

## 乙肝Ⅲ号内外合用治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化63例

邢宇锋, 张希, 邵丽, 王丽娜, 童光东

### ■背景资料

抗纤维化的治疗目前主要包括两个方面: 针对原发病的病因治疗, 如抗肝炎病毒等; 其次是抑制炎症反应和ECM沉积, 针对抗肝纤维化本身的治疗, 如抑制HSC的激活、抑制胶原的增生、促进胶原的降解等。但是, 除了抗病毒以外, 目前临床抗纤维化药多处于试验阶段, 尚未取得重大性突破进展。中医药抗肝纤维化近年来显示较好的疗效, 包括中药单味、复方等, 但这些都研究样本量小, 方法单一, 疗效不一, 缺乏远期疗效观察。

邢宇锋, 张希, 邵丽, 王丽娜, 童光东, 广州中医药大学附属深圳医院肝病科 广东省深圳市 518033  
深圳市科技资助项目, NO. 200204239  
通讯作者: 童光东, 518033, 广东省深圳市福华路1号, 广州中医药大学附属深圳医院肝病科, tgd755@163.com  
电话: 0755-88359666-1005  
收稿日期: 2006-11-20 接受日期: 2006-12-18

### Long-term efficacy of combined internal and external application of Ganyan Sanhao in treatment of liver fibrosis resulted from chronic hepatitis B

Yu-Feng Xing, Xi Zhang, Li Shao, Li-Na Wang, Guang-Dong Tong

Yu-Feng Xing, Xi Zhang, Li Shao, Li-Na Wang, Guang-Dong Tong, Department of Hepatology, Shenzhen Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China  
Correspondence to: Guang-Dong Tong, Department of Hepatology, Shenzhen Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China. tgd755@163.com  
Received: 2006-11-20 Accepted: 2006-12-18

### Abstract

**AIM:** To observe the prospective efficacy of integrated internal and external application of Yigan Sanhao (YGSH) in the treatment of liver fibrosis resulted from chronic hepatitis B (CHB).

**METHODS:** A total of 240 inpatients with CHB-induced liver fibrosis were randomly divided into group A ( $n = 58$ ), B ( $n = 62$ ), C ( $n = 63$ ) and D ( $n = 57$ ). External, internal and integrated external and internal treatments of YGSH were performed on the patients of group A, B, and C, respectively. The patients of group D served as controls. The clinical symptoms, liver function, fibrosis and PGA parameters, and hemodynamic changes were observed 3 months after treatment.

**RESULTS:** The clinical symptoms were improved, especially in group C. The liver function, fibrosis and PGA parameters were also

ameliorated 3 months after treatment in all the groups, especially in group C ( $t = 6.1201$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = 20.8201$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = 20.5154$ ,  $P = 0.000$ ). Hemodynamic examination showed that the diameters of splenic and portal vein as well as the blood flow were decreased in all the groups ( $t = 3.6153$ ,  $P = 0.0004$ ;  $t = 6.8052$ ,  $P = 0.000$ ), especially significant in group C ( $t = 6.3969$ ,  $P = 0.000$ ). A 12-month following-up demonstrated that combination of external and internal application had the most favorable effect. However, the anti-viral efficacy was not markedly different between the four groups.

**CONCLUSION:** Integrated internal and external application of YGSH has a favorable long-term efficacy, and it is superior to the single use. Three-month course is considered the most optimal.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Traditional Chinese medicine; Combined treatment

Xing YF, Zhang X, Shao L, Wang LN, Tong GD. Long-term efficacy of combined internal and external application of Ganyan Sanhao in treatment of liver fibrosis resulted from chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(5):522-527

### 摘要

**目的:** 观察乙肝Ⅲ号内外合用治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化的远期疗效。

**方法:** 随机选择乙肝肝纤维化患者240例, 分为乙肝Ⅲ号外用膏组( $n = 58$ ), 内服组( $n = 62$ ), 内外合用组( $n = 63$ ), 对照组( $n = 57$ )。治疗后3 mo, 观察各组临床症状、肝功能、肝纤维化指数、PGA参数、血液动力学等。

**结果:** 4组皆能改善临床症状, 但以内外合用组为著; 4组改善肝功能、肝纤三项、PGA参数, 治疗后3 mo以内外合用组疗效显著( $t = 6.1201$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = 20.8201$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = 20.5154$ ,  $P = 0.000$ ); 血液动力学检测显示, 各治疗组治疗后门、脾静脉血管直径、血流量皆有下降( $t = 3.6153$ ,  $P = 0.0004$ ;  $t = 6.8052$ ,  $P = 0.000$ ), 内外合用组血流量下降明显( $t =$

6.3969,  $P=0.000$ ). 随访12 mo后仍是内外合用组疗效为优. 但各组在抗病毒指标上, 无统计学意义.

**结论:** 乙肝Ⅲ号内外合用治疗乙肝后肝纤维化有一定远期疗效, 且较单一方法疗效明显, 疗程以3 mo为优.

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 中药; 内外合用

邢宇锋, 张希, 邵丽, 王丽娜, 董光东. 乙肝Ⅲ号内外合用治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化63例. 世界华人消化杂志 2007;15(5):522-527

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/522.asp>

## 0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis)是指肝脏内弥漫性的、过量的细胞外基质(ECM)沉积, 他不是一个独立的疾病, 而是许多慢性肝病共同病理过程<sup>[1]</sup>. 目前仍认为肝星状细胞(HSC)在肝纤维化发生、发展中起主导作用<sup>[2-3]</sup>. 抗纤维化的治疗目前主要包括两个方面: 针对原发病的病因治疗, 如抗肝炎病毒等; 其次是抑制炎症反应以及ECM沉积, 针对抗肝纤维化本身的治疗, 如抑制HSC的激活、抑制胶原的增生、促进胶原的降解等. 除了抗病毒以外, 目前临床抗纤维化用药多处于试验阶段, 尚未取得重大性突破进展.

中医药抗肝纤维化近年来显示较好的疗效, 包括中药单味、复方等<sup>[4-5]</sup>, 但这些研究样本量小, 方法单一, 疗效不一, 缺乏远期疗效观察. 我科10余年来长期使用乙肝Ⅲ号方(批准文号: 粤药制字Z03030167)内外合用治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化, 即在原内服的基础上加穴位外敷<sup>[6]</sup>, 试图采用多途径干预乙肝肝炎肝纤维化的形成. 现将我科于2002-11/2005-11, 运用乙肝Ⅲ号内外合用防治慢性乙型肝炎后肝纤维化, 临床资料总结如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2002-11/2005-11在我科住院治疗的乙型肝炎肝纤维化患者240例, 将患者随机分为4组(随机号由SAS软件编制), 包括外用膏组、内服组、内外合用组、对照组. 其中外用膏组58例, 男49例, 女9例, 年龄 $(39.8 \pm 6.4)$ 岁, 平均病程 $(6.5 \pm 1.3)$ 年; 内服组62例, 男48例, 女14例, 年龄 $(40.9 \pm 7.2)$ 岁, 平均病程 $(5.8 \pm 2.2)$ 年; 内外合用组63例, 男55例, 女8例, 年龄 $(42.9 \pm 5.8)$ 岁, 平均病程 $(6.0 \pm 3.4)$ 年; 对照组57例, 男51例, 女6例,

年龄 $(41.4 \pm 7.0)$ 岁, 平均病程 $(5.5 \pm 3.8)$ 年. 4组患者入院时的肝功能以及相关指标如肝纤三项及一般情况(年龄、性别、职业、文化程度、原发疾病、病程等)经统计学检验, 无显著性差异( $P>0.05$ ), 具有可比性. 观察期间所有的患者, 不使用其他抗病毒治疗.

乙肝Ⅲ号外用膏(1)组成: 醋制鳖甲20 g, 黄芪、半枝莲各15 g, 炮穿山甲、桃仁、白术、茯苓、郁金、三七、五味子各10 g, 丹参、广东叶下珠、枳壳各15 g; (2)制剂: 黄芪、醋制鳖甲、桃仁、茯苓、半枝莲、广东叶下珠, 加水煎煮2次, 浓缩为比重为1:1的稠膏; 炮穿山甲、丹参、白术、枳壳、五味子、三七、郁金, 粉碎后, 制成80目的细粉, 与稠膏混合, 制成10目的颗粒, 烘干, 加入赋形剂做成3 cm×3 cm巴布贴, 置入密封袋, 4℃冰箱保存; (3)质量控制<sup>[7]</sup>: 药材来自深圳市中医院中药房, 按《中华人民共和国药典》要求的品系, 用薄层色谱法对黄芪、丹参、三七、白术等中药进行药品质量定性鉴别, 所用的药品薄层色谱必须与标准品一致.

乙肝Ⅲ号内服方(1)组成: 乙肝Ⅲ号内服组成同外用膏; (2)制剂: 醋制鳖甲、炮穿山甲打碎先煎0.5-1 h, 其余中药加水500 mL, 浸泡20-30 min, 文火煎煮0.5-1 h, 取汁服用; (3)质量控制: 同外用膏.

**1.1.1 诊断标准** 2000-09中华医学会传染病及寄生虫学会, 肝病学会联合制定的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[8]</sup>予以确诊: (1)慢性病毒性乙型肝炎病变; (2)B超检查表现: 肝实质回声增强, 肝表面不光滑, 边缘变钝, 肝脏、脾脏可增大, 肝表面尚无颗粒状, 实质尚无结节样改变; (3)其中肝纤三项: 透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)指标异常或任意一项指标高于正常值的2倍以上.

**1.1.2 排除标准** 有下列之一者, 不作选择: (1)合并酒精性肝硬化; (2)合并心血管、肾脏和造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者; (3)不符合纳入标准, 未按规定用药, 无法判断疗效或资料不全等影响疗效者.

## 1.2 方法

**1.2.1 分组治疗** 对照组: 单用基础治疗[第1个月, 甘利欣(甘草酸二胺)30 mL+凯西莱(硫普罗宁)0.3 g, 1次/d; 第2, 3个月, 单用五酯胶囊(五味子甲素), 2片/次, 3次/d]; 外用膏组: 外用膏+基础治疗; 内服组: 内服方+基础治疗; 内外合用组: 外用膏+内服方+基础治疗.

## ■研发前沿

采用益气活血化痰抗乙肝肝炎后肝纤维化是目前中医药抗肝纤维化研究的热点, 而使用多途径、多靶点、多成分的给药, 如内服加穴位外敷联合使用, 以提高疗效的研究尚未见报道.

### ■创新盘点

本研究采用多环节、多靶点、多成分的中药内服外加穴位敷贴治疗慢性乙肝后肝纤维化的新方法. 并采用较大样本的随机、多组对照, 以及远期疗效随访, 为中医药防治肝纤维化提供循证医学依据.

1.2.2 用法、用量和疗程 (1)用法、用量: 外用巴布贴, 选用期门、日月、足三里穴, 可辨证加减: 腹胀加中脘, 腹水加神阙、水分, 下腹痛加气海, 虚弱加关元, 每日外敷1次, 每次4-12 h, 其中每外敷7 d, 停用2 d; 内服方日1剂, 分2次服; (2)疗程: 使用1 mo为1个疗程, 检测各项指标, 连续使用3个疗程; 随访12 mo, 每3 mo复查1次.

1.2.3 疗效观察 (1)临床症状与体征: 临床症状主要包括疲劳、胁痛、腹胀、尿黄等; 体征主要包括肝大、脾大、肝区叩击痛、墨菲征阳性等; (2)肝功能: 主要包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GGT)、总胆红素(TB)等, 用Olympus2700型全自动生化仪检测; (3)乙肝两对半: 采用ELISA方法, 试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供. HBV DNA定量: 采用实时荧光定量PCR法, 试剂由深圳市匹基生物工程股份有限公司提供, 仪器采用美国ABI PRISM 7000荧光定量PCR仪; (4)肝纤3项: HA, LN, IV-C用放射免疫法测定, 试剂由上海海研生物医学中心提供; (5)血液动力学检测: 采用美国泰索尼公司生产的Fynergy型彩色双功能多普勒, 探头频率35 MHz, 常规测量门静脉主干(PVD, cm)、脾门处脾静脉的内径(SVD, cm), 最大血流速度(Vp, cm/s), 根据血管截面积和平均血流速度计算血流量, 用公式 $[V_{mean} \times (D/2)^2 \pi \times 60]$ (D: 表示血管直径, Vmean表示平均血流速度), 计算门、脾静脉血流量(PVQ和SVQ, mL/min)<sup>[9]</sup>; (6)PGA参数<sup>[10]</sup>: PT, 用凝血仪检测,  $\gamma$ -GGT, Apo-A1, 用全自动生化仪测定. 根据PGA参数的判断标准, 每例患者根据3项指标的积分之和得出PGA指数, 其值为0-12.

**统计学处理** 采用SAS6.12版统计分析软件进行统计学处理, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验、计量资料采用F检验.

## 2 结果

2.1 临床表现 4组临床症状改善情况见表1. 各组患者临床症状在治疗后第2周、第4周均有改善; 治疗后第4周, 内外合用组与外用膏药组、内服组、对照组比较, 差异有显著性( $P<0.01$ ).

2.2 肝功能 4组患者治疗前后ALT, AST,  $\gamma$ -GGT, TB改变情况分别见表2. 各组治疗前后1 mo ALT, AST,  $\gamma$ -GGT, TB比较, 差异皆有显著性( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ). 但组间无显著性( $P>0.05$ ); 至治疗后3 mo, 内外合用组与其他各组比较, 差异有显著性( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ), 但其他各组间无统计学意

表 1 4组临床症状改善情况(n, %)

分组	n	症状消失者	
		2 wk后	4 wk后
乙肝 III 号外用膏组	58	25(43.1)	33(56.9) <sup>b</sup>
乙肝 III 号内服组	62	29(46.8)	39(62.9) <sup>b</sup>
内外合用组	63	39(61.9)	55(87.3)
对照组	57	16(28.1)	22(38.6) <sup>b</sup>

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 内外合用组.

义( $P>0.05$ ).

2.3 乙肝两对半和HBV DNA定量 各组治疗前后HBsAg, HBV DNA均无阴转; 各组治疗前后HBeAg血清学转换率、HBV DNA定量(正常值 $<5.0 \times 10^2$  copies/mL)结果见表3, 治疗组HBeAg血清学转换率以及HBV DNA定量值与对照组相比, 无统计学意义( $P>0.05$ ).

2.4 肝纤三项 4组患者治疗后3 mo血清肝纤维化指标变化见表4. 3治疗组治疗前后皆有统计学意义, 而对照组只有HA差异有显著性( $P<0.05$ ), 内外合用组与其他各组比较指标变化明显, 差异有显著性( $P<0.01$ ).

2.5 血液动力学检测 4组治疗后3 mo门、脾静脉血流量比较见表5. 各治疗组治疗后门、脾静脉D, Q值皆有下降、差异具有显著性( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ), 各治疗组与对照组比较D, Q值差异具有显著性( $P<0.01$ ), 内外合用组与其他各组比较Q值有统计学意义( $P<0.05$ ); 对照组治疗后D, Q值无明显变化, 差异无显著性( $P>0.05$ ); 对照组与各治疗组治疗前后门、脾Vp皆无差异( $P>0.05$ ).

2.6 PGA参数 4组治疗前后PGA指数变化见表6. 治疗组治疗前后1 mo差异无显著性( $P>0.05$ ), 治疗后3 mo皆有显著性( $P<0.05$ ); 对照组差异均无显著性( $P>0.05$ ). 对照组与治疗组治疗后1 mo比较, 差异无显著性( $P>0.05$ ); 但治疗后3 mo, 对照组与治疗组比较, 差异有显著性( $P<0.01$ ), 治疗组间比较, 内外合用组与外用膏药组、内服组比较, 差异有显著性( $P<0.05$ ), 以内外合用组为优.

2.7 不良反应与随访结果 不良反应主要发生在乙肝III号外用膏药组和内外合用组, 121例患者有9例局部出现有少许的丘疹, 皮肤红肿, 搔痒等, 局部涂抹皮炎平膏后, 可以继续使用, 未发现全身过敏与其他不良反应. 随访共12 mo, 每3 mo检测肝功、肝纤三项、PGA指数等指标,

表 2 4组治疗前后肝功能指标(mean ± SD)

分组	时间	ALT(nkat/L)	AST(nkat/L)	γ-GGT(nkat/L)	TB(μmol/L)
乙肝Ⅲ号	治疗前	1876.38 ± 809.66	1745.52 ± 862.51	1628.93 ± 756.15	47.35 ± 25.68
外用膏组	治疗后1 mo	1388.11 ± 623.12 <sup>b</sup>	1309.10 ± 637.46 <sup>b</sup>	1153.73 ± 625.79 <sup>b</sup>	27.28 ± 15.34 <sup>b</sup>
(n = 58)	治疗后3 mo	1488.13 ± 675.30 <sup>bd</sup>	1377.61 ± 692.64 <sup>ad</sup>	1255.25 ± 670.97 <sup>bc</sup>	29.31 ± 18.67 <sup>bc</sup>
乙肝Ⅲ号	治疗前	1821.20 ± 838.67	1815.53 ± 617.79	1686.00 ± 713.98	49.50 ± 23.54
内服组	治疗后1 mo	1189.24 ± 676.47 <sup>b</sup>	1153.73 ± 588.12 <sup>b</sup>	1039.21 ± 645.63 <sup>b</sup>	28.42 ± 18.52 <sup>b</sup>
(n = 62)	治疗后3 mo	1257.58 ± 723.48 <sup>bd</sup>	1209.58 ± 641.80 <sup>bc</sup>	1162.73 ± 608.46 <sup>bd</sup>	31.20 ± 17.33 <sup>bd</sup>
内外	治疗前	1890.38 ± 758.65	1837.38 ± 678.87	1657.33 ± 654.30	50.10 ± 20.88
合用组	治疗后1 mo	1173.90 ± 697.14 <sup>b</sup>	1055.88 ± 612.12 <sup>b</sup>	920.68 ± 530.77 <sup>b</sup>	22.73 ± 17.38 <sup>b</sup>
(n = 63)	治疗后3 mo	820.66 ± 585.45 <sup>b</sup>	873.17 ± 494.10 <sup>b</sup>	755.15 ± 461.43 <sup>b</sup>	18.44 ± 9.85 <sup>b</sup>
对照组	治疗前	1840.03 ± 774.65	1789.36 ± 673.13	1726.01 ± 654.30	46.58 ± 23.61
(n = 57)	治疗后1 mo	1427.29 ± 689.14 <sup>b</sup>	1256.58 ± 675.30 <sup>b</sup>	1174.07 ± 627.13 <sup>b</sup>	30.51 ± 18.74 <sup>b</sup>
	治疗后3 mo	1506.47 ± 642.13 <sup>ad</sup>	1490.63 ± 627.46 <sup>ac</sup>	1422.29 ± 615.96 <sup>ad</sup>	37.33 ± 19.24 <sup>ad</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 治疗前; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 内外合用组。

表 3 4组治疗前后HBeAg血清学转换率、HBV DNA定量结果比较(n)

分组	HBeAg(+)			HBV DNA(+)		
	治疗前(n)	治疗后(n)	阴转率(%)	治疗前(n)	治疗后下降2lgcopy(n)	有效率(%)
乙肝Ⅲ号外用膏组	51	49	3.9	50	3	6.0
乙肝Ⅲ号内服组	53	51	3.8	48	3	6.2
内外合用组	50	48	4.0	52	5	9.6
对照组	48	46	4.2	46	3	6.5

表 4 4组治疗后3 mo血清肝纤维化指标(mean ± SD)

分组	时间	HA(μg/L)	LN(μg/L)	IV-C(μg/L)
乙肝Ⅲ号外用	治疗前	391.23 ± 69.57	154.38 ± 42.16	185.53 ± 51.26
膏组(n = 58)	治疗后3 mo	155.36 ± 75.91 <sup>bd</sup>	131.57 ± 33.29 <sup>bd</sup>	144.82 ± 46.11 <sup>bd</sup>
乙肝Ⅲ号内服	治疗前	346.82 ± 91.34	167.21 ± 34.52	179.54 ± 58.27
组(n = 62)	治疗后3 mo	142.67 ± 35.25 <sup>bd</sup>	135.39 ± 29.61 <sup>bd</sup>	139.45 ± 48.23 <sup>bd</sup>
内外合用组	治疗前	366.19 ± 89.53	160.97 ± 39.23	190.18 ± 49.71
(n = 63)	治疗后3 mo	109.11 ± 47.38 <sup>b</sup>	105.41 ± 25.28 <sup>b</sup>	106.22 ± 32.48 <sup>b</sup>
对照组	治疗前	356.24 ± 75.36	149.58 ± 45.61	180.33 ± 48.47
(n = 57)	治疗后3 mo	325.39 ± 65.72 <sup>ad</sup>	138.63 ± 39.78 <sup>d</sup>	160.32 ± 42.51 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 治疗前; <sup>d</sup>P<0.01 vs 内外合用组。

彩色双功能多普勒, 结果如下, 见表7。肝功能、肝纤三项、PGA指数等指标, 乙肝Ⅲ号内外合用组与对照组、内服组、外用膏组比较, 差异有显著性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ); 血液动力学检测: 门、脾静脉D, Q值下降值比较, 乙肝Ⅲ号外用膏组、对照组、内服组各组间比较, 差异无显著性( $P>0.05$ ), 而与内外合用组比较, 差异有显著性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

### 3 讨论

中医学则认为肝纤维化属“积聚”、“臌胀”等范畴, 其病机主要湿、热、郁、瘀、虚所致肝经脉络瘀阻<sup>[1]</sup>。所以肝纤维化的治则多以活血化瘀为主, 兼以疏肝理气, 益气养血柔肝或滋补肝肾等。目前研究表明, 中药抗肝纤维化的分子机制可能是促进或抑制某些关键基因的表达, 抑制肝纤维化病变的种种异常生物效应, 延缓

### ■同行评价

本文研究了乙肝Ⅲ号内外合用治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化远期疗效, 有一定的科学性、创新性和可读性, 能较好的反映本领域基础研究的水平。

表 5 4组治疗后3 mo门、脾静脉血流量比较(mean ± SD)

分组	时间	PV(门静脉)			SV(脾静脉)		
		D(cm)	Vp(cm/s)	Q(mL/min)	D(cm)	Vp(cm/s)	Q(mL/min)
乙肝Ⅲ号外用膏组( <i>n</i> = 58)	治疗前	1.43 ± 0.15	14.19 ± 3.13	1251.4 ± 418.4	1.21 ± 0.23	15.19 ± 4.07	892.7 ± 313.2
	治疗后3 mo	1.23 ± 0.30 <sup>a</sup>	14.83 ± 3.37	902.3 ± 342.5 <sup>bc</sup>	1.05 ± 0.19 <sup>b</sup>	15.21 ± 3.82	603.7 ± 210.5 <sup>bc</sup>
乙肝Ⅲ号内服组( <i>n</i> = 62)	治疗前	1.42 ± 0.18	14.21 ± 3.28	1263.3 ± 427.2	1.18 ± 0.22	14.85 ± 4.13	898.6 ± 309.1
	治疗后3 mo	1.19 ± 0.22 <sup>a</sup>	14.71 ± 3.21	897.6 ± 311.7 <sup>bc</sup>	1.06 ± 0.17 <sup>b</sup>	15.12 ± 3.65	595.2 ± 207.5 <sup>bc</sup>
内外合用组( <i>n</i> = 63)	治疗前	1.41 ± 0.19	14.23 ± 3.19	1258.2 ± 409.4	1.20 ± 0.18	14.94 ± 4.09	889.2 ± 315.7
	治疗后3 mo	1.13 ± 0.11 <sup>b</sup>	15.13 ± 3.35	831.2 ± 283.6 <sup>b</sup>	1.02 ± 0.21 <sup>b</sup>	15.14 ± 3.97	503.7 ± 198.3 <sup>b</sup>
对照组( <i>n</i> = 57)	治疗前	1.44 ± 0.21	14.30 ± 2.98	1247.6 ± 410.9	1.21 ± 0.24	14.86 ± 2.94	897.4 ± 317.6
	治疗后3 mo	1.39 ± 0.31 <sup>d</sup>	14.37 ± 3.15	1228.9 ± 393.6 <sup>d</sup>	1.18 ± 0.23 <sup>d</sup>	15.01 ± 3.42	877.3 ± 320.1 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 治疗前; <sup>c</sup>*P* < 0.05, <sup>d</sup>*P* < 0.01 vs 内外合用组.

表 6 4组治疗前后PGA指数(mean ± SD)

分组	<i>n</i>	PGA指数		
		治疗前	治疗后1 mo	治疗后3 mo
乙肝Ⅲ号外用膏组	58	4.54 ± 0.75	3.91 ± 0.67	2.83 ± 0.54 <sup>ac</sup>
乙肝Ⅲ号内服组	62	4.63 ± 0.82	3.84 ± 0.79	2.91 ± 0.61 <sup>ac</sup>
内外合用组	63	4.77 ± 0.89	3.64 ± 0.57	1.79 ± 0.52 <sup>a</sup>
对照组	57	4.42 ± 0.63	3.96 ± 0.83	3.85 ± 0.58 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 治疗前; <sup>c</sup>*P* < 0.05, <sup>d</sup>*P* < 0.01 vs 内外合用组.

表 7 随访12 mo后4组各项指标对比

分组	随访( <i>n</i> )	脱漏( <i>n</i> )	肝功能		肝纤三项		PGA指数		门、脾静脉D, Q值	
			明显改	有效	明显改	有效	明显改	有效	明显下	有效
			善( <i>n</i> )	率(%)	善( <i>n</i> )	率(%)	善( <i>n</i> )	率(%)	降( <i>n</i> )	率(%)
外用膏组( <i>n</i> = 58)	56	2	20	34.5 <sup>a</sup>	22	37.9 <sup>a</sup>	18	31.0 <sup>b</sup>	12	20.7 <sup>b</sup>
内服组( <i>n</i> = 62)	60	2	23	37.1 <sup>a</sup>	25	40.3 <sup>a</sup>	22	35.5 <sup>a</sup>	15	24.2 <sup>a</sup>
内外合用组( <i>n</i> = 63)	59	4	35	55.6	37	58.7	36	57.1	27	42.9
对照组( <i>n</i> = 57)	52	5	11	19.3 <sup>b</sup>	8	14.0 <sup>b</sup>	9	15.8 <sup>b</sup>	5	8.8 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 内外合用组.

或阻止肝纤维化的发展<sup>[12]</sup>.

乙肝Ⅲ号方是我科治疗肝病的院内制剂,方中炮穿山甲、醋制鳖甲、丹参、桃仁、三七以化瘀软坚,白术、茯苓、黄芪、五味子以健脾化湿、益气补阴,枳壳、郁金以疏肝止痛,半枝莲、广东叶下珠以清热解毒.诸药相配,共奏疏肝健脾、益气活血之效,对消除胁痛、纳差、乏力、腹胀等诸症有较好的疗效<sup>[6]</sup>.其后,我科将乙肝Ⅲ号制成外用膏,局部辨证穴位敷贴,观察结果,对消除胁痛与降低门脉血流量也有一定的疗效<sup>[13]</sup>.为了提高疗效,增加肝脏的药物浓度,观察其远期疗效,我们设计将乙肝Ⅲ号制成

内外剂合用,并与单用组作对照研究.

我们知道,乙肝纤维化是HBV所致的肝脏炎症的病理结果,临床上有胁痛、乏力、纳差、腹胀等症.观察结果显示,在消除临床症状方面各组皆有一定的疗效,但以内外合用组疗效更为显著;在肝功能改善方面,各治疗后组间虽然差异不明显(*P* > 0.05),而治疗后3 mo结果提示内外合用组比其他各组皆优(*P* < 0.01或 *P* < 0.05).

由于肝穿有创伤性,患者的依从性差,近年来,学者们多从血清学和影像学寻找对肝纤维化有意义的诊断研究,以评估肝纤维化疗效.其



中血清HA, LN, PC联合监测能很好地反映肝脏损伤病变的严重程度及肝脏纤维化的活动程度<sup>[14]</sup>, PGA指数有研究证明与肝纤维化严重程度相一致<sup>[15]</sup>. 肝脏具有3条血流通道, 即肝动脉、门静脉和肝静脉, 正常状态下, 入肝血流量和出肝血流量维持着生理性的动态平衡. 超声波用于检查肝脏血管, 不仅可观察其形态, 而且可进行血流的测量, 具有一定的诊断和研究价值<sup>[16]</sup>. 本组观察结果表明, 治疗后3 mo各组肝纤维化指标内外合用组与其他各组比较有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ); PGA指数的检测表明, 治疗后1 mo各组差异无显著性( $P>0.05$ ), 但治疗后3 mo, 内外合用组与其他各组比较, 差异均有显著性( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ); 各组在血液动力学检测中, 治疗组治疗后3 mo门、脾静脉D, Q值皆有下降, 差异具有显著性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), 治疗组与对照组比较D, Q值差异具有显著性( $P<0.01$ ), 内外合用组与外用膏组、内服组比较Q值有统计学意义( $P<0.05$ ). 随访是Meta统计学的重要内容, 被研究者随访是否完整对研究结果的可靠性是十分重要的, 本研究失访率7.5%, 通过随访12 mo可以发现, 内外合用组无论在改善肝功能、肝纤维指标、PGA指数还是在血液动力学方面, 均明显高于对照组、内服组和外用膏组, 差异具有显著性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ). 各组治疗疗程来看, 治疗后3 mo明显优于治疗后1 mo.

另外, 各组治疗前后HBsAg, HBV DNA均无阴转, 治疗组HBeAg血清学转换率以及HBV DNA定量值与对照组相比, 无统计学意义( $P>0.05$ ), 提示乙肝Ⅲ号无抗病毒作用, 其降低肝纤维化与抗病毒无关, 其主要机制可能为: 通过乙肝Ⅲ号方内外合用, 既可以从内调理脏腑功能, 又可以从外通过经络渗透作用, 到达疏肝理气、活血化瘀、软肝散结之功效, 从多方位作用于肝脏, 直接有效地改善肝脏血液循环, 加速肝脏代谢, 减轻肝内炎性坏死, 抑制肝星状细胞(HSC)的激活, 抑制胶原的增生, 促进胶原的降解, 从而阻断及逆转肝纤维化<sup>[17]</sup>.

通过本研究提示, 中药抗肝纤维化的主要环节是抑制炎症与ECM形成阶段, 如需从病因

上治疗, 还需要与抗病毒药物联合使用, 以提高疗效.

#### 4 参考文献

- 1 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学. 第1版. 北京: 科学出版社, 2003: 513-533
- 2 Carpino G, Franchitto A, Morini S, Corradini SG, Merli M, Gaudio E. Activated hepatic stellate cells in liver cirrhosis. A morphologic and morphometrical study. *Ital J Anat Embryol* 2004; 109: 225-238
- 3 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis-role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27
- 4 胡义扬. 中医药抗肝纤维化的研究. 实用临床医药杂志 2005; 9: 18-22
- 5 蒋业贵, 李兆申. 肝星状细胞与肝纤维化研究进展. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1443-1446
- 6 周大桥, 高辉, 郑晓瑛, 周小舟, 彭立生, 周师, 邱梅, 徐文军, 周静, 邹映珍. 软肝冲剂抗肝纤维化的临床研究. 中国中西医结合脾胃杂志 1998; 6: 87-89
- 7 刘纪青, 张尚斌, 曾斌. 乙肝Ⅲ号质量标准的研究. 河北中医药学报 2003; 18: 33-34
- 8 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 9 梁扩寰, 李绍白. 门静脉高压症. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 1999: 322
- 10 Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, Chaput JC. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991; 100: 1397-1402
- 11 朱佑民, 杨明炜. 中医药抗肝纤维化研究综述. 中国药师 2006; 9: 67-69
- 12 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. 中药干预肝纤维化的分子机制. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2849-2852
- 13 童光东, 周大桥, 漆艳平, 刘纪青, 高辉, 贺劲松, 饶伟良, 谢三英, 彭立生. 乙肝Ⅲ号合近红外信息辐照治疗乙型肝炎肝纤维化的临床研究. 安徽中医学院学报 2003; 22: 17-20
- 14 罗家齐, 陈淑清, 王方. 血清HA, PCⅢ, LN联合检测诊断肝纤维化的临床意义. 华人消化杂志 1998; 6: 444
- 15 Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Fang JY, Cao AP, Wan MB, Li CZ, Ye J, Cai X, Chen CW, Wang JY, Wu SM, Zhu JS, Zhou XQ. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2796-2800
- 16 Oguzkurt L, Yildirim T, Torun D, Tercan F, Kizilkilic O, Niron EA. Hepatic vein Doppler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver. *Eur J Radiol* 2005; 54: 253-257
- 17 Brandao DF, Ramalho LN, Ramalho FS, Zucoloto S, Martinelli AD, Castro E Silva OD. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cir Bras* 2006; 21: 54-57

电编 张敏 编辑 王晓瑜