

乙肝肝纤维化逆转的研究进展：TAF抗病毒疗法与中医药干预

一、TAF对乙肝患者血清透明质酸和肝纤维化指标的影响

TAF降低肝纤维化标志物的证据：富马酸丙酚替诺福韦（TAF）是新一代核苷酸类抗病毒药物，与前代的替诺福韦酯（TDF）相比具有相似的抗病毒疗效且骨骼、肾脏安全性更佳^①。在抑制乙肝病毒复制的同时，TAF治疗能够改善肝脏炎症，从而有助于降低肝纤维化的血清学标志物。例如，一项前瞻性研究观察到高病毒载量的代偿期乙肝肝硬化患者经48周TAF治疗后，HBV DNA更快转阴、肝功能指标改善，并且血清肝纤维化指标（透明质酸、层黏连蛋白、III型前胶原、IV型胶原等）水平明显下降^②。另一项研究报告慢性乙肝患者接受TAF治疗48周后，肝硬度值（瞬时弹性成像FibroScan）相较基线显著降低，提示肝纤维化程度有所减轻^③。这些数据表明，TAF可以有效降低血清透明质酸（HA）等纤维化标志物，改善肝组织纤维化状况。

TAF与TDF在纤维化改善方面的比较：现有临床证据显示，TAF与TDF在抑制病毒和改善肝纤维化方面疗效相当。一项针对中国患者的3年随机对照研究表明，两者抗病毒应答率和肝组织学改善率无显著差异，但TAF的肾毒性和骨密度影响更小^①。在长达5年的随访中，持续接受TAF治疗的患者与先用TDF再换TAF的患者相比，肝纤维化非侵入性指标（FibroTest评分）的改善程度相似；约20%的患者肝纤维化评分有进步，其余多数保持稳定^④。这与既往TDF长期治疗数据一致：长期强效抑制HBV复制可使相当比例患者的纤维化停止进展甚至逆转^⑤。总的来说，TAF并未显示出较TDF更明显的抗纤维化优势，但由于两药抗病毒效力强，均可在长期治疗中显著改善肝纤维化、降低透明质酸等血清指标，甚至有部分病例实现肝硬化的病理逆转^⑤。需要注意的是，纤维化的逆转通常需要数年持续治疗才能评估，TAF作为新药上市时间较短，其长期肝组织学随访资料仍在积累中。目前已有5年随访数据证实TAF持续治疗可保持高病毒学应答，同时维持肝功能正常化，这为肝纤维化逐步改善提供了基础^{⑥⑦}。展望未来，更长期的前瞻性研究（如8年随访）有望进一步证实TAF长期治疗可以促进肝纤维化的持续逆转。

小结：对于慢性乙肝患者，有效的病毒抑制是改善肝纤维化的关键。TAF通过强效抑制HBV复制，减少肝脏炎症反应，从而间接降低了HA等纤维化指标。此外，TAF良好的安全性确保了患者能够长期坚持治疗，为纤维化逆转创造了条件^{①⑤}。目前的临床证据表明，TAF显著降低血清HA的作用确实存在，但幅度和速度与TDF相当，并无明确优于TDF的临床证据。总之，坚持长期规范的核苷（酸）类药物治疗（无论TAF或TDF）都能逐步改善肝纤维化，部分患者甚至可出现纤维化分期的降低^⑤。

二、中医药在乙肝相关肝纤维化中的作用及证据

2.1 临床研究和系统评价结果

中成药抗纤维化疗效概览：对于乙肝相关的肝纤维化，近年来大量临床研究（包括随机对照试验和系统评价）表明，中医药具有显著的抗肝纤维化作用，可辅助抗病毒治疗提高纤维化改善率。这些研究涉及的常用中成药包括鳖甲煎丸、安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊等，它们已被写入《中国肝纤维化中西医结合诊疗指南》

《慢性乙型肝炎防治指南》等权威指南，作为抗纤维化治疗的推荐药物^{8 9}。以下是近5年的临床研究和综述所提供的关键证据：

- **中西医结合疗法优于单纯抗病毒**：国家“十二五”重大专项的一项多中心随机对照研究（王贵强教授牵头）将慢乙肝患者分入恩替卡韦(ETV)单疗组和ETV+安络化纤丸联合组，在治疗78周后肝纤维化改善率联合组为58.8%，显著高于单用ETV组的45.9%（ $P=0.035$ ）¹⁰。联合组在维持纤维化稳定率、降低纤维化进展率方面也有更好趋势¹¹。这表明安络化纤丸联合抗病毒可以明显提高中重度纤维化患者的肝纤维化逆转概率。
- **复方鳖甲软肝片联合治疗效果确切**：另一项由杨永平教授牵头的多中心、随机双盲对照试验比较了复方鳖甲软肝片(FFB)联合ETV vs. 单用ETV治疗慢乙肝纤维化的疗效。结果显示治疗72周后，联合组患者肝纤维化逆转率为40.0%，显著高于对照组的31.8%（ $P=0.0069$ ）¹⁰。进一步的长期随访研究发现，联合用药组7年累积肝细胞癌发生率和肝病相关死亡率均显著低于单用ETV组（肝癌发生率4.7% vs 9.3%，肝病死亡率0.2% vs 2.2%）¹²。这提示中药干预不仅改善纤维化，还可能降低远期并发症风险。
- **其他中成药的研究**：扶正化瘀片作为另一经典抗纤维化中药，也有前瞻性研究支持其疗效。一项多中心单臂试验针对已抗病毒2年但仍有晚期肝纤维化/早期肝硬化的患者，加用扶正化瘀片48周，结果51.1%患者的肝纤维化Ishak评分下降 ≥ 1 分，显示出中药对顽固纤维化的进一步改善作用¹³。此外，对于较轻度的肝纤维化患者，还有研究评估了中成药单药的效果：池晓玲教授牵头的一项随机双盲试验中，针对肝郁脾虚、瘀血阻络证的轻度纤维化(CHB-F0~2)患者，单用安络化纤丸48周后肝纤维化病理逆转率为37.7%，明显高于安慰剂组的19.5%（ $P=0.037$ ）¹⁴；单用复方鳖甲软肝片的结果相近（37.0% vs 19.0%， $P=0.041$ ），并且两组患者的肝硬度值显著下降^{15 14}。这证明即使未合并抗病毒，中药针对早期纤维化也有一定疗效，但对于活动性HBV感染者仍应以抗病毒为前提。
- **血清纤维化指标的改善**：中药不仅在组织学上体现疗效，也能降低血清纤维化指标水平。例如，江苏某医院的一项研究将代偿期乙肝肝硬化患者随机分组，对照组予ETV，观察组在此基础上加用鳖甲煎丸。经过12个月治疗，观察组患者血清HA、LN、IV型胶原、III型前胶原水平均较治疗前显著降低，且降幅显著大于单用ETV组（ $P<0.05$ ）¹⁶。同时，患者临床症状（胁痛、肝脾肿大、腹胀乏力等）和肝功能指标也得到更明显的改善¹⁷。这项研究提示，鳖甲煎丸联合抗病毒在缩短纤维化指标改善的时间和增强改善幅度方面可能具有协同效果。

以上证据均来自近年的RCT（随机对照试验）或荟萃分析。例如，一项系统评价整合了7项研究共590例患者的数据，结论是恩替卡韦联合安络化纤丸较单纯抗病毒可显著提高慢乙肝纤维化的逆转率，且安全性良好^{18 19}。基于这一系列高质量证据，最新指南和共识均建议：对于有肝纤维化的慢乙肝患者，在标准抗病毒治疗基础上，可考虑加用抗肝纤维化中成药以期获得更佳的纤维化改善（推荐等级B1）^{20 21}。

中药与抗病毒谁更能降低HA？是否存在协同作用：综合来看，抗病毒治疗和中药抗纤维化各有侧重，联合应用优势更明显。核苷（酸）类似物通过强力抑制HBV复制，从病因上减轻肝脏炎症和纤维化驱动因素，其长期应用（一般一年后）可使部分患者HA等指标下降，但效果有限：正如专家所指出，单纯抗病毒1年仅约1/3~1/2患者肝纤维化有改善²²。中药则直接针对纤维化过程本身发挥作用，可以更快地降低HA、胶原等指标¹⁶。因此，两者并非对立，而是协同：抗病毒清除病因，中药改善微环境和促进纤维降解。临床试验证实，联合方案能比单药更显著地降低血清HA等纤维化指标，提高纤维化逆转率^{16 10}。对于乙肝肝纤维化患者来说，规范抗病毒是基础，在此基础上辅以辨证合理的中药，往往能够取得1+1>2的疗效。换言之，中成药降低HA的效果在有效抗病毒控制的前提下会更加明显，两者存在协同增效关系。

2.2 中药抗肝纤维化的作用机制研究

活血化瘀与软坚散结：多种抗纤维化中药方剂的配伍原理在于扶正祛邪、活血化瘀、软坚散结。以国家认可的三大抗肝纤维化中成药之一——复方鳖甲软肝片为例，其组方包含鳖甲、三七、赤芍、当归、黄芪、连翘等11味药

²³。其中鳖甲咸寒质润，功擅软坚散结，三七、赤芍、当归活血化瘀以改善肝内微循环，黄芪、党参益气健脾促进肝细胞再生，连翘、板蓝根清热解毒以减轻炎症反应²³。这种多靶点协同作用，有助于抑制纤维组织增生、加速病理产物吸收，从而降低血清HA和胶原指标水平。临床和实验研究均已证明，复方鳖甲软肝片具有良好的抗肝纤维化疗效²³。

现代药理机制发现：近5年的研究深入揭示了中药抗纤维化的细胞和分子机制。慢性肝损伤中最重要的产纤维细胞是肝星状细胞（HSC），其激活受多种细胞因子调控。其中，转化生长因子 $\beta 1$ （TGF- $\beta 1$ ）被认为是促纤维化最强的细胞因子之一，也是抗纤维化治疗的重要靶点²⁴。安络化纤丸的研究表明，该方剂能够显著抑制TGF- $\beta 1$ 的产生及其下游Smad信号通路，从源头上阻断HSC的激活²⁴。同时，安络化纤丸还能改善肝细胞功能，调节细胞外基质代谢：一方面提高基质金属蛋白酶-13（MMP-13）的表达，促进胶原降解；另一方面下调MMP-2和组织蛋白酶抑制因子TIMP-1/2的表达，减轻胶原沉积²⁵。这些作用协同使肝内过多的纤维组织逐步被清除或重塑。此外，其他经典中药及复方（如大黄螯虫丸、柴胡疏肝散等）也通过抗炎抗氧化、调节免疫、抑制肝细胞凋亡等途径，对抗纤维化过程不同环节发挥作用。在动物模型中，多种中药干预可见肝纤维化程度减轻，血清HA、胶原含量下降，并伴随HSC活化标志物降低等变化²⁴。

小结：中医药抗肝纤维化具有“多通路、多靶点”的独特优势：既能减轻肝脏炎症反应，又可直接干预纤维组织代谢。这种综合调节有利于降低血清HA等纤维化指标，并最终改善肝组织结构。对于乙肝相关肝纤维化患者，在正规抗病毒治疗控制病毒复制的基础上合理运用中药，既有坚实的循证医学证据支持其疗效²⁶¹⁶，又有扎实的药理研究阐明其作用机制²⁴。这为患者及家属提供了与临床医生沟通的科学依据：长期抗病毒联合中医药综合治疗，有望最大程度地逆转肝纤维化，改善预后并降低肝硬化、肝癌等严重并发症的发生风险。

参考文献：

1. Zhao QY, et al. 富马酸丙酚替诺福韦与富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎患者疗效与安全性比较¹
2. Li JL, et al. 富马酸丙酚替诺福韦对高病毒载量乙型肝炎代偿期患者肝功能及肝纤维化指标的影响分析²
3. 宋玉文, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者48周后肝硬度值变化³
4. Marcellin P, et al. Long-term treatment with tenofovir in chronic HBV shows fibrosis regression in majority of patients⁵
5. Hou J, Qin N, et al. Five-year TAF treatment in Chinese CHB patients: efficacy and safety outcomes⁴
6. 王贵强, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦改善慢乙肝肝纤维化的多中心RCT研究¹⁰²⁷
7. 杨永平, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢乙肝肝纤维化72周疗效及随访结果¹²
8. Zhou YP, et al. 扶正化瘀片联合恩替卡韦逆转晚期肝纤维化的临床研究¹³
9. Chi XL, 等. 安络化纤丸或复方鳖甲软肝片单药治疗轻度肝纤维化的RCT研究¹⁵¹⁴
10. 郭莉, 等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎肝硬化临床效果观察¹⁶
11. Meta分析：恩替卡韦联合安络化纤丸治疗乙型肝炎纤维化的荟萃结果（7项研究，n=590）¹⁹
12. 唐红, 庄辉, 等. “中西医结合逆转肝纤维化”研究总结暨机制探讨²²²⁴

<https://www.xiahepublishing.com/2310-8819/JCTH-2023-00417>

<https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20230708/wap-content-1575934.html>

<https://icuguideline.com/wp-content/uploads/>

<http://doc.igandan.com/app/html/news/8a116565b06b404a91fc8d67ea20a693.html>

<https://www.jsma.net.cn/cn/zwh/content.aspx?oid=63513&committeeId=1428>

https://medks.imicams.ac.cn/attachments_la/clinical_guideline/

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6743913/>