

桃红化浊汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化（湿热蕴结证）临床疗效及安全性

陈香妮, 李淑芳, 袁超 (西安市中医医院 肝病科, 西安 710021)

摘要: **目的** 探讨桃红化浊汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 肝硬化 (湿热蕴结证) 的临床疗效及安全性。 **方法** 前瞻性收集2016年6月至2019年9月西安市中医医院收治的120例CHB肝硬化患者为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为观察组 (60例) 和对照组 (60例)。对照组采用恩替卡韦治疗, 观察组采用桃红化浊汤联合恩替卡韦治疗, 比较两组患者治疗前和治疗6个月后单项症状积分、肝功能 [包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和总胆红素 (total bilirubin, TBil)]、肝纤维化指标 [包括透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、III型前胶原氨基末端肽 (procollagen type III, PCIII)、层粘连蛋白 (laminin, LN)、IV型胶原 (IV collagen, IV-C)、肝脏硬度值 (liver stiffness measurement, LSM) 和FIB-4指数] 及HBV DNA载量。比较两组患者的治疗总有效率和不良反应发生率。 **结果** 治疗后, 两组患者的症状积分均显著低于治疗前, 包括双目或皮肤发黄 [观察组: (2.22 ± 0.41) 分 vs (5.22 ± 2.36) 分; 对照组: (3.41 ± 1.24) 分 vs (5.17 ± 2.37) 分]、恶心呕吐 [观察组: (3.47 ± 0.99) 分 vs (5.63 ± 2.00) 分; 对照组: (4.48 ± 1.47) 分 vs (6.30 ± 2.04) 分]、食欲不振 [观察组: (2.63 ± 0.76) 分 vs (6.80 ± 1.54) 分; 对照组: (3.85 ± 1.15) 分 vs (6.90 ± 1.54) 分]、脘腹撑急 [观察组: (2.25 ± 0.60) 分 vs (4.87 ± 1.92) 分; 对照组: (3.60 ± 1.01) 分 vs (4.98 ± 1.40) 分] 及腹胀 [观察组: (2.18 ± 0.83) 分 vs (5.30 ± 1.06) 分; 对照组: (3.45 ± 1.06) 分 vs (5.17 ± 1.56) 分], 且观察组上述症状积分均显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。治疗后, 两组患者肝功能指标水平均显著低于治疗前, 包括血清ALT [观察组: (23.44 ± 4.03) U/L vs (59.07 ± 8.82) U/L; 对照组: (39.42 ± 5.09) U/L vs (56.92 ± 7.77) U/L]、AST [观察组: (22.07 ± 4.23) U/L vs (46.18 ± 6.53) U/L; 对照组: (35.97 ± 4.03) U/L vs (47.58 ± 7.52) U/L] 和TBil [观察组: (9.20 ± 2.27) $\mu\text{mol/L}$ vs (23.98 ± 3.91) $\mu\text{mol/L}$; 对照组: (14.32 ± 4.11) $\mu\text{mol/L}$ vs (24.66 ± 3.55) $\mu\text{mol/L}$], 且观察组治疗后上述指标显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。治疗后, 两组患者肝纤维化指标水平均显著低于治疗前, 包括血清PCIII [观察组: (123.35 ± 26.10) $\mu\text{g/L}$ vs (172.83 ± 44.03) $\mu\text{g/L}$; 对照组: (143.90 ± 36.34) $\mu\text{g/L}$ vs (177.71 ± 33.50) $\mu\text{g/L}$]、IV-C [观察组: (120.54 ± 35.12) $\mu\text{g/L}$ vs (215.60 ± 56.18) $\mu\text{g/L}$; 对照组: (144.20 ± 42.76) $\mu\text{g/L}$ vs (200.52 ± 67.23) $\mu\text{g/L}$]、HA [观察组: (122.82 ± 30.89) $\mu\text{g/L}$ vs (259.41 ± 64.13) $\mu\text{g/L}$; 对照组: (135.42 ± 27.15) $\mu\text{g/L}$ vs (257.83 ± 54.35) $\mu\text{g/L}$]、LN [观察组: (142.97 ± 31.44) $\mu\text{g/L}$ vs (223.37 ± 46.05) $\mu\text{g/L}$; 对照组: (168.92 ± 32.95) $\mu\text{g/L}$ vs (209.53 ± 45.07) $\mu\text{g/L}$]、LSM [观察组: (16.28 ± 2.55) kPa vs (21.16 ± 2.89) kPa; 对照组: (18.61 ± 2.04) kPa vs (21.15 ± 4.31) kPa] 及FIB-4指数 (观察组: 1.29 ± 0.38 vs 2.23 ± 0.55 ; 对照组: 1.57 ± 0.36 vs 2.36 ± 0.29), 且观察组患者上述指标均显著低于对照组, 差异均有统计学意义

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.03.002

基金项目: 国家级名中医工作室: 杨震全国名中医传承工作室国中医药办人教函【2018】119号

通讯作者: 李淑芳 Email: odh538b@163.com

(P 均 < 0.05)。治疗后,两组患者HBV DNA载量均显著低于治疗前[观察组:(3.07 ± 1.48) lg IU/ml vs (7.16 ± 1.36) lg IU/ml; 对照组:(3.11 ± 1.56) lg IU/ml vs (7.30 ± 1.28) lg IU/ml; $t = 24.001$ 、 22.856 , P 均 < 0.001],观察组和对照组间差异无统计学意义($t = 0.134$, $P = 0.894$);观察组和对照组HBV DNA低于检测下限率分别为88.33% (53/60)、86.67% (52/60),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.076$, $P = 0.783$)。治疗后,观察组患者总有效率为91.67% (55/60),显著高于对照组的76.67% (46/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.065$, $P = 0.024$)。治疗期间观察组和对照组不良反应发生率分别为6.67% (4/60)、10.00% (6/60),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.436$, $P = 0.509$)。结论 桃红化浊汤联合恩替卡韦治疗CHB肝硬化(湿热蕴结证)可提高临床疗效,改善患者临床症状和肝功能,抑制肝纤维化,安全可靠。

关键词:桃红化浊汤;肝炎,乙型,慢性;肝硬化;湿热蕴结证;临床疗效;安全性

Clinical efficacy and safety of Taohong Huazhuo Decoction combined with entecavir on chronic hepatitis B cirrhosis (damp-heat accumulation syndrome)

Chen Xiangni, Li Shufang, Yuan Chao (Department of Hepatology, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Taohong Huazhuo Decoction combined with entecavir on chronic hepatitis B (CHB) cirrhosis (damp-heat accumulation syndrome). **Methods** A total of 120 patients with CHB cirrhosis who were admitted to Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2016 to September 2019 were collected prospectively as the research subjects. The patients were divided into observation group (60 cases) and control group (60 cases) according to random number table method. Patients in control group were treated with entecavir, while patients in observation group were treated with Taohong Huazhuo Decoction combined with entecavir. The scores of single symptoms, liver function indexes [including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBil)], liver fibrosis indexes [including hyaluronic acid (HA), procollagen type III (PCIII), laminin (LN), IV collagen (IV-C), liver stiffness measurement (LSM) and FIB-4 index] and HBV DNA load of patients in both groups before treatment and 6 months after treatment were compared. The total response rate and incidence of adverse reactions were also compared. **Results** After treatment, the scores of single symptoms of patients in both groups were significantly lower than those before treatment, including binocular or skin yellowing [observation group: (2.22 ± 0.41) points vs (5.22 ± 2.36) points; control group: (3.41 ± 1.24) points vs (5.17 ± 2.37) points], nausea and vomiting [observation group: (3.47 ± 0.99) points vs (5.63 ± 2.00) points; control group: (4.48 ± 1.47) points vs (6.30 ± 2.04) points], inappetence [observation group: (2.63 ± 0.76) points vs (6.80 ± 1.54) points; control group: (3.85 ± 1.15) points vs (6.90 ± 1.54) points], stomach distension [observation group: (2.25 ± 0.60) points vs (4.87 ± 1.92) points; control group: (3.60 ± 1.01) points vs (4.98 ± 1.4) points] and abdominal distension [observation group: (2.18 ± 0.83) points vs (5.30 ± 1.06) points; control group: (3.45 ± 1.06) points vs (5.17 ± 1.56) points], and the above symptom scores of patients in observation group were significantly lower than those of control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). After treatment, the serum levels of liver function indexes of patients in both groups were significantly lower than those before treatment, including ALT [observation group: (23.44 ± 4.03) U/L vs (59.07 ± 8.82) U/L; control group: (39.42 ± 5.09) U/L vs (56.92 ± 7.77) U/L], AST [observation group: (22.07 ± 4.23) U/L vs (46.18 ± 6.53) U/L; control group: (35.97 ± 4.03) U/L vs (47.58 ± 7.52) U/L] and TBil [observation group: (9.20 ± 2.27) $\mu\text{mol/L}$ vs (23.98 ± 3.91) $\mu\text{mol/L}$; control group: (14.32 ± 4.11) $\mu\text{mol/L}$ vs (24.66 ± 3.55) $\mu\text{mol/L}$], and the above indexes of patients

in observation group were significantly lower than those of control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). After treatment, the serum levels of liver fibrosis indexes of patients in both groups were significantly lower than those before treatment, including PCIII [observation group: $(123.35 \pm 26.10) \mu\text{g/L}$ vs $(172.83 \pm 44.03) \mu\text{g/L}$; control group: $(143.90 \pm 36.34) \mu\text{g/L}$ vs $(177.71 \pm 33.50) \mu\text{g/L}$], IV-C [observation group: $(120.54 \pm 35.12) \mu\text{g/L}$ vs $(215.60 \pm 56.18) \mu\text{g/L}$; control group: $(144.20 \pm 42.76) \mu\text{g/L}$ vs $(200.52 \pm 67.23) \mu\text{g/L}$], HA [observation group: $(122.82 \pm 30.89) \mu\text{g/L}$ vs $(259.41 \pm 64.13) \mu\text{g/L}$; control group: $(135.42 \pm 27.15) \mu\text{g/L}$ vs $(257.83 \pm 54.35) \mu\text{g/L}$], LN [observation group: $(142.97 \pm 31.44) \mu\text{g/L}$ vs $(223.37 \pm 46.05) \mu\text{g/L}$; control group: $(168.92 \pm 32.95) \mu\text{g/L}$ vs $(209.53 \pm 45.07) \mu\text{g/L}$], LSM [observation group: $(16.28 \pm 2.55) \text{kPa}$ vs $(21.16 \pm 2.89) \text{kPa}$; control group: $(18.61 \pm 2.049) \text{kPa}$ vs $(21.15 \pm 4.31) \text{kPa}$] and FIB-4 index (observation group: 1.29 ± 0.38 vs 2.23 ± 0.55 ; control group: 1.57 ± 0.36 vs 2.36 ± 0.29), and the above indexes of patients in observation group were significantly lower than those of control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). After treatment, the HBV DNA load [observation group: $(3.07 \pm 1.48) \lg \text{IU/ml}$ vs $(7.16 \pm 1.36) \lg \text{IU/ml}$; control group: $(3.11 \pm 1.56) \lg \text{IU/ml}$ vs $(7.30 \pm 1.28) \lg \text{IU/ml}$] of patients in both groups were significantly lower than those before treatment ($t = 24.001, 22.856$; all $P < 0.001$) and there was no significant difference between observation group and control group ($t = 0.134, P = 0.894$). After treatment, the rates of HBV DNA load lower than the low detection limit of patients in observation group and control group were 88.33% (53/60) and 86.67% (52/60), respectively, the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.076, P = 0.783$). The total response rate of patients in observation group was 91.67% (55/60), which was significantly higher than that of control group [76.67% (46/60)], the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.065, P = 0.024$). The incidence of adverse reactions of patients in observation group and control group were 6.67% (4/60) and 10.00% (6/60), respectively, the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.436, P = 0.509$). **Conclusions** Taohong Huazhuo Decoction combined with entecavir can improve the clinical efficacy, clinical symptoms and the liver function of CHB cirrhosis, and can also inhibit liver fibrosis, which is safe and reliable.

Key words: Taohong Huazhuo Decoction; Hepatitis B, chronic; Cirrhosis; Damp-heat accumulation syndrome; Clinical efficacy; Safety

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起, 在我国发病率较高^[1]。进行性的肝损伤可导致肝纤维化和肝功能异常, CHB可能进一步发展为肝硬化, 严重威胁患者的生命健康^[2]。目前, 临床上针对CHB肝硬化的基本治疗原则是抗病毒治疗, 代表性药物为恩替卡韦, 但该药物的远期疗效欠佳, 且长期使用会出现不同程度的不良反应^[3]。因此, 需寻找新的治疗药物和治疗方式以提高CHB肝硬化的疗效, 提高患者生存质量。随着中医药理论的不断深入与发展, 中药治疗肝硬化在临床上取得了较好的效果, 中西医结合治疗的理念越来越受临床医师的青睐。桃红化浊汤是全国名老中医杨震主任医师治疗湿热瘀阻型肝纤维化的经验方, 具有芳香化湿、理气化瘀的功效, 目前仅用于肝硬化患者的治疗, 对CHB

肝硬化患者的临床疗效和安全性目前尚未明确。本研究旨在探讨桃红化浊汤联合恩替卡韦治疗CHB肝硬化 (湿热蕴结证) 的临床疗效及安全性, 以期为临床上肝硬化的治疗提供更多依据, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性收集2016年6月至2019年9月西安市中医医院收治的120例CHB肝硬化患者为研究对象。纳入标准: ①符合2015年《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]中CHB的诊断标准以及《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[5]中肝硬化的诊断标准; ②患者均符合湿热蕴结证的中医辨证标准^[6], 主症为恶心呕吐、食欲不振、脘腹撑急、腹胀、两目或皮肤发黄, 次症为渴不欲饮、口苦口腻、形体消瘦、神疲乏力、大便秘结及小便短黄, 舌脉为舌红苔黄腻、脉滑或弦数; ③近3个月未接受其他抗病毒与肝硬

化治疗者;④CHB肝硬化病程不超过15年。排除标准:①对本研究药物过敏者;②备孕期、妊娠期或哺乳期妇女;③全身免疫性疾病者;④合并严重心脏和肝肾功能障碍、恶性肿瘤者;⑤存在精神疾病、言语沟通和意识障碍者。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(批准文号:2016008),所有患者均知情且自愿参与。

1.2 研究方法 采用随机数字表法将患者随机分为观察组(60例)和对照组(60例),记录两组患者的性别、年龄、病程、肝功能Child-Pugh分级等一般资料。两组患者入院后均实行常规护肝等治疗方案,并嘱患者注意合理休息与适量运动,饮食宜低脂、低盐、低糖,忌烟酒。对照组患者给予恩替卡韦片,口服,0.5 mg/次,1次/d,以3个月为1个疗程,连续治疗2个疗程。观察组患者在对照组基础上联合桃红化浊汤治疗,方剂组成为:炒桃仁10 g,红花5 g,佩兰15 g,藿香15 g,香薷15 g,茵陈15 g,炒薏苡仁15 g,茯苓15 g,青皮10 g,郁金12 g,板蓝根15 g,白茅根15 g,鸡内金15 g,醋鳖甲15 g先煎。经水煎服,每日1剂,分2次早晚服用,以3个月为1个疗程,连续用药2个疗程。

1.3 观察指标 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]中中医证候分级量化方法对湿热蕴结证CHB肝硬化患者治疗前后双目或皮肤发黄、恶心呕吐、食欲不振、脘腹撑急和腹胀等主要症状进行评分,按照症状由轻至重分为无、轻、中、重四度,分别记0分、3分、6分、9分,分值越高症状越严重。两组患者分别于治疗前后采集空腹12 h(清晨)静脉血,3000 r/min离心5 min(离心半径为20 cm),取上清液。使用迈瑞BS-820全自动生化分析仪检测血小板计数(blood platelet, PLT)、肝功能指标[包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBil)],采用酶联免疫吸附法检测肝纤维化指标[包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III型前胶原氨基末端肽(procollagen type III, PCIII)、层粘连蛋白(laminin, LN)及IV型胶原(IV collagen, IV-C)]。计算FIB-4指数, $FIB-4 \text{ 指数} = [\text{年龄(岁)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{PLT 计数} (\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{AST (U/L)}}]$ ^[8]。采用实时定量聚合酶链式反应法检测两组患者治疗前后HBV DNA载量,HBV DNA检测下限为500 IU/ml,计算HBV DNA低于检测下限率。采用Fibroscan仪(法国Echosens公司)检测两组患者治疗前后肝脏硬度检

测(liver stiffness measurement, LSM)值。记录两组患者在治疗期间腹部不适、头痛、恶心、疲劳及失眠等不良反应发生情况。

1.4 疗效判定 治疗6个月后参照相关文献^[9]评估疗效。显效:临床症状基本消失,血清HBV DNA、乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)及乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)均转阴,肝功能和肝纤维化指标恢复正常或较治疗前下降 $\geq 50\%$;有效:临床症状得到明显改善,血清HBV DNA、HBsAg和HBeAg有1项转阴,肝功能和肝纤维化指标较治疗前下降30%~50%;无效:治疗后临床症状和体征无显著改善或加重,肝功能和肝纤维化指标下降 $\leq 30\%$ 。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。年龄、病程、单项症状积分、肝功能指标、肝纤维化指标、HBV DNA载量等计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组间治疗前后比较采用配对 t 检验。性别、Child-Pugh分级、总有效率及不良反应发生率等计数资料以例数和百分数表示,采用Pearson χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者的性别、年龄、病程和肝功能Child-Pugh分级差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 单项症状积分 治疗前,两组患者双目或皮肤发黄、恶心呕吐、食欲不振、脘腹撑急及腹胀的症状积分差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后,两组患者上述症状积分均显著低于治疗前,且观察组均显著低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.001),见表2。

2.3 肝功能指标 治疗前,两组患者血清ALT、AST和TBil水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后,两组患者血清ALT、AST和TBil水平均低于治疗前,且观察组治疗后血清ALT、AST和TBil水平均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.001)。见表3。

2.4 肝纤维化指标 治疗前,两组患者血清PCIII、IV-C和HA等肝纤维化指标水差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后,两组患者血清PCIII、IV-C、HA、LN、LSM及FIB-4指数均显著低于治疗前,且观察组患者上述指标均显著低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表4。

2.5 HBV DNA载量 治疗前,两组患者HBV DNA载

量差异无统计学意义 ($t = 0.758$, $P = 0.450$)。治疗后, 两组患者HBV DNA载量均显著低于治疗前 ($t = 16.199$, 13.828 , P 均 < 0.001), 两组间差异无统计学意义 ($t = 0.076$, $P = 0.783$)。见表5。

2.6 疗效 治疗后, 观察组患者总有效率为91.67% (55/60), 显著高于对照组的76.67% (46/60), 差

异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.065$, $P = 0.024$), 见表6。

2.7 不良反应 治疗期间, 观察组患者3例出现头痛, 1例出现腹部不适, 不良反应发生率为6.67% (4/60); 对照组患者3例出现失眠, 3例出现腹部不适, 不良反应发生率为10.00% (6/60), 两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.436$, $P = 0.509$)。

表1 观察组和对照组 CHB 肝硬化患者的一般资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, d)	Child-Pugh分级 (例)	
					A级	B级
观察组	60	31/29	49.22 \pm 8.30	3.22 \pm 1.07	24	36
对照组	60	36/24	48.50 \pm 6.29	3.48 \pm 1.33	28	32
统计量值		$\chi^2 = 0.845$	$t = 0.533$	$t = 1.206$	$\chi^2 = 0.543$	
P值		0.358	0.595	0.230	0.461	

注: 对照组使用恩替卡韦治疗, 观察组使用恩替卡韦联合桃红化浊汤治疗; t 检验为独立样本 t 检验, χ^2 检验为 Pearson χ^2 检验

表2 观察组和对照组 CHB 肝硬化患者治疗前后单项症状积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	双目或皮肤发黄	恶心呕吐	食欲不振	腕腹撑急	腹胀
观察组	60					
治疗前		5.25 \pm 2.29	5.63 \pm 2.00	6.80 \pm 1.54	4.87 \pm 1.92	5.30 \pm 1.06
治疗后		2.22 \pm 0.41	3.47 \pm 0.99	2.63 \pm 0.76	2.25 \pm 0.60	2.18 \pm 0.83
t 值		17.385	11.191	28.087	16.107	20.492
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	60					
治疗前		5.17 \pm 2.37	6.30 \pm 2.04	6.90 \pm 1.54	4.98 \pm 1.40	5.17 \pm 1.56
治疗后		3.41 \pm 1.24	4.48 \pm 1.47	3.85 \pm 1.15	3.60 \pm 1.01	3.45 \pm 1.06
t 值		7.553	8.033	17.565	8.871	10.170
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		0.196	1.806	0.356	0.381	0.546
P_1 值		0.845	0.074	0.722	0.704	0.586
t_2 值		7.113	4.436	6.853	8.889	7.258
P_2 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 对照组使用恩替卡韦治疗, 观察组使用恩替卡韦联合桃红化浊汤治疗; t_1 、 P_1 为两组治疗前相比, t_2 、 P_2 为两组治疗后相比; 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组间治疗前后比较采用配对 t 检验。

表3 观察组和对照组 CHB 肝硬化患者治疗前后肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μ mol/L)
观察组	60			
治疗前		59.07 \pm 8.82	46.18 \pm 6.53	23.98 \pm 3.91
治疗后		23.44 \pm 4.03	22.07 \pm 4.23	9.20 \pm 2.27
t 值		42.955	34.713	37.050
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	60			
治疗前		56.92 \pm 7.77	47.58 \pm 7.52	24.66 \pm 3.55
治疗后		39.42 \pm 5.09	35.97 \pm 4.03	14.32 \pm 4.11
t 值		21.081	15.572	20.912
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		1.418	1.084	0.999
P_1 值		0.159	0.281	0.320
t_2 值		19.067	18.438	8.434
P_2 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 对照组使用恩替卡韦治疗, 观察组使用恩替卡韦联合桃红化浊汤治疗; t_1 、 P_1 为两组治疗前相比, t_2 、 P_2 为两组治疗后相比; 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组间治疗前后比较采用配对 t 检验。

表4 观察组和对照组 CHB 肝硬化患者治疗前后肝纤维化指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCIII ($\mu\text{g/L}$)	IV-C ($\mu\text{g/L}$)	HA ($\mu\text{g/L}$)	LN ($\mu\text{g/L}$)	LSM (kPa)	FIB-4指数
观察组	60						
治疗前		172.83 \pm 44.03	215.60 \pm 56.18	259.41 \pm 64.13	223.37 \pm 46.05	21.16 \pm 2.89	2.23 \pm 0.55
治疗后		123.35 \pm 26.10	120.54 \pm 35.12	122.82 \pm 30.89	142.97 \pm 31.44	16.28 \pm 2.55	1.29 \pm 0.38
t 值		10.930	16.130	22.269	16.074	13.897	15.658
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	60						
治疗前		177.71 \pm 33.50	200.52 \pm 67.23	257.83 \pm 54.35	209.53 \pm 45.07	21.15 \pm 4.31	2.36 \pm 0.29
治疗后		143.90 \pm 36.34	144.20 \pm 42.76	135.42 \pm 27.15	168.92 \pm 32.95	18.61 \pm 2.04	1.57 \pm 0.36
t 值		7.500	7.932	23.268	8.064	6.197	18.828
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		0.683	1.333	0.145	1.664	0.015	1.688
P_1 值		0.496	0.185	0.885	0.099	0.988	0.094
t_2 值		3.559	3.312	2.374	4.412	5.527	4.051
P_2 值		< 0.001	< 0.001	0.019	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 对照组使用恩替卡韦治疗, 观察组使用恩替卡韦联合桃红化浊汤治疗; t_1 、 P_1 为两组治疗前相比, t_2 、 P_2 为两组治疗后相比; 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组间治疗前后比较采用配对 t 检验。

表5 观察组和对照组 CHB 肝硬化患者治疗前后 HBV DNA 载量 ($\bar{x} \pm s$, lg IU/ml)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	60	7.16 \pm 1.36	3.07 \pm 1.48	24.001	< 0.001
对照组	60	7.30 \pm 1.28	3.11 \pm 1.56	22.856	< 0.001
t 值		0.576	0.134	-	-
P 值		0.565	0.894	-	-

注: 对照组使用恩替卡韦治疗, 观察组使用恩替卡韦联合桃红化浊汤治疗; “-”为无相关数据; 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组间治疗前后比较采用配对 t 检验。

表6 观察组和对照组 CHB 肝硬化患者治疗后疗效 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	60	34 (56.67)	21 (35.00)	5 (8.33)	55 (91.67)
对照组	60	27 (45.00)	19 (31.67)	14 (23.33)	46 (76.67)
χ^2 值			5.166		5.065
P 值			0.076		0.024

注: 均采用 Pearson χ^2 检验。

3 讨论

近年来, 我国CHB发病率呈现逐年升高的趋势, CHB病情进展可导致肝硬化和肝癌等严重肝脏疾病。肝硬化发生的重要病理过程为肝纤维化, 其发病机制复杂, 主要与慢性HBV感染所致的肝损伤有关^[10,11]。临床上治疗CHB肝硬化以阻止肝纤维化为重点, 常采用保肝、抗纤维化及抗病毒药物治疗。西医使用较为广泛的药物是干扰素和核苷(酸)类似物, 其中鸟嘌呤核苷酸类似物恩替卡韦是临床上较为有效的抗HBV药物, 具有较强的抑制HBV作用^[12,13]。近年来, 中医治疗CHB肝硬化取得了较好的治疗效果。因恩替卡韦等药物存在一定

不良反应, 且疗程不固定, 需长期服用, 停药后易复发, 而中药治疗具有不良反应少、多靶点治疗等优势^[14], 因此, 本研究将中西医疗法相结合应用于CHB肝硬化的治疗, 可达到优势互补, 协同抗病毒作用。

CHB肝硬化在中医学上属于“黄疸”“胁痛”“积聚”“臌胀”等范畴, 多因疫毒侵袭人体、湿热内侵、壅阻中焦而导致机体正气亏虚, 湿热内蕴, 热伤阴血, 阻塞气机, 并进一步出现肝络瘀阻、血滞、气滞而发病, 患者常表现为湿热蕴结证^[15,16]。因此, 清热利湿、活血祛瘀及疏肝通络是治疗CHB肝硬化的关键。本研究中, 对照组采用的恩

替卡韦是临床首选的抗HBV药物,可抑制HBV DNA多聚酶活性,从而发挥抗病毒、抑制肝纤维化及延缓肝硬化的作用^[17,18]。而观察组在对照组基础上,联合应用桃红化浊汤,方中包含桃仁、红花、佩兰、藿香、香薷、茵陈、薏苡仁、青皮、茯苓、郁金、板蓝根、鸡内金及鳖甲等多种中药材,其中桃仁、红花可活血化瘀、破血消癥,能清血分湿热,同时引经入血分;茯苓、薏苡仁健脾化湿、益气扶正;佩兰、藿香、香薷芳化醒脾^[19];茵陈、白茅根、板蓝根清热利湿^[20];青皮、郁金行气活血、疏肝解郁、利胆退黄^[21];鳖甲、鸡内金软坚散结,通经达络^[22],诸药共用,可达活血化瘀通络,疏肝理气、健脾化湿、清热解毒、芳香化浊之效。同时,现代药理学研究表明,桃仁具有抑制胶原合成,促进其分解的作用,可减少肝脏组织内I型胶原、VI型胶原及FN含量^[23];茯苓三萜可治疗四氯化碳所致的小鼠肝损伤,改善肝功能^[24];鳖甲能有效抑制炎症反应,并发挥较好的改善肝循环和肝脏缺血效果,保护肝细胞,改善肝功能^[25];茵陈可减轻肝实质炎症,抑制肝细胞凋亡,修复肝细胞损伤,同时还能作用于纤维增生因子,达到抗肝纤维化的效果^[26]。本研究结果提示,桃红化浊汤联合恩替卡韦可较好地改善患者皮肤黄染等症状,发挥更强的抗病毒作用,清热解毒,改善肝功能,抑制肝纤维化的发生。桃红化浊汤中多种中药材共同作用,具有抑制炎症反应、修复肝损伤和抗纤维化的作用,并在西药治疗基础上增强抗病毒作用,改善患者肝功能和肝纤维化指标,提高整体疗效。然而本研究亦存在一些不足之处,如:疗效指标未能长期观察,未能进行远期疗效追踪;样本量小,得出的结论存在一定局限性,有待于扩大病例数量进行深入研究。

综上,桃红化浊汤联合恩替卡韦治疗CHB肝硬化可提高临床疗效,改善患者临床症状和肝功能,抑制肝纤维化,且安全可靠。

参考文献

- [1] 吴晓敏,全巧云,刘伟.慢性乙型肝炎的免疫治疗[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2569-2572.
- [2] 陈欢,杨燕卿,储君,等.HBV持续感染及其机制的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2020,36(1):174-177.
- [3] 谢晓,陆培根.乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):140-144.
- [4] 中华医学会肝病学会,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/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.

- [5] 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.
- [6] 张育轩.肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)[J].中国中西医结合杂志,1994,14(4):237-238.
- [7] 国家中医药管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:212.
- [8] WAI C T, GREENSON J K, FONTANA R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology,2003,38(2):518-526.
- [9] 陈香妮,郝建梅.自拟桃红化浊汤治疗肝纤维化湿热内蕴型的临床观察[J].云南中医中药杂志,2013,34(7):44-45.
- [10] 纪林秀,杨兴祥.ALT水平正常或轻度升高慢性乙型肝炎的肝组织学改变及临床特征分析[J].临床肝胆病杂志,2020,36(4):778-782.
- [11] 沈自雄,李敏,张峰明,等.兰州地区肝硬化的病因构成及临床特征分析[J].临床肝胆病杂志,2020,36(4):783-787.
- [12] QI X T. Albumin-bilirubin score predicts short-term mortality in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. Clin Lab,2018,64(5):777-783.
- [13] LIN C Y. Statins and risk of decompensation in hepatitis B virus-related and hepatitis C virus-related cirrhosis: methodological issues[J]. Hepatology,2018,67(3):1174.
- [14] 孙志周.参芪祛瘀汤联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者肝功能的影响[J].北方药学,2019,16(5):139-140.
- [15] 袁恒佑,丁秀丽,尹萍,等.健脾化浊汤治疗冠心病合并脂肪肝脾虚痰瘀证30例[J].湖南中医杂志,2018,34(7):62-64.
- [16] 梁霄龙,李诗国,戴圣伟.二甲软肝汤联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝纤维化42例临床观察[J].浙江中医杂志,2019,54(1):48-49.
- [17] 李智丹.中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝郁脾虚证50例临床观察[J].中国民族民间医药,2019,28(11):99-101.
- [18] 龚旭,张玲,刘小林,等.软肝化浊汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚/瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(6):422-426.
- [19] 赵春红,季良.恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化的临床效果评价[J].黑龙江医药科学,2019,42(4):71-72.
- [20] 韩亚力,罗奕,曾佳学.桃红四物汤合防己黄芪汤治疗胫腓骨折术后肿胀的疗效以及对骨折愈合的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1707-1710.
- [21] 周晶,张霞.丹鸡活血汤联合恩替卡韦片治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对患者血清炎症因子和肝功能的影响[J].河北中医,2018,40(10):1507-1511.
- [22] 苟娟,李鳌,金梅.葛根芩连汤联合恩替卡韦治疗乙型肝炎后肝硬化合并糖代谢异常对脂肪细胞因子和肝纤维化指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(36):4028-4032.
- [23] 梅洪,曹杰,曹小清.桃红四物汤结合小针刀治疗肩周炎临床观察[J].实用中医药杂志,2019,35(7):775-776.
- [24] 郝建梅,彭湃,杨志平,等.桃红化浊丸对非酒精性脂肪性肝病大鼠的影响[J].中成药,2018,40(8):1669-1675.
- [25] 陈香妮,郝建梅,袁超.杨震名老中医经验方“桃红化浊汤”治疗湿热瘀阻型肝纤维化临床效果[J].临床医学研究与实践,2016,1(3):57-58.
- [26] 侯志君,张景豪,凌琪华,等.茵陈清肝汤联合恩替卡韦治疗HBsAg阳性慢性乙型肝炎临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2018,28(6):328-330.

收稿日期:2020-04-20

陈香妮,李淑芳,袁超.桃红化浊汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化(湿热蕴结证)临床疗效及安全性[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(3):9-15.