中图分类号：R969.4；R575.2　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)10－0109－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.10.023

滋肾柔肝汤佐治乙型肝炎肝硬化伴高甲胎蛋白血症临床评价*

俞加勇，梁邦杰△

（江苏省太仓市中医医院，江苏 太仓 215400）

摘要：目的 探讨滋肾柔肝汤佐治乙型肝炎肝硬化伴高甲胎蛋白(AFP)血症的临床疗效。**方法** 选取医院2019年7月至2023年2月收治的乙型肝炎肝硬化伴高AFP血症患者98例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各49例。两组患者均予常规西药治疗，观察组患者加予滋肾柔肝汤。两组均持续治疗3个月。**结果** 观察组总有效率为83.67%，显著高于对照组的63.27%($P<0.05$)。观察组患者治疗后的神疲肢倦、腹部胀满、胸闷气短评分均显著低于对照组($P<0.05$)，乙肝病毒脱氧核糖核酸、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平均显著低于对照组($P<0.05$)，层黏连蛋白、血清透明质酸、AFP水平均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(8.16%比14.29%，$P>0.05$)。**结论** 滋肾柔肝汤佐治乙型肝炎肝硬化伴高AFP血症，能降低患者中医证候评分，有效改善肝功能指标，减轻肝纤维化，降低AFP水平。

关键词：滋肾柔肝汤；乙型肝炎；肝硬化；高甲胎蛋白血症；临床疗效

Clinical Evaluation of Zishen Rougan Decoction in the Adjuvant Treatment of Hepatitis B Virus Cirrhosis with Hyperalpha Fetoproteinemia

YU Jiayong, LIANG Bangjie

(Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taicang, Jiangsu, China 215400)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Zishen Rougan Decoction in the adjuvant treatment of hepatitis B virus cirrhosis with hyperalpha fetoproteinemia. **Methods** A total of 98 patients with hepatitis B virus cirrhosis with hyperalpha fetoproteinemia admitted to the hospital from July 2019 to February 2023 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 49 cases in each group. Both groups were applied with conventional western medicine therapy, and the observation group was additionally given Zishen Rougan Decoction. Both groups were treated continuously for 3 months. **Results** The total effective rate in the observation group was 83.67%, which was significantly higher than 63.27% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of fatigue, lassitude, abdominal distension, chest tightness and shortness of breath, and the levels of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), laminin (LN), hyaluronic acid (HA), and alpha-fetoprotein (AFP) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable between the observation group and the control group (8.16% *vs.* 14.29%, $P>0.05$). **Conclusion** The adjuvant treatment of Zishen Rougan Decoction can alleviate the traditional Chinese medicines (TCM) syndromes of patients with hepatitis B virus cirrhosis with hyperalpha fetoproteinemia, significantly improve liver function indexes, mitigates liver fibrosis, and decreases AFP level.

Key words: Zishen Rougan Decoction; hepatitis B virus; cirrhosis; hyperalpha fetoproteinemia; clinical efficacy

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的传染性疾病，患者大多病程较长且病情易反复，患者常伴有肝区疼痛不适、食欲减退、巩膜黄染等症状，随着病情的逐渐发展，可因肝脏纤维化导致形态和质地改变，最终发展为肝硬化[1]。肝硬化阶段因纤维化、肝小叶结构被破坏，肝细胞营养供应障碍，进而诱发成熟肝细胞去分化为不典型增生细胞[2]。该类异常细胞可分泌甲胎蛋白(AFP)，引发乙型肝炎肝硬化并高AFP血症。研究显示，肝硬化并高AFP血症是肝硬化进展为肝癌的中间状态，故属于肝癌前病变阶段。根据临床表现及相应体征，乙型肝炎肝硬化伴高AFP血症属中医“积聚、肝著”等证范畴，病位在肝，病机主要为肝失疏泄、肾亏血瘀，以益肝补肾、解毒为主要治疗原则[3]。滋肾柔肝汤以生地黄、枸杞子为君药，制鳖甲、党参为臣药，有生津养血、滋阴清热、疏通肝气功效，是临床治疗乙型肝炎肝硬化常用方剂[4]。基于此，本研究中拟探讨滋肾柔肝汤佐治乙型肝炎肝硬化并高AFP血症的临床疗效。现报道如下。

*基金项目：江苏省优势学科建设工程项目[YSHL0814－707]。

第一作者：俞加勇，男，硕士研究生，主治中医师，研究方向为中西医结合治脾胃病，(电子信箱)420564899@qq.com。

△通信作者：梁邦杰，男，硕士研究生，主治中医师，研究方向为中西医结合治脾胃病，(电子信箱)1060502343@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准：西医符合《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》[5]乙型肝炎诊断标准，乙型肝炎e抗原（HBeAg）均呈阳性，有明确的HBV感染史，超声检查提示肝硬化，AFP≥40 μg/L。中医辨证符合《中医病证诊断疗效标准》[6]中肝肾阴虚证型；主证有神疲肢倦、腹部胀满、胸闷气短；次证有畏寒、面色晦暗、食少纳呆、蜘蛛痣，舌质白或淡红，脉细沉。

纳入标准：符合上述诊断标准；处于肝硬化代偿期。本研究经医院医学伦理委员会批准[审批件编号：（2019）伦审第（000017）号]，患者及家属均签署知情同意书。

排除标准：合并肝部肿瘤或其他类型肝炎；合并肝性脑病；治疗过程中服药依从性较差；妊娠期或哺乳期；精神类疾病。

病例选择与分组：选取医院2019年7月至2023年2月收治的乙型肝炎肝硬化伴高AFP血症患者98例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各49例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n=49$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=49$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	病程（$\bar{X}\pm s$，年）	Child-Pugh分级（例）		
				A级	B级	C级
观察组	25/24	51.36±8.69	4.22±1.76	16	23	10
对照组	27/22）	50.64±8.13	4.35±2.01	17	20	12
χ^2/t值	0.164	0.423	0.341	0.421		
P值	0.685	0.673	0.734	0.810		

1.2 方法

两组患者均予补充维生素、维持电解质等常规治疗，并予恩替卡韦片（重庆药友制药有限责任公司，国药准字H20193104，规格为每片0.5 mg）0.5 mg，阿德福韦酯片（辰欣药业股份有限公司，国药准字H20080034，规格为每片10 mg）10 mg，均口服，每日1次；注射用谷胱甘肽（上海复旦复华药业有限公司，国药准字H20031265，规格为每支0.6 g）0.6 g溶入5%葡萄糖注射液250 mL，静脉滴注，每日1次。观察组患者加予滋肾柔肝汤，组方为制鳖甲、地黄、丹皮、淫羊藿、山药、赤芍、党参、当归各15 g，麦冬12 g，广郁金、枸杞子各10 g，炙甘草3 g，水煎，每日1剂，分早晚服用。两组患者均持续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

中医证候评分：根据《中药新药临床研究指导原则（试行）》[7]进行中医证候评估，主要考察神疲肢倦、腹部胀满、胸闷气短等主证，评分范围0～3分，评分越高表明症状越重。

肝功能及HBV-DNA：抽取患者治疗前后空腹静脉血各5 mL，离心、分离，得血清，采用实时荧光定量聚合酶链反应（PCR）法检测HBV-DNA，采用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）。

肝纤维指标及AFP水平：采用放射免疫法检测血清层黏连蛋白（LN）、血清透明质酸（HA），以全自动时间分辨荧光免疫分析法检测AFP水平。试剂购自北京福瑞生物技术有限公司。

疗效判定[8]：显效，临床症状改善明显，AFP降至正常，肝功能稳定；有效，临床症状好转明显，AFP降至正常值上限2倍以内，肝功能稳定；无效，临床症状及上述指标无任何改变，甚至加重。总有效=显效+有效。

安全性：观察并比较治疗期间两组患者恶心、呕吐、肾功能损伤及血常规异常等不良事件发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X}\pm s$表示，两组间行独立样本t检验，同组内行配对样本t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验；等级资料比较采用秩和检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

肝癌的主要病因为HBV感染，乙型肝炎肝硬化患

表2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n=49$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case（%），$n=49$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	15（30.61）	26（53.06）	8（16.33）	41（83.67）
对照组	10（20.41）	21（42.86）	18（36.73）	31（63.27）
χ^2值				5.235
P值				0.022

表3 两组患者中医证候评分比较（$\bar{X}\pm s$，分，$n=49$）

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups（$\bar{X}\pm s$，point，$n=49$）

组别	神疲肢倦		腹部胀满		胸闷气短	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.21±0.43	0.86±0.25*	2.14±0.36	0.89±0.18*	2.24±0.43	0.81±0.18*
对照组	2.18±0.39	1.42±0.27*	2.11±0.33	1.26±0.21*	2.21±0.46	1.24±0.29*
t值	0.362	10.653	0.430	9.364	0.334	8.819
P值	0.718	<0.001	0.668	<0.001	0.739	<0.001

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, *$P<0.05$ (for Tab. 3-5).

表 4 两组患者肝功能指标及 HBV－DNA 水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 49$）

Tab. 4 Comparison of liver function indexes and HBV－DNA levels between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 49$）

组别	HBV－DNA（×10²，IU/L）		ALT（IU/L）		AST（IU/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	5.52±1.11	3.25±1.02*	89.37±5.74	42.87±4.14*	96.56±6.32	48.35±5.21*
对照组	5.76±1.13	4.18±1.27*	88.29±5.21	58.57±4.10*	95.49±6.31	52.52±5.67*
t 值	1.061	3.996	0.975	18.861	0.838	3.791
P 值	0.291	<0.001	0.332	<0.001	0.404	<0.001

表 5 两组患者肝纤维指标及 AFP 水平（$\overline{X} \pm s$）

Tab. 5 Comparison of liver fibre indexes and AFP levels between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 49$）

组别	LN（μg/L）		HA（ng/L）		AFP（μg/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	182.46±20.56	118.36±21.75*	392.21±40.31	178.65±46.58*	106.59±35.67	65.38±9.59*
对照组	179.43±22.43	142.21±23.19*	382.54±39.56	228.43±21.19*	110.46±38.42	78.46±8.07*
t 值	0.697	5.251	1.198	6.809	0.516	7.305
P 值	0.487	<0.001	0.234	<0.001	0.607	<0.001

表 6 两组患者不良反应发生情况比较［例（%），$n = 49$］

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups［case（%），$n = 49$］

组别	恶心	呕吐	肾功能损伤	血常规	合计
观察组	1（2.04）	2（4.08）	0（0）	1（2.04）	4（8.16）
对照组	2（4.08）	3（6.12）	1（2.04）	1（2.04）	7（14.29）
χ^2 值					0.921
P 值					0.337

者的肝癌发病率显著升高[9]。研究显示，我国超 2/3 的肝癌继发于肝硬化[10]。AFP 是诊断肝癌的主要标志物，血清正常水平 < 25 μg/L，> 400 μg/L 则提示有癌性发展可能[11－12]。乙型肝炎肝硬化伴高 AFP 血症与肝癌病理基础相似，因此二者病机可能相同[13]。中医认为，该病为本虚标实、虚实夹杂证，正气亏虚为本，气滞、痰浊、热毒为标。初起症状隐藏，起病较缓，久而聚热，致使气机不畅、血瘀、痰浊互结，导致脾肾阳虚、气虚血瘀，因此治疗应以健脾温肾、益气活血为本，遵循攻补兼施、扶正祛邪的治疗原则[14]。滋肾柔肝汤是补肝益肾的名方，与化学药品相比，在治疗过程中很少对肝脏代谢造成负担，治疗安全性较高。

本研究结果显示，观察组总有效率显著高于对照组，治疗后的中医证候评分显著低于对照组。表明加用滋肾柔肝汤，能进一步提高治疗效果，改善中医症状。分析原因，“积聚”的中医治疗以补肝益肾为本，滋肾柔肝汤由制鳖甲、地黄、丹皮、淫羊藿、山药、赤芍、广郁金、麦冬、党参、枸杞子、炙甘草、当归等组方，其中制鳖甲滋阴潜阳、退热除蒸、软坚散结；地黄消风散疏风除湿、清热养血；丹皮、淫羊藿补肾强筋、活血化瘀；山药益气养阴、补脾肺肾；赤芍清热凉血，活血祛瘀；广郁金行气解郁、开窍、利湿退黄；麦冬养阴润肺、益胃生津、清心除烦；党参补气、养血；枸杞子补气强精、滋补肝肾；炙甘草补脾和胃、益气复脉，当归补血养血。诸药合用，共奏补肝益肾功效，进而调节机体脏腑功效、缓解患者的临床症状[15]。

HBV－DNA 载量能反映病毒复制活跃程度，ALT 及 AST 能反映肝脏组织损伤程度[16]，LN 和 HA 可直接反映身体肝脏中胶原蛋白的合成水平[17]。现代药理学研究提示，制鳖甲含有动物角蛋白和维生素 D，可改善肝功能，保护肾上腺皮质，抑制肝纤维化；地黄能抑制纤维蛋白沉积，具有较强的抗炎作用；广郁金具有较强的消炎杀菌作用，还能起到保肝利胆的作用[18]。本研究中，观察组患者治疗后的 HBV－DNA、ALT、AST、LN、HA、AFP 水平均显著低于对照组，提示加用滋肾柔肝汤能改善患者的肝功能，减轻肝纤维化程度，降低 AFP 水平。两组患者用药后不良反应发生率无明显差异，表明加用滋肾柔肝汤不会明显增加不良反应。

综上所述，滋肾柔肝汤佐治乙型肝炎肝硬化伴高 AFP 血症，能降低患者的中医证候评分，有效改善肝功能指标，减轻肝纤维化程度，降低 AFP 水平。

参考文献

[1] CHAN A, ZHANG WY, CHOK K, et al. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis－related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy[J]. Ann Surg, 2021, 273(5): 957－965.

[2] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1358.

[3] WANG Q, ZHAO H, DENG Y, et al. Validation of Baveno Ⅶ criteria for recompensation in entecavir－treated patients with hepatitis B－related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1564－1572.

[4] 陈 儒，王彦芝，郭淑苗. 滋肾柔肝汤联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对肝纤维化指标的影响[J]. 中药材，2021，44(4)：994－997.

[5] 中华医学会感染病学分会，中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）[J]. 临床肝胆病杂志，2019，35(12)：2648－2669.

[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京：南京大学出版社，1994：61－62.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则（试行）[M]. 北京：中国中医药出版社，2002：253－258，383－390.

[8] 陈天阳，奚 骏，何胜利，等. 二术解毒汤治疗乙型肝炎肝