

## · 论 坛 ·

## 肝纤维化肝硬化的中西医结合诊疗发展问题

刘 平

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经病理过程,其准确的诊断与有效治疗是改善慢性肝病预后、降低慢性肝病病死率的重要途径之一。近十多年来,随着慢性乙肝(CHB)/丙肝(CHC)抗病毒治疗的研究的发展,对肝纤维化(包括早期肝硬化)病理组织的可逆性及失代偿期肝硬化的肝功能改善翻开了新篇章;复方中药治疗难治性CHC肝纤维化美国Ⅱ期临床试验的成功实施为发挥中医药在治疗难治性病变中的优势打开了一扇门。今年6月21—23日美国肝脏病研究会以“Emerging Trends Conference Targets Antifibrotic Drug Trials: Strategies and End-points”为题的研讨会在芝加哥召开,显示肝纤维化研究到了重要的转变期。因而,目前临床上如何准确地评价肝纤维化程度(包括早期肝硬化的诊断)仍是学界关注的焦点问题,也是影响肝纤维化临床转化医学发展的关键问题(新药研发与临床疗效评价)。本文简要介绍肝纤维化肝硬化中西医结合诊疗发展并就存在的问题作些思考。

1 疗效是医学发展的硬道理——临床实践突破传统理论的范例 根据病因治疗的长期随访研究结果,目前肝纤维化治疗的有效性得到了充分肯定。抗乙肝病毒的核苷(酸)类(NAs)药物的快速发展,使得患者周围血中HBV-DNA阴转率显著提高,替诺福韦酯(TDF)、恩替卡韦(ETV)长期治疗可使90%以上的慢乙肝患者实现HBV-DNA低载量,且耐药的发生率大幅度降低,并可改善肝组织炎症、坏死及纤维化,减少肝衰竭和肝癌的发生,降低病死率,也改变了“纤维化、肝硬化不可逆转”的传统概念。但目前应用的抗病毒药不能清除肝细胞内的cccDNA,要达到血中HBs抗原阴转(HBs抗原阴转是目前终止给药的替代指标)这一目标仍是要坚持长期用药,目前相关资料表明,即便长期用药,可获得HBsAg清除的比例还是相当低的<sup>[1]</sup>;最近发表的TDF双盲——开放Ⅲ期临

床试验报告:641例慢乙肝[HBeAg(+ )266例, HBeAg(-)375例],先分别用TDF与阿德福韦酯(ADV)治疗48周,此后开放试验用TDF4年,有348例治疗前及治疗5年后作了肝组织活检,其中87%患者获得组织学改善,51%肝纤维化程度改善;无肝硬化252例,纤维化改善率42%,无变化54%,加重5%;肝硬化者96例,5年后74%已不具肝硬化的组织学特征<sup>[2]</sup>。一项研究评价替比夫定(LdT)与LAM治疗乙肝病毒相关失代偿期肝硬化患者104周的疗效和安全性。195例患者随机分组给予LdT或LAM治疗2年;治疗结束后两组患者Child-Pugh评分均明显改善;HBV DNA低于检测下限的患者比率LdT组为46%,LAM组为33%;LdT组生存率为87%,LAM组为75%<sup>[3]</sup>。显示抗病毒治疗乙肝病毒相关失代偿期肝硬化的有效性。慢性丙型肝炎经标准化抗病毒治疗完全应答(SVR)病例97例持续随访(5.8±1.9)年,进行再次肝组织活检,其中肝纤维化改善率45.4%,无改变者48.4%,加重者6.2%,对SVR后发生肝癌作多变量分析,显示SVR后肝纤维化进展病例的肝癌发生率比例高8.7倍<sup>[4]</sup>,提示CHC抗病毒治疗SVR病例的肝纤维化治疗仍是一不容忽视的问题。当前,针对炎症坏死修复过程中纤维结缔组织过渡沉积的治疗还缺乏有效的化学或生物药物。

2 中医药治疗肝纤维化肝硬化的发展与特色优势 由于纤维化的病理机制复杂,针对纤维结缔组织生成与降解关键环节的靶标药物往往会同时影响机体的正常代谢过程,会导致严重的副作用,这也是现今治疗纤维化新药研发思路面临的重要问题。而中医药、尤其是中药复方所具有多成分可发挥多层次、多环节的综合调节的作用特点,在一定程度上与纤维化复杂病理机制相契合。我国中医药抗肝纤维化研究起步于上世纪70年代末,经FDA批准的扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片等已在临床应用十多年,当初研究时,有效的抑制乙肝病毒复制的药物尚未问世,单用扶正化瘀(FZHY)复方中药治疗慢乙肝6个月,其肝组织纤维化分期的改善率(治疗后较治疗前降低1期或1期以上)达52%,可以显著改善肝组织炎症及肝功能<sup>[5]</sup>。

作者单位:上海中医药大学上海高校中医内科学E-研究院(上海201203)

Tel:021-20256520, E-mail:liuliver@vip.sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.03.0268

但学界有学者提出:“对于门脉高压的食管、胃底静脉曲张的患者,应用活血化瘀药是否会导致静脉曲张的出血?”,针对这一疑问,研究者采用多中心、随机对照,临床确诊为乙型肝炎后肝硬化,经胃镜检查证实伴有食管、胃底静脉曲张的患者进行了为期 2 年的随访观察,出现终点指标(出血或肝癌)则中止。结果显示:对于轻度食管静脉曲张患者,安慰剂组 27 例中 5 例上消化道出血,FZHY 组 29 例中 1 例出血(不出血概率分别为 77.01%与 96.3%, $P < 0.05$ );中重度静脉曲张无出血史者,普奈洛尔组 30 例中有 8 例出血,FZHY 组 30 例中有 5 例出血,中西药联用组 30 例中有 3 例出血,累积不出血概率分别为 56.99%、76.13%与 87.55%;FZHY 组和联用组的累积不出血概率均显著高于单用普奈洛尔。对中重度静脉曲张有出血史患者,普奈洛尔组 17 例中 10 例再出血,FZHY 和普奈洛尔联用组 18 例有 7 例出血,累积不出血概率分别为 23.53%、44.87%,未出血的中位时间分别为 $(8.00 \pm 2.56)$ 个月与 $(22.00 \pm 1.38)$ 个月<sup>[6]</sup>。表明长期服用扶正化瘀胶囊不但不会导致门脉高压静脉曲张的出血,而可以改善肝脏的血流量,显著降低静脉曲张的出血率,对于中重度静脉曲张有出血史者,与单用普奈洛尔比较,中西药联用不仅提高累积不出血概率,其未出血中位时间延长了近 2 倍,显示出良好的应用发展前景。

对于失代偿期肝硬化患者,其治疗目标是如何有效改善残存肝脏的功能、延长患者的生存期。课题组采用回顾性随访研究的方法,选取上海中医药大学附属曙光医院肝硬化科自 2006 年 1 月 1 日—2008 年 12 月 31 日各种类型失代偿期肝硬化(Child-Pugh 分级为 B 级和 C 级)患者的住院资料,采集患者的基本信息、诊断治疗情况、实验室检查等数据,随访截止至 2014 年 4 月 1 日。将患者分为未服用 FZHY 组与服用 FZHY 组,共 338 例,其中服用 FZHY 组 153 例(生存或者删失 67 例,死亡 86 例,5 年生存率为 51%),未用 FZHY 组 185 例(生存或者删失 61 例,死亡 124 例,5 年生存率为 33%);未用 FZHY 组中位存活时间为 60.3 周(CI 95%:28.1~92.4 周),服用 FZHY 组为 267.7 周(CI 95%:190.5~345 周),经 Log-rank 检验显示两组生存率有显著性差异( $P = 0.001$ ),提示在失代偿期肝硬化的患者中是否服用 FZHY 影响其预后,长期服用 FZHY 可以有效提高肝硬化患者的生成时间与生存率。

3 中西医结合治疗的研究发展问题 近年来,采用核苷(酸)类似物抑制病毒复制联合抗肝纤维化中

药治疗慢乙肝肝纤维化已有较多的报道及系统综述,与单用抗病毒治疗比较,显示出明显的优势,但大多为单中心、样本量较小,且评价指标多为纤维化血清标志物,其证据质量明显不高。目前,对于我国众多的慢乙肝患者,抗病毒治疗与抗肝纤维化中药联用,可能是降低终末期肝病的发生率及病死率的重要途径与发展趋势,但长期随访、采用结局指标评价的证据明显不足。目前,对于慢乙肝肝纤维化及肝硬化,抑制病毒复制的治疗已明确提出首选高效低耐药的核苷(酸)类似物,如 ETV、TDF;抗肝纤维化的中成药迄今也已有扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸、和络舒肝胶囊、强肝胶囊以及大黄廬虫丸、鳖甲煎丸等。对其如何选用,中医师可据其功效辨证择用,而对于西医师则是难题,因此,进行相关抗肝纤维化中成药的对照研究,为临床诊疗指南的制定或专家共识的形成提供可靠的证据是目前面临的重要任务。且首先要解决评价方法问题,在此方面,国家重大专项(艾滋病与病毒性肝炎)的相关课题的设计已作出了示范,当然,严格的实施过程监管非常重要。有关中成药之间的比较对照研究的报道甚少,亟待发展。从中医学或中西医结合医学来说,这不仅是获取不同组方用药的最佳适应证或疗效的优化问题,也是基于“以效证因(病机)”的思维,分析、明确疾病或病理变化的中医病机,创新、发展中西医结合、中医病机理论的重要临床依据。

3.1 肝组织活检(biopsy)与评价 目前诊断肝纤维化(包括早期肝硬化)的最可靠指标是病理组织学检查,仍被认为是“金标准”,但存在着局限性;因其有创性而很难成为诊断肝纤维化、肝硬化的常规方法,更难以反复取材对肝纤维化作动态观察。肝穿取样组织只占整个肝脏的 1/50 000,加之硬化肝组织活检的难度,导致肝穿刺活检存在取样误差(10%~45%),影响准确性;病理观察者自身以及观察者之间存在的差异,也会影响对肝纤维化及其分期的评判;传统的肝纤维化分期的评价方法——肝活检是一个不完美的“金标准”。目前严格执行肝组织活检的操作规范仍是关键的难点,组织学观察需要解决胶原定量与结构变化问题,尤其是肝组织结构变化的观测尤为重要。

3.2 肝脏整体评价指标问题 活检的肝组织纤维化程度的定性定量对其诊断与评价,目前仍是不可替代的指标,但如何克服其局限性仍是客观性评价的重要问题?解决的方向应是局部病理变化与反映肝脏整体病理改变、肝脏整体功能相结合。如肝静脉压力梯度、肝脏储备功能、瞬时弹性成像等;失代偿期肝硬化则是采用 Child-Pugh 评分或 MELD 模型以及生

存时间、肝癌发生率等。

**3.2.1 肝静脉压梯度测定** 肝组织胶原面积比值与肝静脉压力梯度(HVPG)有相关性,与纤维间隔宽度的关系更为密切。代偿期肝硬化可被进一步细分为:(1)无门脉高压(HVPG < 6 mmHg);(2)有门脉高压,但无临床显著意义(HVPG = 6 ~ 10 mmHg);(3)有临床显著意义的门脉高压(HVPG > 10 mmHg或出现侧支循环)<sup>[7]</sup>。但这仍是一创伤性检测方法,目前还难以广泛采用。

**3.2.2 肝功能评估方法** 吲哚氰绿(indocyanine green, ICG)试验是对注入体内的 ICG 浓度进行实时分析,快速定量检测肝脏储备功能,可早期警示肝功能不全或隐匿性肝病,肝硬化诊断、病情轻重程度的评估及判断预后,动态评估治疗效果,评估用药安全性和有效性;ICG-R15(注射后 15 min 血中滞留率) > 13.60 时,诊断代偿期肝硬化敏感性 70%,特异性 66.7%,ROC 曲线下面积为 0.767<sup>[8]</sup>;随着病情的发展,ICG-R15 值逐渐升高,ICG-R15 是显著门脉高压(CSPH)和严重门脉高压(SPH)的独立相关因素,且与静脉曲张程度相关。当 ICG-R15 分别为 < 6.7% 与 < 6.9% 时,能排除 CSPH 和 SPH。当 ICG-R15 < 10%,可 97.8% 排除静脉曲张(EV),100% 排除大的 EV,ICG-R15 可有效评估代偿期肝硬化患者的门静脉高压和食管胃底静脉曲张<sup>[9]</sup>,是一值得推广应用的方法。

**3.2.3 瞬时弹性成像(transient Elastography, TE)** 瞬时弹性仪是 2003 年由 Sandrin 等研制的应用超声波技术测定肝组织弹性的方法,是一种新型、无创、快速、操作简单、可以重复及床旁测定肝脏纤维化的辅助方法。采用新型 XL 型探头瞬时弹性仪(XL probe transient elastography, XL-TE)解决了肥胖患者肝脏弹性检测成功率低的问题,还可用于脂肪肝的定量诊断<sup>[10,11]</sup>。

肝纤维化、代偿期肝硬化的评价仍然是临床诊断与治疗中的“瓶颈”,肝活检目前仍是不可替代的指标,但需要从主观定性走向客观定性与定量相结合是今后的发展方向。如何建立非侵袭性“标准”仍然任重道远。将肝脏储备功能(ICG-R15)、影像学(TE)、生化学模型等不同检测方法进行优化组合将是发展趋势。

当前,进一步深入研究抗肝纤维化复方中药的复杂成分及效应基础是必要的,但影响中医药走向世界的因素已不是其复方物质成分的复杂性问题,而是其制剂的安全性、稳定性与质量的可控性(与治疗效应

相关的成分量化指标的确定),以及科学可靠的临床疗效评价体系的建立与应用。

基于中西医学的特征优势及临床实践,突出以临床疗效为本及国际医学可认同的原则,充分利用现代科学研究成果,努力实现中西医优势互补;在严密科学设计的前提下,深入开展针对肝纤维化这一难治性疾病的中西医结合临床与基础研究,将为我国中西医结合研究探索一条可行的途径,推动中医药发展,为现代难治性疾病的治疗作出贡献。

## 参 考 文 献

- [1] 刘克洲. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的新策略[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(4): 291-294.
- [2] 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.
- [3] Chan HL, Chen YC, Gane EJ, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve of patients with HBV-related decompensated cirrhosis[J]. J Viral Hepatitis, 2012, 19(10): 732-743.
- [4] 豊田秀徳, 熊田卓, 多田俊史, 等. 慢性丙型肝炎的进展和改善[J]. 肝胆胰, 2014, 68: 655-660.
- [5] Liu P, Hu YY, Liu C, et al. Multicenter clinical study on Fuzheng Huayu Capsule against liver fibrosis due to chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(19): 2892-2899.
- [6] Gu J, Zhang Q, Xue D, et al. A randomized controlled study of Fuzheng Huayu Capsule for prevention of esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 534960.
- [7] Suk KT, Kim HC, Namkung S, et al. Diagnostic accuracy of hepatic venous pressure gradient measurement in the prediction of stage 1 compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(10): 1170-1176.
- [8] Schneider L, Spiegel M, Latanowicz S, et al. Non-invasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(4): 362-368.
- [9] Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, et al. Indocya-

- nine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 643-650.
- [10] Herrero I, Iñarrairaegui M, Davola D, et al. Comparison of two different probes for transient elastography for the evaluation of liver stiffness[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(s2): s414.
- [11] Sasso M, Miette V, Sandrin L, et al. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using fibroscan [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(1): 13-20.

(收稿:2014-11-13)

### 第三届民族传统医学与现代医学国际学术大会会议纪要

第三届民族传统医学与现代医学国际学术大会于2014年10月23—27日在青海省西宁市的青海会议中心胜利召开。

本次大会共收录论文二百余篇,二十余位专家进行了大会特邀报告,60余位专家进行了大会交流发言。董竞成教授做了《中国传统医学的哲学基础与结构》的主题报告,报告指出中国传统医学是中国各民族传统医学的统称,主要包括汉族传统医学、维吾尔族传统医学、藏族传统医学、蒙古族传统医学、回族传统医学、苗族传统医学、傣族传统医学、壮族传统医学等;董教授还对中国各主要民族传统医学的概况包括成医时间、哲学基础、医学理论及治疗原则、常用药物等的共性和个性进行了多角度的比较说明,并指出就整体而言,中国传统医学的基本结构可能主要有以下三个部分组成,即已和现代医学形成共识的部分、不自觉地领先于现代医学的部分和需要重新认识或加以摒弃的部分等;未来中国传统医学发展的基本方向并不在于所谓新医学理论体系的创建,而在于使真正有效的各民族传统医药理论、技术、疗法、方药被确认并阐明其机理与物质基础,从而丰富现代医学文明,造福全人类,这才是所谓“中西医结合”、“传统医药现代化”等的真正内涵。香港大学苏国辉院士做了题为《Wolfberry and Neuroprotection》的特邀报告,介绍了中药枸杞子及其主要成分在神经保护方面的作用和机理研究;吴天一院士做了题为《高原性肺动脉高压与呼吸病》的特邀报告;饶子和院士团队展示了他们基于手足口病病毒分子机理方面的系统研究;李廷谦教授系统介绍了常用中药常见毒副作用的认识和特点分析。维医学家阿尔甫做了《维吾尔医学——祖国医学宝库中的一颗璀璨的明珠》的特邀报告;哈木拉提·吾甫尔团队介绍了黑胆质病证结合、理法方药结合的系统研究;热甫哈提·赛买提做了关于“维吾尔医药古籍资源网络检索平台的研发”的报告;藏医学家久美彭措教授做了“藏医药的过去历史与未来发展”的报告;扎西东主教授做了“藏医体质分类与辨识研究”的报告;仁青东主教授做了关于“Mind and Body Approach in Tibetan Healing Science”的报告;杜连平教授做了“藏医药研究的现状与展望”学术报告;张艺教授做了《藏医药防治高原红细胞增多症继承与创新研究》学术报告。蒙医学家博格日勒图教授做了《蒙医传统与现代研究》的报告;Wang Jing教授做了《Current status in studies on quality evaluation of *Pterocarpus indicus* Willd of traditional Mongolian medicine》的研究报告。傣医学家聂曲教授向大家介绍了《论傣医养生学》;张建青教授做了《做民族医药文化的推动者》的报告;汪毅教授就苗药的整体状况和现代研究进展向与会代表做了精彩的报告。越南中央古传医学院的Tran Quoc Binh教授做了“Current Status of Combination Between Modern and Traditional Medicine at The Vietnam NHTM”的报告;Lena Springer做了“Educating Producers and Prescribers of Medicinal Substances in China: Cases from Guizhou and Sichuan”的报告;张礼邦教授做了“Acupuncture legislation education in USA”的报告;蒙古国教授Amarsaikhan做了“How to promote Integrative medicine in Mongolia”的报告;巴基斯坦学者Zamir Awan做了题为“Opportunities of TCM in Pakistan”的报告;泰国教授Rungtip Soi-amornkul做了题为“Antioxidant and Neuroprotective effect of preliminary study of Thai herb extract in Alzheimer's disease”的报告。

会议的专题报告内容丰富,涉及各民族传统医药学多个领域和现代医学的相关进展;此外,各民族传统医学专家就自己在临床、科研和教育等方面遇到的问题进行了充分讨论,从而达到了本次会议的根本目的,即构建多种民族传统医学之间及与现代医学比较研究的学术交流平台,通过相互全方位的比较与交流,促进彼此之间的认识、交融与提高,吸取各民族传统医学的精华,促进中国传统医学体系的构建和人类医学文明的发展。

(董竞成 杜懿杰 张红英整理)