

本文引用: 石文静, 彭杰, 张涛, 伍玉南, 陈斌. 鳖龙软肝片联合抗病毒药治疗乙型肝炎肝硬化的回顾性临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 473-478.

鳖龙软肝片联合抗病毒药治疗乙型肝炎肝硬化的回顾性临床研究

石文静¹, 彭杰², 张涛², 伍玉南², 陈斌^{2*}

1. 湘西土家族苗族自治州民族中医院, 湖南 湘西 416000; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

[摘要] **目的** 探讨鳖龙软肝片联合抗病毒药治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效及安全性。**方法** 采用回顾性临床研究, 收集湖南中医药大学第一附属医院肝病科 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日诊断为乙型肝炎肝硬化患者的临床资料, 共纳入匹配前治疗组 216 例、匹配前对照组 78 例。依据基线资料将两组患者进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM), 得到治疗组和对照组各 69 例。观察 PSM 后两组患者 1 年、3 年、5 年生存率及生存时间, 5 年内肝硬化临床终点事件发生率和发生所需时间, 以评价其疗效; 分别观察 PSM 后两组患者上消化道出血发生率、不同血小板(platelet, PLT)计数层次的两组患者上消化道出血发生率以及其他不良反应, 以评价其安全性。**结果** (1) 1 年、3 年、5 年总体生存率比较, 治疗组分别为 97%、77%、68%, 对照组分别为 91%、57%、52%, 平均生存时间治疗组长于对照组($P < 0.05$)。 (2) 肝硬化临床终点事件发生所需平均时间比较, 治疗组长于对照组($P < 0.05$); 腹水发生率治疗组低于对照组($P < 0.05$)。 (3) PSM 后, 两组上消化道出血发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者按 PLT 计数不同各分为 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 、 $30 \times 10^9/L \leq PLT < 50 \times 10^9/L$ 、 $50 \times 10^9/L \leq PLT < 100 \times 10^9/L$ 、 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$, 各层次上消化道出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (4) 部分患者服用鳖龙软肝片后出现胃脘不适、腹泻、腹胀等不良反应, 程度轻微, 可自行缓解。**结论** 鳖龙软肝片能提高乙型肝炎肝硬化患者生存率, 减少肝硬化腹水事件发生, 延缓肝硬化终点事件的发生, 有较好的远期疗效, 临床安全性较好, 不增加上消化道出血的风险。

[关键词] 鳖龙软肝片; 乙型肝炎肝硬化; 肝硬化临床终点事件; 生存率; 倾向性评分匹配

[中图分类号] R256.4

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.019

Retrospective clinical study on Bielong Ruangan Tablets combined with antiviral drugs in treating hepatitis B cirrhosis

SHI Wenjing¹, PENG Jie², ZHANG Tao², WU Yunan², CHEN Bin^{2*}

1. Ethnic Hospital of Chinese Medicine in Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Xiangxi, Hunan 416000, China;

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of Bielong Ruangan Tablets (BLRGT) combined with antiviral drugs in treating hepatitis B cirrhosis. **Methods** A retrospective clinical study was conducted to collect the clinical data of patients diagnosed with hepatitis B cirrhosis in the Department of Hepatology of the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from January 1, 2014 to December 31, 2016. A total of 216 cases in the pre-matching treatment group and 78 cases in the pre-matching control group were included. Based on the baseline data, propensity score matching (PSM) was carried out between

[收稿日期] 2023-09-19

[基金项目] 湖南省高层次卫生人才“225”工程学科带头人培养项目(湘卫函[2019]196号)。

[通信作者] * 陈斌, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, E-mail: chenbin0410@126.com。

the two groups, resulting in 69 cases in both of the treatment and control groups. After PSM, the one-, three-, and five-year survival rates and survival time, and the incidence and required time of clinical endpoint events of cirrhosis within five years in the two groups of patients were observed to evaluate the efficacy; the total incidence of upper gastrointestinal bleeding and the incidence of it in different levels of platelet (PLT) count, as well as other adverse reactions in the two groups of patients were observed to evaluate the safety. **Results** (1) The one-, three-, and five-year overall survival rates were 97%, 77%, and 68% in the treatment group, and 91%, 57%, and 52% in the control group, respectively. The average survival time of the treatment group was longer than that of the control group ($P<0.05$). (2) The average time required for the occurrence of clinical endpoint events of cirrhosis in the treatment group was longer than that in the control group ($P<0.05$); the incidence of ascites was lower in the treatment group than that in the control group ($P<0.05$); (3) After PSM, there was no statistically significant difference in the total incidence of upper gastrointestinal bleeding between the two groups ($P>0.05$). Besides, the patients in each group were divided into levels of $PLT<30\times 10^9/L$, $30\times 10^9/L\leq PLT<50\times 10^9/L$, $50\times 10^9/L\leq PLT<100\times 10^9/L$, and $PLT\geq 100\times 10^9/L$ according to the PLT count. The incidence of upper gastrointestinal bleeding at all levels was no statistically significant difference ($P>0.05$). (4) Some patients who have taken BLRGT may experience discomfort in the epigastrium, diarrhea, abdominal distension, and other adverse reactions. The severity is mild, and it can be relieved on its own. **Conclusion** BLRGT can improve the survival rate of patients with hepatitis B cirrhosis, reduce the incidence of ascites in cirrhosis, delay the occurrence of endpoint events in cirrhosis, and have a solid long-term efficacy, and sound clinical safety, without increasing the risk of upper gastrointestinal bleeding.

[**Keywords**] Bie-long Ruangan Tablets; hepatitis B cirrhosis; clinical endpoint event in cirrhosis; survival rate; propensity score matching

慢性病毒性肝炎—肝硬化—肝癌是我国慢性肝病持续进展的3个主要阶段病理特征^[1]。目前,我国乙型肝炎病毒感染人数仍较多,乙型肝炎疾病负担仍居全球前列^[2]。单纯抗乙型肝炎病毒治疗后,仍有部分患者肝纤维化不能得到有效改善,甚至进展。因此,抗病毒—抗肝纤维化联合治疗成为目前肝病临床研究的热点^[3]。

鳖龙软肝片是湖南中医药大学第一附属医院经典抗肝纤维化治疗的院内中药制剂。本研究采用大样本的回顾性研究,以肝硬化临床终点事件的发生、患者生存时间与生存率为主要疗效指标,以上消化道出血事件发生率为主要安全性指标,研究其临床有效性及安全性,为临床使用鳖龙软肝片提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集湖南中医药大学第一附属医院肝病科2014年1月1日至2016年12月31日期间诊断为乙型肝炎肝硬化患者的病历资料。随访时间为5年,将符合要求的患者纳入研究,以纳入时间点作为观察起点,以患者出现肝硬化临床终点事件日期或截止日期作为随访观察终点(结局)。在随访截止日期内,未出现结局事件的均视为截尾值。

本研究属于回顾性研究,研究仅收集去标识化

的信息,不收集受试者个人身份信息,患者的隐私和身份信息保密得到保证,研究不使用患者以前已明确拒绝使用的医疗记录,故免除知情同意。本研究经湖南中医药大学第一附属医院伦理委员会审核(审批号:HN-LL-YJSLW-2020-38)。

本次研究共收集符合要求的患者393例,经筛选后,匹配前治疗组患者216例、匹配前对照组患者78例,失访患者49例(其中,37例服用鳖龙软肝片、12例未服用鳖龙软肝片)、退出患者50例(退出患者均为用药 <4 个疗程)。最终纳入研究患者共计294例,其中:男性185例(62.93%),女性109例(37.07%);最大70岁,最小24岁;肝硬化代偿期患者91例、肝硬化失代偿期患者203例。详见表1。

表1 纳入研究患者的一般资料

项目	数值
男性[例(%)]	185(62.93)
女性[例(%)]	109(37.07)
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	51.00(46.00, 59.00)
随访时间[$M(P_{25}, P_{75})$, 个月]	60.00(29.75, 60.00)
肝硬化代偿期人数[例(%)]	91(30.95)
肝硬化失代偿期人数[例(%)]	203(69.05)

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 西医诊断标准及中医诊断标准参考《肝硬化中西医结合诊疗共识(2011年版)》^[4]。乙型肝炎肝硬化诊断标准:血清病毒标记物阳性,存在

肝细胞合成功能障碍或门静脉高压证据,或组织学符合肝硬化诊断。拟定肝郁脾虚兼血瘀证诊断标准:具备肝郁主症(主症1项+次症1项或2项)+血瘀主症(主症1项+次症1项或2项)。(1)肝郁主症:胁肋胀痛或窜痛、易急躁易怒、善太息、口干口苦、咽部有异物感;肝郁次症:纳差、食后胃脘胀满、便溏、腹胀、嗝气、乳房胀痛或结块。(2)血瘀主症:胁痛如刺、腹大坚满、肋下积块、腹壁青筋暴露、舌紫暗或有瘀斑瘀点、唇色紫褐;血瘀次症:面色黧黑、可见红点赤缕、大便色黑、脉细涩或芤、舌下静脉怒张。

1.2.2 纳入标准 (1)符合上述西医诊断标准及中医肝郁脾虚兼血瘀证诊断标准。(2)规范口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗,且抗病毒治疗时间为1年以上。(3)18周岁 \leq 年龄 \leq 70周岁。(4)肝硬化失代偿期病例:①肝硬化失代偿期患者经评估为“再代偿”者纳入研究;再代偿^[5-9]定义为:肝硬化失代偿期患者,由于控制病因、有效防治并发症等,在较长时间(至少1年)内不再出现肝硬化失代偿表现,但仍存在代偿期肝硬化的临床与实验室检查特点;②乙型肝炎肝硬化失代偿期患者治疗后1年未再新发终点事件,或原终点事件无明显加重则纳入研究。

1.2.3 排除标准 (1)合并丙型肝炎、丁型肝炎等其他肝炎病毒重叠感染。(2)合并酒精性肝硬化、非酒精性脂肪性肝硬化、自身免疫相关性肝病、遗传代谢性肝病、药物及化学物品或其他因素引起的肝损害。(3)合并原发性或转移性肝癌或其他器官、系统肿瘤。(4)合并其他系统严重疾病或严重并发症、严重神经及精神疾病。(5)妊娠或哺乳期妇女。(6)合并使用其他抗肝纤维化药物。(7)病历资料不全、用药不规范、依从性差。

1.2.4 退出标准 (1)出现药物过敏或出现严重不良反应。(2)未能坚持治疗(鳖龙软肝片用药以3个月为1个疗程,坚持用药 $<$ 4个疗程,数据只作安全性分析,不作疗效性分析)。

1.2.5 失访 失访率(失访病例数/总病例数 \times 100%) $<$ 10%,失访偏倚可忽略不计;失访率 $>$ 10%,对于失访病例,随访时间 $<$ 1年,数据只作安全性分析,不作疗效性分析。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 口服核苷(酸)类药物抗病毒治疗,服用以下任一种抗病毒药物。恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:0.5 mg/片,国药准字:H20100019),每日1片,空腹服用;富马酸替诺福韦二吡呋酯片[葛兰素史克(天津)有限公司,规

格:300 mg/片,国药准字:H20153090],每日1片;替比夫定片(辉瑞制药有限公司,规格:600 mg/片,国药准字:H20070028),每日1片;阿德福韦酯胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:10 mg/粒,国药准字:H20060666),每日1片;拉米夫定片[葛兰素史克制药(苏州)有限公司,规格:0.1 g/片,国药准字:H20030581],每日1片。

1.3.2 治疗组 在对照组抗病毒治疗基础上加服鳖龙软肝片,每次6粒,每日3次。鳖龙软肝片(湖南中医药大学第一附属医院,规格:0.3 g/粒,含生药4.8 g,湘药制字Z20070399)由桃仁、莪术、醋鳖甲、柴胡、白芍、茯苓、地龙7味药物组成。

1.4 肝硬化临床终点事件

肝硬化临床终点事件^[7]判定。(1)肝硬化代偿期及再代偿患者:随访期间发生肝硬化失代偿并发症(如腹水、肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征等)、肝细胞癌、肝移植、肝衰竭、肝病相关死亡等。(2)肝硬化失代偿期患者:新发终点事件,或原有终点事件明显加重则认为发生肝硬化临床终点事件。

1.5 疗效及安全性评价

(1)疗效评价:①采用寿命表法比较两组患者1年、3年、5年总体生存率,通过Kaplan-Meier生存分析比较两组患者生存时间;②比较两组患者肝硬化临床终点事件发生的平均时间点;③比较两组患者肝硬化临床终点事件发生情况。(2)安全性评价:①比较两组患者总体上消化道出血发生率;②比较不同血小板(platelet,PLT)层次间患者上消化道出血情况;③比较其他不良反应情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件对数据进行处理。对两组患者基线资料进行倾向性评分匹配(propensity score matching,PSM):以性别、年龄、体质量指数(body mass index,BMI)、饮酒史、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、PLT、Child-Pugh评分作为协变量,卡钳值为0.02,匹配后采用假设检验评估组间均衡性。符合正态分布且方差齐的计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用独立样本 t 检验,不符合方差齐性则采用两样本 t' 检验;非正态分布的计量资料用“ $M(P_{25},P_{75})$ ”表示,采用非参数检验。计数资料以例或率表示,采用卡方检验,不满足卡方检验条件者则采用Fisher精确检验。采用寿命表法计算生存率,以Kaplan-Meier法计算生存时间的算术平均数,用Log-rank法检验两者之间的差异。有关检验给出

表2 PSM前后两组患者混杂因素组间比较

项目	匹配前(n=294)		P值	匹配后(n=138)		P值
	对照组(n=78)	治疗组(n=216)		对照组(n=69)	治疗组(n=69)	
年龄/[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	52.50(47.00,58.00)	51.00(45.00,59.00)	0.427	52.00(47.00,58.00)	54.00(46.50,60.00)	0.706
男性/例	69	116	0.011	60	61	0.796
饮酒/例	14	32	0.514	11	13	0.653
BMI/[M(P ₂₅ ,P ₇₅), (kg/m ²)]	23.16(21.20,24.81)	23.12(21.14,24.63)	0.646	23.10(21.06,24.70)	23.12(20.79,24.73)	0.958
ALT/[M(P ₂₅ ,P ₇₅), (U/L)]	26.35(22.55,44.55)	33.70(22.93,55.10)	0.096	26.40(22.90,44.70)	36.40(22.75,62.90)	0.199
AST/[M(P ₂₅ ,P ₇₅), (U/L)]	26.30(20.48,35.40)	30.60(23.60,40.97)	0.008	26.40(21.60,35.90)	26.40(21.60,35.40)	0.915
Child-pugh A级/例	47	115	0.366	41	41	1.000
PLT/[M(P ₂₅ ,P ₇₅), (×10 ⁹ /L)]	57.00(42.00,75.00)	59.00(40.00,78.00)	0.562	57.00(43.00,75.00)	53.00(37.00,69.50)	0.148

的检验统计量及其对应的P值采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSM

PSM共匹配8个变量,共配对138例患者(对照组69例、治疗组69例),患者筛选及匹配流程图见图1。匹配前两组患者在AST、性别两指标间存在差异,对照组AST水平低于治疗组($P < 0.05$),男性少于治疗组($P < 0.05$);匹配后两组患者在性别、年龄、饮酒史、BMI、ALT、AST、PLT、Child-Pugh评分等临床资料方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,结果见表2。配对后,69对患者中大多数为男性,对照组与治疗组患者Child-Pugh分级均为A级41人(59.40%),B级27人(39.10%)、C级1人(1.44%)。

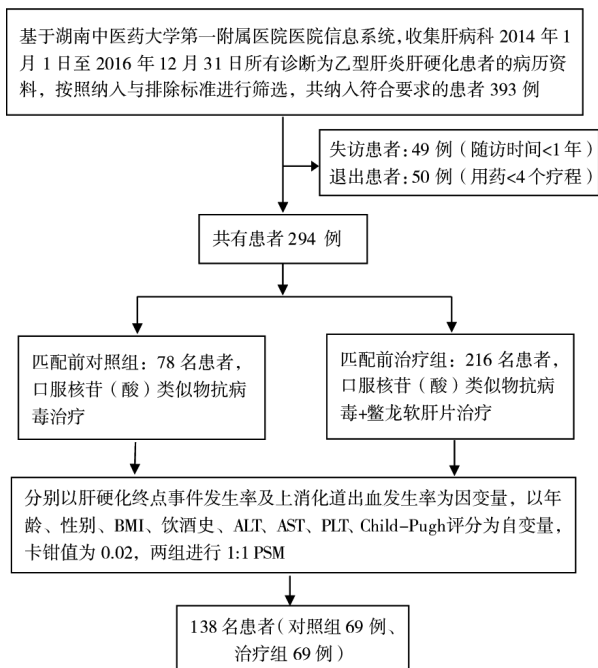


图1 病例筛选及匹配流程图

2.2 疗效分析

2.2.1 两组患者生存差异比较 采用寿命表法计算患者的生存率。PSM后,对照组患者1年、3年、5年总体生存率分别为91%、57%、52%;治疗组患者1年、3年、5年总体生存率分别为97%、77%、68%。通过Kaplan-Meier生存分析得出,PSM后,对照组患者平均生存时间为44.15个月,治疗组患者平均生存时间为52.65个月;Log-rank检验 $P = 0.019 < 0.05$,提示两组患者5年生存率差异有统计学意义。详见图2。

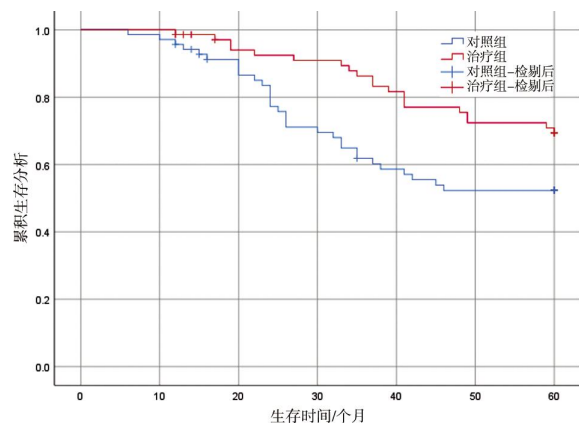


图2 PSM后两组患者相关生存曲线图

2.2.2 两组患者肝硬化临床终点事件发生平均时间点比较 PSM后,治疗组发生肝硬化临床终点事件平均时间点晚于对照组($P < 0.05$)。详见表3。

表3 PSM后两组患者肝硬化临床终点事件发生平均时间点比较

疗效指标	对照组	治疗组	P值
发生终点事件时间/个月	26.55±10.33	35.95±13.53	0.007

2.2.3 两组患者肝硬化临床终点事件分析 PSM后,治疗组患者腹水事件发生少于对照组($P < 0.05$);余肝硬化临床终点事件两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表4。

2.3 安全性分析

2.3.1 两组患者总体上消化道出血发生率比较 PSM 后两组患者上消化道出血事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 4。

表 4 PSM 后两组患者肝硬化临床终点事件发生情况[例(%)]

终点事件	对照组	治疗组	P 值
腹水	15(21.74)	6(8.70)	0.033
上消化道出血	8(11.59)	6(8.70)	0.573
肝性脑病	3(4.35)	5(7.25)	0.716
原发性肝癌	5(7.25)	3(4.35)	0.716
肝病相关死亡	0	0	-
肝衰竭	0	0	-
肝移植	0	0	-

2.3.2 所有患者不同 PLT 层次间上消化道出血情况比较 将 393 名患者按是否服用鳖龙软肝片分为鳖龙软肝片组、非鳖龙软肝片组, 其中, 鳖龙软肝片组包括匹配前治疗组 216 人、失访患者 37 人、退出患者 50 人; 非鳖龙软肝片组包括匹配前对照组 78 人、失访患者 12 人, 如表 5 所示。按 PLT 计数不同将 393 名患者分为 4 层, 如表 6 所示。做两组各 PLT 层次上消化道出血情况的卡方检验, 结果显示各层次比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 5 鳖龙软肝片/非鳖龙软肝片分组情况[例(%)]

条目	鳖龙软肝片组	非鳖龙软肝片组
匹配前治疗组	216(54.96)	0
匹配前对照组	0	78(19.85)
失访人数	37(9.41)	12(3.05)
退出人数	50(12.72)	0

表 6 两组患者不同 PLT 层次间上消化道出血情况比较[例(%)]

PLT 计数	鳖龙软肝片组	非鳖龙软肝片组	P 值
PLT<30×10 ⁹ /L(n=35)	3(8.57)	2(5.71)	0.586
30×10 ⁹ /L≤PLT<50×10 ⁹ /L(n=116)	8(6.90)	3(2.59)	0.675
50×10 ⁹ /L≤PLT<100×10 ⁹ /L(n=192)	26(13.54)	7(3.65)	0.404
PLT≥100×10 ⁹ /L(n=50)	1(2.00)	1(2.00)	0.297
总计(n=393)	38(9.67)	13(3.31)	-

2.3.3 其他不良反应观察 部分患者服药后出现胃脘不适、腹泻、腹胀等消化道反应, 程度轻微, 可自行缓解。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化治疗仍是现代医学研究领域的难题, 随着强效低耐药抗病毒药物在临床上的广泛

应用, 大多乙型肝炎肝硬化患者在接受规范抗病毒治疗后能够产生很好的病毒学应答, 长期有效地抗病毒治疗能够促进肝纤维化、早期肝硬化的改善^[8-9], 减少肝硬化失代偿事件及原发性肝癌的发生^[10-11]。然而, 临床上有一部分患者虽有较好的病毒学应答, 但仍存在肝纤维化进展^[12-13]。贾继东教授团队一项研究结果表明, 经规范抗病毒治疗后, 仍有约 10% 的患者难以实现肝纤维化逆转^[14]。现阶段尚缺乏具有抗肝纤维化作用的化学药物及生物制剂, 同时多项研究表明, 中医药在抗肝纤维化方面具有显著优势^[15-17]。

肝硬化归属于中医学“胁痛”“积聚”“肝积”等范畴, 各种病因导致肝脾受损, 脏腑失和, 肝失调达, 日久传脾, 脾虚不运, 气机郁滞, 血行不畅, 伤及肝络, 导致瘀血阻络, 临床上常以肝郁脾虚兼血瘀证多见。鳖龙软肝片是被临床验证确实有效的抗肝纤维化药物。刘俞彤^[18]的研究阐明了鳖龙软肝片的化学成分组成, 结果提示鳖龙软肝片可通过降低钠离子-牛磺胆酸共转运多肽的表达抑制肝星状细胞活化, 从而抑制肝纤维化的进展, 延长患者生存期, 同时可抑制 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 减轻炎症反应。

有文献报道, Child-Pugh 评分 B 级、C 级乙型肝炎肝硬化失代偿期患者经长期抗病毒治疗, 5 年累积生存率分别为 71.28%、55.64%, 但其研究结局是发生肝移植、肝癌及死亡等任一事件^[19]。本项研究以患者发生肝硬化临床终点事件为结局事件, 因此, 可能出现 5 年生存率相对偏低的情况。戈雪婧等^[20]研究表明, 服用与未服用扶正化瘀胶囊的乙型肝炎肝硬化患者 5 年生存率分别为 59%、44%, 可能与研究周期内的治疗药物与所选择的患者肝硬化病因多样化有关。本项研究纳入对象均为乙型肝炎肝硬化患者, 以规范化的抗乙型肝炎病毒治疗作为基础治疗。结果显示, 与单纯的抗乙型肝炎病毒治疗比较, 联合鳖龙软肝片进行抗病毒、抗肝纤维双抗治疗, 可以明显提高乙型肝炎肝硬化患者 3~5 年的生存率、显著延长患者生存时间、延缓肝硬化临床终点事件发生的时间。

比较两组患者 PSM 后肝硬化临床终点事件发生率后发现, 治疗组腹水事件发生少于对照组, 上消化道出血、肝性脑病、原发性肝癌事件两组差异无统计学意义, 提示鳖龙软肝片能减少乙型肝炎肝硬化患者腹水事件的发生率。前期研究表明, 湖南中医药大学第一附属医院另一院内中药制剂疏肝理脾片能提高大鼠血清白蛋白水平^[21]。鳖龙软肝片是在疏肝理脾片基础上化裁而来, 故认为鳖龙软肝片也可

能具有提高患者血清白蛋白水平、改善肝储备功能作用,从而发挥抗肝纤维化作用,减少腹水发生,但具体机制有待进一步研究。

研究显示,PSM后治疗组与对照组患者总体上消化道出血事件发生率,393名患者不同PLT层次间上消化道出血发生率差异均无统计学意义,表明鳖龙软肝片不会增加患者上消化道出血事件的发生,即使在PLT低水平情况下,鳖龙软肝片也不会增加上消化道出血的风险。有研究表明,活血化瘀类中成药制剂的使用会增加上消化道出血的风险^[22],其研究所用中成药为丹参川芎嗪注射液、注射用红花黄色素、血塞通粉针等,多为单味活血类中药提取物,而鳖龙软肝片是中药组方经过现代化加工而成。方中以桃仁、莪术为君,桃仁味苦、甘,莪术味苦、辛,性温,均入肝经,有破血祛瘀、消积散结之功效。柴胡、白芍、醋鳖甲为臣,柴胡味苦,性微寒,归肝胆二经,能疏肝解郁、行气止痛;白芍味酸、苦,性微寒,归肝脾二经,具有养血敛阴的作用;醋鳖甲味咸,性微寒,入肝脾肾经,可滋阴潜阳、软坚散结。三味合用助君药活血化瘀,同时以白芍养肝血、鳖甲滋肝阴。茯苓健脾益气可防莪术、桃仁活血破血过甚而伤正。攻补兼施,可见组方之精妙。在使用鳖龙软肝片的所有患者中,未见明显不良反应,其临床使用安全性高。

本研究为回顾性研究,由于时间跨度较长,资料的收集、整理等方面受到一定的客观因素影响,结果虽然可能存在一定偏倚,但仍显示出较好的临床疗效和安全性,值得进一步开展多中心、随机双盲的前瞻性临床研究。

参考文献

- [1] 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(2022年版)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28.
- [2] RAZAVI-SHEARER D, GAMKRELIDZE I, NGUYEN M H, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 3(6): 383-403.
- [3] 王富珍, 郑 徽, 孙校金, 等. 中国控制乙型病毒性肝炎的成就与展望[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(5): 487-492.
- [4] 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.
- [5] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [6] 何志颖, 王冰琼, 尤 红. 肝硬化失代偿的逆转: 再代偿[J]. 中

- 华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 915-918.
- [7] 周家玲, 尤 红. 肝硬化临床终点事件的精准预测[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 1921-1922.
- [8] 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]. *The Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475.
- [9] XU Y, ZHANG Y G, WANG X, et al. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(25): 7869-7876.
- [10] JANG J W, CHOI J Y, KIM Y S, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1809-1820.
- [11] SUN Y M, WU X N, ZHOU J L, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 18(11): 2582-2591.
- [12] TERRAULT N A, LOK A S F, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [13] 鲁凤民, 封 波, 郑素军, 等. 核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6): 1268-1274.
- [14] 孙亚朦, 贾继东. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗后肝纤维化逆转的病理定性评估[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1217.
- [15] 陈 晗, 杨碧伟, 袁 满, 等. 扶正化瘀胶囊对肝纤维化大鼠的防治作用及对结缔组织生长因子表达的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(2): 197-202.
- [16] 王清兰, 陶艳艳, 沈 丽, 等. 扶正化瘀方影响转化生长因子β1/Smad信号通路的抗肝纤维化作用机制[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(5): 561-568.
- [17] 吴 硕. 扶正化瘀方对肝纤维化小鼠肝细胞中Nrf2表达的影响[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [18] 刘俞彤. 鳖龙软肝片通过钠离子-牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)抑制HSC细胞活化的机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [19] 刘 坤, 赵培利, 李艳静, 等. 长期抗病毒治疗对Child-Pugh B级和C级乙型肝炎肝硬化失代偿期患者生存率的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(4): 311-314.
- [20] 戈雪婧, 赵长青, 徐列明. 扶正化瘀胶囊对肝硬化患者生存率的影响[C]//中国中西医结合学会肝病专业委员会. 第二十三次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编. [出版地不详], [出版者不详], 2014: 10.
- [21] 孙克伟, 刘伟士, 谌宁生, 等. 疏肝理脾片抗大鼠免疫性肝纤维化研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(3): 28-30.
- [22] 陈虹燕. 活血化瘀类中成药的使用与上消化道出血危险关系的病例对照研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.