

临床研究

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20260120004

柔肝散结方治疗乙型肝炎后肝硬化代偿期 伏邪瘀结证的临床疗效观察

王婷婷¹, 马奕中¹, 王玉洁¹, 王思宇¹, 王一凤¹, 韩向晖², 王见义¹

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437); 2. 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

【摘要】 目的 评估柔肝散结方与富马酸丙酚替诺福韦(TAF)联用治疗乙型肝炎后肝硬化代偿期伏邪瘀结证患者的临床疗效及其安全性。**方法** 将75例符合乙型肝炎后肝硬化代偿期且辨证为伏邪瘀结证的患者随机分为试验组(38例)与对照组(37例)。试验组予柔肝散结方联合TAF治疗,对照组予柔肝散结方模拟安慰剂联合TAF治疗,两组疗程均为24周。比较两组肝脏硬度值(LSM)、中医证候积分及疗效、相关生化指标变化情况,同时进行安全性评价。**结果** ①最终完成试验全部治疗以及疗效评估者共72例,试验组36例,对照组36例。②试验结束与试验开始比较,两组LSM水平均明显降低($P<0.05$);组间试验结束比较,试验组LSM水平低于对照组($P<0.05$)。③组间试验结束比较,试验组中医证候积分明显低于对照组($P<0.05$);两组中医证候疗效比较,差异有统计学意义,试验组明显优于对照组($P<0.05$)。④试验结束与试验开始比较,两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、总胆红素(TBil)水平均明显降低($P<0.05$);组间试验结束比较,试验组GGT水平明显低于对照组($P<0.05$)。⑤试验结束与试验开始比较,试验组层粘连蛋白(LN)水平、对照组IV型胶原(IV-C)水平明显降低($P<0.05$);组间试验结束比较,试验组LN水平明显低于对照组($P<0.05$)。⑥试验期间,两组受试者均未出现明显不良事件,相关安全性指标未见异常。**结论** 柔肝散结方联用TAF治疗乙型肝炎后肝硬化代偿期伏邪瘀结证患者的疗效较佳,能明显改善其相关指标及中医证候且安全性良好。

【关键词】 乙型肝炎;肝硬化;肝纤维化;柔肝散结方;辨证论治;中西医结合;临床试验

Clinical observation on efficacy of Rougan Sanjie Formula in treating compensated HBV-related cirrhosis with latent pathogen and blood stasis syndrome

WANG Tingting¹, MA Yizhong¹, WANG Yujie¹, WANG Siyu¹, WANG Yifeng¹, HAN Xianghui², WANG Jianyi¹

1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of adding Rougan Sanjie Formula to tenofovir alafenamide (TAF) in

treating patients with compensated hepatitis B-related cirrhosis presenting a latent pathogen and blood stasis syndrome.

Methods Seventy-five patients diagnosed with compensated HBV-related liver cirrhosis and differentiated as latent pathogen and blood stasis syndrome were randomly assigned to either the treatment group ($n=38$) or the control group ($n=37$). The treatment group received Rougan Sanjie Formula plus TAF, whereas the control group received a mimicked placebo Rougan Sanjie Formula plus TAF. Both interventions lasted 24 weeks. Liver stiffness measurement (LSM), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and efficacy, biochemical parameters,

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174016);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院“青苗人才”培养项目(RY411.07.02.09);上海中医药大学第十八批大学生创新创业项目(202510268332)

[作者简介] 王婷婷,女,硕士研究生,医师,主要从事中西医结合治疗肝脏疾病的临床研究工作

[通信作者] 王见义,主任医师,硕士研究生导师;E-mail: wjydyj@163.com。韩向晖,研究员,博士研究生导师; hanxianghui1106@163.com

and safety outcomes were compared between groups. **Results** ① A total of 72 patients completed the full treatment and efficacy evaluation, including 36 in each group. ② LSM decreased significantly after treatment in both groups ($P<0.05$); post-treatment LSM was lower in the treatment group than that in the control group ($P<0.05$). ③ Post-treatment TCM syndrome scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The difference in TCM syndrome efficacy between the two groups was statistically significant, and the treatment group showed superior efficacy to the control group ($P<0.05$). ④ Serum alanine amino-transferase (ALT), aspartate transferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TBil) decreased significantly after treatment in both groups ($P<0.05$); the treatment group had lower post-treatment GGT than the control group ($P<0.05$). ⑤ Serum laminin (LN) decreased in the treatment group and type IV collagen (IV-C) decreased in the control group after treatment ($P<0.05$); the treatment group had lower post-treatment LN than the control group ($P<0.05$). ⑥ No obvious adverse events or abnormal safety parameters occurred during the trial.

Conclusion Rougan Sanjie Formula combined with TAF shows favorable efficacy and safety in compensated HBV-related liver cirrhosis with latent pathogen and blood stasis syndrome, and can significantly improve clinical indicators and TCM syndrome manifestations.

Keywords: hepatitis B; liver cirrhosis; liver fibrosis; Rougan Sanjie Formula; syndrome differentiation and treatment; integrated traditional Chinese and Western medicine; clinical trial

肝硬化是各种慢性肝病进展的终末期病变之一,以弥漫性肝纤维化、假小叶结构形成及门静脉系统血管的异常重构为特征^[1]。在我国,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是最常见的肝硬化病因,随着其病情的发展,每年有2%至5%的患者进展为肝癌^[2]。相关流行病学调查^[3]数据表明,全球范围内的肝硬化患者总数约为1.23亿,在这些患者中,代偿期肝硬化约占九成比例;此外,肝硬化每年的致死人数高达120万,位居全球死因的第11位。

中医学中虽无“肝纤维化”“肝硬化”等病名,但典籍所载“胁痛、黄疸、癥瘕、臌胀”的征象演变规律与现代肝病“肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌”的临床进程遥相呼应。基于乙型肝炎后肝硬化的证候演变及其核心病机“伏邪瘀结”,王见义主任医师在继承上海市名中医王灵台教授“治肝当以扶脾为先”“肝从肾论治”等学术思想基础上^[4],化裁其临床经典验方柔肝方,得到柔肝散结方。本研究通过随机对照临床试验,评估柔肝散结方与富马酸丙酚替诺福韦片(tenofovir alafenamide, TAF)联用治疗乙型肝炎后肝硬化代偿期伏邪瘀结证患者的有效性与安全性,旨在为肝硬化临床实践中的中西医结合治疗方案提供理论依据与实践参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 西医疾病诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[5]及《慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年)》^[6]中的相关标准,符合乙型肝炎后肝硬化代偿期临床或病理诊断。

中医证候诊断参照《病毒性肝炎中医辨证标准》^[7]及《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[8]中的有关内容,制定伏邪瘀结证的诊断标准。主症:①口苦口黏;②胁肋不适;③脘腹痞满;④食欲不佳;⑤肝脾肿大。次症:①小便黄;②大便黏腻;③面色异常;④身重易疲。舌脉:舌象分为舌淡红苔薄白、舌色偏红或者舌下络脉轻微迂曲、舌色紫暗或舌下多条络脉明显、舌下多条络脉紫黑迂曲4个程度;脉象如实记录。辨证标准:满足全部主症的患者,即辨为本证;或至少满足2项主症并兼有1项及以上次症的患者,结合舌脉,亦辨为本证。

1.1.2 纳入标准 ①符合西医疾病及中医证候诊断标准;②年龄为18至80岁,不限性别;③受试者自愿接受中药干预,并同意完成与本次研究相关的全部检查项目,同时签订知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①合并其他类型肝炎、自身免疫性肝病、肝癌等其他肝脏疾病者;②合并有严重心脏、脑部、肾脏等重要脏器疾病,或存在精神神经系统疾病者;③对本研究使用的试验药物过敏,或本身属于过敏体质的受试者;④近1个月内曾参加其他临床研究;⑤妊娠或哺乳阶段的女性。

1.1.4 脱落标准 ①发生严重并发症或不良反应、不良事件;②出现TAF耐药或治疗期间无应答;③不能按方案规律服药或随访,影响疗效或安全性评价;④撤回知情同意书或主动退出;⑤失访或研究者判定为违背试验方案者。

1.2 试验设计与伦理

1.2.1 样本量估算 本临床研究采用随机、安慰剂对照试验设计。将患者随机分至试验组(柔肝散结方与TAF联用)与对照组(柔肝散结方模拟安慰剂

与TAF联用)。样本量估算基于相关文献^[9]报道的疗效数据,预设试验组有效率 $p_1=0.85$,对照组有效率 $p_2=0.50$,设 $\alpha=0.05$ (双侧)、把握度 $(1-\beta)=0.8$,两组样本量比值为1:1。经以下样本量公式^[10]计算:

$$n = \frac{2\bar{p}\bar{q}(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\varepsilon)^2}$$

其中 $\bar{p}$ 为两组平均有效率, $\bar{q}=1-\bar{p}$, ε 为率差(p_1-p_2), z_{α} 和 z_{β} 为标准正态分布分位数,本研究取双侧 $\alpha=0.05$ 时 $z_{0.025}=1.96$, $\beta=0.2$ 时 $z_{0.2}=0.84$ 。计算得每组最少需纳入27例患者。进一步考虑10%的脱落风险,最终确定总样本量为75例,其中试验组38例、对照组37例,以保证研究具有足够的统计效力与完成可靠性。

1.2.2 随机方法 本课题2024年5月至2025年1月收集到符合要求的于上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(下简称“本院”)肝病科门诊及住院部就诊的乙型肝炎后肝硬化代偿期伏邪瘀结证患者75例。研究采用完全随机化的分组方案,借助SPSS 26.0统计软件生成随机数字序列,并以此序列制作相应的随机分配卡片;将这些卡片逐一装入遮光信封内密封,同时在信封的表面标注与卡片编号完全对应的序号;在受试者完成入组登记后,研究人员将严格按照入组的先后顺序,拆封对应序号的信封,依据卡片上的分组指示,将受试者分配至试验组(共38例,予柔肝散结方联合TAF治疗)与对照组(共37例,予柔肝散结方模拟安慰剂联合TAF治疗)。

1.2.3 盲法 本研究设计为单盲试验,盲法设置对象仅限为受试人群。与试验组用药柔肝散结方相比,对照组所用的安慰剂有效剂量仅为原方的1/10,并通过添加焦糖色素模拟原方色泽,添加矫味剂柚苷模拟苦味,实现在性状、色泽、质地及口感上与原方的高度一致。该安慰剂由本院制剂室统一完成制备与分装操作,杜绝受试者通过外观辨别试验分组的可能性。在药物发放环节,相关工作人员需明确告知受试者,其在试验期间有概率接受试验组或对照组任意一组的治疗方案,以此确保单盲设计的严谨性与可靠性。

1.2.4 研究注册与伦理 本研究方案经本院伦理委员会批准(批件号:2024-101)。本试验已在中国临床试验注册中心(ChiCTR)注册,注册号为ChiCTR2400086773(网址: <https://www.chictr.org.cn/>)。

1.3 治疗方法

1.3.1 共同干预 两组受试者试验期间均口服TAF(25 mg/片,上海柏德化工有限公司生产;批号:CB23014),每次1片,每日1次。疗程为24周。

1.3.2 对照组 在TAF的基础上,联合柔肝散结方模拟安慰剂口服,每次150 mL,每日2次,餐后温服。柔肝散结方模拟安慰剂由本院制剂室统一制备与分装。疗程为24周。

1.3.3 试验组 在TAF的基础上,联合柔肝散结方汤剂口服,每次150 mL,每日2次,餐后温服。柔肝散结方由苦参30 g、郁金12 g、枸杞子15 g、黄芪30 g、淫羊藿15 g、鳖甲30 g、丹参30 g、皂角刺15 g、丝瓜络12 g组成,上述所有药材均采购自本院药房,生产工艺及质量控制符合上海市药品监督管理局认证标准,由本院制剂室统一煎煮与分装。疗程为24周。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 肝脏硬度值(LSM) 采用瞬时弹性成像仪(Fibro-Touch,型号为Plus 8500;医疗器械注册证号为苏械注准20192070380;无锡海斯凯尔医学技术有限公司),分别于试验开始时(第0周)、治疗第12周及试验结束时(第24周)检测受试者LSM水平。受试者取仰卧位,右上肢外展,于右侧第8、9肋间进行检测,探头与皮肤垂直紧密贴合。每位受试者至少完成10次成功测量,取中位数作为其LSM。全部测量由经过规范培训的同一名操作医师完成,以确保数据一致性和可重复性。

1.4.2 中医证候积分及疗效 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]中的相关内容,分别于试验开始时(第0周)、治疗第12周及试验结束时(第24周)对受试者进行中医证候积分评价。针对伏邪瘀结证的临床表现,依据症状严重程度将其划分为4个等级:无症状、轻度、中度及重度。评分标准为主症按0、2、4、6分赋值,次症按0、1、2、3分赋值,其中舌象纳入主症评分,脉象仅作为辨证参考,不计入量化积分。证候疗效评价方面,显效表现为积分值显著下降,减小幅度 $\geq 70\%$;有效表现为积分值有所改善,减小幅度介于30%至70%之间;无效则是积分值无明显变化,减小幅度 $< 30\%$ 。总有效率(%)=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 相关生化指标 所有实验室指标的检测均在本院的临床检验科完成,遵循其标准化的临床检测操作程序。分别于试验开始时(0周)及试验结束

时(第24周)采集所有受试者的外周静脉血,用于以下检测。①乙型肝炎病毒载量(HBV-DNA):采用定量聚合酶链反应(qPCR)法进行测定,血液标本经离心分离血清后,按试剂盒说明进行核酸提取与扩增,使用标准曲线进行定量分析,检测下限为10 U/mL。②肝功能指标:包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)和总胆红素(TBil),均采用标准生化比色法在全自动生化分析仪(型号:AU5800;美国贝克曼库尔特公司)上进行测定。③肝纤维化4项:包括层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PCⅢNP)及透明质酸(HA),使用全自动化学发光免疫分析仪(型号:i2000;美国雅培公司)及其配套试剂盒进行定量检测。

1.4.4 安全性评价 治疗期间检测记录血常规、肾功能等安全性指标,记录试验期间不良事件的发生情况。

1.5 统计学方法 本研究数据均采用统计软件SPSS 26.0 进行处理。对于计量资料,服从正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 来表示,采用 t 检验进行相关比较;若数据呈非正态分布,则使用中位数(第一四分位数,第三四分位数),即 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行表述,采用秩和检验进行相关比较。计数资料通过 χ^2 检验进行比较。等级资料使用秩和检验比较。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 试验过程中,试验组2例因失访脱落,对照组1例因依从性差脱落,最终纳入疗效分析受试者72例(试验组36例、对照组36例)。两组年龄、性别构成以及Child-Pugh分级等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具备可比性。见表1。

表1 两组患者一般情况比较[例(%)]

项目	试验组($n=36$)	对照组($n=36$)
性别		
男	26(72.22)	25(69.44)
女	10(27.78)	11(30.56)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.50 $\pm$ 9.92	57.08 $\pm$ 9.40
Child-Pugh分级		
A级	25(69.44)	26(72.22)
B级	11(30.56)	10(27.78)

2.2 LSM 比较 第12周与试验开始比较,试验组LSM水平明显降低($P<0.05$)。试验结束与试验开始

比较,两组LSM水平均明显降低($P<0.05$)。组间试验结束比较,试验组LSM水平低于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组LSM变化情况比较[$M(P_{25}, P_{75})$, kPa]

组别	n	试验开始	第12周	试验结束
试验组	36	19.2(17.0, 21.2)	16.9(15.9, 18.3)*	14.7(13.8, 15.4)*#
对照组	36	19.4(17.1, 21.3)	19.1(16.4, 20.0)	18.1(16.9, 19.1)*

注:LSM为肝脏硬度值。与本组试验开始比较,* $P<0.05$;与对照组试验结束比较,# $P<0.05$ 。

2.3 中医证候积分及疗效比较 第12周与试验开始比较、试验结束与试验开始比较,两组中医证候积分均明显降低($P<0.05$)。组间试验结束比较,试验组中医证候积分明显低于对照组($P<0.05$)。见表3。

两组中医证候疗效比较,差异有统计学意义,试验组明显优于对照组($P<0.05$)。见表4。

表3 两组中医证候积分变化情况比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	试验开始	第12周	试验结束
试验组	36	42.33 $\pm$ 4.00	18.14 $\pm$ 1.36*	18.58 $\pm$ 1.30**
对照组	36	40.22 $\pm$ 3.93	25.61 $\pm$ 2.39*	29.17 $\pm$ 3.03*

注:与本组试验开始比较,* $P<0.05$;与对照组试验结束比较,# $P<0.05$ 。

表4 两组中医证候疗效比较(例)

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
试验组($n=36$)	0	36	0	100
对照组($n=36$)	0	25	11	69.44

2.4 相关生化指标比较 试验开始时,试验组与对照组的HBV-DNA平均水平分别为 33.5×10^4 (15.5×10^4 , 64.8×10^4) U/mL和 55.5×10^4 (37.5×10^4 , 81.5×10^4) U/mL,差异具有统计学意义($P<0.05$)。为校正基线不均衡对疗效评价的影响,将基线HBV-DNA水平作为协变量纳入协方差分析(ANCOVA)进行比较。模型前提条件验证显示,斜率齐性检验($P=0.689$)及方差齐性检验($P=0.801$)均满足应用要求。第12周时,两组HBV-DNA水平均较试验开始时显著下降($P<0.05$),试验组平均为 15.0×10^2 (11.3×10^2 , 17.0×10^2) U/mL,对照组平均为 16.0×10^2 (14.0×10^2 , 18.0×10^2) U/mL;校正基线后,组别主效应无统计学意义($F=1.325$, $P<0.05$, 偏 $\eta^2=0.019$),表明两组病毒抑制效果无显著差异,基线载量对治疗后值无显著预测作用($F=0.027$, $P>0.05$)。试验结束时,两组HBV-DNA水平均降至检测下限以下(<10 U/mL),无法进

行组间比较。
试验结束与试验开始比较,两组 ALT、AST、GGT、TBil 水平均明显降低($P<0.05$)。组间试验结

束比较,试验组 GGT 水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组肝功能指标变化情况比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]

组别	时点	ALT	AST	GGT	TBil/($\mu\text{mol/L}$)
试验组 ($n=36$)	试验开始	98.5(80.3, 108.0)	75.0(66.0, 83.5)	86.0(77.3, 92.8)	22.5(19.0, 25.0)
	试验结束	20.0(16.3, 23.8)*	13.0(11.3, 15.0)*	45.5(43.0, 47.8)*#	18.0(16.0, 19.0)*
对照组 ($n=36$)	试验开始	95.0(81.0, 110.5)	74.0(65.5, 87.0)	89.5(77.3, 95.8)	22.0(19.0, 25.8)
	试验结束	22.0(18.3, 26.8)*	15.0(12.0, 19.0)*	64.5(62.0, 66.0)*	18.0(17.0, 19.0)*

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶,GGT 为 γ -谷氨酰转移酶,TBil 为总胆红素。与本组试验开始比较,* $P<0.05$;与对照组试验结束比较,# $P<0.05$ 。

试验结束与试验开始比较,试验组 LN 水平、对照组 IV-C 水平明显降低($P<0.05$)。组间试验结束

比较,试验组 LN 水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组肝纤维化指标变化情况比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]

组别	时点	LN	IV-C	HA	PCⅢNP
试验组 ($n=36$)	试验开始	145.0(140.0, 153.8)	188.0(164.5, 223.3)	171.5(161.5, 178.0)	17.0(13.0, 20.0)
	试验结束	135.5(126.3, 143.0)*#	184.5(163.0, 191.8)	171.5(159.0, 185.3)	16.5(12.5, 19.0)
对照组 ($n=36$)	试验开始	146.5(137.3, 154.8)	193.0(172.5, 221.8)	174.5(167.0, 186.3)	16.0(13.3, 18.8)
	试验结束	141.5(134.0, 150.8)	172.0(164.0, 189.0)*	168.0(158.3, 182.3)	16.5(13.3, 20.8)

注:LN 为层粘连蛋白,IV-C 为 IV 型胶原,HA 为透明质酸,PCⅢNP 为Ⅲ型前胶原。与本组试验开始比较,* $P<0.05$;与对照组试验结束比较,# $P<0.05$ 。

2.5 安全性评价 试验期间,两组受试者的血常规及肾功能(血肌酐、尿素氮、肾小球滤过率等)指标整体维持在正常范围内波动,各时间点组间比较未见统计学差异。两组均未观察到与用药干预相关的严重不良事件。

3 讨论

HBV 感染相关肝硬化的发生发展是病毒直接损伤、免疫炎症反应和纤维化相互交织的复杂过程。在治疗上,尽管以 TAF 为代表的核苷(酸)类似物能有效抑制病毒复制、延缓疾病进展^[12-14],但其对已形成的显著肝纤维化或肝硬化的逆转作用有限,且再生结节难以完全消退^[13,15]。干扰素虽能激活免疫而清除病毒,但其诱发的肝细胞损伤与炎症反应反而可能促进肝星状细胞(HSCs)活化,加重纤维化进程,且干扰素不适用于失代偿期患者^[16]。新型治疗策略(如靶向药物及基因编辑疗法)正处于研发阶段,其临床转化仍面临递送效率低、免疫原性高及安全性未明等挑战^[17-19]。总体而言,目前尚无获批的特异性抗肝纤维化或肝硬化药物,西医治疗仍以控制病因、延缓进展为主。

从传统中医学视角溯源,《金匱要略》将“邪伏少阳”的“疟母”与气血瘀滞所致的“癥瘕积聚”相联

系,其病机核心在于正虚邪恋、气血运行失司、瘀结日久成积,这一认识不仅与现代中医临床肝纤维化阶段“气血瘀阻、痰瘀互结、肝体渐硬”的病理特征高度契合,也与肝纤维化进展至肝硬化后出现的门静脉高压、脾大等并发症的演变规律相互印证。结合上述《金匱要略》的病机核心,本课题组认为乙型肝炎后肝硬化的发病过程与中医“伏邪理论”密切相关,该理论认为湿热疫毒伏留肝胆是本病的核心病因,病机演变始于太阴脾虚为本、伏邪湿热为标,久病则致少阴肾虚、痰瘀互结而深伏肝络,形成正虚邪恋、久病入络之证。

基于此,柔肝散结方以“扶正祛邪”为旨,以“益气养精、清热利湿、散痰瘀之结”为纲,融补虚、攻邪、通络三法于一体,以多层次、多靶点共奏抗炎、抗纤维化、调节免疫及促进肝组织修复的作用。方中苦参清热解毒,与滋养肝阴之枸杞子协同保护肝细胞;苦参碱有抗炎、抗纤维化和抗肿瘤潜力^[20],枸杞多糖具有保护肝细胞、抑制氧化应激的作用^[21]。郁金利湿退黄,与苦参合用共奏清利肝胆湿热之用。Zhao 等^[22]研究表明,郁金可通过抑制相关炎症因子的分泌而改善四氯化碳(CCl_4)诱导的小鼠肝纤维化。方中黄芪之甘温制约苦参之苦寒,防清利过

甚而伤阳。研究^[23]表明黄芪的活性成分黄芪甲苷具有抗炎、抗氧化及调节免疫作用,可减轻肝脏炎症损伤并改善肝脏微环境。淫羊藿温补肾阳以助气化。郭新华等^[24]研究表明,淫羊藿的有效成分能够改善免疫,可通过NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)相关信号通路抑制肝纤维化。丹参配伍鳖甲、皂角刺、丝瓜络,具有攻逐痰瘀癥积之用,魏涛华等^[25]进行的针对治疗肝纤维化中药用药规律的研究表明,关联性最强的8组药对中有4组包含“丹参-鳖甲”药对。现代药理研究^[26]表明丹参酮ⅡA可通过抑制HSCs活化来抗肝纤维化。鳖甲活性肽不仅可以抑制HSCs的活化,还能直接通过基质金属蛋白酶(MMP)通路促进细胞外基质的降解^[27-28]。皂角刺中的有效成分槲皮素具有抗炎、抗纤维化等多种药理作用,能有效调节HSCs,具有体外抑制肝纤维化的作用^[29]。柔肝散结方全方配伍严谨,标本兼顾,既扶正固本以筑堤防变,又攻邪消积以治病求本,展现了“扶正固本、透邪外出、消癥散结”治疗策略,深得《景岳全书》“治积当预补其虚,毋使邪气胜正”之意。

本研究结果表明,柔肝散结方联合TAF方案在抗病毒疗效(抑制HBV-DNA复制)方面与单用TAF治疗相似,但其核心优势体现在对肝硬化病理进程与整体功能的深度干预上。具体而言,联合治疗能显著降低LSM,其作用机制可概括为:TAF从源头上抑制病毒,阻断新发纤维化;中药复方则通过多靶点作用促进肝细胞修复并逆转已形成的异常纤维结构。在中医证候的改善上,单纯TAF治疗仅能抑制病毒、缓解表面症状,却无法深入病灶化痰消痰、补益脾肾,而柔肝散结方通过“扶正透邪、消癥通络”,系统调节“伏邪瘀结”的根本病理状态,从整体上改善中医证候并防止其反弹。在肝功能改善方面,联合方案展现出协同增效的作用。对于肝细胞损伤指标(ALT/AST),两组均因TAF的强效抗病毒作用而显著下降。加用柔肝散结方的试验组的额外优势更体现在中药的细胞保护与微循环改善方面,如前文所述。联合方案对GGT的显著降低作用,提示其在调控肝胆免疫炎症方面的独特价值。此外,本研究显示联合方案可差异化改善肝纤维化血清学指标,令LN显著降低,提示中药可在早期调控肝窦微环境、改善其毛细血管化。在IV-C指标的改善程度上,对照组相较于试验组更明显。有研究^[30-32]表明,多种中药复方及其活性成分可通过调

控转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/Sma和Mad相关蛋白(Smad)等信号通路抑制胶原的合成;IV-C作为基底膜核心成分,中药的干预往往作用于其合成环节,表现为胶原生成减少而非直接促进其降解。这种“抑制合成”的作用机制在短期内可能表现为组织中IV-C含量下降不明显甚至相对“滞后”,但从远期来看,却能更根本地阻止纤维化进展。因此,试验组IV-C水平较低可能是中药“治本”调控模式的客观反映。HA与PCⅢNP未见明显变化,说明短期干预对晚期结构性纤维化及已沉积胶原的逆转作用有限。综上,试验组的联合方案形成了“TAF精准病因控制”与“中药多靶点病理修复”的协同模式,实现了从“单纯抗病毒”到“抗病毒-保肝-抗纤维化-调节整体”的整合治疗升级。

由于研究的条件及样本量所限,本研究结论尚待进一步开展多中心、大样本、长周期的随机对照试验进行验证,并结合代谢组学、基因组学等现代技术,构建更客观的中医证候评价体系;同时未来应深入开展作用机制的实验研究,以进一步探讨乙型肝炎后肝硬化的中西医结合治疗方案。

参考文献:

- [1] 林勇, 曾欣, 胡平方. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(9): 2057-2073.
- [2] HOWELL J, PEDRANA A, SCHROEDER S E, et al. A global investment framework for the elimination of hepatitis B [J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 535-549.
- [3] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 151-171.
- [4] 赵钢. 从“灵甲胶囊”的研制思路及过程, 论王灵台教授对肝纤维化病机学说及治疗的发展[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(1): 58-60.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 9-32.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2): 137-149.
- [7] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1839-1846.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.
- [9] 戎蓉, 连博, 范兴刚. 清热利湿化浊方联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对肝功能和乙型肝炎病毒定量的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 2023-08-25. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20230824.1825.028>.
- [10] FLEISS J L, LEVIN B, PAIK M C. Statistical methods for rates

- and proportions [M]. 3rd ed. Hoboken: Wiley-Interscience, 2003: 46.
- [11] 国家药品监督管理局. 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: 126.
- [12] 韩超, 窦晓光. 口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗降低 HBV 相关肝细胞癌:共识与争鸣[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(4): 293-296.
- [13] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study [J]. Lancet, 2013, 381(9865): 468-475.
- [14] SUN Y, ZHOU J, WANG L, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment [J]. Hepatology, 2017, 65(5): 1438-1450.
- [15] WONG G L H, CHAN H L Y, WONG C K Y, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2014, 60(2): 339-345.
- [16] LV Y Q, GUO R H, LIU K Y, et al. Predictive factors for clinical cure in the treatment of HBeAg(-) chronic hepatitis B or compensated cirrhosis: A prospective observational study [J]. Front Med (Lausanne), 2025, 11: 1483744.
- [17] CHEN X, ZHU S, CHEN S Y, et al. miR-301a-3p promotes hepatic stellate cells activation and liver fibrogenesis via regulating PTEN/PDGFR- β [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 109034.
- [18] GALLO-OLLER G, GUILLÉN-ANTONINI M I, DOTOR J. Clinical development complexity of TGF- β inhibition: From fibrosis to cancer immunotherapy [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2025, 396: 139-187.
- [19] JI P, LI Y, WANG Z, et al. Advances in precision gene editing for liver fibrosis: From technology to therapeutic applications [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117003.
- [20] 谢莎, 王雯琪, 李文静, 等. 苦参碱药理作用、药动学及不良反应研究进展与展望[J]. 中草药, 2025, 56(10): 3712-3728.
- [21] LI J, GUO H, DONG Y, et al. Polysaccharides from Chinese herbal medicine: A review on the hepatoprotective and molecular mechanism [J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(1): 4-14.
- [22] ZHAO Y, KONG H, LI Y, et al. Inhibitory effects of *Curcuma Radix carbonisata*-based carbon dots against liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2024, 52(1): 23-34.
- [23] HU Y, KUANG M, SONG H, et al. Astragaloside IV prevents liver fibrosis by blocking glycolysis-mediated macrophage M1 polarization [J]. Eur J Pharmacol, 2025, 995: 177353.
- [24] 郭新华, 郑洋, 王佳慧, 等. 基于 miRNA 介导的 NLRP3 炎症小体活化探讨中医药在肝纤维化发生中作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2409-2418.
- [25] 魏涛华, 钱南南, 宋宇琪, 等. 基于数据挖掘技术探究中药复方治疗肝纤维化的用药规律 [J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(7): 717-723.
- [26] LIAO W, WU F, HAO Z, et al. Tanshinone II A alleviates liver fibrosis by suppressing hepatic stellate cell proliferation via ERK/cyclin D1/p-Smad3L signaling axis [J]. Iran J Basic Med Sci, 2025, 28(5): 638-646.
- [27] 熊莎, 高建蓉, 胡祖良, 等. 鳖甲提取物对抑制 TGF- β 诱导的大鼠肝星状细胞活化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 155-159.
- [28] 熊莎. 鳖甲抗肝纤维化活性肽的分离鉴定及其作用机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [29] 蒋炜, 邓治林, 李福昌. 槲皮素对人肝星状细胞 I、III 型胶原蛋白表达的影响与其细胞周期研究 [J]. 重庆医学, 2018, 47(9): 1179-1182.
- [30] WANG W, ZHANG Y, JIANG Y, et al. Exploration of potential mechanism of Rougan formula against hepatic fibrosis by network analysis and experimental assessment [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 304: 115960.
- [31] LI Q, LIU A, REN C, et al. Research progress of bioactive compounds of traditional Chinese medicine in the treatment of myocardial fibrosis-related signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2026, 355(Pt B): 120694.
- [32] LI G, PENG Y, ZHAO T, et al. Plumbagin alleviates capillarization of hepatic sinusoids *in vitro* by downregulating ET-1, VEGF, LN, and type IV collagen [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1-12.

编辑: 黄博韬

收稿日期: 2026-01-20