

doi: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.01.032

慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)

中华中医药学会肝胆病专业委员会 中国民族医药学会肝病专业委员会

关键词 肝炎,乙型,慢性; 中医治疗; 诊疗指南

中医药在我国慢性乙型肝炎诊治中发挥着十分重要的作用。自上世纪八十年代至今,中医药诊治慢性乙型肝炎一直被列为我国科技攻关的重点之一,并已取得诸多研究成果,形成了慢性乙型肝炎辨证分型和治疗方案,在中西医结合治疗方面进行有益探索,初步明确了中医药治疗慢性乙型肝炎的优势环节。

为进一步促进中医药防治慢性乙型肝炎诊疗方案的规范化,提高中医药治疗慢性乙型肝炎的疗效,为慢性乙型肝炎中医药治疗的临床实践提供可靠证据依据,确保中医药治疗的安全性和有效性,结合近几年慢性乙型肝炎中医药防治进展,中华中医药学会肝胆病专业委员会联合中国民族医药学会肝病专业委员会在 2012 年《临床肝胆病杂志》公开发表的《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识》基础上,遵循循证医学的原则,进行系统文献荟萃和历代专家经验梳理,总结近五年中医药、中西医结合治疗慢性乙型肝炎的临床研究成果,形成《中医药防治慢性乙型肝炎诊疗指南》(后简称本《指南》),供中医药、中西医结合防治慢性乙型肝炎的临床医师参考。

表 1 基于证据体的临床研究证据分级标准

| 分级 | 设计类型或判别标准 |
|-------|--|
| I a | 由随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列这 4 种研究中至少 2 种不同类型的研究构成的证据体,且不同研究的结果效应一致 |
| I b | 具有足够把握度的单个随机对照试验 |
| II a | 半随机对照试验或队列研究 |
| II b | 病例对照研究 |
| III a | 历史性对照的病例系列 |
| III b | 自身前后对照的病例系列 |
| IV | 长期在临床上广泛运用的病例报告和史料记载的疗法 |
| V | 未经系统研究验证的专家观点和临床经验,以及没有长期在临床上广泛运用的病例报告和史料记载的疗法 |

本《指南》规定了慢性乙型肝炎的中医病因病机、诊断依据及中医证候分型、中医辨证论治方案、中成药治疗方案和专家

推荐意见、中西医结合治疗方案和专家推荐意见、中医其他治法和专家推荐意见、疗效评价指标,为临床医生或相关人员提供有参考价值的慢性乙型肝炎中医诊断治疗方案。

本《指南》所用术语参照 GB/T 16751.1-1997《中医临床诊疗术语·疾病部分》、GB/T 16751.2-1997《中医临床诊疗术语·证候部分》、GB/T 16751.3-1997《中医临床诊疗术语·治法部分》规定的术语规范。正文中有关推荐意见所依据的证据分为 4 个级别 8 个等次(见表 1),以括号内斜体罗马数字表示。

1 定义

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B):由乙型肝炎病毒持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病,可以分为 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎^[1]。

2 中医病因病机

中医学认为慢性乙型肝炎由湿热疫毒之邪内侵,当人体正气不足无力抗邪时发病,常因外感、情志、饮食、劳倦而诱发。其病机特点是湿热疫毒隐伏血分,引发“湿热蕴结证”;湿阻气机则肝失疏泄、肝郁伤脾或湿热伤脾,可导致“肝郁脾虚证”;湿热疫毒日久伤阴可导致“肝肾阴虚证”;久病“阴损及阳”或素体脾肾亏虚感受湿热疫毒导致“脾肾阳虚证”;久病致瘀,久病入络即可导致“瘀血阻络证”。本病的病位主要在肝,常多涉及脾、肾两脏及胆、胃、三焦等腑。病性属本虚标实,虚实夹杂。由于本病的病因、病机、病位、病性复杂多变,病情交错难愈,故应辨明“湿、热、瘀、毒之邪实与肝、脾、肾之正虚”两者之间的关系。由于慢性乙型肝炎可以迁延数年甚或数十年,治疗时应注意以人为本,正确处理扶正与祛邪,重点调整阴阳、气血、脏腑功能平衡。

3 诊断依据及证候分类

3.1 诊断依据 参照 2015 年中华医学会肝病专业委员会、感染病专业委员会发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[1] 执行。(Ia 推荐)

3.2 证候分类 参照 2015 年中华中医药学会肝胆病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医辨证标准》。(V 推荐)

3.2.1 肝胆湿热证 临床表现:胁肋胀痛,纳呆呕恶,厌油腻,口黏口苦,大便粘滞秽臭,尿黄,或身目发黄。舌苔黄腻,脉弦

△ 通讯作者:高月球, E-mail: gaoyueqiu@hotmail.com

数或弦滑数。主症:①胁肋胀痛;②舌苔黄腻。次症:①纳呆呕恶 厌油腻;②尿黄;③身目发黄。辨证要求:(1)具备所有主症者,即属本证;(2)具备主症及次症 3 项中的任何 2 项者,即属本证;(3)具备主症②及次症①、②者,即属本证。

3.2.2 肝郁脾虚证 临床表现:胁肋胀痛,情志抑郁,纳呆食少,脘痞腹胀,身倦乏力,面色萎黄,大便溏泻。舌质淡有齿痕,苔白,脉沉弦。主症:①胁肋胀痛;②腹胀便溏。次症:①纳呆食少;②身倦乏力;③舌质淡有齿痕。辨证要求:(1)具备所有主症者,即属本证;(2)具备主症①及次症②、③两项者,即属本证;(3)具备主症②及次症 3 项中的任何 2 项者,即属本证。

3.2.3 肝肾阴虚证 临床表现:胁肋隐痛,遇劳加重,腰膝酸软,两目干涩,口燥咽干,失眠多梦,或五心烦热。舌红或有裂纹,少苔或无苔,脉细数。主症:①胁肋隐痛;②腰膝酸软;③舌红少苔。次症:①五心烦热;②失眠多梦;③脉细数。辨证要求:(1)具备所有主症者,即属本证;(2)具备主症 3 项中的任何 2 项及次症 3 项中的任何 2 项即属本证;(3)具备主症 3 项中的任何 1 项及次症 3 项中的任何 2 项者即属本证。

3.2.4 瘀血阻络证 临床表现:两胁刺痛,肋下痞块,面色晦暗,或见赤缕红丝,口干不欲饮。舌质紫暗或有瘀斑瘀点,脉沉细涩。主症:①两胁刺痛;②肋下痞块;③舌质紫暗或有瘀斑瘀点。次症:①面色晦暗,或见赤缕红丝;②脉沉细涩;③口干不欲饮。辨证要求:(1)具备所有主症者,即属本证;(2)具备主症及次症各 1 项者即属本证;(3)具备次症中的 3 项即属本证。

3.2.5 脾肾阳虚证 临床表现:胁肋隐痛,畏寒肢冷,面色无华,腰膝酸软,食少脘痞,腹胀便溏,或伴下肢浮肿。舌质暗淡,有齿痕,苔白滑,脉沉细无力。主症:①胁肋隐痛;②畏寒肢冷;③舌质暗淡,有齿痕。次症:①腰膝酸软;②腹胀便溏;③脉沉细无力;④下肢浮肿。辨证要求:(1)具备所有主症者,即属本证;(2)具备主症 3 项中的 2 项及次症 4 项中的任何 2 项者,即属本证;(3)具备次症中的 3 项即属本证。

推荐意见 1:慢性乙型肝炎最常见的中医证型是肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证。但临床需注意兼证或合证,上述证型如出现兼杂,可根据临床表现辨证为复合证型。(Ia,推荐)

4 慢性乙型肝炎中医治疗

4.1 总体目标 以中医证候为诊疗指标,恢复或改善肝与肾、脾、胆、胃、三焦等脏腑的生理功能和气血平衡;以肝脏生化功能、乙肝病毒学、肝脏组织学等为疗效指标,恢复或改善肝脏的生理功能;抑制病毒复制,提高抗原阴转率和血清转换率,阻断肝病的传变和演变。(Ia,推荐)

4.2 抗病毒治疗 凡符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》中需要抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者,应加用抗病毒药物(干扰素或核苷(酸)类似物),具体方案参照 2015 年中华医学会肝病分会、感染病分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》^[1] 执行。(Ia,推荐)

4.3 辨证论治方案 荟萃分析 1988 年至 2017 年国内生物医学期刊发表的有关中医药及中西医结合治疗慢性乙型肝炎的临床研究文献(Ia,选择性推荐),参照 2015 年中华中医药学会肝病专业委员会制定的病毒性肝炎中医辨证标准(V,推荐)

进行辨证论治。

4.3.1 肝胆湿热证 治法:清热利湿。推荐方药:茵陈蒿汤或甘露消毒丹加减。茵陈、栀子、大黄、滑石、黄芩、虎杖、连翘等。(V,推荐)

4.3.2 肝郁脾虚证 治法:疏肝健脾。推荐方药:逍遥散加减。北柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、薄荷、甘草等。(V,推荐)

4.3.3 肝肾阴虚证 治法:滋补肝肾。推荐方药:一贯煎加减。当归、北沙参、麦冬、生地、枸杞子、玄参、石斛、女贞子等。(V,推荐)

4.3.4 瘀血阻络证 治法:活血通络。推荐方药:膈下逐瘀汤加减。当归、桃仁、红花、川芎、赤芍、丹参、泽兰等。(V,推荐)

4.3.5 脾肾阳虚证 治法:温补脾肾。推荐方药:附子理中汤合金匮肾气丸加减。党参、白术、制附子、桂枝、干姜、菟丝子、肉苁蓉等。(V,推荐)

推荐意见 2:临床诊断单一证候可按上述方药治疗,两证相兼或多证并现,建议治疗时可参照上述方案合并选用,药物剂量可参照药典执行。(V,推荐使用)

4.4 中成药治疗

4.4.1 根据西医适应症选择用药

4.4.1.1 抑制病毒 可选用叶下珠制剂^[2]、苦参素制^[3]等中药制剂。研究表明,具有一定的抑制病毒复制的作用。(Ib,选择性推荐)

4.4.1.2 抗肝脏炎症 ①五味子制剂(联苯双酯、双环醇、五灵丸等):主要成分为五味子乙素、丙素等,能够可逆性地抑制肝细胞内的转氨酶活性,修复肝组织,增强肝细胞的解毒功能^[4](Ib,选择性推荐)。②甘草酸制剂:对肝脏类固醇代谢酶有较强的亲和力,阻碍皮质醇与醛固酮的灭活,具有皮质激素样效应,起到抗炎、抗过敏及保护肝细胞膜等作用。甘草制剂治疗慢性乙型肝炎,肝功能复常率约为 70%~90%^[5]。(Ia,选择性推荐)。③垂盆草制剂:治疗慢性乙型肝炎,1 个月疗程 ALT 复常率为 40%,3 个月疗程达到 90%^[6]。(Ib,选择性推荐)以上中成药均有抗肝细胞损伤、减轻肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生的功效。

4.4.1.3 调控免疫 多糖类药物,如冬虫夏草多糖、黄芪多糖、灵芝多糖、香菇多糖、牛膝多糖、猪苓多糖等具有一定的免疫调控作用^[7]。(Ib,选择性推荐)

4.4.1.4 抗肝纤维化 对延缓或逆转肝纤维化有明确的疗效,临床用药参照中国中西医结合学会肝病专业委员会发布的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[8] 执行。

4.4.2 根据中医证候选择中成药

4.4.2.1 肝胆湿热证常用中成药 ①叶下珠胶囊 由叶下珠组成。功能主治清热解毒,祛湿利胆,可用于肝胆湿热所致的胁痛、腹胀、纳差、恶心、便溏等慢性肝炎患者。临床研究表明:叶下珠胶囊联合干扰素-α 治疗慢性乙型肝炎患者,可明显改善肝功能,具有抗乙肝病毒作用,并且能提高干扰素的远期疗效,明显降低复发率^[9,10];叶下珠联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者,能提高 HBeAg 阴转率,具有明显的协同作用^[11];叶下珠联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者,能提高临床疗效,促进肝功能恢复,具有明显的协同作用^[12];叶下珠治疗慢性乙型

肝炎患者,能提高患者 HBeAg 阴转率和 HBV DNA 阴转率,且停药后病毒反弹率和复发率低,其远期疗效好^[13]。

推荐意见 3:叶下珠制剂适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有一定抑制乙肝病毒复制作用。(Ia 选择性推荐)

②苦参素胶囊 由苦参素,即氧化苦参碱组成。功能主治清热燥湿,可用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎。临床研究表

明:①苦参素胶囊可改善慢性乙型肝炎患者肝功能和乙肝病毒血清学标志物指标,抑制乙肝病毒复制^[14,15];②苦参素胶囊联合阿德福韦酯或恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者,能够改善肝功能、抑制 HBV DNA 复制,疗效优于单用阿德福韦酯或恩替卡韦组^[16,17];③苦参素胶囊联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者,肝纤维化疗效显著,改善程度优于单用安络化纤丸^[18];④苦参素联合阿德福韦酯或恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者,能够抑制乙肝病毒复制,降低 HBV DNA 含量,防止肝细胞损伤及肝纤维产生,疗效显著,优于单用阿德福韦酯或恩替卡韦组^[19,20]。

推荐意见 4:苦参素制剂适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有一定抑制乙肝病毒复制作用。(Ia 选择性推荐)

③乙肝清热解毒冲剂(颗粒、胶囊)由虎杖、白花蛇舌草、北豆根、拳参、茵陈、白茅根、茜草、淫羊藿、甘草、土茯苓、蚕砂、野菊花、橘红等组成。功能主治清肝利胆,解毒除瘟,可用于肝胆湿热型急慢性病毒性乙型肝炎初期或活动期或乙型肝炎病毒携带者。临床研究表

明:①乙肝清热解毒颗粒联合干扰素 α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,可提高 6 个月的 HBeAg 转阴率,提高患者生存质量^[21,22];②乙肝清热解毒胶囊联合拉米夫定对肝胆湿热型活动性肝炎肝硬化疗效显著,有效抑制 HBV 复制且在抑制 YMDD 变异方面有一定疗效^[23-25];③乙肝清热解毒冲剂能抑制乙肝病毒复制和促进乙肝病毒清除^[26]。

推荐意见 5:乙肝清热解毒制剂适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有一定抑制乙肝病毒复制作用。(Ia 选择性推荐)

④垂盆草冲剂 由垂盆草全草组成。功能主治清利湿热,有降低谷丙转氨酶基转移酶作用,可用于急性肝炎、慢性肝炎活动期。临床研究表

明垂盆草冲剂能够改善慢性乙型肝炎患者恶心、纳呆、上腹胀、乏力等症状,同时对保护肝脏炎症,有利于降低 ALT 和 AST 水平且作用持久,复发率低,无毒副作用^[8,27,28]。

推荐意见 6:垂盆草颗粒适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有较好的保肝降酶作用。(Ia 选择性推荐)

⑤当飞利肝宁胶囊 由水飞蓟、归药组成。功能主治清利湿热,益肝退黄,可用于湿热郁蒸所致的黄疸(症见面黄或目黄,口苦尿黄,纳少乏力)、急慢性肝炎见上述证候者。临床研究表

明:①当飞利肝宁胶囊在改善慢性乙型肝炎患者临床症状、降低转氨酶、保护肝细胞功能方面有良好作用,在一定程度上可能有抗病毒作用,提高抗病毒药物的抗病毒疗效,提高 HBeAg 转阴率,且安全性好^[29-33];②当飞利肝宁胶囊联合抗病毒药物能改善慢性乙型肝炎患者临床症状、肝功能、门脉高压症状,具较好的抗炎保肝、抗肝纤维化的作用,延缓纤维化进程^[34-36];③当飞利肝宁胶囊可更好地控制慢性乙型肝炎腹水患者的临床症状,改善肝功能,提高患者的生存质量^[37]。

推荐意见 7:当飞利肝宁胶囊适用于肝胆湿热型慢性乙型

肝炎,具有较好的保肝降酶退黄作用。(Ia 选择性推荐)

⑥肝炎灵注射液 由山豆根组成。功能主治降低转氨酶,提高机体免疫力,可用于慢性乙型肝炎患者。临床研究表

明:①肝炎灵注射液联合苦参碱能改善慢性乙型肝炎患者肝功能,降低转氨酶,有效抑制乙肝病毒复制,停药后短期内不易反跳,且无毒副作用^[38-41];②肝炎灵注射液联合甘草酸二铵注射液能改善慢性乙型肝炎患者肝功能,降低转氨酶,降低血清肝纤维化指标,有效抑制乙肝病毒复制,促进 HBeAg 阴转,且无毒副作用^[42,43];③肝炎灵注射液穴位注射治疗慢性乙型肝炎患者,可以充分发挥甚至放大肝炎灵的药效,调节机体免疫功能,打破患者的免疫耐受状态,促进肝细胞的修复和再生,增强机体清除乙肝病毒的能力^[44];④肝炎灵和黄芪注射液穴位注射联合苦参素口服时可明显改善 YMDD 变异型慢性乙型肝炎患者的临床症状、体征,促进肝功能复常,提高 HBeAg 和 HBV DNA 阴转率,诱导 IL-2、IL-6^[45]。

推荐意见 8:肝炎灵注射液适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有较好的保肝降酶退黄作用。(Ia 选择性推荐)

⑦鸡骨草胶囊 由三七、人工牛黄、猪胆汁、鸡骨草、白芍、大枣、栀子、茵陈、枸杞子组成。功能主治疏肝利胆,清热解毒,可用于急、慢性肝炎和胆囊炎属肝胆湿热证者。临床研究表

明鸡骨草胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者,可使异常的肝功能快速复常;在抗乙肝病毒方面的疗效也明显优于单用恩替卡韦,具有更好的护肝、抗乙肝病毒等作用^[46]。

推荐意见 9:鸡骨草胶囊适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有较好的保肝降酶退黄作用。(Ia 选择性推荐)

⑧八宝丹 由牛黄、蛇胆、羚羊角、珍珠、三七、麝香等组成。功能主治清利湿热,活血解毒,去黄止痛,适用于湿热蕴结所致发热、黄疸、小便黄赤、恶心呕吐、纳呆、胁痛腹胀、舌苔黄腻或厚腻干白、或湿热下注所致尿道灼热刺痛/小腹胀痛,以及病毒性肝炎见有上述证候者。临床研究表

明八宝丹胶囊可以提高慢性乙型肝炎患者的临床疗效,改善肝功能、肝纤维化指标和凝血功能,起到保肝降酶,延缓肝纤维化发生的过程,而且用药安全无副作用^[47,48]。

推荐意见 10:八宝丹胶囊适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有较好的保肝降酶退黄作用。(Ia 选择性推荐)

⑨双虎清肝冲剂 由金银花、虎杖、黄连、白花蛇舌草、蒲公英、丹参、野菊花、紫花地丁、法半夏、甘草、瓜蒌、枳实组成。功能主治清热利湿,化痰宽中,理气活血,可用于湿热内蕴所致的胃脘痞闷、口干不欲饮、恶心厌油、食少纳差、胁肋隐痛、腹部胀满、大便粘滞不爽或臭秽、或身目发黄、舌质暗、边红、舌苔厚腻、脉弦滑或弦数者,以及慢性乙型肝炎见有上述证候者。临床研究表

明双虎清肝冲剂治疗慢性乙型肝炎,可有效改善患者胃脘痞闷、口渴口干、食少纳差、恶心厌油、大便粘滞不爽或臭秽、身目发黄、胁肋隐痛等湿热内蕴的症状,恢复肝功能^[49]。

推荐意见 11:双虎清肝冲剂适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,具有较好的保肝降酶退黄作用。(Ia 选择性推荐)

⑩熊胆胶囊 由熊胆粉组成。功能主治清热、平肝、明目。临床研究表

明熊胆胶囊治疗高黄疸的慢性乙型肝炎患者,具有保肝利胆功效,减轻患者黄疸症状^[50,51]。

推荐意见 12:熊胆胶囊适用于肝胆湿热型慢性乙型肝炎,

具有较好的退黄作用。(Ia 选择性推荐)

4.4.2.2 肝郁脾虚证常用中成药 ①肝苏颗粒 由扯根菜组成。功能主治降酶、保肝、退黄、健脾,用于慢性乙型肝炎活动期和急性病毒性肝炎。临床研究表明:①肝苏颗粒能改善慢性乙型肝炎患者的临床症状、体征,促进肝功能恢复及有效的抑制 HBV DNA 复制,升高 IL-21 水平,提示肝苏颗粒在降酶、退黄、促进肝功能恢复、改善临床症状等方面具有疗效,能通过抗乙型肝炎病毒、保护肝功能和调节免疫的作用以提高临床疗效^[52-55];②肝苏颗粒能改善慢性乙型肝炎患者肝功能,阻断、延缓及改善肝纤维化,但对 HBV DNA 转阴无明显影响^[56-58]。

推荐意见 13:肝苏颗粒适用于肝郁脾虚型慢性乙型肝炎,具有较好的保肝降酶作用。(Ia 选择性推荐)

②九味肝泰胶囊 由三七、郁金、蜈蚣(不去头足)、大黄(酒制)、黄芩、山药、蒺藜、姜黄、五味子组成。功能主治化淤通络、疏肝健脾,可用于肝郁脾虚、气滞血淤所致的胁肋胀痛或刺痛、抑郁烦闷、食欲不振、食后腹胀、大便不调、或肋下痞块等。临床研究表明九味肝泰胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎,可改善患者胸肋胀痛、肋下痞块、抑郁烦闷、倦怠乏力、舌质瘀斑瘀点等症状、体征,显著改善 HA 和 PIIIP 等肝纤维化指标^[59]。

推荐意见 14:九味肝泰胶囊适用于肝郁脾虚型慢性乙型肝炎,具有较好抗肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

③强肝胶囊 由白芍、板蓝根、丹参、当归、党参、地黄、甘草、黄精、黄芪、秦艽、山药、山楂、神曲、茵陈、郁金、泽泻组成。功能主治清热利湿、补脾养血、益气解郁,用于慢性肝炎、早期肝硬化、中毒性肝病、脂肪肝等。临床研究表明:①强肝胶囊能加强抗病毒药物的疗效,有效地改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者的肝纤维化血清学指标及病理指标,在逆转慢性乙型肝炎肝纤维化和减轻肝内炎症坏死方面有较好的疗效^[60-62];②强肝胶囊联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化,有助于患者肝功能指标、脾门厚度及肝纤维化指标的改善,且患者指标改善程度明显优于阿德福韦酯组;替比夫定联合强肝胶囊治疗 YMDD 变异的失代偿期 HBV 肝硬化患者,肝功能、Child-Pugh 评分和肝纤维化指标改善情况均明显优于替比夫定单药治疗组^[63-64]。

推荐意见 15:强肝胶囊适用于肝郁脾虚、肝胆湿热、瘀血阻络型相兼出现的慢性乙型肝炎,具有较好抗乙型肝炎病毒和肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

④逍遥丸 由柴胡、当归、白芍、炒白术、茯苓、炙甘草、薄荷、生姜组成。功能主治疏肝健脾,养血调经,用于肝郁脾虚所致的郁闷不舒、胸肋胀痛、头晕目眩、食欲减退、月经不调。临床研究表明:①阿德福韦酯联合加味逍遥丸治疗乙型肝炎代偿期肝硬化患者,可明显提高 HBeAg 阴转率、改善肝功能和肝纤维化指标、降低了停药后肝功能复发率^[65-67];②逍遥丸联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎,能明显改善患者焦虑、抑郁等临床症状和体征,提高效率和总有效率,降低患者 ALT 和 AST 水平,促进 HBV DNA 和 HBsAg 转阴^[68-69]。

推荐意见 16:逍遥丸适用于肝郁脾虚型慢性乙型肝炎,具有较好抗乙型肝炎病毒和肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

4.4.2.3 肝肾阴虚证常用中成药 ①六味地黄丸 由熟地黄、山萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻组成。功能主治滋阴补

肾,用于肾阴亏损、头晕耳鸣、腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗遗精、消渴等。临床研究表明:①六味地黄丸联合五苓散加减能改善慢乙型肝炎腹水患者白蛋白和 ALT 水平,有效改善临床症状,促进肝功能恢复^[70]。②六味地黄丸联合干扰素-α 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者,能明显改善患者症状和肝功能,提高患者血清 HBsAg 下降幅度^[71]。③Meta 研究纳入 18 个 RCT 研究表明六味地黄丸联合抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化,能明显改善 ALT、AST 和 ALB 水平,提高临床有效率^[72]。

推荐意见 17:六味地黄丸适用于肝肾阴虚型慢性乙型肝炎,具有较好乙型肝炎病毒和抗肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

②杞菊地黄丸 由枸杞子、菊花、熟地黄、山萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻组成。功能主治滋肾养肝,用于肝肾阴亏、眩晕耳鸣、羞明畏光、迎风流泪、视物昏花。临床研究表明杞菊地黄丸联合阿德福韦酯或恩替卡韦可明显降低肝肾阴虚型慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 和 ALT 水平,提高 HBeAg 阴转率、HBeAg/抗 HBe 血清转换率,有利于抑制病毒复制、减轻肝脏炎症反应,同时能缩短抗病毒药物的疗程^[73-74]。

推荐意见 18:杞菊地黄丸适用于肝肾阴虚型慢性乙型肝炎,具有较好抗乙型肝炎病毒和肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

4.4.2.4 瘀血阻络证常用中成药 ①复方鳖甲软肝片 由鳖甲、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘组成。功能主治软坚散结、化痰解毒、益气养血,用于慢性肝炎肝纤维化以及早期肝硬化属瘀血阻络、气血亏虚、兼热毒未尽证。临床研究表明复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦可明显改善慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化的肝功能、肝纤维化,明显优于单用恩替卡韦^[75-77]。

推荐意见 19:复方鳖甲软肝片适用于瘀血阻络型慢性乙型肝炎及其肝硬化,具有较好抗肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

②扶正化瘀胶囊 由丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)组成。功能主治活血祛瘀、益精养肝,用于乙型肝炎肝纤维化属“瘀血阻络、肝肾不足”证者。临床研究表明恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化具有较好的临床效果^[78-80]。

推荐意见 20:扶正化瘀胶囊适用于瘀血阻络型乙型肝炎肝纤维化患者,症见肋下痞块、肋肋疼痛者,有较好的抗肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

③鳖甲煎丸 由鳖甲胶、阿胶、蜂房(炒)、鼠妇虫、土鳖虫、蜈蚣、硝石(精制)、柴胡、黄芩、半夏(制)、丹参、干姜、厚朴(姜制)、桂枝、白芍(炒)、射干、桃仁、牡丹皮、大黄、凌霄花、葶苈子、石韦、瞿麦等组成。功能主治活血化瘀、软坚散结,用于肋下痞块者。临床研究表明鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维患者,能够促进肝功能恢复,提高机体细胞免疫功能,改善血清肝纤维化指标,肝脏组织病理学显示肝纤维化组织增生程度显著减轻,疗效上显著优于单用恩替卡韦组^[81-83]。

推荐意见 21:鳖甲煎丸对气滞血淤型慢性乙型肝炎及其肝硬化的肋肋胀痛或刺痛效果较好,有较好的抗肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

④大黄廑虫丸 由熟地黄、土鳖虫(炒)、水蛭(制)、虻虫

(去翅足炒)、蛭螭(炒)、干漆(煨)、桃仁、苦杏仁(炒)、黄芩、地黄、白芍、甘草组成。功能主治活血破瘀、通经消痞,用于瘀血内停、腹部肿块、肌肤甲错、目眶黯黑、潮热羸瘦、经闭不行等症。临床研究表明:①大黄廑虫联合恩替卡韦或拉米夫定或阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者,可以显著改善患者肝功能和肝纤维化指标,提高患者生活质量,疗效优于单用组^[84-86];②大黄廑虫丸联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者可显著改善患者的 HA、LN、PIIP、IV-C 等肝纤维化指标,提高抗肝纤维化的作用^[87]。

推荐意见 22: 大黄廑虫丸适用于瘀血阻络型慢性乙型肝炎及其肝硬化,有较好的抗肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

⑤安络化纤丸 由地黄、三七、水蛭、僵蚕、地龙、白术、郁金、牛黄、瓦楞子、牡丹皮、大黄、生麦芽、鸡内金、水牛角浓缩粉组成。功能主治健脾养肝、凉血活血、软坚散结,用于慢性乙型肝炎、乙型肝炎后早、中期肝硬化,表现为肝脾两虚、瘀热互结证候者。临床研究表明:①安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者,可以显著改善患者肝组织汇管区和肝小叶内炎症及纤维化,降低患者 HA、LN、IV-C 等肝纤维化指标,改善患者肝脏弹性测量值^[88];②安络化纤丸联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者可显著改善肝组织纤维化积分,降低患者 HA、LN、IV-C 等肝纤维化指标^[89]。

推荐意见 23: 安络化纤丸适用于瘀血阻络型慢性乙型肝炎及其肝硬化,有较好的抗肝纤维化作用。(Ia 选择性推荐)

4.4.2.5 脾肾阳虚证常用中成药 ①金匱肾气丸 由地黄、山药、山茱萸(酒炙)、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝、附子(制)、牛膝(去头)、车前子(盐炙)组成。功能主治温补肾阳、化气行水,用于肾虚水肿、腰膝酸软、小便不利、畏寒肢冷。临床研究表明金匱肾气丸联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者,能提高患者 ALT/AST 复常率和 HBV DNA 转阴率^[90]。

推荐意见 24: 金匱肾气丸适用于脾肾阳虚型慢性乙型肝炎,有较好抗 HBV 作用。(Ia 选择性推荐)

推荐意见 25: 中成药临床应用需遵循中医辨证论治原则,以提高临床疗效,减少药物不良反应。(V 推荐使用)

4.5 中西医结合治疗 中西医结合治疗是近二十年来临床常用治疗方案,“十一五”、“十二五”国家传染病重大科技专项临床研究结果表明,中西药联用较单用西药可提高 HBsAg 和 HBeAg 阴转率或血清转换率、HBV DNA 阴转率,也可明显改善肝脏炎症和纤维化,所用中药方剂或中成药可供临床辨证使用。(V 推荐)

4.5.1 中药联合拉米夫定 多中心随机双盲对照试验 320 例慢性乙型肝炎患者随机分为试验组和对照组,试验组给予双虎清肝颗粒和乙肝益气解郁颗粒联合拉米夫定治疗,对照组给予中药安慰剂联合拉米夫定治疗,疗程均为 48 周。试验组 HBeAg 血清学转换率优于对照组(38.0% vs 24.0%, $P < 0.05$ ^[91])。(Ib 选择性推荐) 多项 RCT 研究证实,苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎,其 ALT 复常率为 50%~94% 治疗后 24 周,其 HBV DNA 阴转率为 42.5%~94.3% 治疗后 48 周,联合治疗组 HBeAg 阴转率为 35.4%~76%,HBeAg 血清学转换率为 38.4%~54.7%,均优于单用拉米夫定组^[92]。(Ib 选择性推荐)

4.5.2 中药联合阿德福韦酯 中药联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 Meta 分析发现联合治疗组 HBV DNA 复常率为 51.4%~97.5% 且 AST、TBIL 改善情况均优于单用组($P < 0.05$),研究采用的中药包括蛇草汤(组成为白花蛇舌草、丹参、半枝莲、郁金、木香、五味子、生麦芽、吴茱萸、茵陈、垂盆草、虎杖、乌贼骨、香附、茯苓、黄芪)、加味道遥散、双虎清肝颗粒、苦参素^[93]。(Ia 选择性推荐)

4.5.3 中药联合恩替卡韦 “十一五”国家传染病科技重大专项多中心随机双盲的临床研究中,针对慢性乙型肝炎(ALT 1-2ULN)炎症 $\geq G2$ 者,以中药模拟剂联合恩替卡韦为对照,应用灵猫方(淫羊藿、生黄芪、猫爪草、丹皮、胡黄连、青皮)联合恩替卡韦治疗一年,HBeAg 阴转率显著提高(22.83% vs 11.81%, $P < 0.05$) 治疗组患者肝脏炎症等级 $\leq G2$ 者比例从 33.30% 提高到 72.50% ($P < 0.05$)^[94]。“十二五”国家传染病科技重大专项多中心随机双盲安慰剂对照临床研究,以中药模拟剂联合恩替卡韦为对照,应用补肾健脾利湿方(淫羊藿、生黄芪、炒白术、猫爪草、仙鹤草、升麻、连翘、牡丹皮、青皮、苦参)联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎,疗程 120 周 HBsAg 阴转率显著提高(5.16% vs 1.29%, $P < 0.05$),HBsAg 下降 $\geq 50\%$ 的比例显著提高(32.54% vs 20.17%, $P < 0.05$) 治疗组患者治疗后肝脏炎症和纤维化评分显著改善^[95]。(Ia 推荐)

4.5.4 中药联长效干扰素 Meta 分析研究表明聚乙二醇干扰素联合中药治疗在血清 HBV DNA 清除率(64.5% vs 45.0%)、血清 HBeAg 阴转率(47.4% vs 33.5%) 和 HBeAg 血清学转换率(39.2% vs 23.1%) 方面疗效明显优于单用聚乙二醇干扰素^[96]。(Ia 推荐)

推荐意见 26: 中药联合西药治疗是我国慢性乙型肝炎治疗的主要形式,优势互补可提高临床疗效。(V 推荐)

推荐意见 27: 中西药联用系统规范的临床研究开展不够,需进一步完善研究设计、实施、结果表达的规范性。(V 推荐)

4.6 中医其他治法

4.6.1 穴位注射 黄芪注射液 2ml 隔日 1 次,足三里穴注射,每周 2 次,疗程均为 1 个月,共 3 个疗程。在中医辨证论治内服药的基础上加用此疗法。可改善乏力、纳差、腹胀、睡眠等临床症状,也可促进 HBV DNA 水平下降。(V 选择性推荐)

4.6.2 中药穴位敷贴 中药贴剂通过肝俞、足三里穴位敷贴或者敷脐,每天或隔天一次,疗程为 2 周以上。在中医辨证论治内服药的基础上加用此疗法,可明显改善胁痛、腹水等临床症状,改善肝功能和抑制肝纤维化的进展。(V 选择性推荐)

4.6.3 生物信息红外肝病治疗仪(BILT 治疗仪) 在中医辨证论治内服药或中药穴位敷贴基础上,加用 BILT 治疗仪局部照射肝区,每天 1 次,30min/次,1 月为 1 个疗程 2 个疗程,可明显改善患者胁痛、腹胀、黄疸、乏力等症状,有助于改善肝功能和肝纤维化等指标。(V 选择性推荐)

4.6.4 中药离子导入 在中医辨证论治内服药基础上,通过导入仪导入中药药液(浸有中药药液的纱布垫放在导入仪电极板,置于章门、期门、肝膈以适当强度),每天 1 次,30min/次,1 月为 1 个疗程,可明显改善患者胁痛、腹胀、黄疸、乏力等症状,有助于改善肝功能,提高总有效率。(V 选择性推荐)

推荐意见 28: 中医药防治慢性乙型肝炎的其他治疗方法包

括针灸、灌肠、穴位敷贴、远红外照射等,虽高级别临床研究证据不足,但在改善临床症状及肝功能等方面有一定作用,值得进一步临床研究。(V,选择性推荐)

5 疗效评价

5.1 疾病疗效评价

参照中华医学会肝病分会、感染病分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[1]执行。

生化学应答:血清 ALT、AST、TBIL 恢复正常。

病毒学应答:血清 HBV DNA 检测不到(PCR法)或低于检测下限,或较基线下降 $\geq 2\log_{10}$ 。

血清学应答:血清 HBeAg 转阴或 HBeAg 血清学转换或 HBsAg 转阴或 HBsAg 血清学转换。

组织学应答:肝脏组织学炎症坏死或纤维化程度改善达到某一规定值。

5.2 中医证候疗效评价

参照 2017 年《中医病证诊断疗效标准》(中华人民共和国中医药行业标准)^[97]。以单个症状消失率、好转率、未愈率为疗

效评判标准。

消失率:临床症状、体征消失。

好转率:临床症状、体征好转。

未愈率:临床症状、体征无明显改善。

参考文献

见本刊官方网站: <http://www.zxyjhbzz.org>.

指南负责起草单位:中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会肝病专业委员会

指南起草单位:上海中医药大学附属曙光医院,首都医科大学附属北京佑安医院,首都医科大学附属北京中医医院

指南指导委员会委员:王灵台,钱英

指南主要起草人:高月求,李秀惠,徐春军,孙学华,周振华,张鑫

参与指南起草专家(按姓名字母排序):常占杰,车念聪,陈晓蓉,池晓玲,高锐,管小江,郭朋,过建春,胡建华,扈晓宇,李筠,李丽,李芹,李晓东,李勇,刘华宝,卢秉久,毛德文,孙克伟,王宪波,邢练军,姚树坤,余泽云,张国梁,张明香,张玮,赵文霞,赵学印

(收稿日期:2018-12-18 编辑:肖明中)

(上接第 69 页)

初诊 2004 年 5 月 8 日,患者于 1997 年诊断为酒精性脂肪肝、慢性丙型肝炎,曾经住院治疗病情好转,但出院后没坚持有效戒酒,今经 B 超提示,肝脏明显肿大,肝活组织检查明确重度酒精性脂肪肝,肝功能异常。临床证见:右上腹疼痛,隐痛和刺痛相兼,伴乏力,纳差,尿黄。体查:面色黯淡无泽,肝掌及胸前蜘蛛痣明显,颜面部毛细血管扩张,舌质黯红苔薄白,脉弦涩。

西医诊断:酒精性脂肪肝(重度)

中医诊断:肝痞;辨证:肝郁脾虚证。

中医治法:疏肝理脾,活血化瘀,自拟疏肝活血健脾汤加减:柴胡、白术、郁金、鳖甲、桃仁、鸡内金、虎杖、夏枯草各 10g,赤芍、丹参、太子参、炒麦芽、山楂肉、茯苓各 15g,红花 6g,甘草 5g。30 付。西药:维生素 E 软胶囊 3 盒,服法:1 粒/次,3 次/d。

二诊 2004 年 6 月 10 日,服药 1 个月,患者自述腹痛明显减轻,纳食好转。舌淡略黯,苔薄白,脉弦。治拟疏肝健脾为主,兼以活血散结。处方:柴胡、郁金、鳖甲、当归、白术、鸡内金、山楂各 10g,白芍、丹参、太子参、茯苓、炒麦芽各 15g,甘草 5g,再服用 1 个月后,腹痛消失,乏力明显好转,纳食正常。复查肝功能基本正常,B 超检查示:肝脏较治疗前显缩小,已接近正常肝脏大小。西药:维生素 E 软胶囊 3 盒,服法:1 粒/次,3 次/d。

按语:酒精性脂肪肝系酒食不节,日久损伤肝脾,久而气滞血瘀。究其原因因为酒毒为患,但病之本实属肝脾瘀血,病变轻则肋下结块,肝脾肿大,重则腹胀大如鼓,为肝硬化晚期,甚至癌变,则治之难矣。

病案 2:何某,男,48 岁,长沙市人。

初诊 2004 年 9 月 8 日,患者自 1990 年以来有一个长期慢性饮酒史,每日大约饮高浓度白酒 200~300ml,体重逐渐增加,近年来开始出现反复右肋肋闷胀不适,活动后体倦乏力,查肝

功能 ALT、AST、GGT 中度升高,B 超检查多次,提示中度脂肪肝,总胆固醇和甘油三酯明显增高。先后在本市多家医院服西药治疗,疗效不明显,特来我院门诊治疗,症见形体肥胖,体重达 90kg,自述右肋肋闷胀不适,活动后体倦气促,大便溏泄,日 3~4 次,小便正常,口中黏腻时苦,舌质淡,苔白腻,脉濡滑。

西医诊断:酒精性脂肪肝

中医诊断:肝痞;辨证:肝郁脾虚,痰湿凝结。

中医治法:疏肝健脾,化痰祛湿。主方柴芍六君汤加减:柴胡、鸡内金、神曲、白术、郁金、黄芩、夏枯草各 10g,赤芍、茯苓、丹参、炒麦芽、葛根、生薏仁各 15g,枳壳、甘草 6g,太子参 20g。7 付,并嘱其戒酒,控制饮食。西药:维生素 E 软胶囊 3 盒,服法:1 粒/次,3 次/d。

二诊:9 月 14 日,药后尚安,大便正常,日行 1~2 次,舌质稍红,苔薄黄,脉弦。仍照前方再进 30 付。维生素 E 软胶囊继服 3 盒,服法:1 粒/次,3 次/d。

三诊:10 月 16 日,药后一般情况可,纳佳,肝功能:ALT 78U/L,AST 61U/L。舌质淡红,苔薄黄,脉弦细,原方去黄芩、葛根,再进 30 付。维生素 E 软胶囊继服 3 盒,服法:1 粒/次,3 次/d。

四诊:2004 年 11 月 18 日,药后尚安,纳食精神均佳,睡眠安,大小便正常,化验肝功能血脂均正常,B 超示轻度脂肪肝,体重下降为 80kg,为巩固疗效,照前方再进 30 付,嘱戒酒并加强体育锻炼。西药:维生素 E 软胶囊长期服用。

5 小结

中医辨证审因治疗脂肪肝,并配合维生素 E 西药治疗,可以获得更好的疗效,并嘱患者禁酒,少吃油腻食物及动物内脏(如猪肝、腰、心、肚、肠等)、高胆固醇食物,和加强体育运动,可以预防脂肪肝复发和控制其发展成肝硬化或癌变。

(修回日期:2018-10-05 编辑:黄育华)