

## ● 临床论著 ●

引用:魏东,熊艳春,李文生,李典鸿,曾科学.扶肝祛瘀丸治疗肝胆湿热兼血瘀型肝纤维化 50 例临床观察[J].湖南中医杂志,2021,37(1):1-4.

## 扶肝祛瘀丸治疗 肝胆湿热兼血瘀型肝纤维化 50 例临床观察

魏东<sup>1</sup>,熊艳春<sup>2</sup>,李文生<sup>3</sup>,李典鸿<sup>1</sup>,曾科学<sup>1</sup>

(1. 广东省第二中医院,广东 广州,510095;

2. 广州市戒毒管理局医院,广东 广州,510435;

3. 佛山市南海区大沥镇盐步社区卫生服务中心,广东 佛山,526117)

**[摘要]** 目的:观察扶肝祛瘀丸对肝胆湿热兼血瘀型肝纤维化患者的临床疗效及其对血清自然杀伤(NK)细胞的影响,并探讨其安全性。方法:将 100 例肝胆湿热兼血瘀型肝纤维化患者随机分为治疗组和对照组,每组各 50 例。2 组均予基础治疗,治疗组加用扶肝祛瘀丸治疗,对照组加用安慰丸剂治疗,疗程均为 12 周。观察 2 组治疗前后中医证候、肝肾功能指标[谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、肌酐(Cr)]、血常规[白细胞(WBC)、红细胞(RBC)]、肝纤维化指标[透明质酸(HA)、Ⅲ前胶原 N 端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]及 AST 与血小板比值(APRI)、纤维蛋白原-4(FIB4)指数、肝脏硬度值、NK 细胞的变化,比较 2 组综合疗效。结果:总有效率治疗组为 90.0%(45/50),对照组为 74.0%(37/50),组间比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,2 组 ALT、HA、PⅢNP、Ⅳ-C、肝脏硬度值、NK 细胞均较治疗前有所改善,组内及组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),其余指标治疗后差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:扶肝祛瘀丸治疗肝胆湿热兼血瘀型肝纤维化临床疗效显著,能明显降低患者血清肝纤维化指标,提高血清 NK 细胞水平,改善机体免疫功能,且安全有效。

**[关键词]** 肝纤维化;肝胆湿热兼血瘀证;扶肝祛瘀丸;NK 细胞

**[中图分类号]**R259.752 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.01.001

### Clinical effect of Fugan Quyu pills in treatment of liver fibrosis with damp-heat in the liver and gallbladder and blood stasis: An analysis of 50 cases

WEI Dong<sup>1</sup>, XIONG Yanchun<sup>2</sup>, LI Wensheng<sup>3</sup>, LI Dianhong<sup>1</sup>, ZENG Kexue<sup>1</sup>

(1. Guangdong Second Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, Guangdong, China;

2. Hospital of Guangzhou Bureau of Drug Rehabilitation, Guangzhou 510435, Guangdong, China;

3. Yanbu Community Health Service Center of Dali Town in Nanhai District, Foshan 526117, Guangdong, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the clinical effect and safety of Fugan Quyu pills in the treatment of patients with liver fibrosis with damp-heat in the liver and gallbladder and blood stasis and its effect on serum natural killer (NK) cells. Methods: A total of 100 patients with liver fibrosis with damp-heat in the liver and gallbladder and blood stasis were randomly divided into treatment group and control group, with 50 patients in each group. In addition to basic treatment, the patients in the treatment group were given Fugan Quyu pills, and those in the control group were given placebo; the course of treatment was 12 weeks for both groups. The two groups were observed in terms of traditional Chinese medicine syndrome, liver and renal function parameters [alanine aminotransferase

基金项目:广东省中医药局科研项目(20181022)

第一作者:魏东,男,医学硕士,副主任中医师,研究方向:中医药治疗肝病

通讯作者:曾科学,男,主任中医师,研究方向:针灸推拿,E-mail:840989678@qq.com

(ALT), aspartate aminotransferase, total bilirubin, and creatinine], routine blood test results (white blood cell count and red blood cell count), liver fibrosis markers [hyaluronic acid (HA), procollagen III N-terminal peptide (P III NP), and type IV collagen (IV-C)], aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, fibrosis-4 (FIB-4) index, liver stiffness, and NK cells before and after treatment, and overall response was compared between the two groups. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group [90.0% (45/50) vs 74.0% (37/50),  $P < 0.05$ ]. After treatment, both groups had significant improvements in ALT, HA, P III NP, IV-C, liver stiffness, and NK cells, and there were significant differences between the two groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); no significant differences were observed for the other indices after treatment ( $P > 0.05$ ). Conclusion: Fugan Quyu pills have a marked clinical effect and good safety in the treatment of liver fibrosis with damp-heat in the liver and gallbladder and blood stasis and can significantly reduce serum liver fibrosis markers, increase serum NK cells, and improve immune function.

[**Keywords**] liver fibrosis; damp-heat in the liver and gallbladder and blood stasis; Fugan Quyu pills; natural killer cell

肝纤维化是长期慢性炎症损伤导致的肝组织内细胞外基质异常增生的病理过程,是各种慢性肝病向肝硬化发展的关键步骤和必经阶段,是影响慢性肝病预后的重要环节<sup>[1]</sup>。肝炎病毒、药物等多种致病因子造成肝细胞损害,激活肝星状细胞,释放炎症因子,刺激细胞外基质分泌增加,并在肝组织内大量沉积,逐渐进展,最终形成肝纤维化<sup>[2]</sup>。西医的病因治疗对肝纤维化有一定的逆转作用,但并不能完全控制肝脏炎症的损伤,肝纤维化的形成机制一旦启动往往呈恶性循环进展<sup>[3]</sup>。中医药在慢性肝病治疗领域有多通道、多靶点干预的独特优势,是抗肝纤维化治疗的重要措施。笔者采用前瞻性随机对照研究,观察扶肝祛瘀丸的抗肝纤维化作用及其对血清自然杀伤(NK)细胞的影响,现报告如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取广东省第二中医院2018年5月至2019年12月收治的肝胆湿热兼血瘀型肝纤维化患者100例,将其随机分为2组,每组各50例。治疗组中,男38例,女12例;年龄最大65岁,最小27岁,平均(47.72±11.48)岁。对照组中,男35例,女15例;年龄最大64岁,最小30岁,平均(44.62±10.68)岁。2组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《肝纤维化中西医结合诊疗指南》<sup>[4]</sup>中的诊断标准。1)慢性肝病病史:有慢性乙型病毒性肝炎病史。2)临床表现:临床症状无特异性,可无症状,或可表现为肝区不适、疲劳

乏力、食欲不振、大便异常等。3)实验室检查:血清肝纤维化4项指标至少2项异常,血小板比率指数(APRI)、纤维蛋白原-4(FIB4)指数等异常升高。4)影像学检查:超声检查提示肝包膜粗糙,回声增密、增粗、增强,且分布不均匀,二维剪切波弹性成像符合肝纤维化诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>拟定肝胆湿热兼血瘀证的辨证标准。主症:胁肋疼痛、纳呆乏力、口干口苦、大便黏滞不爽。次症:蜘蛛痣肝掌。舌脉:舌质暗红、舌下脉络迂曲或有瘀点瘀斑,舌苔黄腻,脉弦滑数或弦涩等。符合主症2项和次症,结合舌脉即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)年龄18~70岁;2)自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)患有酒精性、药物性或中毒性肝病,以及遗传性、血管性肝病;2)有严重肝功能损伤,需要保肝抗炎或手术治疗;3)合并心、脑、肺、肾和造血系统、内分泌系统等严重疾病;4)患有精神疾病或其他疾病不能配合治疗;5)妊娠及哺乳期妇女;6)过敏体质或对本观察用药过敏;7)不能按时按量完成服药疗程从而影响疗效判断者。

## 2 治疗方法

2.1 基础治疗 2组均给予基础治疗。富马酸替诺福韦二吡呋酯片(成都倍特药业有限公司,批准文号:国药准字H20163436,规格:300 mg/片)口服,每次1片,每天1次。水飞蓟宾葡甲胺片(江苏中兴药业有限公司,批准文号:国药准字H32026145,规格:50 mg/片)口服,每次4片,每天3次。

2.2 治疗组 在基础治疗上加用扶肝祛瘀丸治疗。处方:鳖甲 30 g,三七 10 g,丹参 20 g,白芍 15 g,太子参 20 g,黄芪 20 g,白术 10 g,陈皮 15 g,广藿香 10 g,茵陈 20 g,珍珠草 20 g,车前草 20 g,甘草 5 g。由广东省第二中医院制剂室制成丸剂。用法:每次 10 g,每天早、中、晚饭后温水送服。

2.3 对照组 在基础治疗上采用安慰丸剂治疗。安慰丸剂由广东省第二中医院制剂室制备。用法:每次 10 g,每天早、中、晚饭后温水送服。

2 组患者均连续治疗 12 周。

### 3 疗效观察

3.1 观察指标 1)血清学检查。肝肾功能[谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、肌酐(Cr)]、血常规[白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、肝纤维化指标[透明质酸(HA)、Ⅲ前胶原 N 端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]、血清 NK 细胞,以上指标均由本院检验科和金域医学检验中心完成。并计算 AST 与血小板比值(APRI)、FIB4 指数。2)影像学检查。肝脾彩超及肝脏硬度值(超声科 Aixpiore 超声图像诊断仪测定),由本院超声室完成。3)中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>,将每个症状计 1 分,无症状或症状消失计 0 分,符合辨证标准的舌、脉合计 1 分,不符合计 0 分,分值越高表示病情越重。计算治疗前后中医证候积分减少率。

3.2 疗效标准(自拟) 显效:症状、体征明显改善,

证候积分减少率 $\geq 70\%$ ,肝纤维化血清学标志物 2 项以上测定值较治疗前下降 $\geq 50\%$ ,或肝脏硬度值恢复正常。有效:症状、体征均有好转,证候积分减少率 $\geq 30\%$ 、但 $< 70\%$ ,肝纤维化血清学标志物有任意 2 项测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$ 、但 $< 50\%$ ,肝脏硬度值改善。无效:未达到有效标准甚或加重者。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 90.0%,对照组为 74.0%,2 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	18(36.0)	27(54.0)	5(10.0)	45(90.0)
对照组	50	15(30.0)	22(44.0)	13(26.0)	37(74.0)
$\chi^2$ 值					4.33
<i>P</i> 值					0.03

3.4.2 2 组治疗前后肝功能和安全性指标比较 治疗后,2 组肝功能指标 ALT 均较治疗前有所改善,组内及组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),WBC、RBC、Cr 等安全性指标治疗后比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(见表 2)

表 2 2 组治疗前后肝功能和安全性指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别 例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil( $\mu\text{mol/L}$ )		Cr( $\mu\text{mol/L}$ )		WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )		RBC( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 50	34.69 $\pm$ 19.55	27.06 $\pm$ 11.87	35.7 $\pm$ 15.11	34.01 $\pm$ 14.06	14.9 $\pm$ 7.93	13.98 $\pm$ 9.46	76.88 $\pm$ 15.95	75.34 $\pm$ 18.91	5.45 $\pm$ 1.51	5.64 $\pm$ 1.60	4.81 $\pm$ 0.59	4.92 $\pm$ 0.58
对照组 50	36.24 $\pm$ 18.65	31.13 $\pm$ 14.10	36.67 $\pm$ 17.91	35.53 $\pm$ 13.89	15.32 $\pm$ 8.73	14.58 $\pm$ 9.76	78.18 $\pm$ 16.32	77.44 $\pm$ 17.59	5.57 $\pm$ 1.66	5.52 $\pm$ 1.53	4.83 $\pm$ 0.57	4.85 $\pm$ 0.59
<i>t</i> 值	0.51	2.851	0.51	0.495	1.668	1.171	0.227	0.351	0.825	1.61	1.349	1.917
<i>P</i> 值	0.612	0.007	0.612	0.623	0.102	0.093	0.822	0.729	0.414	0.155	0.183	0.062

3.4.3 2 组治疗前后血清肝纤维化指标、FIB4、肝脏硬度值、NK 细胞比较 治疗后,治疗组血清肝纤维化指标 HA、PⅢNP、Ⅳ-C 及肝脏硬度值、NK 细胞

较治疗前均有改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );且治疗组改善优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。(见表 3)

表 3 2 组治疗前后血清肝纤维化指标、FIB4、肝脏硬度值、NK 细胞比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别 例数	HA(ng/ml)		PⅢNP(ng/ml)		Ⅳ-C(ng/ml)		APRI		FIB4		肝脏硬度值(kPa)		NK 细胞(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 50	138.25 $\pm$ 163.69	103.31 $\pm$ 124.61	9.79 $\pm$ 3.56	6.84 $\pm$ 3.36	107.63 $\pm$ 40.33	66.45 $\pm$ 31.53	0.73 $\pm$ 0.52	0.72 $\pm$ 0.47	2.75 $\pm$ 2.28	2.49 $\pm$ 1.95	12.91 $\pm$ 6.36	10.07 $\pm$ 5.59	15.29 $\pm$ 6.16	19.31 $\pm$ 9.16
对照组 50	132.74 $\pm$ 143.87	122.75 $\pm$ 141.20	9.11 $\pm$ 4.28	7.95 $\pm$ 3.63	105.82 $\pm$ 41.78	80.43 $\pm$ 35.69	0.72 $\pm$ 0.59	0.71 $\pm$ 0.51	2.69 $\pm$ 2.04	2.53 $\pm$ 1.76	12.52 $\pm$ 5.84	11.53 $\pm$ 6.12	16.12 $\pm$ 7.24	17.33 $\pm$ 8.26
<i>t</i> 值	0.35	2.129	1.431	2.899	1.497	2.19	1.211	1.03	0.526	1.365	1.914	2.268	1.553	2.361
<i>P</i> 值	0.518	0.023	0.158	0.006	0.621	0.006	0.232	0.587	0.602	0.178	0.361	0.028	0.127	0.022

## 4 讨 论

肝纤维化的病机为虚损生积、正虚血瘀,“血瘀为积之体、虚损为积之根”,其基本证型为气阴虚损、瘀血阻络<sup>[6]</sup>。我国慢性肝病以感染肝炎病毒者居多,肝炎病毒属于中医学“疫毒”“湿热”“伏邪”范畴,而岭南地区气候又以“湿热”为主<sup>[7]</sup>,易与肝炎病毒相合致病,病久留邪阻遏气机,血脉阻滞而成血瘀,湿热炼液津凝成痰,疫毒、痰湿、瘀血交阻于肝,形成湿热邪毒、痰浊血瘀的病机特点。久病正气内虚,痰瘀之邪留恋愈伤正气,从而形成正气虚损、湿毒痰瘀之虚实错杂的恶性循环状态。根据“湿毒痰瘀”的辨证理论,本研究采用以扶正气、清湿毒、化痰浊、祛瘀血为治法组成肝纤维化有效方剂——扶肝祛瘀丸治疗肝胆湿热兼血瘀型患者,方中以鳖甲为君药,攻坚散结而不损正气,在保肝、抗肝纤维化、肝硬化方面优势突出。研究显示鳖甲提取物可明显降低肝脏Ⅳ型胶原和Ⅲ型胶原的含量<sup>[8]</sup>。三七、丹参、白芍为臣药,可行活血化瘀、柔肝养血。药理研究显示,三药分别有抑制肝星状细胞活化和细胞外基质生成、促进胶原纤维降解、改善肝脏微循环、保护肝细胞和抗肝纤维化的作用<sup>[9-11]</sup>。太子参、黄芪、车前草、白术、陈皮、茵陈、珍珠草、广藿香、甘草为佐使药,具有健脾益气、清热解毒、燥湿化痰的功效。全方共奏健脾补气、清肝解毒、祛湿化痰、活血祛瘀之功。

NK细胞是肝脏的主要淋巴细胞,约占肝脏淋巴细胞的30%,其功能主要是免疫调节和杀伤靶细胞<sup>[12]</sup>。有研究显示NK细胞可通过直接杀伤活化的肝星状细胞,促进其凋亡来减轻肝纤维化<sup>[13]</sup>。本次研究结果显示,扶肝祛瘀丸能明显增强血清中NK细胞活性,为抗肝纤维化作用机制提供了一定的临床研究基础。二维剪切波弹性成像联合APRI、FIB4可以比较敏感和准确地诊断肝纤维化,但是APRI和FIB4评分并不能准确的评估肝纤维化治疗效果,尤其是在抗病毒治疗后,而二维剪切波弹性成像联合肝纤4项评估肝纤维化治疗是一种更为可靠的方法。本研究观察到,扶肝祛瘀丸能有效降低HA、PⅢNP、IV-C及肝硬度值,并且在治疗过程中也未观察到对血常规和肌酐的不良影响,由此说明扶肝祛瘀丸是安全有效的抗肝纤维化中药方剂。

本研究方案以中西医优势互补协调,联合应用

抗病毒、抗炎、抗肝纤维化“三抗”治疗,为逆转肝纤维化提供了最大临床效应。然而,中医药抗肝纤维化研究仍存在很多问题,如药物的标准化、大样本的双盲随机临床研究,以及动物模型对药物的安全性和作用机制研究等,仍需进一步探讨。

### 参考文献

- [1] 陆伦根,尤红,谢渭芬,等.肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(10):2163-2172.
- [2] 姚光弼.临床肝脏病学[M].上海:上海科技出版社,2014:317-325.
- [3] 徐列明.重视肝纤维化的治疗[J].世界华人消化杂志,2006,14(17):1649-1653.
- [4] 中国中西医结合肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中国肝脏病杂志;电子版,2010,2(4):54-59.
- [5] 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,2002:143-151.
- [6] 徐列明,刘平,沈锡中,等.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(7):1444-1449.
- [7] 池晓玲.岭南地区慢性乙型肝炎诊治因人制宜的规律研究[J].环球中医药,2012,5(5):359-361.
- [8] 唐尹萍,刘焱文,许腊英.中药鳖甲提取物抗肝纤维化的实验研究[J].湖北中医药大学学报,2011,13(2):44-46.
- [9] 姜辉,高家荣,陈金锋,等.三七总皂苷对肝纤维化大鼠肝脏保护作用的实验研究[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(10):1116-1120.
- [10] 徐列明.改善肝脏微循环障碍的必要性和相关中药的筛选[J].临床肝胆病杂志,2013,29(4):257-259,263.
- [11] 左志燕,詹淑玉,黄嫒,等.白芍总苷保肝作用的药理学和药效学研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(20):3860-3865.
- [12] PENG H, WISSE E, TIAN Z. Liver natural killer cells: Subsets and roles in liver immunity [J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(3):328-336.
- [13] WIJAYA RS, READ SA, SCHIBECI S, et al. KLRG1+natural killer cells exert a novel antifibrotic function in chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2019, 71(2):252-264.

(收稿日期:2020-04-17)

## 声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已许可多家网络媒体和数据库以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文,其作者文章著作权使用费已采取版面费适当折减与赠送样刊两种形式给付。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我社上述声明;如作者不同意文章被收录,请在来稿时向本刊声明,本刊将作适当处理。