

- [12] 朱家明, 韩永升. 颈部肌张力障碍肌肉疼痛的研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(1): 103-109.
- [13] JINNAH HA. Medical and surgical treatments for dystonia [J]. Neurol Clin, 2020, 38(2): 325-348.
- [14] 唐春花, 高长越. A型肉毒毒素在神经科疾病中的应用进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(3): 236-238.
- [15] 万茜茜, 刘贺婷, 王家凤, 等. A型肉毒毒素注射治疗急性共同性内斜视20例的早期疗效观察 [J]. 安徽医药, 2022, 26(9): 1884-1887.
- [16] HEFTER H, SCHOMAECKER I, SCHOMAECKER M, et al. Disease progression of idiopathic cervical dystonia in spite of improvement after botulinum toxin therapy [J]. Front Neurol, 2020, 11: 588395. DOI: 10.3389/fneur.2020.588395.
- [17] VAN ZANDIJCKE M. Cervical dystonia (spasmodic torticollis). Some aspects of the natural history [J]. Acta Neurol Belg, 1995, 95(4): 210-215.
- [18] HEFTER H, ROSENTHAL D, MOLL M. High botulinum toxin-neutralizing antibody prevalence under long-term cervical dystonia treatment [J]. Mov Disord Clin Pract, 2016, 3(5): 500-506.
- [19] LUI J, SARAI M, MILLS PB. Chemodenervation for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review [J]. Spinal Cord, 2015, 53(4): 252-264.
- [20] 李亚斌, 冯海霞, 白佳佳, 等. 颅脑损伤后抗痉挛治疗新进展 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5716-5720.
- [21] TILTON AH. Injectable neuromuscular blockade in the treatment of spasticity and movement disorders [J]. J Child Neurol, 2003, 18(Suppl 1): S50-66.
- [22] COCKIN J, HAMILTON EA, NICHOLS PJ, et al. Preliminary report on the treatment of spasticity with 45 per cent ethyl alcohol injections into the muscles [J]. Br J Clin Pract, 1971, 25(2): 73-75.
- [23] JANG SH, AHN SH, PARK SM, et al. Alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle to treat ankle spasticity in patients with hemiplegic stroke [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(3): 506-508.
- [24] CHUA KS, KONG KH. Alcohol neurolysis of the sciatic nerve in the treatment of hemiplegic knee flexor spasticity: clinical outcomes [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2000, 81(10): 1432-1435.
- [25] 单军标, 徐华梓. 2%利多卡因联合确炎舒松A封闭治疗枕大神经痛(附12例报告) [J]. 实用临床医学, 2006, 7(2): 57-58, 60.
- [26] 李季, 张立, 关莹, 等. 利多卡因局部阻滞结合针康法治疗脑卒中后上肢痉挛状态临床研究 [J]. 康复学报, 2021, 31(3): 215-221.
- [27] 陈伟昌. 醋酸确炎舒松-A局部注射治疗 [J]. 上海预防医学杂志, 1992, 4(3): 27-30.
- [28] 程荣, 韩永升, 韩咏竹, 等. 104例痉挛性斜颈临床特点及A型肉毒毒素疗效分析 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(2): 304-309.

(收稿日期: 2023-03-11, 修回日期: 2023-04-26)

引用本文: 虞嘉康, 周蕾, 倪纯明. 大黄廬虫丸联合抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化对凝血功能紊乱、肝硬化程度及门静脉系统相关参数的影响 [J]. 安徽医药, 2024, 28(5): 998-1001. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.05.032.

◇ 药物与临床 ◇



大黄廬虫丸联合抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化对凝血功能紊乱、肝硬化程度及门静脉系统相关参数的影响

虞嘉康, 周蕾, 倪纯明

作者单位: 无锡市中医医院感染性疾病科, 江苏 无锡 214071

通信作者: 周蕾, 女, 副主任医师, 研究方向为病毒性肝炎、脂肪肝、流感等中西医结合治疗, Email: yujiakang86@163.com

摘要 **目的** 探讨大黄廬虫丸联合抗病毒治疗乙型肝炎(HBV)肝硬化对病人凝血功能紊乱、肝硬化程度及门静脉系统相关参数的影响。**方法** 选择2020年6月至2022年6月于无锡市中医医院接受治疗的100例HBV肝硬化病人, 运用随机数字表法将其分为观察组与对照组, 各50例。对照组采用常规抗病毒疗法, 观察组基于对照组联合大黄廬虫丸, 评估两组疗效并进行比较, 对比两组凝血功能、HBV-DNA值、肝硬化程度、门静脉系统相关参数变化。**结果** 观察组治疗显效病人占50.00%高于对照组26.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前两组病人的血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、HBV-DNA水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后PLT[(125.42±24.57)×10⁹/L比(116.12±21.38)×10⁹/L]、FIB水平[(2.76±0.56)g/L比(1.80±0.63)g/L]高于对照组, TT[(14.18±4.28)s比(16.61±5.34)s]、HBV-DNA[(2.72±0.43)×10⁵ IU/L比(3.38±0.68)×10⁵ IU/L]小于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗前后的肝硬化程度和门静脉内径比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后观察组肝脏硬度数值(LSM)(15.32±2.27)kPa比(17.94±2.34)kPa、肝门静脉内径[(12.29±1.98)mm比(13.80±2.15)mm]低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗前天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后ALT、AST水平均下降, 观察组下降幅度高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 相较于单独抗病毒治疗, 联合大黄廬虫丸治疗, 疗效较好, 改善肝功能, 有助于凝血功能的恢复, 缩小肝门静脉内径。

关键词 乙型肝炎, 慢性; 肝硬化; 大黄廬虫丸; 抗病毒治疗; 凝血功能紊乱; 门静脉系统

Effects of *Dahuang Zhechong* pill combined with antiviral treatment on coagulation disorders, severity of cirrhosis and portal system related parameters in patients with hepatitis B cirrhosis

YU Jiakang, ZHOU Lei, NI Chunming

Author Affiliation: Department of Infectious Diseases, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214071, China

Abstract Objective To investigate the effect of *Dahuang Jinchong* pill combined with antiviral therapy on blood coagulation disorder, degree of liver cirrhosis and related parameters of portal vein system in patients with hepatitis B (HBV) cirrhosis. **Methods** One hundred patients with HBV liver cirrhosis who were treated in Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2020 to June 2022 were selected and randomly assigned into the observation group ($n=50$) and the control group ($n=50$). The control group was treated with conventional antiviral therapy, while the observation group was treated with *Dahuang Jinchong* pill based on the control group. The efficacy of the two groups was evaluated and compared, and the changes of coagulation function, HBV-DNA, degree of cirrhosis, and related parameters of portal vein system between the two groups were compared. **Results** The effective rate of the observation group (50.00%) was significantly higher than 26.00% of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in platelet count (PLT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB) and HBV-DNA levels between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of PLT [$(125.42\pm 24.57)\times 10^9/L$ vs. $(116.12\pm 21.38)\times 10^9/L$] and FIB [(2.76 ± 0.56) g/L vs. (1.80 ± 0.63) g/L] were significantly higher than those in the control group, while TT [(14.18 ± 4.28) s vs. (16.61 ± 5.34) s], HBV-DNA [$(2.72\pm 0.43)\times 10^5$ IU/L vs. $(3.38\pm 0.68)\times 10^5$ IU/L] were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the degree of liver cirrhosis and portal vein diameter between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the liver stiffness (LSM) [(15.32 ± 2.27) kPa vs. (17.94 ± 2.34) kPa] and portal vein diameter [(12.29 ± 1.98) mm vs. (13.80 ± 2.15) mm] in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of ALT and AST decreased, and the decrease range in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the antiviral therapy alone, the combination of *Dahuang Jinchong* pill has a better therapeutic effect, improving the liver function, helping to restore the blood coagulation function, and reducing the diameter of the hepatic portal vein.

Keywords Hepatitis B, chronic; Liver cirrhosis; *Dahuang Zhechong* pill; Antiviral treatment; Coagulation disorders; Portal system

乙型肝炎(viral hepatitis type B, HBV)肝硬化是一种慢性进行性疾病,主要是由慢性乙型肝炎病毒感染所致^[1]。以肝组织弥漫纤维化,假小叶与结节形成为主要表现^[2]。临床西医治疗主要以抗病毒药物治疗为主^[3]。恩替卡韦具有抑制HBV病毒复制的作用,是临床常用抗病毒药物,然而长期服用会产生各种不良反应^[4]。在祖国医学中,尚无肝硬化的描述,但依据疾病特点与病理特征,属于“癥瘕”“胁痛”等范畴^[5]。中医认为肝硬化的发生是由于“瘀血阻络,经脉闭阻”导致。大黄廬虫丸是由多种中草药组成,具有活血破淤,通经消症的作用,在治疗肝硬化具有独特优势^[6]。本研究采用大黄廬虫丸联合抗病毒治疗HBV肝硬化病人,探讨对其凝血功能紊乱、肝硬化程度及门静脉系统相关参数的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从2020年6月至2022年6月在无

锡市中医医院进行治疗的HBV肝硬化病人中选取100例,按照随机数字表法设为对照组和观察组两组,各50例,操作步骤为首先将100例HBV肝硬化病人进行统一编号并充分混合,随机抽取样本单位号码进行录取,直至录取所需样本量满为止。对照组男性31例,女性19例;年龄 (56.29 ± 4.22) 岁,年龄范围为40~68岁;病程 (4.58 ± 1.67) 年,病程范围为2~11年;Child-Pugh分级A级30例,B级20例。观察组男性30例,女性20例;年龄 (54.65 ± 4.71) 岁,年龄范围为41~70岁;病程 (4.25 ± 1.61) 年,病程范围为2~10年;Child-Pugh分级A级32例,B级18例。纳入标准:(1)HBeAg阳性,且HBV DNA $\geq 2.00\times 10^5$ IU/L;(2)超声或CT诊断为肝硬化;(3)辨证分型为瘀血阻络证型^[7];(4)既往有抗病毒药物治疗史;(5)病人依从性良好;(6)充分告知病人两种治疗方式可能带来的获益与风险后,病人自愿参与,且签署知情同意书。排除标准:(1)其他原因导致的肝硬化,

如酒精、自身免疫疾病、药物等；(2)其他类型的肝炎病毒感染；(3)对研究中所使用的大黄廬虫丸和抗病毒治疗药物过敏者；(4)合并精神系统疾病、恶性肿瘤者；(5)合并其他慢性疾病。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 对照组:使用恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,批号H20052237)抗病毒治疗,每天1次,每次0.5 mg,2周一个疗程,连续治疗2个疗程。

观察组:联合大黄廬虫丸(吉林紫鑫般若药业有限公司,批号Z22022788),12 g/d,早晚2次,2周一个疗程,连续治疗2个疗程。

1.3 观察指标 (1)疗效评估^[8]:显效为临床症状和体征明显改善,肝功能指标基本恢复正常,肝门静脉内径较前下降30%;有效为临床症状和体征有所改善,肝功能指标有所改善,肝门静脉内径较前下降10%;无效为没有达到有效标准。(2)HBV-DNA载量:检测病人治疗前、治疗4周后外周静脉血3.0 mL,使用多聚合酶链式反应检测HBV-DNA。(3)凝血功能紊乱:检测病人治疗前、治疗后4周后纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、血小板计数(platelet, PLT)水平。(4)肝硬化程度和门静脉系统相关参数:采用瞬间弹性波扫描检测病人的肝硬化程度,肝硬度测定值(liver stiffness measurement, LSM)≥17.5 kPa, LSM<10.6 kPa排除肝硬化。采用彩色多普勒超声检查肝门静脉内径的宽度。(5)肝功能变化:病人治疗前、治疗后4周检测丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,组内治疗前后比较使用配对 t 检验;计数资料用例(%)表示,行 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评估 观察组治疗的显效率50.00%

高于对照组的26.00%,差异有统计学意义($Z=2.78$, $P=0.005$)。见表1。

表1 乙型肝炎肝硬化100例临床疗效评估/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	50	13(26.00)	22(44.00)	15(30.00)
观察组	50	25(50.00)	19(38.00)	6(12.00)

2.2 HBV-DNA载量及凝血功能比较 治疗前两组病人的PLT、TT、FIB、HBV-DNA水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后PLT、FIB水平显高于对照组,TT、HBV-DNA小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 肝硬化程度和门静脉内径 两组治疗前后的肝硬化程度和门静脉内径比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组肝脏硬度、肝门静脉内径低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 乙型肝炎肝硬化100例治疗前后肝硬化程度和门静脉内径比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	肝脏硬度/kPa		肝门静脉内径/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	20.70±3.48	17.94±2.34	15.82±2.41	13.80±2.15
观察组	50	21.95±3.45	15.32±2.27	15.63±2.38	12.29±1.98
t 值		1.80	5.68	0.40	3.65
P 值		0.074	<0.001	0.693	<0.001

2.4 比较两组治疗前后肝功能变化 两组治疗前ALT、AST水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后ALT、AST水平均下降,观察组下降幅度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 乙型肝炎肝硬化100例治疗前后肝功能变化比较/(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	90.82±31.27	54.95±4.19	76.57±24.39	50.07±8.24
观察组	50	91.65±30.16	41.96±4.52	76.90±23.54	41.37±7.12
t 值		0.62	14.90	0.07	5.65
P 值		0.545	<0.001	0.945	<0.001

注:ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天冬氨酸氨基转移酶。

表2 乙型肝炎肝硬化100例治疗前后的凝血功能比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PLT/($\times 10^9/L$)		TT/s		FIB/(g/L)		HBV-DNA/($\times 10^5$ IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	105.51±28.13	116.12±21.38	18.96±4.34	16.61±5.34	1.17±0.81	1.80±0.63	5.76±1.10	3.38±0.68
观察组	50	106.53±27.46	125.42±24.57	18.12±4.12	14.18±4.28	1.44±0.84	2.76±0.56	5.86±1.15	2.72±0.43
t 值		0.17	2.02	0.99	2.38	1.64	8.05	0.44	5.80
P 值		0.862	0.046	0.323	0.019	0.105	<0.001	0.658	<0.001

注:PLT为血小板计数,TT为凝血酶时间,FIB为纤维蛋白原,HBV为乙型肝炎。

3 讨论

HBV肝硬化是由慢性HBV疾病发展而来,可通过病理、CT、血清酶等进行检查^[9]。HBV肝硬化的发生多数不是在短期内形成的,一般要经过十多年甚至是几十年的病情发展。临床上就HBV肝硬化的逆转治疗,主要是阻止肝硬化的进一步发展,尽可能保证肝脏不再持续损伤,病毒和肝脏炎症得到控制。临床主要采用抗病毒治疗,近年来研究发现中药在治疗乙型肝炎肝硬化具有较好的效果^[10]。

本研究发现两组治疗显效病人例数比较差异有统计学意义,且治疗后对照组HBV-DNA值高于观察组。分析可能的原因是恩替卡韦是指南推荐治疗HBV的一线药物,为鸟嘌呤核苷类似物,可借助磷酸化发展为活性较高的三磷酸盐,对HBV多聚酶中三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷具有天然的竞争作用,有效抑制HBV复制,降低病毒载量,从而发挥抗HBV病毒的作用,对HBV肝硬化代偿期病人疗效较好^[11]。大黄廕虫丸出自《金匱要略》,主要成分为熟大黄、地黄、土鳖虫、水蛭、黄芩、蛭螭、虻虫、干漆、炒苦杏仁、白芍、桃仁、甘草^[12]。该方可活血破瘀,通经消症,能够有效改善瘀血阻络证型肝硬化病人的临床症状与体征。两种药物联合使用,共同发挥作用,起到相辅相成的效果,能够更好改善病人的病情。研究发现治疗前两组病人的PLT、TT、FIB水平比较差异无统计学意义,治疗后PLT、FIB水平高于对照组,TT小于对照组。分析可能的原因是大黄廕虫丸组方中的草木药:熟大黄、干漆、桃仁等具有攻热下血、活血化瘀、通血闭作用,地黄、白芍、甘草等可滋养血脉、缓急止痛;水蛭、蛭螭、虻虫等虫类药可散症通经、化瘀去积。在草本与虫类两类药物的双重作用下,共奏通络营卫、祛瘀活血之功效,有效改善肝硬化病人凝血功能紊乱情况^[13]。研究发现两组治疗前后的肝硬化程度和门静脉内径比较差异无统计学意义,治疗后观察组肝脏硬度数值LSM、肝门静脉内径低于对照组。肝硬化的发病机制复杂,临床主要是通过降低炎症反应、调节纤维溶解酶系统活性、提高细胞外基质、抑制细胞因子活性来治疗肝硬化。恩替卡韦可抑制病毒复制,并在一定程度延缓肝纤维化的病理进程,但无法逆转肝硬化进程^[14]。大黄廕虫丸含有多种中草药,可镇痛、消炎,改善机体免疫功能,进而调节肝硬化的进程。本研究发现两组治疗前ALT、AST水平比较差异无统计学意义,治疗后ALT、AST水平均下降,观察组下降幅度高于对照组。转氨酶是促使肝脏正常运转的催化剂,它可以直接反映出肝脏的健康。在肝细胞异常坏死凋亡的时候,会损伤肝细胞,转

氨酶释放入血,就会造成血清中转氨酶偏高^[15-16]。ALT增高反映肝病的活动程度,AST增高反映了肝细胞损害的严重程度。提示两种药物联合使用较单一的抗病毒药物治疗,能更好改善肝功能。

综上所述,与单独的抗病药物恩替卡韦治疗相比,大黄廕虫丸联合抗病毒治疗HBV肝硬化病人,可有效改善病人凝血功能紊乱情况,降低肝硬化程度,缩小肝门静脉内径,改善肝功能,治疗效果较好。

参考文献

- [1] 盛秋菊, 韩超, 丁洋, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗与疾病长期预后——慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)更新要点解读[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(6): 441-445.
- [2] 沈伟, 任浩堂, 阮冰. 浅论乙型病毒性肝炎肝硬化与肠道菌群的关系[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(8): 557-560.
- [3] 孔媛媛, 魏巍, 单姗, 等. 乙型肝炎肝硬化患者的临床特征与抗病毒治疗模式变化[J]. 肝脏, 2020, 25(2): 123-127.
- [4] 尹雪如, 樊蓉, 侯金林. 一项为期10年、涉及全球24国的恩替卡韦或其他口服抗病毒药物长期治疗慢性乙型肝炎的前瞻性、随机、观察性研究结果[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2005.
- [5] 陈阳, 李莹, 张玮, 等. 中医药抗肝硬化作用机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1593-1597.
- [6] 张金付. 疏肝健脾解毒化湿方合大黄廕虫丸治疗HBV代偿期肝硬化临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(2): 129-131.
- [7] 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.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-150.
- [9] 杨美荣, 孟冬梅, 方正亚. 乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者乙型肝炎病毒定量检测的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(1): 76-79.
- [10] 谢爱泽, 毛德文, 石清兰, 等. 黄连温胆汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝胆湿热证的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1502-1507.
- [11] 狄书杰, 夏茜. 和络舒肝片联合恩替卡韦对活动性代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1486-1489.
- [12] 黄红刚. 大黄廕虫丸联合抗病毒治疗对慢性HBV肝硬化患者血清病毒复制指标及免疫、炎症指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1048-1051.
- [13] 徐爽, 李志鸣, 钟相根. 《金匱要略》大黄(廕)虫丸“缓中补虚”探析[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 23-26.
- [14] 张丽翠, 钟晨, 张砚, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2539-2542.
- [15] 李琰, 李广明, 高鹏. 健脾化湿汤联合大黄廕虫丸对乙型肝炎后肝硬化腹水患者T细胞亚群及血清HA、Alb水平变化的影响[J]. 河南中医, 2020, 40(2): 262-266.
- [16] 张莉, 胡鹏. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗中丙氨酸转氨酶水平与肝细胞癌的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 838-841.

(收稿日期: 2022-08-26, 修回日期: 2022-10-15)