

# 四逆散合四君子汤加味方联合保肝抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证 42 例临床研究

余松 何杰 张颖

(湖州市第一人民医院,浙江湖州313000)

**摘要** 目的:观察四逆散合四君子汤加味方联合恩替卡韦、甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证患者的临床疗效。方法:将90例慢性乙型肝炎肝纤维化辨证属肝郁脾虚证的患者随机分为治疗组与对照组,每组45例,最终治疗组完成42例,对照组完成45例。对照组予甘草酸二铵肠溶胶囊(服用至肝功能指标正常)、恩替卡韦分散片口服,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药颗粒剂四逆散合四君子汤加味方,疗程均为6个月。观察并比较2组患者治疗前后肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)]、病毒学指标[乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA)、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)]、肝纤维化指标[Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)]、肝纤维化分期、天门冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(APRI)变化情况。结果:治疗后2组患者ALT、AST、GGT均较本组治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),ALT、AST、GGT治疗前后差值组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后治疗组与对照组患者HBV-DNA阴转率均为100%,HBeAg阴转率分别为7.1%、4.4%,上述指标组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者血清PC-Ⅲ、Ⅳ-C、LN、HA水平均较本组治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),治疗组上述指标明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组肝纤维化分期构成比与治疗前比较,程度减轻,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而对照组肝纤维化分期构成比与治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者APRI均较本组治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),治疗组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。结论:四逆散合四君子汤加味方联合恩替卡韦、甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证患者,能有效抑制病毒复制,减少肝细胞损伤,加用中药能有效减轻肝纤维化程度甚至逆转进程,值得临床进一步推广。

**关键词** 四逆散;四君子汤;慢性乙型肝炎;肝纤维化;肝郁脾虚证;恩替卡韦;甘草酸二铵

**基金项目** 湖州市科学技术局资助项目(2018GYB08)

我国慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)发病率为54.5/10万,且呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)通过复制、激活机体免疫病理反应,诱导肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化、增殖,继而导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增加和/或降解减少,并在肝脏中过度沉积,最终导致肝纤维化发生<sup>[2]</sup>。目前我国肝纤维化的主要病因仍是CHB,且为各种慢性肝病向肝硬化发展的重要环节,治疗方案主要为病因治疗和抗肝纤维化治疗,尚无确切有效的抗肝纤维化治疗药物<sup>[3]</sup>。中西医结合疗法可发挥中医辨证及多靶点治疗的优势,已成为临床治疗肝纤维化的研究热点。

肝纤维化可归属于中医学“积聚”“胁痛”范畴,其基本病机为虚损生积、正虚血瘀,根据患者感受病邪不同或体质差异,在其病变的不同阶段可表现为肝胆湿热、肝郁脾虚、肝肾阴虚等证候<sup>[4]</sup>。四逆散合四君子汤加

味方是笔者临床中治疗乙型肝炎肝纤维化的经验方,具有疏肝健脾、软坚散结的功效。本研究观察了四逆散合四君子汤加味方联合恩替卡韦、甘草酸二铵对慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证患者肝功能指标、病毒学指标、肝纤维化指标等的影响,并与单用恩替卡韦、甘草酸二铵治疗的对照组患者进行比较,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2020年1月至2021年12月在湖州市第一人民医院确诊为慢性乙型肝炎肝纤维化且证属肝郁脾虚的患者90例,按随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组45例。治疗组3例患者因无法坚持长期口服中药脱落,最终治疗组完成42例,对照组完成45例。2组患者性别、年龄、病程、病情程度等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究获湖州市第一人民医院伦理委员会批准(批准号:2019ky035)。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

| 一般资料                      | 治疗组 (n=42)          | 对照组 (n=45)          | $\chi^2/t/u/Z$ | P     |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------|-------|
| 性别(男/女)/例                 | 24/18               | 28/17               | 0.233          | 0.629 |
| 平均年龄( $\bar{x} \pm s$ )/岁 | 42.12 $\pm$ 11.56   | 43.84 $\pm$ 11.70   | 0.691          | 0.491 |
| 平均病程[M(P25, P75)]/年       | 17.00(14.00, 21.25) | 16.00(14.00, 23.00) | 942.5          | 0.985 |
| 肝脏硬度值[M(P25, P75)]/kPa    | 13.00(10.75, 16.80) | 14.20(10.65, 17.05) | 860            | 0.473 |
| 肝纤维化分期/例                  |                     |                     |                |       |
| 轻微肝纤维化                    | 4                   | 3                   |                |       |
| 显著肝纤维化                    | 12                  | 13                  | 0.268          | 0.788 |
| 进展期肝纤维化                   | 16                  | 18                  |                |       |
| 肝硬化                       | 10                  | 11                  |                |       |

## 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断及分期标准 CHB诊断参照第9版《传染病学》<sup>[5]</sup>, 肝纤维化分期标准参照《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)》<sup>[6]</sup>: (1) 丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常者, 肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)  $\geq$  12.0 kPa为肝硬化, LSM 9.0~12.0 kPa为进展期肝纤维化, LSM 6.0~9.0 kPa为轻微肝纤维化(在ALT正常的情况下, 无“显著肝纤维化”分期); (2) ALT异常者, LSM  $\geq$  17.0 kPa为肝硬化, LSM 12.4~17.0 kPa为进展期肝纤维化, LSM 9.4~12.4 kPa为显著肝纤维化, LSM 7.4~9.4 kPa为轻微肝纤维化。入组时2组患者ALT均异常, 故按(2)进行肝纤维化分期。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>拟定肝郁脾虚证辨证标准。主症: 胁肋胀满疼痛, 胸闷善太息, 精神抑郁或性情急躁, 纳食减少。次症: 脘腹痞闷, 神疲乏力, 面色萎黄, 大便不实或溏。舌脉: 舌质淡有齿痕, 苔白, 脉沉弦。具备2项主症及1项次症, 结合舌脉即可辨为肝郁脾虚证。

1.3 纳入标准 符合CHB西医诊断标准及肝郁脾虚证中医辨证标准; 年龄20~70岁; 乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阳性, 血清胆红素指标基本正常; 愿意接受本研究的治疗方法, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 中重度CHB或处于肝硬化失代偿期患者; 其他原因导致的肝纤维化者; 合并其他系统严重疾病者; 曾使用抗HBV药物、抗肝纤维化药物者; 妊娠、哺乳期妇女。

1.5 脱落标准 治疗中出现严重不良反应, 导致治疗终止者; 无法坚持治疗者。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 予恩替卡韦分散片(润众, 正大天晴药业集团股份有限公司, 批号: H20100019, 规格: 0.5 mg/片)口服, 0.5 mg/次, 1次/d; 予甘草酸二铵肠溶胶囊(天晴甘平, 正大天晴药业集团股份有限

公司, 批号: H20040628, 规格: 50 mg/粒)口服, 150 mg/次, 3次/d, 并且每2周复查肝功能指标, 如肝功能指标恢复正常即停药, 如肝功能仍异常, 则继续服用。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用四逆散合四君子汤加味方颗粒剂。药物组成: 柴胡9 g, 白芍9 g, 枳实9 g, 炙甘草9 g, 人参12 g, 麸炒白术9 g, 茯苓9 g, 醋鳖甲30 g, 生牡蛎30 g, 土鳖虫12 g,

桂枝3 g。颗粒剂由湖州市第一人民医院药剂科配制。每日1剂, 分早晚饭后温水冲服。

2组疗程均为6个月。并嘱患者保持心情舒畅, 清淡饮食, 戒酒, 保证充足睡眠。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

3.1.1 肝功能及病毒学指标 比较2组患者治疗前后ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)等肝功能指标变化情况。治疗前后采用荧光定量PCR法测定2组患者血清乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA)水平( $> 1 \times 10^3$  IU/mL为阳性), 采用化学发光法测定HBeAg水平( $> 0.15$  PEIU/mL为阳性), 统计2组患者治疗后上述指标阴转率。

3.1.2 肝纤维化指标 比较2组患者治疗前后血清Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)等肝纤维化指标变化情况, 以上指标均采用化学发光法测定。

3.1.3 肝纤维化分期 比较2组患者治疗前后肝纤维化分期变化情况。由同一名具有操作资质且经验丰富的医师使用瞬时弹性扫描仪(Fibroscan, 法国Echosens公司)测定患者LSM, 通过LSM进行肝纤维化分期诊断, 分期标准见1.2.1部分。

3.1.4 天门冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI) 比较2组患者治疗前后APRI变化情况。APRI=(AST/AST正常值上限)/血小板计数( $10^9/L$ ) $\times 100$ , 本研究中AST正常值上限为40 U/L。

3.2 统计学方法 采用Graphpad Prism 9.0统计软件进行数据分析。符合正态分布及方差齐性的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用t检验; 不服从正态分布或方差齐性的计量资料用[M(P25, P75)]表示, 采用非参数检验。计数资料采用卡方检验, 等级资料采用非参数检验。以P $<$  0.05为差异有统计学意义。

## 3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后肝功能指标比较 2组患者治疗前血清ALT、AST、GGT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后2组患者ALT、AST、GGT水平均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),治疗组ALT明显高于对照组( $P<0.05$ ),AST明显低于对照组( $P<0.05$ );2组患者ALT、AST、GGT水平治疗前后差值比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

3.3.2 2组患者治疗前后病毒学指标比较 治疗前治疗组与对照组的HBV-DNA阳性例数分别为42例、45例,治疗后2组HBV-DNA阳性例数均为0例,治疗后2组患者HBV-DNA阴转率均为100%。治疗组与对照组患者治疗前HBeAg阳性例数分别为42例、45例,治疗后HBeAg阳性例数分别为39例、43例,HBeAg阴转率分别为7.1%、4.4%。以上指标组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

3.3.3 2组患者治疗前后肝纤维化指标比较 治疗前2组患者PC-III、IV-C、LN、HA等肝纤维化指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后2组患者上述指标均较本组治疗前明显降低( $P<0.05$ ),治疗组明显低于对照组( $P<0.05$ )。见表3。

3.3.4 2组患者治疗前后肝纤维化分期比较 治疗后治疗组肝纤维化分期构成比与治疗前比较,程度减轻,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组肝纤维化分期构成比与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

3.3.5 2组患者治疗前后APRI比较 治疗前治疗组与对照组的APRI分别为1.835(1.535, 2.273)、1.830(1.635, 2.060),治疗后分别为0.660(0.605, 0.755)、0.750(0.670, 0.865)。治疗后2组患者APRI均较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),治疗组明显低于对照组( $P<0.05$ )。

## 4 讨论

肝纤维化的中心环节是HSC的激活,继而促进ECM的合成,形成纤维化。HSC可通过旁分泌机制激活,也可合成分泌因子自我激活,一旦激活启动,即使没有病因诱导,肝纤维化进程仍可继续<sup>[8-9]</sup>。

肝纤维化的病理机制复杂,针对单一作用位点的药物极难奏效。甘草酸二铵属甘草酸制剂,具有较强的抗炎、保护肝细胞膜、改善肝功能的作用,常与抗病毒药物联合用于肝功能异常的CHB患者<sup>[10]</sup>;恩替卡韦是鸟嘌呤核苷酸同系物,在肝细胞内转化为三磷酸恩替卡韦,对HBV-DNA聚合酶和反转录酶有明显抑制作用,具有较强的抑制HBV的作用<sup>[11]</sup>。恩替卡韦通过抗病毒作用以减轻肝脏的持续损伤,但不能解决肝纤维化的存在和进展问题<sup>[12]</sup>。

肝纤维化可归属于中医学“积聚”“胁痛”范畴,属本虚标实之证。肝受外邪侵袭,失于疏泄,气机郁滞,阻碍脾之运化,脾失健运,则气血乏源、运行不畅,日久气滞血瘀,形成有形病变,故治宜疏肝健脾、软坚散结。四逆散合四君子汤加味方是笔者临床治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的经验方。四逆散源自张仲景《伤寒论》,方中柴胡透邪升阳以舒郁,白芍益阴养血,二药合用补肝血、疏肝气;枳实下气破结,合柴胡一升一降,调畅气机;炙甘草健脾和中。四君子汤源自《太平惠民和剂局方》,方中人参甘温补气、健脾养胃;白术健脾燥湿,茯苓健脾渗湿,两者合用,共奏健脾除湿之功;炙甘草调和诸药。在两方基础上加入醋鳖甲、生牡蛎、土鳖虫以软坚散结、扶正祛邪,

表2 治疗组与对照组患者治疗前后肝功能指标比较 单位: IU/L

| 组别  | 例数 | 时间  | ALT[M (P25, P75)]       | AST[M (P25, P75)]       | GGT ( $\bar{x} \pm s$ ) |
|-----|----|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 42 | 治疗前 | 123.50 (101.00, 143.00) | 83.00 (66.00, 98.25)    | 88.60 ± 11.74           |
|     |    | 治疗后 | 34.00 (29.00, 37.25) *# | 34.00 (28.75, 35.25) *# | 38.36 ± 8.04'           |
|     |    | 差值  | 89.50 (67.25, 111.50)   | 50.50 (31.00, 63.50)    | 50.24 ± 13.43           |
| 对照组 | 45 | 治疗前 | 116.00 (98.00, 138.50)  | 78.00 (63.50, 95.00)    | 90.36 ± 10.05           |
|     |    | 治疗后 | 29.00 (25.00, 37.00) *  | 35.00 (30.50, 38.00) *  | 41.87 ± 9.94'           |
|     |    | 差值  | 87.00 (68.50, 107.50)   | 43.00 (29.00, 59.00)    | 48.49 ± 11.92           |

注:与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后肝纤维化指标比较 单位: ng/mL

| 组别  | 例数 | 时间  | PC-III[M (P25, P75)]    | IV-C ( $\bar{x} \pm s$ ) | LN ( $\bar{x} \pm s$ ) | HA[M (P25, P75)]          |
|-----|----|-----|-------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| 治疗组 | 42 | 治疗前 | 69.00 (55.75, 84.00)    | 79.52 ± 18.28            | 126.98 ± 28.14         | 215.00 (184.00, 255.50)   |
|     |    | 治疗后 | 40.00 (36.00, 50.00) *# | 51.10 ± 16.08*#          | 72.95 ± 16.31*#        | 127.00 (98.00, 157.00) *# |
| 对照组 | 45 | 治疗前 | 64.00 (55.00, 78.50)    | 80.24 ± 21.31            | 121.80 ± 28.64         | 217.00 (163.50, 258.00)   |
|     |    | 治疗后 | 45.00 (39.50, 54.00) *  | 60.42 ± 17.04'           | 91.00 ± 23.46'         | 158.00 (136.50, 194.00) * |

注:与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后肝纤维化分期比较 单位: 例

| 组别  | 例数 | 时间  | 肝硬化 | 进展期肝纤维化 | 显著肝纤维化 | 轻微肝纤维化 |
|-----|----|-----|-----|---------|--------|--------|
| 治疗组 | 42 | 治疗前 | 10  | 16      | 12     | 4      |
|     |    | 治疗后 | 4   | 15      | 0      | 23     |
| 对照组 | 45 | 治疗前 | 11  | 18      | 13     | 3      |
|     |    | 治疗后 | 9   | 18      | 2      | 16     |

注:分期标准见1.2.1部分。

佐以少量桂枝激发阳气。现代药理研究显示,柴胡的主要有效成分柴胡皂苷a(SSa)可通过上调HSC中促凋亡蛋白的表达,下调抗凋亡蛋白的表达,诱导HSC凋亡,从而发挥抗肝损伤及肝纤维化的作用<sup>[13]</sup>;白芍有效成分白芍总苷可显著降低CCl<sub>4</sub>诱导的肝损伤大鼠血清ALT、AST水平,降低肝组织LN、HA水平,改善肝组织病理损伤,从而延缓肝纤维化进程<sup>[14]</sup>。

肝组织病理学是肝纤维化分期的最重要依据,但由于肝组织活检具有创伤性,临床使用受限,重复检查更难实施<sup>[15]</sup>。PC-Ⅲ、Ⅳ-C、LN、HA主要由HSC产生,均为ECM或其代谢产物,其动态变化可直接反映肝纤维化程度<sup>[16]</sup>。瞬时弹性成像(transient elastography, TE)是一种新型无创的肝纤维化检测技术,其原理是通过超声波测量剪切波在肝组织中的传播速度,剪切波速度可转化计算成LSM,从而判断肝纤维化程度<sup>[17]</sup>。APRI是评价肝纤维化程度的一种诊断模型,研究表明APRI与肝组织病理结果具有高度一致性,具有评估肝纤维化程度的重要价值<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,治疗后2组患者ALT、AST、GGT均较治疗前得到明显改善,且HBV-DNA阴转率均为100%,表明在病因治疗方面,2种治疗方案均有显著疗效。在肝纤维化方面,治疗后治疗组患者PC-Ⅲ、Ⅳ-C、LN、HA水平及APRI均明显低于对照组( $P < 0.05$ ),且治疗组肝纤维化分期构成比与本组治疗前比较明显改善( $P < 0.05$ ),表明四逆散合四君子汤加味方联合恩替卡韦、甘草酸二铵可显著减轻肝纤维化程度甚至逆转进程,作用明显优于单用恩替卡韦、甘草酸二铵治疗。

综上所述,四逆散合四君子汤加味方联合恩替卡韦、甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证患者,不仅能有效抑制病毒复制,减少肝细胞损伤,发挥抗炎保肝的功效,还能有效减轻肝纤维化程度甚至逆转进程,值得临床进一步推广。但本研究存在样本量较少、随访周期短等不足,下一步拟增加样本量,延长疗效观察时间,开展四逆散合四君子汤加味方治疗肝纤维化的分子机制研究,为临床应用提供更多科学依据。

#### 参考文献

- [1] 缪宁,王富珍,郑徽,等.中国2013—2020年乙型肝炎发病情况估算和病例特征分析[J].中华流行病学杂志,2021,42(9):1527.
- [2] 戴敏,陈星,刘娇,等.MicroRNA在HBV相关性肝纤维化中作用的研究进展[J].山东医药,2018,58(24):109.
- [3] 陆伦根.肝纤维化基础和临床研究热点问题[J].实用肝脏病杂志,2016,19(1):1.

- [4] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.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.
- [5] 李兰娟,任红.传染病学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:41.
- [6] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会.瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(3):182.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:143.
- [8] 阿比丹·拜合提亚尔,郭津生.microRNA对肝星状细胞活化和纤维化发生的调节作用[J].中华肝脏病杂志,2021,29(11):1132.
- [9] 姜娜,平键,徐列明.肝星状细胞的活化机制——探寻肝纤维化新的诊断指标和治疗靶点[J].临床肝胆病杂志,2019,35(3):640.
- [10] 曹武奎,陈天艳,陈永平,等.甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(1):1.
- [11] 杨亚峰,陈建国.药理学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:417.
- [12] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(9):662.
- [13] CHEN C H, CHEN M F, HUANG S J, et al. Saikosaponin a Induces Apoptosis through Mitochondria-Dependent Pathway in Hepatic Stellate Cells[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(2):351.
- [14] 贾岚,王蕾蕾,孟靓,等.白芍总苷对大鼠化学性肝损伤与肝阴虚证结合模型的影响和机制研究[J].中草药,2020,51(7):1885.
- [15] 陆伦根.重视肝纤维化的诊断和评估[J].实用肝脏病杂志,2020,23(3):305.
- [16] 郑敏,蔡卫民,翁红雷,等.ROC曲线评价血清纤维化指标对诊断肝纤维化的价值[J].中华传染病杂志,2002,20(4):225.
- [17] 安红杰,耿华,葛志胜,等.瞬时弹性成像技术在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断及预后评估中的价值[J].中华医院感染学杂志,2020,30(22):3443.
- [18] 韦玉亚,朱婷,唐文静,等.实时超声剪切波成像技术联合血清学指标、APRI指数评估慢性乙型肝炎肝纤维化程度的价值[J].肝脏,2021,26(8):883.

第一作者:余松(1986—),男,医学硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肝病。448727989@qq.com

收稿日期:2022-05-12

编辑:傅如海 蔡强