

吴茱萸补肝汤联合抗病毒治疗阳虚型乙肝肝硬化的临床研究

金瑞瑞¹ 王德运²

(泰安市中医医院 271000)

摘要: 目的: 基于超声 E 成像技术观察自拟吴茱萸补肝汤治疗阳虚型乙肝肝硬化的临床疗效。方法: 选择符合诊断标准的患者 78 例, 随机分为两组各 39 例。对照组给予常规保肝抗炎治疗+恩替卡韦胶囊(福建广生堂药业股份有限公司; 国药准字 H20110172; 规格 0.5mg×28 粒) 抗乙肝病毒治疗。治疗组在对照组基础上给予口服中药吴茱萸补肝汤。两组均治疗 24 周。比较两组治疗前后的临床疗效、肝纤维化指标(HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN)、肝脏瞬时弹性测定值(LSM)、肝功能指标(AST、ALT、TBiL、ALB)。结果: 治疗组临床治疗总有效率 91.8%, 高于对照组的 75.5% (P<0.05); 治疗后, 治疗组肝纤维化指标(HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN)、肝脏瞬时弹性测定值(LSM)、及肝功能(AST、ALT、TBiL、ALB) 水平均低于对照组(P<0.05)。结论: 吴茱萸补肝汤治疗阳虚型乙肝肝硬化临床疗效显著, 可明显改善肝功能, 降低肝脏瞬时弹性测定值(LSM), 肝纤维化指标下降, 改善肝纤维化、肝硬化。

关键词: 乙肝肝硬化; 吴茱萸补肝汤; 恩替卡韦胶囊; 中西医结合治疗

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of self-made Wuzhuyugan decoction on hepatitis B cirrhosis with yang deficiency based on ultrasonic E imaging technology. Methods: 78 patients who met the diagnostic criteria were randomly divided into two groups, 39 cases in each group. The control group was given routine liver protection treatment and entecavir capsules (Fujian Guangshengtang Pharmaceutical Co., Ltd.; National Medicine Zhunzi H20110172; Specification 0.5mg×28 capsules) antiviral therapy. On the basis of the control group, the treatment group was given oral Chinese medicine Wuzhuyugan Decoction. Both groups were treated for 24 weeks. The clinical efficacy, liver function indexes (AST、ALT、TBiL、ALB) and instantaneous elastic value of liver (LSM) before and after treatment were compared between the two groups. Results: The total effective rate of the treatment group was 91.8% higher than that of the control group (75.5% (P<0.05)); . After treatment, the LSM value and liver function (AST、ALT、TBiL、ALB) in the treatment group were lower than those in the control group (P<0.05). Conclusion: Wuzhuyugan decoction has obvious curative effect on hepatitis B cirrhosis with yang deficiency, which can significantly improve liver function, reduce liver hardness (LSM) and improve liver fibrosis.

Key words: hepatitis B cirrhosis; Wuzhuyugan decoction; Entecavir capsules; Integrated traditional Chinese and western medicine treatment

肝纤维化是肝脏对各种慢性损伤的修复反应, 其生化本质是由于合成增加和降解减少所导致的细胞外基质(主要包括各种胶原、非胶原糖蛋白、蛋白多糖) 过度沉积。肝硬化的病理定义仍沿用 1978 年 WHO 专家组的描述, 即弥漫性肝脏纤维化伴有异常结节形成。肝纤维化向肝硬化的发展是肝脏形态学、血流动力学即肝脏功能诸方面的连续改变, 在临床上无法将两者截然分开。肝硬化主要危害表现为: ①有功能的肝细胞总数明显减少, 严重影响肝脏功能。②门脉高压症。③肝脏细胞癌变风险增加。在我国肝硬化是消化系统常见病。2020 年 1 月至 2023 年 4 月, 笔者采用自拟中药吴茱萸补肝汤联合恩替卡韦胶囊治疗代偿期乙肝肝硬化 78 例, 临床疗效可靠, 明显降低了肝脏瞬时弹性测定值(LSM), 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择山东省泰安市中医医院肝病科收治的肝阳虚型乙肝肝硬化代偿期患者 78 例, 按随机数字表法分为两组各 39 例。对照组男 27 例, 女 12 例; 年龄 18~57 岁, 平均(40.03±4.2)岁; 病程 6~15 年, 平均(8.53±2.45)年。治疗组男 28 例, 女 11 例; 年龄 20~60 岁, 平均(41.89±5.58)岁; 病程 7~16 年, 平均(9.68±2.52)年。两组性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准: 乙型肝炎肝硬化诊断标准, 参照中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会颁布的《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[1] 制定: 应符合下列(1)和(2)(病理学诊断), 或(1)和(3)(临床诊断)。(1)目前 HBsAg 阳性, 或 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性且有

明确的慢性 HBV 感染史 (既往 HBsAg 阳性 > 6 个月), 并除外其他病因者。(2) 肝脏活组织检查病理学符合肝硬化表现者。(3) 符合以下 5 项中的 2 项及以上, 并除外非肝硬化性门静脉高压者: ①影像学检查显示肝硬化和 (或) 门静脉高压征象; ②内镜检查显示食管胃底静脉曲张; ③肝脏瞬时弹性测定值 (LSM) 符合肝硬化, ALT < 1xULN 时, LSM > 12.0Kpa, 1xULN < ALT < 5xULN 时, LSM ≥ 17.0Kpa; ④血液生物化学检查显示白蛋白水平降低 (< 35 g/L) 和 (或) PT 延长 (较对照延长 > 3 s); ⑤血常规检查显示血小板计数 < 100x 10⁹/L 等。代偿期肝硬化: 病理学或临床诊断为肝硬化, 但从未出现腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血或肝性脑病等严重并发症者, 可诊断为代偿期肝硬化; 其肝功能多为 Child-Pugh A 级。

1.2.2 中医诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2] 中的脾肾阳虚型标准, 制定阳虚型积聚的诊断标准; 主症: ①肋肋痞胀疼痛; ②精神疲惫, 懈怠乏力, 不耐劳作; ③形寒怯冷, 善悲易恐, 面色苍白, 四肢厥冷; ④舌质淡, 苔薄白。次症: ①纳差、胃脘胀满; ②头顶、胸胁、少腹、阴器隐痛或冷痛; ③筋腱痿软、关节不利、爪甲干枯; ④阳痿、囊缩、宫寒痛 经漏下; ⑤脉弦沉弱。具备主症中任三项; 或具备主症中任意两项, 及次症中任两项; 或具备主症中任一项及次症中任三项, 即属本证。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准: (1) 符合乙型肝炎肝硬化 (代偿期) 诊断标准及抗乙肝病毒、抗肝纤维化治疗指征; (2) 符合阳虚型积聚的诊断标准; (3) 病情均属于轻、中度; (4) 年龄 18-60 岁; (5) 签署知情同意书。

1.3.2 排除标准: (1) 儿童、妊娠及哺乳期妇女; (2) 合并其他肝脏疾病的患者; (3) 合并其他心、肺、肾或其他脏器严重疾病者。

1.4 治疗方法: 对照组予以常规保肝抗炎治疗+恩替卡韦胶囊 (福建广生堂药业股份有限公司; 国药准字 H20110172; 规格 0.5mg × 28 粒)。治疗组在对照组基础上予

表 2 两组治疗前后肝功能各参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | ALT(U/L) | AST(U/L) | TBIL(ummol/L) | ALB (g/L) |
|-----|----|-----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 39 | 治疗前 | 101.26 ± 11.32 | 106.64 ± 10.38 | 58.32 + 9.35 | 35.12 ± 6.23 |
| | | 治疗后 | 38.68 ± 8.45 ¹⁾ | 48.49 ± 7.76 ¹⁾ | 31.38 ± 6.12 ¹⁾ | 39.18 ± 6.73 ¹⁾ |

以中药自拟吴茱萸补肝汤方剂 (吴茱萸 30g, 肉桂 10g, 黑顺片 12g^{先煎}, 肉苁蓉 30g, 蜀椒 15g, 预知子 15g, 沙苑子 30g, 黄芪 30g, 细辛 6g, 生姜 30g, 鳖甲 30g^{先煎}, 莪术 15g, 三棱 15g, 大枣 12 枚), 水煎 400mL, 分早晚餐后温服, 每日 1 剂,。两组治疗疗程均为 24 周。

1.5 观察指标: 观察 2 组患者治疗前后在肝功能、肝纤维化指标 (HA、PC III、IV-C、LN)、肝脏瞬时弹性测定值方面的变化, 主要选取患者肝脏 S5 段、肝脏 S6 段 LSM 模量值。最后将临床资料、数据进行汇总分析, 并观察研究中药自拟吴茱萸温肝汤对乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效。

1.6 疗效判定标准: 临床疗效参照 2019 年中华医学会感染病学分会和肝病学会发布的《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[1] 制定。显效: 肝功能复常、LSM 明显改善; 有效: 肝功能、LSM 有所改善, 未达正常; 无效: 达不到上述标准甚至恶化。

1.7 统计学方法: 采用统计学软件 SPSS25.0 分析处理数据, 计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料用率 (%) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 当 F < 0.05 时, 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较: 见表 1。治疗组总有效率 94.87% 高于对照组的 82.05%, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。

表 1 两组临床疗效比较

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 (%) |
|-----|----|----|----|----|---------------------|
| 对照组 | 39 | 20 | 12 | 7 | 82.05 |
| 治疗组 | 39 | 17 | 20 | 2 | 94.87 ¹⁾ |

注: 1) 与对照组比较, p < 0.05。

2.2 两组治疗前后肝功能各参数比较: 见表 2。治疗前两组 ALT、AST、TBIL、ALB 比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后两组肝功能指标均有显著改善 (P < 0.05), 且治疗组明显优于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。

| | | | | | |
|-----|--------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 99.71 ± 10.05 | 110.36 ± 11.24 | 55.76 + 8.24 | 33.78 ± 6.56 |
| | 39 治疗后 | 32.46 ± 9.34 ¹⁾²⁾ | 42.38 ± 8.43 ¹⁾²⁾ | 17.56 ± 4.63 ¹⁾²⁾ | 43.56 ± 8.61 ¹⁾²⁾ |

注:1) 与治疗前比较,P<0.05;2) 与对照组比较,P < 0.05。

2.3 两组肝脏瞬时弹性值 (LSM) 比较: 见表 3。治疗前两组 LSM 值比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 治疗后, 两组 LSM 值均有显著改善 (P<0.05), 且治疗组明显优于对照组, 差异具有统计学意义 (P<0.05)。

表 3 两组治疗前后 LSM 值比较 ($\bar{x} \pm s$, kPa)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|----|--------------|------------------------------|
| 对照组 | 39 | 25.12 ± 8.14 | 20.28 ± 6.23 ¹⁾ |
| 治疗组 | 39 | 24.62 ± 8.21 | 17.24 ± 5.76 ¹⁾²⁾ |

注:1) 与治疗前比较,P<0.05; 2) 与对照组比较,P < 0.05。

3 讨论

鉴于肝脏穿刺组织病理检查的有创性及取样误差等局限性, 近十几年来文献报道了许多肝硬化无创诊断方法, 其中超声 E 成像技术可对肝硬化病程进行测量, 能检测出肝脏实质的硬度, 从而反映肝纤维化的程度^[3], 在肝纤维化水平的评估方面安全可靠, 临床可操作性强, 相比肝穿刺活检有创检查, 更容易被患者接受, 且诊断准确率较高。肝脏瞬时弹性测定值 (LSM) 在临床可作为肝纤维化程度分级的重要依据, 可以更方便、更准确、更早地评估肝脏硬度, 为临床治疗前后效果评估提供了极大方便。

肝硬化是慢性进展性疾病状态。去除病因是肝硬化重要治疗措施。目前核苷类似物、聚乙二醇干扰素抗乙型肝炎治疗, 能最大限度抑制乙型肝炎病毒复制, 甚至乙肝表面抗原血清学转换, 疗效可靠。但在改善肝纤维方面, 还未发现疗效明确的西药。而中医药抗纤维化有独特的优势和特色, 可逆转肝硬化、降低门静脉压力、预防腹水复发等^[4]。乙型肝炎肝硬化应采取“双抗”治疗, 抗病毒联合抗肝纤维化, 方可使患者最大临床获益。

何为人体的阳气呢? 可以认为, 凡是对机体具有激发、推动作用之气, 及脏腑经脉的功能之气等皆属于阳气。阳气为人体生长、发育、繁殖之根源。《素问·生气通天论》说“阳气者, 若天与日。失其所则折寿而不彰, 故天运当以日光明。是故阳因而上, 卫外者也”。人身之阳气, 犹如天与太阳; 天覆盖一切, 太阳照耀一切, 此为天阳, 与人身阳气相同, 如一旦天阳运行失序, 犹人身之阳气无法正常运作, 必造成折寿且皮表枯

萎不华。阳气在上如太阳, 能保卫人之外表, 使病邪不至内犯。不可使人体阳气受损, 否则机体衰竭, 邪气亢盛, 正不敌邪, 苟疾丛生。

临床在辨证施治时, 当始终遵循重阳为治病的关键, 其“病在阳者扶阳抑阴, 病在阴着, 用阳化阴”, 所用药物以辛温助阳药物为主, 则人体阳气即若“日月星辰丽于天, 华岳河海附于地”, “阳气司令而阴静无扰”, 使机体五脏六腑安和, 经脉畅通, 气血条畅, 生机勃勃。而现代诸多医家对重阳理论认识不足, 治疗上多以清肝、疏肝、泻肝、柔肝为治疗大法, 李中梓《医宗必读·乙癸同源论》曰: “东方之木, 无虚不用补”, 长时期受肝无虚证的影响, 故不用补法治疗肝病的误导使临床诊治疾病时缺失了一个关键病机的判断。然而肝的此类虚证早在《黄帝内经》中就有论述。《灵枢·本神》曰肝气虚则恐, 实则怒^[7]; 《素问·脏气法时论》曰: “肝病者, 两胁下痛引少腹, 令人善怒; 虚则目眩无所见, 耳无所闻, 善恐如人将捕之”。足厥阴肝经, 属肝络胆, 布肋肋, 连目系, 因此, 肝病者联系肋、目、耳等处, 肝虚则肋痛, 视力受损。《谦斋医学讲稿》指出: 正常的肝气和肝阳是使肝脏升发和调畅的一种能力, 病表现为懈怠、忧郁、胆怯、头痛麻木、四肢不温等, 便是肝气虚和肝阳虚的证候^[8]。肝炎半年以上即可进入慢性期, 逐渐出现肝气不足, 肝气虚进一步发展则为肝阳虚, 《太平圣惠方》曰: “肝虚则生寒”。寒即肝阳虚的表现。《三因极一病证方论》云: “补肝汤一治肝虚寒, 两肋满, 筋急, 不得太息, 寒热腹满, 不欲饮食, 悒悒不乐, 四肢冷, 发抢, 心腹痛, 目视; 或左肋偏痛, 筋痿脚弱”。《西溪书屋夜话录》指出: 一法曰: 温肝, 如肝有寒, 呕酸上气, 宜温肝, 肉桂、吴萸、蜀椒^[7]。《医学衷中参西录》中记载: 诊其左关太弱, 知系肝阳不振, 投以黄芪 (其性温升, 肝木之性宜温升有同气相求之义, 故为补肝之主药)。《圆运动的古中医学》记载: 肝阳旺于上者, 肝阳虚于下也; 肝阳虚者, 脉微, 宜服乌梅。可见, 肝脏病变不乏有肝气虚、肝阳虚者。

结合中医学理论及长期临床实践经验, 赵学印名老中医提出“肝阳易不足、肝络易虚瘀”的学术观点。认为本病因长期感染疫毒之邪, 损伤肝体, 伤其阳气, 肝气、肝阳俱虚, 正虚不能抗邪或正虚邪恋, 邪盛正衰而导致疾病迁延难愈。

历代医家治疗肝阳虚的方药甚多,如《伤寒论》吴茱萸汤、当归四逆汤、乌梅汤、大黄附子汤、附子汤、乌头煎;《千金要方》补肝汤;《圣惠方》补肝薯蓣散、补肝细辛散;《圣济总录》葶藶丸;《景岳全书》暖肝煎;《薛氏医案》补肝散;《医学衷中参西录》升阳舒肝汤;蒲辅周《经验方》温阳补肝汤等,更加充实了肝阳虚证的遣方用药。该研究运用中医温阳补肝法治疗肝阳虚型肝硬化,选用的是赵学印名老中医经验自拟吴茱萸补肝汤,其认为慢性乙肝患者病程较长,易致肝阳不足⁽⁵⁾。吴茱萸补肝汤从《伤寒论》中吴茱萸汤基础上化裁而来⁽⁹⁾,方中重用暖肝温下之吴茱萸为君药,味辛温,主温中下气,风寒上逆。止痛,散寒湿之痛。咳逆寒热,寒邪入肺。除湿血痹,辛能燥湿,温能行血也。逐风邪,开腠理,辛香散风通窍。吴茱萸味极辛,辛属金,金平木,故为驱逐肝风之要药。肝肾同源,蜀椒、肉桂、肉苁蓉、附子为温补肝肾之要药,助吴茱萸温补肝阳兼温肾阳;沙苑子、预知子为温阳之润剂,缓补肝阳,填肾精,可防吴茱萸辛燥劫伤阴血,四者一峻一缓,一刚一柔,共为臣药;黄芪其性温升,肝木之性宜温升有同气相求之义,故为补肝之主药,且黄芪主升而吴茱萸主降,升降相调,肝气得畅达。鳖甲,味咸,平,入足厥阴、少阴经,养阴清热,平肝熄风,软坚散结,通络开痹,《本经》:“主心腹症瘕坚积、寒热,去痞、息肉、阴蚀,痔(核)、恶肉”;阳气亏虚,推动无力,脉络瘀滞,故莪术、三棱破血逐瘀,疏通经络,与鳖甲同为消癥散结之良品;细辛、生姜祛寒以助阳,符合《素问·藏气法时论》所说的“以辛补之”的理论,上述共为佐药;大枣补中气、缓和药性为使药;吴茱萸辛温,温肝暖脾,大枣甘温,补脾和胃,吴茱萸得大枣辛散而不燥烈,大枣得吴茱萸益气养血而不壅滞,二者相得益彰,有利于温阳益气补虚作用的发挥。诸药共奏温肝通络、益气活血、软坚散结之功。此方在临床应用中取得较好临床疗效,故推而广之。

近年来,乙肝相关性肝硬化“双抗”治疗,即核苷类似物抗病毒联合中药抗肝纤维化,已成为抗乙型肝炎后肝纤维化治疗的新方向⁽⁶⁾。此研究运用中药吴茱萸补肝汤联合恩替卡韦胶囊治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的患者,经过临床资料

搜集、数据分析得出,在改善总有效率、肝脏瞬时弹性测定值、肝功能等方面均有显著疗效,且明显优于对照组;可知,中西医结合治疗乙型肝炎肝硬化临床疗效确切,可逆转部分患者的肝纤维化和肝硬化,或使部分失代偿期肝硬化患者向代偿期逆转。同时证明,肝脏超声 E 成像技术为肝纤维化的诊断提供了更简单、方便、精准的方法,进一步完善了中医药有效治疗乙型肝炎肝硬化方面的理论基础。

参考文献:

- [1]中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华临床感染病杂志.2019,12(06).
 - [2]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:143-145.
 - [3]刘义钢,章春泉.超声弹性成像技术的研究进展[J].江西医药,2018,53(11):1345-1348.
 - [4]Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(11): 1385-1394.
 - [5]蒋明芹.赵学印治疗肝病经验总结[J].光明中医, 2011, 26(8): 1554-1556.
 - [6]张莉,刘鹏,米绍平.中药联合核苷类似物治疗乙型肝炎后肝纤维化研究进展[J].亚太传统医药, 2018, 14(6): 88-90.
 - [7]刘洋,张明泉,张洁晗,刘宇,李世媛.国医大师李士懋温肝阳、益肝气治疗慢性肝炎探究[J].中华中医药杂志, 2019, 34(04): 1501-1503.
 - [8]叶庆,王林,胡蓉,王丽,李继科,高峰,段萌,毛创杰,曾义岚.醒脾益气法治疗肝衰竭的临床信息分析[J].中国中医药现代远程教育, 2019, 17(02): 60-63.
 - [9]王德运,李慧,赵学印.温阳法联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化疗效观察[J].山西中医, 2021, 37(02): 22-23+26.
- 金瑞瑞,女,汉,山东省泰安市中医医院,271001,硕士,中西医结合诊治病毒性肝炎、肝硬化、上消化道出血、肝性脑病、自身免疫性肝病、肝脏恶性肿瘤等常见肝胆疾病
基金项目:山东省中医药科技项目(2020Q105)