



专 家 共 识

GS/CACM xxx—201x

肝爽颗粒治疗肝纤维化临床应用 专家共识

Expert consensus on the use of Ganshuang granule for patients with liver fibrosis

(稿件类型：公示稿)

(本稿完成时间：2019年11月18日)

201x-xx-xx发布

中华中医药学会发布

目次

前言	1
引言	2
1 形成共识推荐意见/共识建议	3
2 范围	4
3 药物基本信息	4
3.1 药物组成.....	4
3.2 功能与主治.....	4
3.3 政策准入情况.....	4
4 临床问题清单	4
5 临床应用建议	5
5.1 适应症.....	5
5.2 用法用量及疗程.....	6
6 安全性	6
6.1 不良反应.....	6
6.2 禁忌症.....	6
6.3 注意事项.....	6
7 利益相关说明	6
附录 A	7
肝爽颗粒相关资料	7
A.1 中医基础理论.....	7
A.2 药学研究.....	7
A.3 药理研究.....	7
参考文献	8

前言

本共识按照 GB/1.1-2009《标准化工作导则第 1 部分：标准的结构和编写》及中华中医药学会《中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中华中医药学会标准化办公室、中华中医药学会肝胆病分会、步长制药保定天浩制药有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：首都医科大学附属北京佑安医院。

本共识参与单位（按首字拼音排序）：北京中医药大学东方医院、成都中医药大学附属医院、河南中医药大学第一附属医院、杭州市西溪医院、红星医院、河南省人民医院、解放军总医院第五医学中心、辽宁中医药大学附属医院、宁夏自治区中医研究院、山东中医药大学附属医院、陕西中医药大学附属医院、上海中医药大学附属龙华医院、深圳市罗湖区中医院、首都医科大学、首都医科大学附属北京地坛医院、首都医科大学附属北京中医医院、首都医科大学附属北京佑安医院、天津市第二人民医院、西安交通大学第一附属医院、西安交通大学第二附属医院、西安市中医院、中日友好医院。

本共识主要起草人：李秀惠、李丽。

本共识指导委员会专家：钱英、王灵台、张俊富、陈建杰、聂广、尹常健。

本共识方法学专家：李博、刘雅丽。

本共识药学专家：郭兰萍、郑永红。

本共识临床专家（按姓氏拼音排序）：车念聪、常占杰、丁岗强、党双锁、樊万虎、管小江、高锐、过建春、胡建华、黄象安、扈晓宇、郝建梅、贾建伟、江宇泳、李秀惠、李勇、李筠、李捍卫、李玉魁、卢秉久、刘华宝、孙凤霞、徐春军、王宪波、姚树坤、尹燕耀、赵文霞、张玮。

本共识工作组：李丽、赵国桢、熊玮、杨凯。

引言

中医药在我国各种病因导致的慢性肝病、肝纤维化诊治中发挥着十分重要的作用。大量临床实践证明，中医药治疗有助于改善临床症状、促进肝功能恢复、抑制肝纤维化，延缓疾病进展。

肝爽颗粒由步长制药保定天浩制药有限公司生产，具有疏肝健脾，清热散瘀，软坚散结作用，用于治疗急、慢性肝炎，肝硬化，肝功能损害。2017年进入全国医保药品目录。近年来，抗肝纤维化治疗可以延缓、逆转肝纤维化和肝硬化进程已经成为业内共识，肝爽颗粒多项基础和临床研究都显示其能够改善肝纤维化的血清学和影像学指标，临床应用广泛。

为指导临床医生正确认识肝爽颗粒的临床作用，促进临床合理应用，由中华中医药学会标准化办公室、中华中医药学会肝胆病分会牵头，首都医科大学附属北京佑安医院组织国内多家医院的中、西医肝病专家，联合方法学专家、药学专家，就肝爽颗粒治疗肝纤维化的临床应用制定了专家共识。

共识的制定遵循了中华中医药学会标准化委员化的编制程序，组建专家组、工作秘书组，通过二轮专家调研确定了临床问题，由方法学家针对问题检索文献并进行评价，对证据体采用 **GRADE** 评价判断证据等级：等级 A-D（高级-A，中级-B，低级-C，极低级-D），最后由专家组采用名义组法形成共识推荐意见，无证据的形成共识建议。

肝爽颗粒治疗肝纤维化临床应用专家共识

1 形成共识推荐意见/共识建议

本共识达成了 5 条共识推荐意见，6 条共识建议。具体见表 1、表 2。

表 1 达成的共识推荐意见

共识条目	证据级别	推荐强度
1、肝爽颗粒在临床中用于治疗肝纤维化有效。		
1.1 肝爽颗粒可以改善肝纤维化患者病理指标。	D 级证据	强
1.2 肝爽颗粒可以改善肝纤维化患者影像学指标（脾厚度、门静脉宽度、脾静脉宽度等）。	D 级证据	强
1.3 肝爽颗粒可以改善肝纤维化患者血清肝纤维化指标（HA、LN、PC-III、IV-C）。	C 级证据	弱
1.4 肝爽颗粒可以改善肝纤维化患者肝硬度值。	D 级证据	弱
2、肝爽颗粒治疗肝纤维化具有降低 ALT、AST 的作用。	D 级证据	强
3、肝爽颗粒治疗肝纤维化能够改善患者肝功能 TBIL、DBIL、ALP、GGT 指标。	C 级证据	强
4、肝爽颗粒治疗肝纤维化能够改善患者肝区疼痛、乏力、纳差、腹胀等症状。	C 级证据	强
5、有抗病毒治疗指征的慢性乙型肝炎及肝纤维化患者，在接受干扰素抗病毒治疗时，联合肝爽颗粒有助于改善临床症状。	C 级证据	弱

表 2 达成的共识建议

共识条目	共识建议
1、有抗病毒治疗指征的慢性乙型肝炎及肝纤维化患者，在接受核苷类抗病毒治疗时，联合肝爽颗粒有助于改善临床症状。	建议使用
2、肝爽颗粒治疗肝纤维化、肝硬化时，即使肝生化指标恢复正常后，也需要继续治疗。	建议使用
3、肝爽颗粒治疗肝纤维化的用药疗程应大于 6 个月。	建议使用
4、肝爽颗粒治疗肝纤维化时适合肝郁脾虚夹湿热血瘀证型。	建议使用
5、肝爽颗粒治疗肝纤维化时建议饭后服用以减少不良反应的发生。	建议使用
6、对于肝硬化患者，肝爽颗粒有助于减少脾大、门脉高压并发症的发生。	建议使用

2 范围

本共识规定了肝爽颗粒治疗肝纤维化的适应症、用法用量、疗程、不良反应及禁忌症。

本共识适用于从事肝病诊疗的三级、二级医院的临床医生。

3 药物基本信息

3.1 药物组成

肝爽颗粒由党参、柴胡（醋制）、白芍、当归、茯苓、白术（炒）、枳壳（炒）、蒲公英、虎杖、夏枯草、丹参、桃仁、鳖甲（烫）组成。

3.2 功能与主治

疏肝健脾，清热散瘀，保肝护肝，软坚散结。用于急、慢性肝炎，肝硬化，肝功能损害。

3.3 政策准入情况

肝爽颗粒进入 2017 年及 2019 年版国家基本医疗保险药品目录。

4 临床问题清单

本共识回答 11 个临床问题，具体见表 3：

表 3 临床问题清单

序号	临床问题
1	肝爽颗粒在临床中用于治疗肝纤维化是否有效？
2	肝爽颗粒治疗肝纤维化是否具有降低 ALT、AST 的作用？
3	肝爽颗粒治疗肝纤维化是否能够改善患者肝功能 TBIL、DBIL、ALP、GGT 指标？
4	肝爽颗粒治疗肝纤维化是否能够改善患者肝区疼痛、乏力、纳差、腹胀等症状？
5	有抗病毒治疗指征的慢性乙型肝炎及肝纤维化患者，在接受干扰素抗病毒治疗时，联合肝爽颗粒是否有助于改善临床症状？
6	有抗病毒治疗指征的慢性乙型肝炎及肝纤维化患者，在接受核苷类抗病毒治疗时，联合肝爽颗粒是否有助于改善临床症状？
7	肝爽颗粒治疗肝纤维化的用药疗程？

8	肝爽颗粒治疗肝纤维化时是否有用药禁忌？
9	肝爽颗粒治疗肝纤维化时是否会出现不良反应？
10	肝爽颗粒治疗肝纤维化，肝生化指标恢复正常后是否有必要巩固治疗？
11	对于失代偿期肝硬化患者，肝爽颗粒是否有助于减少并发症的发生？

5 临床应用建议

5.1 适应症

适用于中医肝郁脾虚夹湿热血瘀证。

根据证素和证候类型分析，肝爽颗粒治疗肝纤维化及肝硬化患者的证候要素包括肝郁、脾虚、湿热、血瘀等，临床表现可见乏力，纳差、面色萎黄、厌油腻、口干口苦、胁肋胀痛，肝区疼痛，腹胀，舌淡或暗，苔白，脉沉弦或沉细等症体征。

5.1.1 肝纤维化或代偿期肝硬化

西医诊断：肝纤维化或代偿期肝硬化；ICD-11 编码：DB93.2Z。

中医诊断：肝积病，TCD 编码：BNG043；积聚，TCD 编码：BNG040。

肝纤维化是存在于各种病因（病毒性肝炎导致的慢性肝脏疾病过程中的病理变化，肝纤维化的持续存在最终可形成肝硬化，甚至引起门静脉高压或肝癌，导致肝功能衰竭。肝爽颗粒具有抗纤维化、延缓患者病情发展的作用：可明显改善患者血清肝纤维化（HA，LN，PC-III，IV-C）水平^[1-3]（证据级别：C 弱推荐）；可以改善患者影像学指标（脾厚度、门静脉宽度、脾静脉宽度等）^[4-5]（证据级别：D 强推荐）；可以改善患者肝硬度值^[5]（证据级别：D 弱推荐）；明显降低患者血清中 ALT、AST 水平^[1,3,6,7]（证据级别：D 强推荐）；可改善肝纤维化患者血清中 TBIL、DBIL、ALP、GGT 水平^[1,3,6,7]（证据级别：C 强推荐）；可改善肝纤维化患者肝区疼痛、乏力、纳差、腹胀等症状^[3,6,7,8]（证据级别：C 强推荐）。

有抗病毒治疗指征的慢性乙型肝炎肝纤维化患者和代偿期肝硬化患者，联合肝爽颗粒可明显改善血清肝纤维化指标（HA，LN，PC-III，IV-C）水平^[1-3]（证据级别：C 弱推荐），在接受干扰素抗病毒治疗时，联合肝爽颗粒有助于改善临床症状^[6]（证据级别：C 弱推荐）。

肝爽颗粒治疗肝纤维化和肝硬化时，肝生化指标恢复正常后，仍需要继续抗纤维化治疗。（共识建议）

5.1.2 失代偿期肝硬化

西医诊断：失代偿期肝硬化；ICD-11 编码：DB93.2Z。

中医诊断：积聚；TCD 编码：BNG040。

乙型肝炎肝硬化失代偿期患者，应用肝爽颗粒治疗有助于减少脾大、门静脉高压引起的血小板减少症、腹水等并发症的发生。（共识建议）

5.2 用法用量及疗程

用法用量：口服，成人一次 3g（1 袋），一日 3 次。

疗程：抗肝纤维化治疗时间建议大于 6 个月。（共识建议）

6 安全性

6.1 不良反应

肝爽颗粒上市以来，广泛应用于急、慢性肝炎，肝纤维化、肝硬化的治疗，查询国家药品不良反应中心监测数据，未发现不良反应报告。文献数据库检索发现，康玮玮等研究中肝爽颗粒联用水飞蓟宾葡甲胺片组发生 1 例不良事件，对照组单用水飞蓟宾葡甲胺片发生了 2 例不良事件，差异无统计学意义（未提及具体不良事件名称）^[3]；罗新军等研究发现，聚乙二醇干扰素 α -2a 组在治疗过程中发生消化道反应 2 例，关节疼痛 3 例，肌肉酸痛 1 例，不良反应发生率为 14.29%。肝爽颗粒联合聚乙二醇干扰素 α -2a 组发生消化道反应 1 例，关节疼痛 2 例，肌肉酸痛 1 例，不良反应发生率为 9.52%，两组间不良反应发生率的差异没有统计学意义^[4]。

6.2 禁忌症

对本品过敏者禁用，其余尚不明确。

6.3 注意事项

肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎、肝纤维化、肝硬化时建议饭后半小时服用。（共识建议）

7 利益相关说明

本共识制定由步长制药保定天浩制药有限公司资助。

本共识收集 38 份利益声明表，在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突；企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

附录 A

(资料性附录)

肝爽颗粒相关资料

A.1 中医基础理论

慢性肝炎、肝纤维化以病程长，症状迁延，肝功能受损伴有不同程度的纤维组织增生为主要特点。本病病理性质乃本虚标实，病机关键在于肝郁脾虚，兼夹湿热血瘀，治当疏肝健脾为先，佐以清化散瘀。肝爽颗粒是在古今医家治疗本病经验的基础上、针对上述病变的病机特点创制的，经临床实践验证具有抗肝纤维化作用。

柴胡苦辛微寒，归肝胆经，功善舒肝解郁，党参甘而微温，入脾经，功能健脾益气，两药合用，共为君药，达疏肝健脾之功；肝为刚脏，以柔为顺，方中当归，其味甘而重，气轻而辛，功能养血柔肝，活血止痛，诚血中气药；白芍养血柔肝，缓急止痛，茯苓，白术健脾益气祛湿，枳壳行气宽中，消胀除痞，是为臣药；取逍遥散、四逆散、归芍六君子汤意，助疏肝健脾，养血柔肝，枳壳、白术相伍，消补兼施；蒲公英、虎杖、夏枯草清肝化湿解毒，紫丹参、桃仁、炙鳖甲养血活血，软坚化瘀，共为佐药。其中，丹参一味，功同四物，又能助柴胡解郁而宁心安神。全方寒温并用，疏肝不过于辛散，益气不过于滋腻，清热不过于苦寒，活血不过于攻逐，扶正而不留邪，祛邪而不伤正，共奏疏肝健脾、清热散瘀之功。

A.2 药学研究

肝爽颗粒经由回流、提取、煎煮、干燥、粉碎等工艺后干法制粒制成。产品标准：国家标准国家食品药品监督管理局国家药品标准，WS-11456（ZD-1456）-2002-2012Z-2016。

产品质量标准控制参数包括：规格：每袋装 3g（颗粒剂）；性状：本品为灰棕色至棕黄色的颗粒，味甜、苦；检查：应符合颗粒剂（中国药典 2015 年版通则 0104）的各项规定；含量测定：照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版通则 0512）测定。

A.3 药理研究

1、肝爽颗粒可改善四氯化碳所致肝纤维化大鼠胶原蛋白、糖原、HA（透明质酸）、Hyp（羟脯氨酸）含量，具有治疗肝纤维化的作用。^[11]

2、肝爽颗粒能明显抑制 HSC-T6（肝星状细胞）细胞 Col I（I 型胶原）、Col III（III 型胶原）基因表

达, 抑制 Col I、Col III、TIMP1 (基质金属蛋白酶组织抑制因子 1) 蛋白表达。^[12]

3、肝爽颗粒具有保肝抗炎作用, 表现为小鼠肝硬化模型中血清 ALT、AST 下降, 肝细胞凋亡减少, 炎症细胞因子表达降低。对小鼠肝硬化具有良好的治疗作用, 可以减轻肝脏组织的纤维化程度, 显著降低血清肝纤维化指标 HA 的水平, 其抗纤维化机制可能与抑制 HSC (肝星状细胞) 活化, 减少胶原表达有关。并具有一定的免疫调节作用, 其免疫调节机制可能与下调 Treg 细胞 (调节性 T 细胞) 的数量和表达有关。^[13]

4、肝爽颗粒对肝脏损伤具有保护性作用, 其抗凋亡机制可能与肝爽颗粒增强细胞自噬有关。^[14]

5、肝爽颗粒可以促进肝硬化逆转并可恢复肝功能, 部分机制可能是通过抑制由 HSCs 介导 Treg 细胞分化实现。^[15]

6、肝爽颗粒对高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝炎有治疗作用, 其机制可能通过调节脂质代谢、减轻脂质过氧化损伤及氧化应激, 改善肝脏功能及肝脏组织的病理变化, 对大鼠非酒精性脂肪性肝炎发挥保护作用。^[16]

参考文献

- [1] 张秋红,张春瑞;肝爽颗粒对慢性乙型肝炎患者肝纤维化血清标志物及肝功能的影响[J]广东医学,2011,32(01):118-119.
- [2] 张丰晓;肝爽颗粒治疗乙型肝炎肝硬化纤维化的疗效分析[J]中国现代药物应用,2013,7(17):125-126.
- [3] 康玮玮,卢颖,陈煜;肝爽颗粒治疗乙型肝炎肝硬化有效性与安全性的系统评价[J]中国医药,2017,12(9):1375-1378.
- [4] 高峰,李建红,荀健;肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化患者60例疗效分析 [J]山西职工医学院学报 2014,24(6):24-25.
- [5] 尹国云,郭小平;探讨替比夫定联合肝爽颗粒治疗乙肝后肝硬化的疗效[J]中外医疗,2016,(28):144-146.
- [6] 罗新军,张佩,吕琳,李静.肝爽颗粒联合聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]现代药物与临床,2017,10(32):1904-1907.
- [7] 康玮玮,周莉,党双锁,李捍卫,陈煜;肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎的多中心临床研究. [J]中华中医药杂志 2017,32(12):5689-5693.
- [8] 舒畅,黄丽红,李永梅;肝爽颗粒治疗慢性肝炎肝纤维化68例临床观察 [J]世界最新医学信息文摘,2015,15(32):92.
- [9] 王丹.肝爽颗粒治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化体会[J]世界中医药,2010,5(4):258.
- [10] 李凤艳.肝爽颗粒对慢性乙型肝炎的作用[J].中国实用医药.2014,9(2):175-176.

- [11] 刘峰,党海霞,马久太;肝爽颗粒对大鼠实验性肝纤维化的影响 [J]中西医结合肝病杂志,2005,5(15):286-287.
- [12] 岳兰萍,马红,贾继东;肝爽颗粒对 HSC-T6 细胞 ColII、ColIII、TIMP1 基因及蛋白表达的影响 [J] 中西医结合肝病杂志,2007,2(17):85-88.
- [13] 时红波,陈煜,孙海青,刘新,王扬,娄金丽,段钟平;肝爽颗粒对肝硬化小鼠的保护性作用及关键机制[C]第 7 届全国疑难及重症肝病大会论文集 2013-05-01 :236.
- [14] 孙海青,王小琪,时红波,娄金丽,陈煜,段钟平. 肝爽颗粒对 CCl4 诱导的慢性肝损伤小鼠模型和肝损伤细胞模型的保护作用 [J] 临床肝胆病杂志, 2015,7(31):1114-1118.
- [15] LIU Yan-min,SHI Hong-bo,LIU Yi-rong ,SHI Hong-lin,REN Feng,CHEN Yu,and DUAN Zhong-ping;;Protective Effect of Ganshuang Granules onLiver Cirrhosis by Suppressing Regulatory T Cells in a Mouse Model [J]Chinese journal of intergrative medicine ,2015:1-8.
- [16] 杨素贞,许绍娴,董蕾,王华,商博鑫,秦斌; 肝爽颗粒对大鼠非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用 [J]山西医科大学学报,2016,3(47):205-209.