

重要器官或系统功能有严重损害,导致残疾或缩短或危及生命,需停止研究,积极治疗。

1.5 统计学分析 采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数(百分比)

表示,组间比较采用 χ^2 检验,当 $T < 5$ 时,采用校正 χ^2 检验;对符合正态分布且满足方差齐性的重复测量数据,若满足 Mauchly's 球形假设检验则采用两因素方差分析,若不符合球形假设检验,则行 Greenhouse-Geisser 法校正,两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者失代偿期肝硬化发生率的比较 两组均无脱落患者。治疗后 12 周,两组患者均未发生失代偿期肝硬化;治疗后 24 周,观察组发生 1 例失代偿期肝硬化,对照组发生 2 例失代偿期肝硬化,

两组患者失代偿期肝硬化发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.346, P=0.556$)。

2.2 治疗前后两组患者肝脏超声相关指标的比较 经 Mauchly's 球形假设检验,门静脉主干内径、脾静脉内径、脾脏厚度、脾脏长度的方差协方差矩阵相等($\chi^2=3.237, P=0.664; \chi^2=5.286, P=0.382; \chi^2=8.432, P=0.132; \chi^2=4.832, P=0.459$),故结果无需经 Greenhouse-Geisser 法校正。两组患者的门静脉主干内径、脾静脉内径、脾脏厚度、脾脏长度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组患者的门静脉主干内径、脾静脉内径、脾脏厚度、脾脏长度均无随时间变化的趋势($P > 0.05$),组间与时间无交互效应($P > 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后两组患者肝脏超声相关指标的比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)

组别	n	门静脉主干内径			脾静脉内径		
		治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
观察组	40	1.58±0.21	1.59±0.22	1.60±0.19	1.01±0.18	1.05±0.21	1.09±0.17
对照组	40	1.57±0.19	1.58±0.18	1.59±0.19	0.98±0.19	1.03±0.22	1.07±0.16
F 值		$F_{\text{组间}}=0.214, F_{\text{时间}}=0.225, F_{\text{交互}}=0.198$			$F_{\text{组间}}=0.196, F_{\text{时间}}=0.208, F_{\text{交互}}=0.167$		
P 值		$P_{\text{组间}}=0.421, P_{\text{时间}}=0.411, P_{\text{交互}}=0.429$			$P_{\text{组间}}=0.517, P_{\text{时间}}=0.482, P_{\text{交互}}=0.565$		

组别	n	脾脏厚度			脾脏长度		
		治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
观察组	40	3.72±0.43	3.73±0.42	3.74±0.41	10.68±0.78	10.72±0.77	10.73±0.76
对照组	40	3.71±0.42	3.73±0.43	3.75±0.43	10.67±0.77	10.73±0.76	10.74±0.77
F 值		$F_{\text{组间}}=0.157, F_{\text{时间}}=0.178, F_{\text{交互}}=0.146$			$F_{\text{组间}}=0.114, F_{\text{时间}}=0.123, F_{\text{交互}}=0.104$		
P 值		$P_{\text{组间}}=0.592, P_{\text{时间}}=0.532, P_{\text{交互}}=0.604$			$P_{\text{组间}}=0.876, P_{\text{时间}}=0.862, P_{\text{交互}}=0.942$		

2.3 治疗前后两组患者肝功能指标、HBV-DNA 载量的比较 经 Mauchly's 球形假设检验,AST、ALT、TBIL、HBV-DNA 载量的方差协方差矩阵相等($\chi^2=4.237, P=0.564; \chi^2=6.186, P=0.282; \chi^2=5.432, P=0.442; \chi^2=3.876, P=0.623$),故结果无需经 Greenhouse-Geisser 法校正。两组患者的血清 AST、ALT、TBIL 水平及 HBV-DNA 载

量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 AST、ALT、TBIL 水平及 HBV-DNA 载量随治疗时间延长而降低($P < 0.05$),组间与时间有交互效应($P < 0.05$)。其中,治疗后 12 周、治疗后 24 周,观察组的血清 AST、ALT、TBIL 水平及 HBV-DNA 载量低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后两组患者肝功能指标、HBV-DNA 载量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AST(IU/L)			ALT(IU/L)		
		治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
观察组	40	226.65±51.78	151.87±42.98*	102.87±38.85*	179.87±48.89	125.34±37.56*	89.45±18.98*
对照组	40	225.87±50.45	178.67±42.78	124.78±38.78	178.98±49.54	148.89±37.45	103.42±25.34
F 值		$F_{\text{组间}}=123.742, F_{\text{时间}}=231.876, F_{\text{交互}}=95.412$			$F_{\text{组间}}=62.458, F_{\text{时间}}=156.421, F_{\text{交互}}=24.623$		
P 值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

续表

组别	n	TBIL(mmol/L)			HBV-DNA 载量(Ig10 copies/mL)		
		治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
观察组	40	38.34±4.56	30.67±3.56*	24.67±2.65*	7.45±1.12	5.56±0.45*	4.78±0.41*
对照组	40	39.23±4.34	32.56±4.45	27.78±2.45	7.46±1.11	6.53±0.43	5.34±0.34
F 值		$F_{\text{组间}}=52.163, F_{\text{时间}}=118.423, F_{\text{交互}}=23.541$			$F_{\text{组间}}=93.761, F_{\text{时间}}=187.762, F_{\text{交互}}=34.781$		
P 值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

注:同一时间点,与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 治疗前后两组患者血清炎症因子水平的比较 经 Mauchly's 球形假设检验, TNF- α 、IL-6、IL-22 的方差协方差矩阵相等($\chi^2=5.337, P=0.456; \chi^2=3.875, P=0.612; \chi^2=4.421, P=0.532$), 故结果无需经 Greenhouse-Geisser 法校正。两组患者的血清 TNF- α 、IL-6、IL-22

水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 血清 TNF- α 、IL-6、IL-22 水平随治疗时间延长而降低($P < 0.05$), 分组与时间有交互效应($P < 0.05$)。其中, 治疗后 12 周、治疗后 24 周, 观察组的血清 TNF- α 、IL-6、IL-22 水平低于对照组($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 治疗前后两组患者血清炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	TNF- α			IL-6			IL-22		
		治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
观察组	40	49.43±8.98	35.78±6.56*	28.89±3.67*	65.87±10.87	48.78±8.87*	36.89±6.45*	76.67±11.89	61.09±8.98*	51.98±5.89*
对照组	40	49.41±8.56	40.67±4.87	38.76±3.21	65.89±10.85	53.87±9.78	43.78±6.89	76.54±12.78	67.89±6.89	56.87±7.89
F 值		$F_{\text{组间}}=72.871, F_{\text{时间}}=223.672, F_{\text{交互}}=33.213$			$F_{\text{组间}}=189.761, F_{\text{时间}}=534.743, F_{\text{交互}}=94.654$			$F_{\text{组间}}=167.672, F_{\text{时间}}=354.871, F_{\text{交互}}=84.762$		
P 值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

注:同一时间,与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.5 治疗前后两组患者中医证候积分的比较 经 Mauchly's 球形假设检验, 中医证候积分的方差协方差矩阵相等($\chi^2=6.237, P=0.364$), 故结果无需经 Greenhouse-Geisser 法校正。两组患者的中医证候积分比较, 差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=165.342, P_{\text{组间}} < 0.001$), 中医证候积分随治疗时间延长而降低($F_{\text{时间}}=432.564, P_{\text{时间}} < 0.001$), 时间与组间具有交互效应($F_{\text{交互}}=84.321, P_{\text{交互}} < 0.001$)。其中, 治疗后 12 周、治疗后 24 周, 观察组的中医证候积分低于对照组($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 治疗前后两组患者中医证候积分的比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	n	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
观察组	40	19.67±1.62	14.67±1.78*	10.76±1.21*
对照组	40	19.56±1.57	17.45±1.67	13.78±1.56

注:同一时间,与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者中医证候疗效的比较 治疗后, 观察组的中医证候疗效的总有效率高于对照组($\chi^2=6.135, P=0.013$), 见表 6。

表 6 两组患者中医证候疗效的比较[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	16(40.0)	20(50.0)	3(7.5)	1(2.5)	39(97.5)
对照组	40	6(15.0)	16(40.0)	10(25.0)	8(20.0)	32(80.0)

2.7 两组患者不良反应发生情况的比较 治疗期间, 观察组有 2 例患者出现轻度不良反应, 对照组有 3 例患者出现轻度不良反应, 两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=1.000, P=0.317$)。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎反复发作、久治不

愈的结果。西医认为, 活动性 HBV 复制是导致乙型肝炎肝硬化患者病情不断进展的主要原因, 对于这类患者以长期的口服抗病毒药物治疗为主^[11-12]。但临床常用的抗病毒药物只能抑制 HBV-DNA 的复制, 并不能完全清除 HBV-DNA, 而残存于体内的 HBV 会通过细胞毒性及免疫应答诱导肝细胞凋亡和损伤, 而且部分患者长期服用抗病毒药物会产生耐药性, 因此, 单纯的西医治疗对于乙型肝炎肝硬化患

者的整体疗效有限^[13-14]。

中医中并无“肝炎”这一病名,但结合其相关的临床特点,可归于中医的“伏邪”“杂气”“黄疸”“胁痛”“积聚”“肝瘟”“肝积”“肝叶硬”“虚劳”等范畴。中医对“肝炎”有不同的描述,如《黄帝内经·灵枢经·五变》曰:“人之善肠中积聚者……恶则邪气留止,积聚乃伤”^[15],其认为该类疾患为邪气入侵,且入里伤正,导致邪气长存于体内而致病;《严氏济生方治》道:“忧、思、喜、怒、哀之气……留结而为五积”^[16],此种理论认为人体气血运行失畅,气血瘀滞,久聚成块则为积聚;《诸病源候论·卷之十八 湿病诸候(凡三论)》云:“诸脏受邪,初未能为积聚,留滞不去,乃成积聚”^[17],其认为人体内脉络受阻,痰凝气滞血瘀,久而发为积聚。总之,中医认为肝炎的主要病因为气血瘀滞^[18],治疗方法应以活血化瘀、祛邪扶正为主。部分中医学者对乙型肝炎肝硬化患者进行中医证候分型,其中以瘀血阻络型最为常见^[9],血府逐瘀汤是临床应用广泛的活血化瘀、祛邪扶正汤剂。血府逐瘀汤的主要成分为桃仁、红花、枳壳、牛膝、当归、生地黄、甘草片、川芎、赤芍、柴胡、桔梗。其中,桃仁、红花为君药,能够活血化瘀止痛;牛膝、川芎、赤芍为臣药,有活血行气的功效;柴胡能疏肝解郁,枳壳、桔梗有和胃、宽胸行气之功效,为佐药;生地黄、当归可养血并且清热滋阴不伤正,为使药;甘草调和诸药^[19-20]。因此,本研究将血府逐瘀汤联合抗病毒药物恩替卡韦用于瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的治疗,以探讨其临床疗效及安全性。

TNF- α 作为一种单核细胞因子,能够促进炎症反应发生,加速脂质过氧化过程,并且能诱导大量炎症细胞因子释放,加速肝脏内部炎症反应进展,诱导肝细胞死亡,而且TNF- α 还能在体内诱导肝星状细胞的增殖,阻止肝细胞的再生,参与肝硬化的形成和发展^[21-22]。IL-6是一种多效能的细胞因子,它能够通过诱导并激活炎症细胞因子的分化,促进炎症因子的聚集,加速炎症的进程,从而加速肝硬化的进程^[23-24]。研究显示,IL-22在肝硬化患者中高表达,其可能参与肝硬化的进展^[25]。本研究结果显示,两组患者的血清TNF- α 、IL-6、IL-22水平随治疗时间延长而降低,且治疗后12周、治疗后24周,观察组血清TNF- α 、IL-6、IL-22水平低于对照组($P<0.05$)。这提示两种治疗方法均能有效抑制患者炎症细胞因子的表达,但加用血府逐瘀汤治疗的改善效果更明显。

本研究结果显示,两组患者血清AST、ALT、TBIL水平及HBV-DNA载量随治疗时间延长而降低,且治疗后12周、治疗后24周,观察组的血清AST、ALT、TBIL水平及HBV-DNA载量低于对照组($P<0.05$),提示血府逐瘀汤能有效改善患者的肝功能,清除患者体内的病毒。治疗后12周、治疗后24周,两组患者的肝脏超声相关指标及失代偿期肝硬化发生率差异无统计学意义($P>0.05$),但中医证候积分随治疗时间延长而降低,且观察组的中医证候积分低于对照组,中医证候疗效总有效率高于对照组($P<0.05$),提示血府逐瘀汤能有效减轻患者的中医证候症状。分析其原因:(1)血府逐瘀汤可能促进肝脏的血液循环,减少肝细胞的损伤和坏死,有助于肝功能的改善^[26];(2)血府逐瘀汤具有疏肝理气功效,能减轻肝区疼痛和胁肋不适,有助于缓解肝脏功能障碍^[27];(3)血府逐瘀汤具有清热解毒功能,能减轻肝脏的炎症反应,降低病毒对肝细胞的损害^[28];(4)该方剂中的药物成分具有一定的增强免疫功能的作用,可以提高机体的免疫力,增强对病毒的抵抗能力,促进病毒的清除^[29];(5)部分药材如生地黄等具有一定的抗病毒作用,可以直接抑制病毒的复制和传播,减轻病毒对肝细胞的侵害^[30-31]。本研究中两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),说明血府逐瘀汤并未增加患者的不良反应。

综上所述,血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床疗效优于单纯恩替卡韦治疗,其可有效降低炎症细胞因子表达水平,改善肝功能,且安全性较好。但本研究为单中心研究,样本量较小、观察时间较短,结果可能存在一定的偏倚,未来仍需开展大样本、多中心研究,并延长随访时间进一步观察血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者的远期疗效。另外,本研究仅纳入瘀血阻络型乙型肝炎肝硬化代偿期患者进行研究,并未纳入其他分型及失代偿期肝硬化患者,结论具有一定的局限性,未来将纳入更多类型的患者进行研究。

参 考 文 献

- [1] Wang H, Men PX, Xiao YF, et al. Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):811.

- [2] Li G, Wang GC, Hsu FC, et al. Effects of depression, anxiety, stigma, and disclosure on health-related quality of life among chronic hepatitis B patients in Dalian, China[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 102(5):988-994.
- [3] 杨进新, 代典凤, 姚群, 等. 2021年广西壮族自治区北部1-59岁侗族人群乙型肝炎血清流行病学调查[J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(5):544-549.
- [4] Cheng DY, Zhao ZM, Wan G, et al. Impact of Fuzheng Huayu tablet on antiviral effect of entecavir in patients with hepatitis B cirrhosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(5):479-484.
- [5] Lu YY, Fang ZY, Zeng T, et al. Chronic hepatitis B: dynamic change in Traditional Chinese Medicine syndrome by dynamic network biomarkers[J]. *Chin Med*, 2019, 14:52.
- [6] 赖娟, 王勉, 邓霖, 等. 血府逐瘀汤加减对痰瘀痹阻型冠心病稳定型心绞痛患者SOD、ET-1、sICAM-1及Th1/Th2平衡的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(4):820-826.
- [7] 金星宇, 时广伟. 血府逐瘀汤结合紫杉醇+奈达铂方案对气滞血瘀证宫颈癌患者化疗毒副作用及生存期的影响[J]. *中国性科学*, 2023, 32(1):109-113.
- [8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12):2648-2669.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2011, 19(4):277-279.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:19-28.
- [11] Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of tenofovir *vs* entecavir on risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(2):246-258.e9.
- [12] Liu K, Choi J, Le A, et al. Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma, decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(9):1037-1048.
- [13] Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Idilman R, et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5):1037-1045.
- [14] Kim GA, Han S, Choi GH, et al. Moderate levels of serum hepatitis B virus DNA are associated with the highest risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(11):1169-1179.
- [15] 刘永升. 全本黄帝内经[M]. 北京: 华文出版社, 2010:240.
- [16] 严用和. 重辑严氏济生方[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007:121.
- [17] 丁光迪. 诸病源候论校注(上)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991:378.
- [18] 袁帅强, 侯留法, 王菲, 等. 中医治疗非酒精性脂肪性肝纤维化探析[J]. *中医研究*, 2023, 36(3):15-18.
- [19] 崔栋, 韩章琴, 李红磊. 软肝化纤汤联合中医透药辅治乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2024, 40(2):311-313.
- [20] 赵悦欣, 鹿红, 刘婕, 等. 血府逐瘀汤防治鼻咽癌患者急性放射性口腔黏膜炎的临床疗效观察[J]. *中医药信息*, 2023, 40(2):70-74.
- [21] Sosa-Jurado F, Sánchez-Reza L, Mendoza-Torres MÁ, et al. Serum Th17 and TNF- α distinguish between patients with occult hepatitis B infection, chronic hepatitis B infection and healthy individuals[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2021, 32(2):23-30.
- [22] 潘小英. 丹鸡活血汤对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及血清IL-6、MDA、TNF- α 水平的影响[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(34):131-133.
- [23] Qian D, Zhang Y. Influence of Xuebijing injection combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in treating hepatitis b-induced liver cirrhosis complicated by spontaneous bacterial peritonitis: TNF- α , IL-18, IL-6, and hepatic function[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):2907-2914.
- [24] Yang Z, Peng Y, Yang S. MicroRNA-146a regulates the transformation from liver fibrosis to cirrhosis in patients with hepatitis B *via* interleukin-6[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6):4670-4676.
- [25] Wang LG, Qiao QH, Hou LH. Changes in the IL-18, IL-22, and T lymphocyte subset levels in patients with hepatitis B-related liver cirrhosis and their predictive values for hepatorenal syndrome[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(6):3976-3991.
- [26] 葛琴. 血府逐瘀汤联合双歧杆菌三联活菌治疗酒精性肝硬化的疗效研究[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(20):142-145.
- [27] 杨雯珺, 陈兰玲. 陈兰玲教授治疗肺痛的经验[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(12):9-10.
- [28] 刘巍, 韩涛. 血府逐瘀汤加减对乙型肝炎肝硬化失代偿期肝纤维化及炎性因子的影响[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(9):821-825.
- [29] 宋波, 杜娜, 周天彤, 等. 血府逐瘀汤加减对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者肝纤维化、炎性因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(24):2707-2709.
- [30] 王涛, 韩晓江, 李妍怡. 血府逐瘀汤药理机制的研究进展[J]. *商洛学院学报*, 2022, 36(4):16-22.
- [31] 傅春燕, 刘永辉, 曾立, 等. 血府逐瘀汤化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2024, 20(5):232-237.

(收稿日期:2024-06-03 修回日期:2024-08-10)