

# 中医药改善乙肝肝硬化患者生存预后的研究进展

洪婉儿, 张 玮

上海中医药大学附属龙华医院, 上海

收稿日期: 2022年2月21日; 录用日期: 2022年3月13日; 发布日期: 2022年3月23日

## 摘 要

乙肝肝硬化是我国常见疾病, 本文对其流行病学进行了总结, 分析了造成乙肝肝硬化生存预后不良的危险因素, 阐述中医药改善乙肝肝硬化患者生存预后的理论基础, 总结整理中药方剂、中药单药影响乙肝肝硬化患者生存预后因素的研究进展, 阐明中医药改善生存预后的作用。

## 关键词

乙肝肝硬化, 生存预后, 中医药, 综述

# Research Progress of TCM Improving Survival and Prognosis of Patients with Hepatitis B Cirrhosis

Wan'er Hong, Wei Zhang

Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Mar. 13<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

Hepatitis B cirrhosis is a common disease in China. This paper summarized its epidemiology, analyzed the risk factors causing poor survival prognosis of hepatitis B cirrhosis, expounded the theoretical basis of TCM improving survival and prognosis of patients with hepatitis B cirrhosis, summarized the research progress of Chinese medicine prescription and herb affecting survival prognosis of patients with hepatitis B cirrhosis to clarify the effect of TCM on improving survival and prognosis.

## Keywords

### Hepatitis B Cirrhosis, Survival and Prognosis, Chinese Medicine, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

### 1.1. 流行病学

肝硬化是一种常见疾病, 在中国, 肝硬化的最主要病因是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染[1], 截至 2016 年, 中国约有 1200 万肝硬化和慢性肝病患者, 其中有 580 万患者因 HBV 感染导致[2], 接近一半。慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌是 HBV 感染自然病程的三部曲, 肝硬化是 HBV 感染史的中晚期, 时刻威胁着患者的生命, 进展为原发性肝癌的概率较高, 在亚洲地区, 约 60% 的原发性肝癌患者与 HBV 感染有关; 超过 70% 的原发性肝癌患者同时诊断为乙肝肝硬化[3]。原发性肝癌根据组织和细胞学分类可分为肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)。2015 年, 肝硬化、肝癌的死亡人数分别排行全球常见死亡原因的第 11 位和第 16 位[4]。

### 1.2. 进展及死亡的危险因素

临床上根据是否出现过腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血和肝性脑病三种严重并发症, 将肝硬化分为代偿期及失代偿期。近十年研究发现, 病程大于 10 年、肝癌家族史、长期吸烟史、长期饮酒史、糖尿病、基线期乙肝 e 抗原(HBeAg)阳性、HBV 复制量高出正常值、肝纤维化程度高是乙肝肝硬化患者进展的独立危险因素[3] [5] [6] [7]; 多次出现严重并发症、基线期国际标准化比值(international normalized ratio, INR)高、基线期总胆红素高是乙肝肝硬化死亡的独立危险因素[8] [9] [10]。由此可以总结出, 若想改善乙肝肝硬化患者生存预后情况, 应主要关注改善肝功能、转换 HBeAg 表达、降低 HBV 复制量、减轻肝纤维化程度、控制并发症发生次数这几方面。

## 2. 中医药改善乙肝肝硬化生存预后

### 2.1. 理论基础

我国中医理论的乙肝肝硬化一般按症状辨证论治, 临床症状常表现为胁肋不适或疼痛, 身目发黄, 食欲不振, 恶心, 上腹胀满, 乏力, 腹泻, 腹痛, 出血(牙龈、鼻腔、皮肤、黏膜等), 归属于“黄疸”、“积聚”、“臌胀”、“虚劳”、“腹痛”、“血证”等范畴, 认为本病常由饮食不节, 或嗜酒过度, 或黄疸日久, 或感染虫毒等原因, 引起湿热内郁, 伤及肝脾: 肝损则疏泄失司, 导致气滞, 病情迁延气滞必致血瘀; 脾伤则运化失调, 湿浊停滞, 日久必致肾亏。最终形成肝脾肾三脏受损, 气滞血瘀, 水湿内聚, 本虚标实, 虚实夹杂之证。《内经》最早记载了“中满者, 泄之于内”“去菀陈莖”“洁净府”等治疗臌胀的治则; 到了汉代, 医圣张仲景创拟了茵陈蒿汤、茵陈五苓散、己椒苈黄丸、鳖甲煎丸、大黄硝石汤等经典方剂治疗黄疸、臌胀、积聚等疑难症, 成为现代中医治疗的常用方剂。

目前临床研究将乙肝肝硬化的病机归结为血瘀、湿热、气虚、阴虚、气滞、脾虚、肾虚等, 产生了许多验方。如钱英教授常用养血柔肝丸治疗肝纤维化[11]、门九章先生自拟雄芍汤以温阳健脾法治疗肝纤

维化[12]、关幼波老先生益气活血化痰通络方治疗乙肝肝硬化[13]等等, 临床研究均显示取得了改善肝功能、降低肝纤维化指标等疗效。

## 2.2. 中药方剂对生存预后的改善

陈云等[14]使用健脾益肾、活血利水复方联合 NAs 治疗 23 例乙肝 e 抗原阳性的失代偿期乙肝肝硬化病人, 复方根据病情辨证加减, 对照组仅口服拉米夫定, 耐药者换用阿德福韦酯, 治疗 3 个月, 结果显示治疗组的肝功能较对照组明显改善, HBV-DNA 转阴率也有显著统计学差异。

张连涛等[15]研究扶正化瘀联合中药治疗乙肝肝硬化合并糖代谢异常, 选取了各 35 例观察组及对照组患者, 两组均采用保肝、利尿、支持治疗, 观察组加用扶正化瘀胶囊联合自拟中药方剂, 治疗 3 个月, 观察组的肝功能改善、空腹及餐后 2 小时血糖、胰岛素抵抗指数均优于对照组。

吴姗姗等[16]采用柔肝花纤颗粒治疗 35 例肝肾阴虚型乙肝肝硬化腹水患者, 观察组和对照组均给予保肝、利尿、抗病毒等治疗, 疗程 1 个月, 结果表明观察组的肝功能、体重、腹围的改善程度均较对照组显著, 差异有统计学意义。

敬小华[17]共观察 62 例乙肝肝硬化失代偿期患者, 随机分为使用保肝、利尿、抗感染等对症支持治疗的 28 例对照组和在此基础上加用自制鼓胀浓缩胶囊的 34 例治疗组, 治疗 6 个月后随访 12 至 18 月, 治疗组治疗后肝功能、凝血功能、Child-Pugh 评分均较对照组改善显著, 治疗组 HBV-DNA 水平也较对照组显著下降, 随访 18 月后两组的并发症发生率也有显著差异。

以上研究存在样本量小, 治疗疗程时间短, 随访时间不长等不足, 缺乏随机、多中心的前瞻性研究, 但也能体现辨证论治中药方剂通过改善肝功能、降低 HBV 复制量、降低并发症发生次数等对乙肝肝硬化患者生存预后的积极影响。

## 2.3. 中药单药对生存预后的改善

白羽[18]通过细胞实验发现, 白马骨、黄芩、柴胡、毛鸡骨草中的小分子成分可下调乙肝核心抗原的 mRNA 转录水平, 达到降低 HBeAg 表达量的作用。

张翼[19]的动物实验研究表明, 当归、黄芪两味中药均可显著降低 LN、PCIII、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1 四项指标, 柴胡中药可显著降低 PCIII、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1 的水平, 其中 LN、PCIII 水平与肝纤维化呈正相关;  $\alpha$ -SMA 是肝星状细胞的活化的标志之一, 肝星状细胞的活化可导致纤维化的产生; TGF- $\beta$ 1 可间接增强器官的纤维化反应。

刘旭凌等[20]使用以苦味叶下珠为主要成分的叶下珠片联合阿德福韦酯治疗 HBV 阳性肝硬化患者, 治疗 12 个月后观察组的 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 阴转率、肝功能复常率均显著高于对照组( $p < 0.05$ )。

张国顺等[21]在治疗乙肝肝硬化合并急性胰腺炎的临床研究中使用丹参针联合生长抑素, 治疗 4 周后联合用药组的 ALT、AST、TBil 较对照组、丹参单药组、生长抑素单药组明显降低, HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 血清转换率组间无明显差异, 可能与样本量小、治疗时间不长有关。

中药单药对乙肝肝硬化的预后因素的研究较多, 包含临床实验、动物或细胞实验, 可见中药单味药对降低 HBV-DNA 和 HBeAg 表达量、改善肝功能和纤维化程度作用显著, 但单味药的局限性导致缺少中药单药对患者长期生存率的影响的研究。

## 3. 总结

大量研究结果显示, 中医药对乙肝肝硬化的生存预后的改善有明显的改善作用。我国历经千年历史, 沉淀出中医药这一瑰宝, 在治疗乙肝肝硬化方面显示出巨大优势。我国 2019 版《肝硬化诊治指南》提出

[22], 使用抗病毒药物联合辨证论治之中药治疗乙肝肝硬化, 可减轻患者的肝纤维化程度。除文中提到的中药方剂、中药单药以外, 以前瞻性、随机对照、多中心方法的临床实验及动物、细胞实验证明复方中成药如安络化纤丸、扶正化瘀胶囊等可改善乙肝肝硬化患者生存预后, 还有传统中医疗法如针刺、灸法对生存预后的积极影响。目前国内外的回顾性研究表明, NAs 治疗也有提高乙肝肝硬化患者生存率、降低肝癌发生率的作用, NAs 联合中医药治疗或单纯中医药治疗对乙肝肝硬化患者的长期生存预后的影响尚未可知, 未来可针对本领域进行临床研究实验; 同时, 中医药治疗可对 NAs 的药效产生促进作用, 降低副作用, 联合用药是未来治疗乙肝肝硬化的必经之路。

## 参考文献

- [1] Wang, F.-S., Fan, J.-G., Zhang, Z., Gao, B. and Wang, H.-Y. (2014) The Global Burden of Liver Disease: The Major Impact of China. *Hepatology*, **60**, 2099-2108. <https://doi.org/10.1002/hep.27406>
- [2] Man, L.I., Wang, Z.Q., Zhang, L., Zheng, H., Liu, D.W. and Zhou, M.G. (2020) Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies in China, 1990-2016: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Biomedical and Environmental Sciences*, **33**, 1-10.
- [3] 焦娇, 郭意男, 章国君, 应玲玲, 叶卫江. 乙肝肝硬化进展原发性肝癌的危险因素研究[J]. 预防医学, 2019, 31(4): 363-366+370. <https://doi.org/10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.04.009>
- [4] 单姗, 赵连晖, 马红, 欧晓娟, 尤红, 贾继东. 肝硬化的定义、病因及流行病学[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 14-16.
- [5] 陈萍, 李江, 苏菲, 李家斌, 程君. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素评估[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(10): 1218-1221. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-1492.2012.10.019>
- [6] 黎莉, 杨卫文, 魏涛, 刘正勇, 何天兰. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素 Logistic 分析[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1653-1654.
- [7] 杨柳青, 林国莉, 吴元凯, 李向永, 熊庭婷, 高志良, 等. 乙型肝炎肝硬化患者核苷(酸)类药物治疗期间新发肝癌的危险因素分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(1): 28-32.
- [8] 刘佳, 谷建俐. 回顾性分析肝硬化并上消化道出血的临床特征及预后危险因素[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(1): 52-54. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2159.2018.01.016>
- [9] 李晨, 游绍莉, 刘鸿凌, 刘婉姝, 万志红, 辛绍杰. 老年 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者临床特点及其近期预后危险因素的研究[J]. 中华保健医学杂志, 2015, 17(2): 108-112.
- [10] 李淑婷, 高婷, 杨淑殷, 沈黎蔚, 周婷婷, 董小君, 等. 乙型肝炎后肝硬化失代偿期患者自然病程进展与血清乙型肝炎病毒复制载量关系的研究[J]. 胃肠病学, 2013, 18(9): 516-520.
- [11] 杜宇琼, 车念聪, 张秋云, 付修文, 高连印, 李光超, 等. 钱英教授“养血柔肝法”治疗肝纤维化经验初探[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(6): 366-367.
- [12] 郝瑞春, 门九章, 李孝波, 李霞, 吕建军. 健脾温阳法治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(3): 34-36.
- [13] 刘汶, 李灼, 李娟娟, 冯金帅, 龚然, 齐京. 以关幼波益气活血化痰通络法治疗乙肝后肝硬化 104 例疗效观察[J]. 北京中医药, 2014, 33(12): 919-922.
- [14] 陈云, 冯贵仁, 高志华. 健脾益肾活血法联合拉米夫定治疗失代偿期乙肝肝硬化 23 例[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(9): 848-849.
- [15] 张连涛, 梁贤栋, 任志强. 扶正化瘀胶囊联合中药方剂治疗乙型肝炎后肝硬化并糖代谢异常的效果[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5747-5748.
- [16] 吴姗姗, 吕艳抗, 王振常, 符燕青, 陈美岑, 吕黄华. 壮方柔肝化纤颗粒治疗肝肾阴虚型乙肝肝硬化腹水的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(1): 122-125.
- [17] 敬小华. 中药联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期疗效观察[J]. 四川中医, 2009, 27(6): 68-69.
- [18] 白羽. 抑制乙型肝炎病毒 e 抗原表达的中药研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学.
- [19] 张翼. 当归、黄芪、柴胡及其组方对大鼠实验性肝纤维化 LN、PCIII、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1 的影响[D]: [硕士学位论文]. 山西医科大学, 2006.

- [20] 刘旭凌, 邵周俊, 殷霞, 李季, 吴坚, 陈建杰. 阿德福韦酯联合苦味叶下珠片对 HBV 阳性肝硬化患者 IL-7、病毒载量及巨核细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5363-5365.
- [21] 张国顺, 马利转, 张超, 王玉兰, 徐晓平. 生长抑素联合丹参治疗乙型肝炎肝硬化合并急性胰腺炎的临床研究[J]. 现代预防医学, 2011, 38(15): 3095-3096+3102.
- [22] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 徐京杭, 韩莹, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 770-786.