

本文引用:李德昌,彭琳,张钰斌,吴燕青,刘中景.基于肝脏病理组织学评价内外同治法抗肝纤维化的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(12):1444-1447.

## 基于肝脏病理组织学评价内外同治法 抗肝纤维化的临床研究

李德昌,彭琳,张钰斌,吴燕青,刘中景\*  
(粤北第二人民医院感染科,广东 韶关 512028)

**〔摘要〕** **目的** 通过对肝组织学的改善作用观察“内外同治”法抗肝纤维化的临床疗效。**方法** 51例完成2次肝组织活检的早期肝硬化患者随机分为治疗组和对照组,两组患者均给予常规保肝抗病毒治疗,治疗组在常规治疗基础上以“内外同治”方法,内服抗肝纤维化经验方“柴附莱蕈三仙汤”,外敷“活血软肝散”进行治疗;对照组在常规治疗基础上加用安络化纤丸进行治疗。两组疗程均为24周。观察两组患者治疗前后肝组织学的变化情况。**结果** (1)肝组织炎症改善情况:治疗组治疗前后自身比较肝组织改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而两组治疗后比较也以治疗组改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(2)肝组织纤维化改善情况:治疗组自身比较,较治疗前差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗后比较尤以治疗组改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(3)两组计分情况比较:以治疗组改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** “内外同治”法对纤维化肝组织有明显改善作用。

**〔关键词〕** 内外同治;肝纤维化;组织学;临床观察

**〔中图分类号〕**R289.5;R256.4

**〔文献标志码〕**B

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.12.021

### Clinical Efficacy of Internal and External Therapy Against Liver Fibrosis Evaluated Based on Histopathology of the Liver

LI Dechang, PENG Lin, ZHANG Yubin, WU Yanqing, LIU Zhongjing\*

(Department of Infectious Diseases, The Second People's Hospital of Yuebei, Shaoguan, Guangdong 512028, China)

**〔Abstract〕** **Objective** To observe the clinical efficacy of "internal and external therapy" against liver fibrosis based on the improvement in liver histology. **Methods** A total of 51 patients with early liver cirrhosis who had completed two liver biopsies were randomly divided into treatment group and control group. Both groups were given conventional antiviral treatment for liver protection. In addition to the conventional treatment, the treatment group received "internal and external therapy" – oral administration of experienced prescription of "Chaifu Laifu Sanxian Decoction" against liver fibrosis and external application of "Huoxue Ruangan Powder", while the control group received Anluo Huaxian Pill. The course of treatment was 24 weeks for both groups. The changes in liver histology after treatment were evaluated in both groups. **Results** (1) Improvement in liver inflammation: after treatment, the treatment group had a significant improvement in liver inflammation ( $P<0.05$ ); the treatment group had a significantly more improvement in liver inflammation than the control group ( $P<0.05$ ). (2) Improvement in liver fibrosis: after treatment, the treatment group had a significant improvement in liver fibrosis ( $P<0.05$ ); the treatment group had a significantly more improvement in liver fibrosis than the control group ( $P<0.05$ ). (3) Comparison of score between the two groups: after treatment, the treatment group had a significantly more improvement in score than the

**〔收稿日期〕**2018-05-18

**〔基金项目〕**韶关市卫计局重点资助课题(2018Y18162)。

**〔作者简介〕**李德昌,男,硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合肝病。

**〔通讯作者〕**\* 刘中景,男,博士,主任医师,E-mail:lzj1955@163.com。

control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** "Internal and external therapy" can significantly improve liver fibrosis.

**[Keywords]** internal and external therapy; liver fibrosis; histology; clinical observation

抗肝纤维化及肝硬化一直是当前临床治疗难题,现代医学尚缺少有效治疗药物。虽然抗病毒治疗是抗肝纤维化的重要手段,但近年研究证实,有效抗病毒治疗只可使部分患者出现肝纤维化逆转<sup>[1]</sup>,而不能逆转所有的肝纤维化<sup>[2]</sup>;中医中药在抗肝纤维化方面显示出明显的治疗优势<sup>[3]</sup>,但仍然存在诸多不足,如治疗方法单一,大多局限于“一病一方”或“一病一药”的线性思路,缺乏多途径多因素干预的临床研究。本研究工作依据多年临床经验总结,在前期实验研究工作的基础上<sup>[4]</sup>,提出“内外同治法抗肝纤维化”这一方法,针对早期肝硬化的病机特点,即肝郁血瘀、脾虚失运,以内服舒肝健脾消导方剂、外用软肝散结活血穴位贴敷的方法进行治疗,通过观察其对肝组织学的改善作用,探讨“内外同治法抗肝纤维化”的疗效与机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入广东省粤北第二人民医院感染科 2017 年 3 月-2017 年 12 月的门诊及住院患者 58 例,随机分为治疗组与对照组,治疗组 27 例,其中男 15 例,女 12 例,年龄(41.6±10.4)岁,病程(10.4±7.8)年,其中 HBVDNA > 1.10E+4 (IU/mL) 21 例,HBVDNA < 500 (IU/mL) 6 例;对照组 31 例,其中男 18 例,女 13 例,年龄(39.3±9.8)岁,病程(39.3±9.8)年,其中 HBVDNA > 1.10E+4 (IU/mL) 20 例,HBVDNA < 500 (IU/mL) 11 例。两组患者性别、年龄、病程及 HBV-DNA 载量等一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

以《肝纤维化中西医结合诊疗指南》<sup>[5]</sup>和《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 年更新版)<sup>[6]</sup>为诊断标准;中医辨证标准依据《病毒性肝炎中医辨证标准》(2017 年版)<sup>[7]</sup>。

### 1.3 纳入标准与排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)符合早期肝硬化相关诊断标准;(2)年龄在 35~70 岁;(3)自愿填写知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)慢性肝衰竭患者;(2)失代偿期肝硬化合并并发症者;(3)有其他系统疾病患者;(4)

妊娠期肝病者。

### 1.4 治疗方法

两组均常规给予保肝和抗病毒治疗(抗病毒药物: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 H20120039)。治疗组:内服“柴附莱菔三仙汤”经验方:柴胡 15 g,香附 15 g,丹参 30 g,党参 30 g,白术 15 g,茯苓 15 g,炙甘草 15 g,莱菔子 30 g,焦三仙各 15 g,鸡内金 30 g,水煎去渣取汁,真空包装,每次 150 mL,1 日 2 次口服;外敷“软肝活血散”:三棱 30 g,莪术 30 g,乳香 30 g,没药 30 g,片姜黄 30 g,干姜 30 g,芒硝 50 g,甘遂 30 g,水蛭 30 g,冰片 10 g,以上共为细末、醋调,外敷于肝区部位,红外线加热,1 h/次。对照组:安络化纤丸(森隆药业有限公司,国药准字 Z20010098),6 g/次,2 次/d。观察周期为 24 周。

### 1.5 观察指标及疗效评价标准

依据《肝纤维化中西医结合诊疗指南》中“肝脏炎症活动度分级和纤维化程度分期标准”以及慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案<sup>[8]</sup>,对病理标本进行分级、分期判定和半定量计分。G 为炎症活动度,S 为纤维化。即,G1:汇管区炎症,小叶内变性及少数点状坏死;G2:汇管区轻度碎屑坏死/界面肝炎(PN)或嗜酸小体,小叶内变性,点、灶状坏死;G3:汇管区中度 PN,小叶内融合坏死或见桥接坏死(BN);G4:汇管区重度 PN,小叶内 BN 广泛,累计多个小叶(多小叶坏死)。S1:汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化;S2:汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留;S3:纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S4:早期肝硬化。

### 1.6 检测方法

所有病例均在本院超声引导下肝组织取样穿刺,穿刺枪选用美国 MAGNUM 型 16G,肝组织标本取样不小于 1 cm,本院病理科制作并观察标本。10%福尔马林液固定,常规石蜡包埋、切片,苏木精-伊红、网状纤维染色法染色,10×40 倍光镜下进行组织学观察并作出分级、分期病理诊断。

### 1.7 病例脱落情况

两组于治疗前共 58 例(治疗组 27 例,对照组 31

例)患者同意接受肝组织活检,并自愿填写知情同意书;治疗后共51例(治疗组26例,对照组25例)患者完成第2次肝活检,试验过程脱落病例7例。前后两次肝组织活检均无不良事件发生。

### 1.8 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件进行分析,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 $t$ 检验,计数资料用构成比表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后肝组织炎症改善情况比较

治疗前,两组肝组织炎症改善情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组肝组织炎症均得到改善,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组治疗后比较,治疗组肝组织炎症改善情况优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组早期肝硬化患者治疗前后肝组织

		炎症分级比较				[例(%)]
组别	n	时间	G1	G2	G3	G4
治疗组	25	治疗前	4(16%)	5(20%)	9(36%)	7(28%)
		治疗后	9(36%) <sup>△*</sup>	8(32%) <sup>△*</sup>	4(16%) <sup>△*</sup>	4(16%) <sup>△*</sup>
对照组	26	治疗前	6(23%)	7(27%)	6(23%)	7(27%)
		治疗后	5(19%) <sup>△</sup>	5(19%) <sup>△</sup>	8(31%) <sup>△</sup>	8(31%) <sup>△</sup>

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

### 2.2 两组患者治疗前后肝组织纤维化改善情况比较

治疗前,两组肝组织纤维化改善情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组肝组织纤维化均得到改善,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组治疗后比较,治疗组肝组织纤维化改善情况优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组早期肝硬化患者治疗前后肝组织

		纤维化分期比较				[n(%)]
组别	n	时间	S1	S2	S3	S4
治疗组	25	治疗前	4(16%)	4(16%)	7(28%)	10(40%)
		治疗后	9(36%) <sup>△*</sup>	9(36%) <sup>△*</sup>	3(12%) <sup>△*</sup>	4(16%) <sup>△*</sup>
对照组	26	治疗前	4(15%)	6(23%)	6(23%)	10(38%)
		治疗后	2(8%) <sup>△</sup>	4(15%) <sup>△</sup>	8(31%) <sup>△</sup>	12(46%) <sup>△</sup>

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

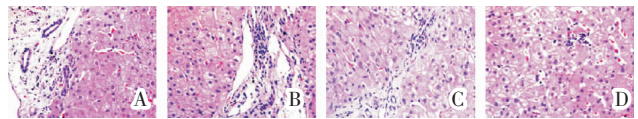
### 2.3 两组患者治疗前后肝组织炎症及纤维化计分情况比较

治疗前,两组肝组织炎症及纤维化计分情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,治疗组肝组织炎症及纤维化计分降低,且治疗组低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3,图1。

表3 两组患者治疗前后肝组织炎症及

		纤维化计分比较		( $\bar{x}\pm s$ ,分)
组别	n	时间	炎症计分	纤维化计分
治疗组	25	治疗前	8.11±3.87	8.16±5.02
		治疗后	6.23±3.61 <sup>△*</sup>	6.09±5.14 <sup>△*</sup>
对照组	26	治疗前	7.23±4.11	7.25±4.54
		治疗后	7.14±4.11	8.18±6.13

注:与本组治疗前比较,△ $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,\* $P<0.05$



注:A.治疗组治疗前;B.对照组治疗前;C.治疗组治疗后;D.对照组治疗后

图1 肝组织光镜图(HE,×400)

## 3 讨论

目前研究发现,早期肝硬化是可逆的,如能有效终止肝纤维化发展或逆转其病理过程,对于预防肝硬化及相关终末期肝病的发生具有重要意义<sup>[9]</sup>。近年来,抗肝纤维化的治疗策略提出了广义和狭义的概念<sup>[10]</sup>,广义的抗肝纤维化包括祛除病因、消除肝脏炎症、促进胶原降解等;狭义抗肝纤维化主要指抑制肝脏细胞外基质生成与沉积,促进其降解。现代医学对肝纤维化及肝硬化主要囿于抗病毒治疗,但抗病毒治疗并不能完全改善或阻止肝纤维化病情进展<sup>[11]</sup>。临床工作证实,即使是长年应用核苷类药物抗病毒治疗后出现良好的病毒学应答,最终依然出现肝纤维化或肝硬化,其原因在于核苷类药物只能抑制而非清除病毒,肝脏内依然有病毒复制<sup>[12]</sup>。中医药对肝纤维化与肝硬化具有治疗学优势<sup>[13]</sup>,近年来已先后有多个经过随机临床试验的抗肝纤维化经验方与中药新药问世。中医学认为瘀血内阻、正气亏虚是肝纤维化的主要病机<sup>[14]</sup>,而“扶正化瘀”为肝纤维化肝硬化的基本中医治则<sup>[15]</sup>。肝纤维化或肝硬化的病情复杂多变,其治疗是一项系统工程,处方用药时非常注

重汤剂、散剂剂型的结合运用,散剂配合汤剂治疗具有疗效相对迅速、能及时缓解病情等优点<sup>[16]</sup>。

早期肝硬化患者病位在肝脾,其证候特征是纳差、腹胀或食后饱胀感,伴有肝区隐痛不适,其病机特点是肝郁脾虚、夹有瘀血,因此“内外同治”法中内服应以疏肝、健脾、消食为主,外用以活血消瘀散结为主。其中,内服方中的柴胡、香附、丹参,疏肝理气、活血散结;党参、白术、茯苓、炙甘草健脾益气;莱菔子、焦三仙、鸡内金消食助运,全方具有疏肝散结、健脾消食功效。而外用则针对患者腹胀、腹痛、腹水不消等突出症状使用三棱、莪术、乳香、没药、姜黄、干姜、芒硝、冰片等诸药,从而达到散结化瘀、通窍消肿等功效。

肝组织活检仍然是评估肝组织学、疾病活动度和肝纤维化的金标准<sup>[17]</sup>,也是判定药物治疗的重要依据<sup>[18]</sup>。其诊断价值尚难被完全替代,本研究拟通过治疗前后肝组织学的变化,评价治疗组药物对早期肝硬化的治疗作用。研究发现,肝组织炎症改善情况:治疗组治疗前后自身比较肝组织改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而两组治疗后比较则以治疗组改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。表 2 可知,肝组织纤维化改善情况:治疗组自身比较,较治疗前有明显改善( $P<0.05$ );两组治疗后比较尤以治疗组改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。表 3 可知,两组计分情况比较:以治疗组改善明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

综上所述,“内外同治”法对纤维化肝组织有明显改善作用。

#### 参考文献:

- [1] LEE Y A, WALLACE M C, FRIEDMAN S L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story [J]. *Gut*, 2015, 64(5): 830-841.
- [2] SCHIFF E, SIMSIK H, LEE W M, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11): 2776-2783.
- [3] 慕永平,刘平.中西医结合抗肝纤维化的研究思路与方法[J].*上海医药*,2016,37(13):8-12.
- [4] 刘中景,王者令,罗玮敏,等.扶正活血不同组方对肝纤维化大鼠 TGFβ1 和 TIMP-1 表达的影响[J].*世界中西医结合杂志*,2010,6(9): 760-762.
- [5] 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[J].*中华肝脏病杂志*,2006,14(11):866-870.
- [6] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].*中华肝脏病杂志*,2015,23(12):888-905.
- [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] 王泰龄,刘霞,周元平,等.慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案[J].*中华肝脏病杂志*,1998,6(6):195-197.
- [9] 王波,邓存良.肝纤维化临床治疗研究进展[J].*重庆医学*,2016,4(33):4725-4727.
- [10] 刘成海,刘平,胡义扬.中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展[J].*世界科学技术-中医药现代化*,2007,9(2):112-119.
- [11] CHANG T T, LIAW Y F, WU S S, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*,2010,52(3):886-893.
- [12] 赵志敏,刘成海.中医药治疗肝纤维化研究进展[J].*实用肝脏病杂志*,2016,19(1):12-15.
- [13] 吴玮芳,毛泽玲,黄枚.中药治疗肝纤维化的研究进展[J].*中国医药*,2014,9(7):1086-1088.
- [14] 王雅,熊焰,张涛,等.鳖龙软肝片抗肝纤维化临床观察[J].*湖南中医药大学学报*,2010,30(9):181-182.
- [15] 赵韦,赵志敏,王峥涛,等.活血化瘀类方抗肝纤维化疗效比较[J].*中药药理与临床*,2012,28(3):15-18.
- [16] 赵国荣,崔玉辉,戴玉微,等.四逆软肝方病证结合治疗肝硬化特色分析[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(7):739-741.
- [17] 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):1-3.
- [18] 曾民德,王泰龄,王宝恩.肝纤维化诊断及疗效评估共识[J].*肝脏*,2002,7(2):3-4.

(本文编辑 李杰)