

柴芍六君子汤联合解毒化纤膏治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究

王玲玲, 全碧泉, 雷叶静, 朱小区

温州市中医院肝病科, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察柴芍六君子汤联合解毒化纤膏治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效。方法: 将 60 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者按随机数字表法分为观察组和对照组各 30 例。对照组予以恩替卡韦分散片口服治疗, 观察组在对照组治疗的基础上加用柴芍六君子汤内服、解毒化纤膏穴位贴敷治疗。2 组均治疗 6 个月, 比较中医证候疗效、治疗前后的肝纤维化指标[Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、透明质酸(HA)]、肝脏硬度值(LSM)、肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清总胆红素(TBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)]水平变化。结果: 观察组总有效率为 86.67%, 高于对照组 60.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 PCⅢ、LN、Ⅳ-C、HA 水平及 LSM 值均较治疗前下降($P < 0.05$), 且观察组 PCⅢ、LN、Ⅳ-C、HA 水平及 LSM 值下降较对照组更显著($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 ALT、AST、TBil、GGT 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 且观察组上述各项指标下降较对照组更显著($P < 0.05$)。结论: 柴芍六君子汤联合解毒化纤膏治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效显著, 可显著改善患者的肝功能, 有效抑制肝纤维化进展。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 柴芍六君子汤; 解毒化纤膏; 穴位贴敷; 肝脏硬度值

[中图分类号] R512.6⁺2; R575.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 12-0021-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.005

Clinical Study on Chaishao Liujunzi Decoction Combined with Jiedu Huaxian Adhesive Plaster for Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B

WANG Lingling, QUAN Biquan, LEI Yejing, ZHU Xiaoqu

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Chaishao Liujunzi Decoction combined with Jiedu Huaxian Adhesive Plaster for hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. **Methods:** A total of 60 cases of patients with hepatic fibrosis in chronic hepatitis B were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was given the oral administration of Entecavir Dispersible Tablets, and the observation group was additionally treated with the oral administration of Chaishao Liujunzi Decoction and the point application with Jiedu Huaxian Adhesive Plaster based on the treatment of the control group. Both groups were treated for six months. The changes in the levels of liver fibrosis indexes [type Ⅲ procollagen (PC Ⅲ), laminin (LN), type Ⅳ collagen Ⅳ-C (Ⅳ-C), hyaluronic acid (HA)], liver stiffness measurement (LSM), liver function [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBil), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)] before and after treatment, and the curative effects of traditional Chinese medicine syndromes were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 86.67% in the observation group, higher than that of 60.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After

[收稿日期] 2022-08-25

[修回日期] 2023-02-24

[作者简介] 王玲玲 (1983-), 女, 主管护师, E-mail: wll13819747791@163.com。

treatment, the levels of PC Ⅲ, LN, Ⅳ-C, and HA, and the values of LSM in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the above levels in the observation group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, TBil, and GGT in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the above indexes in the observation group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chaishao Liujunzi Decoction combined with Jiedu Huaxian Adhesive Plaster has a significant curative effect in the treatment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B, which can improve the liver function of patients and effectively inhibit the progression of hepatic fibrosis.

Keywords: Chronic hepatitis B; Hepatic fibrosis; Chaishao Liujunzi Decoction; Jiedu Huaxian Adhesive Plaster; Point application; Liver stiffness measurement

慢性乙型肝炎主要是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起,可导致肝纤维化,甚至进展为肝硬化、肝癌,对患者生命安全造成严重威胁^[1-2]。肝纤维化早期属于可逆阶段,若患者得到及时有效治疗,可有效终止纤维化的发生和发展,恢复正常肝功能。临床治疗慢性乙型肝炎肝纤维化以抗HBV药物为主,但容易出现发热、乏力、失眠等不良反应,影响患者的生活质量^[3]。中医学认为肝纤维化病位在肝脾,其病因与湿邪、情志等因素有关^[4]。柴芍六君子汤出自《医宗金鉴》,具有疏肝健脾功效,在肝病治疗中应用效果良好^[5-6]。解毒化纤膏是温州市中医院经验方,通过穴位贴敷治疗肝病疗效肯定。笔者应用柴芍六君子汤内服联合解毒化纤膏穴位贴敷治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,收到较好疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 乙型肝炎诊断参照《慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)》^[7]中相关标准。血清乙肝表面抗原(HBsAg)阳性,乙肝病毒e抗原(HBeAg)阳性,乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阳性,谷丙转氨酶(ALT)水平持续或反复异常,或者肝组织学检查存在肝炎病变。肝纤维化诊断参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》^[8]中相关标准。有慢性肝病史患者经肝组织病理学检查确定纤维化程度在F2以上可确诊;未进行肝组织检查的患者,可用无创伤诊断方法如血清无创伤诊断模型,超声弹性成像的瞬时弹性成像、磁共振弹性成像、超声实时剪

切波弹性成像或声辐射脉冲成像技术达到肝脏硬度值(LSM),可确诊为肝纤维化。

1.2 辨证标准 参照《病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)》^[9]中肝郁脾虚证的辨证标准。主症:胸胁胀痛,脘痞腹胀或便溏;次症:情志抑郁,身倦乏力,纳呆食少;舌脉:舌淡有齿痕,苔白,脉弦细。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;入组之前未曾使用过抗病毒、抗肝纤维化药物;LSM $\geq$ 9.4 kPa;年龄18~65岁;符合抗病毒指征;意识清楚,自愿参与本次研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并恶性肿瘤、精神障碍者;合并其他病毒性肝炎者;合并严重心脑血管疾病者;肝硬化、肝癌者;对本研究所用药物成分过敏者;免疫功能障碍者;妊娠或哺乳期妇女;不接受随访或临床资料不全者。

1.5 一般资料 选取2020年3月—2021年10月温州市中医院治疗的60例慢性乙型肝炎肝纤维化患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组各30例。观察组男16例,女14例;平均年龄(46.97 ± 2.24)岁;平均病程(5.92 ± 1.13)年。对照组男18例,女12例;平均年龄(46.56 ± 2.32)岁;平均病程(5.63 ± 1.21)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股

份有限公司, 国药准字 H20100019)口服, 每次 0.5 mg, 每天 1 次。

2.2 观察组 在对照组治疗基础上加用柴芍六君子汤联合解毒化纤膏穴位贴敷治疗。柴芍六君子汤处方: 炒白芍、茯苓各 20 g, 党参、炒白术各 15 g, 法半夏、陈皮、柴胡各 10 g, 甘草 6 g。每天 1 剂, 水煎取汁 200 mL, 分早晚 2 次饭后温服。解毒化纤膏(由黄芪、泽兰、垂盆草、白芍、王不留行、当归、甘草、大黄等组成, 由温州市中医院中药房提供)穴位贴敷, 上药打粉加入蜂蜜调和, 取适量制备成一次性药物敷贴。操作方法: 患者取合适体位, 选取双侧章门、期门、不容、承满等穴, 常规清洁穴位周围皮肤后, 用拇指或大小鱼际按摩穴位 1 min, 将敷贴贴于穴位上, 在敷贴上注明贴敷日期、时间, 每次贴敷时间为 6~8 h, 每周 3 次。

2 组均连续治疗 6 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②肝纤维化血清学指标。于治疗前后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清肝纤维化指标, 包括Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、透明质酸(HA)。③LSM 水平。于治疗前后采用无锡海斯凯尔医学技术有限公司生产的 Fibro Touch-C 型机检测 LSM。④肝功能。于治疗前后采用全自动生化分析仪检测肝功能指标, 包括 ALT、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)。

3.2 统计学方法 所得数据均采用 SPSS23.0 统计软件进行分析处理。计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 本组治疗前后比较行配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验。计数资料以百分比(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]中相关内容拟定。显效: 临床症状较治疗前明显改善或基本消失, 肝功能恢复正常, 肝纤维指标任意 2 项较治疗前下降 $> 50\%$, LSM < 7.4 kPa, 中医证候明显改善; 有效: 临床症状较治疗前有所改善, 肝功能指标较治疗前改善, 肝纤维指标任意

2 项较治疗前下降 $> 25\%$, LSM 为 $7.4 \sim 9.4$ kPa, 中医证候有所改善; 无效: 未达到以上标准者。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 86.67% , 高于对照组 60.00% , 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	30	16(53.33)	10(33.33)	4(13.33)	26(86.67)
对照组	30	10(33.33)	8(26.67)	12(40.00)	18(60.00)
χ^2 值					5.455
P 值					0.020

4.3 2 组治疗前后肝纤维化血清学指标、LSM 值比较 见表 2。治疗前, 2 组 PCⅢ、LN、Ⅳ-C、HA 水平及 LSM 值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组上述各项血清学指标、LSM 值均较治疗前下降($P < 0.05$), 且观察组各项血清学指标、LSM 值均低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后肝纤维化血清学指标、LSM 值比较($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(例数=30)		对照组(例数=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PCⅢ(ng/mL)	27.88 $\pm$ 12.51	10.22 $\pm$ 2.81 ^②	26.54 $\pm$ 13.81	15.68 $\pm$ 1.43 ^①
LN(ng/mL)	110.54 $\pm$ 23.88	73.14 $\pm$ 16.54 ^②	108.46 $\pm$ 24.97	83.71 $\pm$ 12.18 ^①
Ⅳ-C(ng/mL)	104.54 $\pm$ 22.51	71.24 $\pm$ 8.32 ^②	102.33 $\pm$ 23.82	81.42 $\pm$ 6.54 ^①
HA(ng/mL)	128.97 $\pm$ 31.58	72.41 $\pm$ 12.15 ^②	127.36 $\pm$ 32.98	89.88 $\pm$ 10.18 ^①
LSM(kPa)	11.84 $\pm$ 1.65	8.12 $\pm$ 1.79 ^②	11.62 $\pm$ 1.73	9.76 $\pm$ 0.88 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后肝功能比较 见表 3。治疗前, 2 组血清 ALT、AST、TBil、GGT 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 ALT、AST、TBil、GGT 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 且观察组上述各项指标均低于对照组($P < 0.05$)。

5 讨论

乙型肝炎是全球性传染疾病之一, 存在较高的进展性肝纤维化风险, 主要表现为肝内细胞外间质过度异常的沉积^[11], 若不及时进行有效治疗, 病情容易进展为肝硬化甚至肝癌, 对患者的生命安全造成严重影响。目前, 国内外多数学者认为抗病毒是乙

表3 2组治疗前后肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	观察组(例数=30)		对照组(例数=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	112.84±19.87	32.41±6.62 ^②	109.92±20.49	43.51±5.41 ^①
AST(U/L)	86.84±21.54	32.84±8.41 ^②	85.29±22.62	40.94±5.19 ^①
TBil(μ mol/L)	21.29±3.54	12.17±1.86 ^②	20.62±3.69	16.89±1.18 ^①
GGT(U/L)	68.42±10.15	21.58±4.18 ^②	66.56±11.97	32.39±3.87 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

型肝炎肝纤维化的基础治疗^[12], 可延缓肝纤维化程度, 但随着用药时间的推移, 部分患者治疗过程中容易出现抗病毒药物耐受、免疫耐受等情况, 影响总体疗效^[13]。

依据肝纤维化临床症状和发病特点, 可将其归属于中医学肝积、黄疸、积聚、胁痛等范畴。中医学认为, 该病多因肝脾失调、外感湿热疫毒, 导致肝失疏泄、脾失健运、血瘀阻络, 湿热毒瘀蕴积肝络而发病, 而肝郁脾虚证是临床常见证型之一^[14], 治疗以疏肝健脾、解毒化纤为主。本研究用柴芍六君子汤出自《医宗金鉴》, 具有疏肝健脾、化痰祛风之功效。柴芍六君子汤方中柴胡理气疏肝, 白芍平抑肝阳, 两药一散一收, 疏肝而不伤阴; 法半夏和胃降逆、燥湿化痰, 陈皮理气健脾, 两药相配伍可健脾和胃、理气化痰; 党参、茯苓、白术健脾益气、渗水利湿; 甘草调和诸药。诸药合用, 共奏疏肝健脾、理气和胃、燥痰化湿之功效。现代药理学研究指出, 柴芍六君子汤具有良好的抗炎、镇痛、保肝作用, 可改善肝功能、减轻肝纤维化程度、提高机体免疫功能^[15-16]。由于乙型肝炎肝纤维化病程较长, 部分患者病情发展过程中表现为正气亏虚, 可出现乏力、纳呆等症状, 单纯中药口服治疗难以取得满意效果。为进一步提高临床疗效, 本研究在应用柴芍六君子汤治疗基础上采用解毒化纤膏穴位贴敷。解毒化纤膏由黄芪、泽兰、垂盆草、白芍等组成, 具有疏肝健脾、活血化瘀、解毒化纤之功。而采用穴位贴敷的方式可发挥扶正祛邪、益气活血的功效^[17]。穴位是人体脏腑气血汇聚体表特殊部位, 穴位贴敷可通过药物对穴位的持续性刺激而诱导躯体内脏反射的激活, 有助于改善微循环, 提高机体免

疫力^[18-19]。

本研究结果显示, 治疗后观察组总有效率明显高于对照组, 肝纤维化、肝功能指标改善较对照组更为显著, 提示柴芍六君子汤联合解毒化纤膏穴位贴敷治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可提高临床疗效, 有助于改善肝功能, 减轻肝纤维化程度。此外, 治疗后观察组 LSM 值明显低于对照组, 进一步证实了柴芍六君子汤联合解毒化纤膏穴位贴敷治疗可抑制肝纤维化进程。

综上所述, 柴芍六君子汤联合解毒化纤膏穴位贴敷治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效显著, 有助于改善患者的肝功能, 延缓肝纤维化进程, 具有一定的临床推广价值。

【参考文献】

- [1] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1358.
- [2] GINÈS P, CASTERA L, LAMMERT F, et al. Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases[J]. Hepatology, 2022, 75(1): 219-228.
- [3] 李春达. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(21): 108-111.
- [4] 段桂姣, 王振常, 蒋锐沅, 等. 柔肝化纤颗粒治疗肝肾阴虚型乙肝后肝纤维化的疗效及作用机制[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 112-116.
- [5] 曾瀚, 蒋益兰. 加味柴芍六君子汤联合八宝丹胶囊治疗肝脾脾虚型肝癌的临床研究[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(1): 42-47.
- [6] 许娟, 张文艳, 杨澍. 柴芍六君子汤加减对慢性乙肝肝纤维化患者肝纤维化指标及 Th1、Th2 细胞因子谱的影响[J]. 中医药导报, 2017, 23(13): 113-115.
- [7] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 384-386.
- [8] 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]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [9] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(3): 193-194.
- [10] 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: 143-151.
- [11] SUN Y, WU X, ZHOU J, et al. Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression During Therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(11): 2582-2591.

- [12] DEZANET L N C, MIAILHES P, LASCoux-COMBE C, et al. Profiles of liver fibrosis evolution during long-term tenofovir treatment in HIV-positive patients coinfecting with hepatitis B[J]. Liver Int, 2021, 41(12): 2874-2884.
- [13] LI G, ZHANG Q, YU Y, et al. Histological responses of peginterferon alpha add-on therapy in patients with chronic hepatitis B with advanced liver fibrosis after long-term nucleos(t)ide analog treatment[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(Suppl 1): 50-58.
- [14] 刘莉, 杨静, 李宗云, 等. 肝爽颗粒对慢性乙型肝炎肝纤维化(S1和S2期)肝郁脾虚兼血瘀证的早期防治疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 132-138.
- [15] 魏伟莉, 高艺宁, 史兴华, 等. 基于TGR5及肠黏膜屏障功能探讨“疏肝健脾”疗法对肝损伤大鼠的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 131-140.
- [16] 蒋小凤, 孙霞, 张蕊. 自拟柴芍六君子汤加减对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭前期的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(10): 890-893.
- [17] 高慧, 惠桃. 补肝肾膏方穴位贴敷联合甘草酸二胺肠溶胶囊治疗乙型肝炎肝硬化临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(12): 1719-1721.
- [18] 覃婕, 黄万金, 王钊, 等. 中医药治疗慢性乙型肝炎及相关疾病的研究进展与思考[J]. 河北中医, 2021, 43(12): 2090-2093, 2097.
- [19] 郑清兴, 徐伟, 陆云飞, 等. 中医外治联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎50例临床研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(6): 34-36.
- (责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)

《新中医》杂志稿约

《新中医》是由广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的中医药学术期刊, 1969年创刊。标准刊号: ISSN 0256-7415, CN 44-1231/R, 2020年由原月刊改为半月刊, 期刊代号, 国内: 46-38, 国外: SM186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范, 对来稿做出如下要求。

一、**征稿内容** 实验研究、网络药理学、用药规律、文献综述、经方古方、临床证治、肿瘤研究、针灸推拿、特色疗法、调研报告、思路方法、名医传承、经典古籍、临证医案等。

二、**来稿要求** 主题鲜明, 论点明确, 论据充分, 文字精炼, 内容真实, 资料可靠, 数据准确, 数据比较应做统计学处理。

三、**来稿格式** 参照本刊格式。

四、**投稿方式** 在线投稿。投稿时需同时上传单位投稿证明。网址: <http://xzy.ijournal.cn>。

五、**文责自负** 作者如有侵权行为, 本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》, 本刊对文稿有修改权、删节权, 修改稿未按时寄回视作自动撤稿。

六、**稿件采用** 需与编辑部签订论文著作权转让书, 并及时寄回《新中医》编辑部档案室。编辑部地址: 广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学办公楼7楼。邮编: 510006。电话: 020-39354129。