

临床报道

中医中药抗乙型肝炎病毒的初步研究

——附 88 例迁延型乙型肝炎临床观察

蒋 健* 王灵台** 夏德馨***

治疗慢性乙型肝炎的关键在于抑制乙型肝炎病毒 (HBV) 的复制, 中止其持续感染。目前西医对此尚无特效药物。我们于 1983 年 6 月至 1984 年 6 月治疗和观察了一组迁延型乙型肝炎, 旨在摸索中医中药治疗本病的某些规律, 着重探讨中药抗乙型肝炎病毒的作用及其机理, 从而为中医中药治疗本病提供部分临床依据。

对象与方法

一、对象

本文 88 例均为门诊治疗的迁延型乙型肝炎患者, 临床诊断亦符合 1983 年郑州会议修订标准。根据治疗方法不同, 将 88 例病人随机分为三组。三组平均年龄为 31.9~35.7 岁, 平均病程 2.5~3.4 年。三组一般情况基本一致。

二、治疗方法

三组病例分别给予辨证论治、益肾方为主和“肝复片”治疗。

(一) 辨证论治组(简称辨证组), 共 27 例, 分型及其治疗药物如下:

1. 湿热蕴结(10 例): 黄疸鲜明, 呕恶纳差, 口苦而干, 小便短赤, 大便秘结或粘滞不爽, 烦热胸闷, 胁痛, 脘痞腹胀, 舌质红、苔黄腻, 脉弦滑数。常用药物: 黄连 3~6 克, 小蓟草 30~60 克, 平地木 30 克, 蒲公英 30 克, 六一散 15 克(包煎), 陈皮 5 克, 茯苓 12 克, 胡黄连 2~5 克, 苍术 6~15 克, 川朴 3~9 克, 制半夏 9 克, 生苡仁 30 克, 枳壳 4 克。

2. 肝郁脾虚(6 例): 胁肋闷胀, 攻撑作痛, 胸脘痞闷, 暖气, 矢气稍舒, 口苦呕恶, 纳呆腹胀, 便溏, 舌质淡、苔薄白或腻, 脉细弦。常用药物: 柴胡 3 克, 青陈皮各 3 克, 金铃子 9 克, 延胡索 9 克, 制半夏 9 克, 茯苓 12 克, 炙鸡内金 9 克, 麦芽 15~60 克, 白芍 12~30 克。

3. 肝肾不足(11 例): 头晕, 耳鸣, 目花, 心悸失眠, 多梦虚烦, 口干, 饥不欲食, 手足心热, 肝区隐痛, 腰痠膝软, 遗精或月经不调, 足跟痛, 舌质红、少苔, 脉细小弦。常用药物: 川石斛 15~60 克, 北沙参 15~30 克, 生地 12~30 克, 丹参 12 克, 茅根 30~60 克, 枣仁 12 克, 夜交藤 30 克, 合欢皮 15~30 克, 制首乌 12 克, 枸杞子 9~12 克, 制女贞 9~12 克。

(二) 益肾温肾为主, 清化湿热为辅的治疗组(简称益肾组), 共 41 例。本组不拘何型, 均以益肾温肾为主, 清化湿热为辅的方药治疗。基本药物: 巴戟天 15 克, 仙灵脾 15~30 克, 菟丝子 15~30 克, 桑寄生 30 克, 肉苁蓉 15 克, 生地 12 克, 黄芩 15 克, 虎杖 15~30 克, 丹参 30 克, 赤芍或白芍 15 克, 陈皮 6 克。

(三) 对照组 20 例, 本组不拘何型, 均以“肝复片”(系由曙光医院生产的单味陈皮片剂) 作为对照治疗, 每日 3 次, 每次 2 片。除配合使用复方磷酸酯酶片、维生素 C 等保肝药

* 上海中医学院研究生

** 上海中医学院

*** 上海中医学院附属曙光医院

物外,一般不同时服用其它中西药物。但当患者转氨酶升高时,加用垂盆草冲剂、联苯双酯或景垂片等降酶药物。

以上各组均以3个月为一疗程,连续治疗4个疗程左右。

三、观察指标

肝功能:谷丙转氨酶(SGPT)、硫酸锌浊度(ZnTT)。HBV抗原抗体系统:HBsAg(R-PHA法),以1:8及以上判为阳性;抗-HBs(P-HA法);抗-HBc(ELISA法);HBeAg(ELISA法);抗-HBe(ELISA法)。HBV-DNA多聚酶(DNA-P)以 ^{125}I 标记法测定。

结 果

一、改善肝功能作用的比较

见表1。经过治疗以后,以益肾组SGPT异常率的减少最为显著($P < 0.001$),辨证组次之($P < 0.05$),对照组变化不显著($P > 0.05$)。益肾组ZnTT异常率在治疗以后亦见显著下降($P < 0.05$),其它两组则无明显变化。

表1 三组治疗前后SGPT、ZnTT异常率的变化

组别	总例数	SGPT 异常例数(%)		ZnTT 异常例数(%)	
		治前	治后	治前	治后
辨证组	27	17(62.9)	8(29.6)	9(33.3)	6(22.2)
益肾组	41	23(56.1)	4(9.8)	13(31.7)	4(9.8)
对照组	20	12(60.0)	5(25.0)	4(20.0)	2(10.0)

二、HBsAg变化比较

表2示,辨证组有7例、益肾组有11例HBsAg获得转阴,转阴率分别达25.9%和26.8%。转阴所需治疗时间分别平均为10.3个月和9.5个月。两组疗效基本一致。对照组无一例HBsAg转阴者,相反,HBsAg滴度升高者较其它两组多见。两治疗组与对照组疗效比较,有显著性差异($P < 0.05$)。

图1示,三组88例患者治疗前和其治疗后一年内最后一次所测得的HBsAg(其中包括

表2 三组治后HBsAg滴度变化

组别	总例数	转阴例(%)	下降例(%)	不变例(%)	升高例(%)
辨证组	27	7(25.9)	13(48.1)	5(18.5)	2(7.4)
益肾组	41	11(26.8)	19(46.3)	8(19.5)	3(7.3)
对照组	20	0	13(65.0)	2(10.0)	5(25.0)

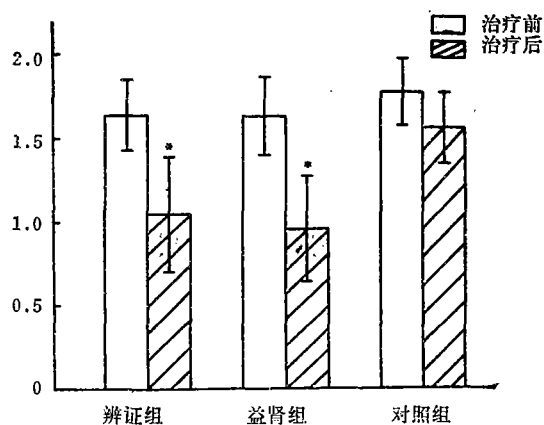


图1 三组治疗前后HBsAg几何平均滴度变化

少数不足第4疗程的病例资料)几何平均滴度的变化情况。除对照组无明显变化外,益肾组与辨证组治后HBsAg滴度均见显著下降($P < 0.001$),并经方差分析可知,两治疗组与对照组比较,均有显著性差别($P < 0.01$)。

图2揭示了HBsAg滴度变化与疗程的关系。从中可以看出,辨证组、益肾组HBsAg几何平均滴度在治疗开始后即见下降,并且大抵随着疗程的延长而递减。对照组则有波动现

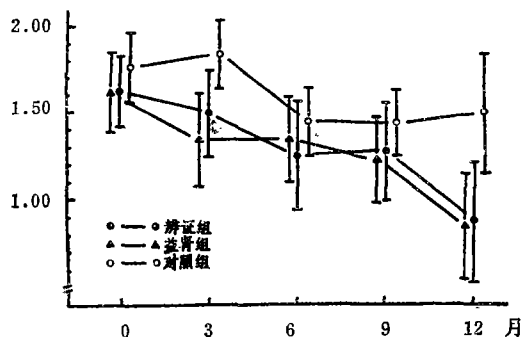


图2 HBsAg几何平均滴度变化与疗程的关系

象。但在前三个疗程中,三组之间 HBsAg 几何平均滴度变化无显著差别。至第四疗程结束时,益肾组 HBsAg 滴度下降比较明显,与对照组比较有统计学差别 ($P < 0.05$);辨证组与对照组比较,亦于此时开始表示出明显下降的趋向。

综合上述结果,辨证组、益肾组所用治疗方法均有一定的促使患者 HBsAg 转阴或其滴度下降的作用,疗程一般需要 10 个月左右,而对照疗法对 HBsAg 几无作用。

三、抗-HBc、HBeAg、DNA-P 等指标的变化

由表 3 可知,辨证组、益肾组在治疗后抗-HBc 阳性率均有显著减少 ($P < 0.05$),辨证组、益肾组分别与对照组比较,均有显著差别 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。治疗后 HBeAg 阳性率的减少仅在益肾组有统计学意义 ($P < 0.05$),对照组治疗后抗-HBc、HBeAg 阳性率均无明显变化。

表 3 三组治疗前后抗-HBc、HBeAg 阳性率变化情况

组 别	总例数	抗-HBc 阳性例数(%)		HBeAg 阳性例数(%)	
		治 前	治 后	治 前	治 后
辨证组	27	16(59.3)	6(22.2)	4(14.8)	3(11.1)
益肾组	41	18(43.9)	7(17.1)	8(19.5)	1(2.4)
对照组	20	13(65.0)	11(55.0)	8(40.0)	3(15.0)

表 4 示,治疗后 DNA-P 阳性率的减少益肾组有显著性差别 ($P < 0.01$),治疗后辨证组的 DNA-P 阳性率虽有减少,经统计学处理,无显著性差别 ($P > 0.05$)。对照组治疗后 DNA-P 无明显变化。

表 4 三组治疗前后 DNA-P 阳性率变化情况

组 别	检测数	DNA-P 阳性例数(%)	
		治 前	治 后
辨证组	22	17(77.3)	10(45.5)
益肾组	38	29(76.3)	16(42.1)
对照组	15	8(53.3)	6(40.0)

讨 论

一、迄今为止,中医中药治疗乙型肝炎的临床报道绝大多数仅以肝功能的变化及血清 HBsAg 转阴与否作为考察疗效的主要指标。HBsAg 只不过是 HBV 的蛋白外壳。根据 Hirschman 对乙型肝炎病毒复制的假说⁽¹⁾,部分整合 HBV-DNA 的病人能持续产生 HBsAg 而并不合成完整的病毒颗粒,HBsAg 不受病毒聚合酶抑制物的影响,况且 HBV-DNA 在部分慢性乙型肝炎的较早期即可整合到宿主肝细胞中去,因此血清 HBsAg 的变化并不能直接反映体内 HBV 复制状况。但是不少报道均证实 HBsAg 效价与能够较好反映体内 HBV 复制水平的 DNA-P、HBeAg 以及 Dane 颗粒等指标密切相关^(2~7),因此 HBsAg 虽然不能代表 HBV 本身,但其滴度变化似仍能在一定程度上反映 HBV 在体内的增殖情况。在以 DNA-P、HBeAg、IgM 抗-HBc 等指标作为评价药物抗 HBV 作用的同时,结合观察 HBsAg 滴度变化仍有一定的参考价值。

由于乙型肝炎上述一系列病毒感染指标有自然转阴的情况存在,为此在评价中药抗病毒的作用时,必须设立对照组以资比较。本文设立对照组的目的在于此。本对照组主要用陈皮片作为安慰治疗,虽有报道陈皮在体外有轻度降低 HBsAg 滴度的作用⁽⁸⁾,但这并不等于说陈皮能抑制 HBV 的复制,且陈皮片对慢性乙型肝炎无明显治疗作用。

经过一年左右的治疗,对照疗法除显示出一定的降酶作用外,无一例 HBsAg 转阴者,且其几何平均滴度无显著降低,抗-HBc、HBeAg、DNA-P 阳性率均无明显减少。这一方面表明陈皮、保肝药及上述降酶制剂对 HBV 的复制无明显抑制作用。我们据此认为实验室筛选出有降低 HBsAg 滴度作用的药物对于指导临床应用的价值是有限的。另一方面也证明辨证施治和益肾疗法及其所用中药确有一定的促使迁延型乙型肝炎患者血清 HBsAg 滴度降低或转阴的作用,且能使部分患者的抗-HBc、

HBeAg 和 DNA-P 转阴。通过与对照组比较,可以说明上述两组均有一定的抗 HBV 作用,其疗效基本上是可靠的。

二、由于慢性乙型肝炎一方面有病毒持续感染的病理机制存在,一方面又多有湿热未尽的临床表现,因此一些意见认为乙型肝炎病毒相当于祖国医学所指的“湿热之邪”^{〔9~12〕}“湿邪”^{〔13〕}或“热毒”^{〔14〕},这种看法确有一定道理,但我们还是不能将病毒与湿热邪毒这两种不同体系的观点简单地加以等同和绝对化。这是因为目前尚缺乏足够的资料能充分说明病毒复制指标与湿热邪毒之间有相关联系。其次,清化湿热、解毒祛邪的治疗方法并不能对所有慢性乙型肝炎患者都有效,而一些并不是以清化湿热为主的方药反可获得比较显著的疗效。因此,清化湿热方法虽然是一种有效的治疗方法,但决不是唯一的治疗方法。

在正常情况下,机体脏腑气血阴阳保持着协调统一,如果乙型肝炎病毒侵入机体并在宿主体内复制,必然会在不同程度上导致脏腑气血失调、虚实错杂而呈现出各种病理证候,此时根据具体情况调理脏腑气血功能,泻实补虚,努力恢复其生理机能,将有助于清除病毒。本文辨证组的治疗结果即说明了这一点。辨证组采用中医传统的辨证论治方法进行治疗,因人而异,对证下药,灵活多变,不仅能取得如垂盆草冲剂或联苯双酯等降酶制剂的降酶效果,而且有一定的促使患者一系列乙型肝炎病毒感染指标转阴的效果,亦即有一定的抗病毒作用。辨证论治方法之所以能取得这些疗效,关键是在不同程度上调整了脏腑功能,恢复了机体的阴阳平衡。

尽管迁延型乙型肝炎的临床表现多种多样,病机比较复杂,但一般可以“正虚邪恋”来概括。现代医学认为病毒的持续感染与机体免疫功能低下有关,提高患者免疫功能有利于清除病毒。这与祖国医学正复邪自去的观点有某些类同之处。据此,我们认为以邪正观点来看,中医中药治疗慢性乙型肝炎,抑制乙型肝炎病毒的复制,不能单从祛邪的角度去考虑。同样,

如果因为乙型肝炎有病毒增殖的机制存在,而担心运用扶正的补药进行治疗有恋邪助寇之弊的想法,也应作具体分析。机体是一个复杂的有机整体,邪正之间是可以互相影响和联系的,邪恋则正虚,正虚则邪恋。在治疗上,应该扶正祛邪同进,补益、清化并举。如此则祛邪有利于扶正,扶正有利于祛邪。本文益肾组的治疗结果足以说明这一点。该组采用以扶正为主、清化为辅的治疗方法,由于比较符合迁延型乙型肝炎的病机特点,因此取得了较其它两组更为理想的临床效果,有比较明显的抗病毒作用。我们推测扶正的药物可能是通过增强机体免疫应答能力从而加强了清除乙型肝炎病毒的能力。许多其它临床报道已经证实扶正祛邪并重的治疗方法治疗本病有效。

三、我们初步认为迁延型乙型肝炎“正虚邪恋”的病机主要体现在“肾精肾气不足,湿热未尽”,在治疗上应采用益肾为主,清化为辅的方法。提出益肾的重要性,主要有以下根据。

1. 我们在临床上观察到迁延型乙型肝炎患者除了湿热未尽的表现外,同时多有肾精亏损、肾气不足,间或有肾阳式微的表现,如面皖无华、神情委顿、眩晕耳鸣、腰痠胫软、阳萎遗精或带下清稀、面浮足肿甚或形寒畏冷、舌质淡胖、苔薄白或薄腻、脉细弦或沉等。临床上典型的证型比较少见,即使在病情活动期辨证为湿热蕴结型者,往往或多或少还同时兼有神疲乏力、腰痠腿软、足跟痛之类的肾虚症状。本病病程较长,由于机体长期携带乙型肝炎病毒,正气日减,肾精逐渐被暗耗是不难理解的,故有“五脏之伤,穷必及肾”“久病及肾”之说,这是本病易见肾精不足的主要原因。且本病病情缠绵,病势较缓,热象不甚突出,尤多湿重热微者,湿为阴邪,易伤阳气,暂则脾阳不振,久则必累及肾,其中轻则但伤肾气,甚则必惫肾阳,这是本病肾气易亏,甚或有肾阳亏损的主要原因。

2. 现代医学对本病的发病机制尚未完全阐明,但一般认为机体免疫功能低下以致不能清除乙型肝炎病毒是一个重要的方面。祖国医

学认为免疫功能低下系属机体正气不足,而正气不足与肾虚密切相关。肾藏精以化元气是正气的主要代表。免疫活性细胞来源于骨髓多能干细胞,《内经》指出“肾生骨髓”,因此可以认为肾精又是正气的物质基础。肾强精充则元气足,肾弱精少则元气虚,总之免疫功能的低下归根结底主要当责之于肾精不足。大量资料表明,许多疾病的肾虚患者的免疫功能多是低下的,而补肾药物在体内外有明显提高机体免疫功能的作用,迁延型乙型肝炎同样如此,我们认为肾精肾气不足可能是本病免疫异常的重要的中医病理学基础之一。

3. 我们所用的益肾药物主要有巴戟天、仙灵脾、肉苁蓉、菟丝子、桑寄生等,这些药物能益肾精补肾气,有的兼有补益肾阴或温养肾阳的作用,温而不热,补而不峻。脾为后天之本,肾为先天之本,温补肾阳正所以实脾,此乃“补火生土”之义,诚如前人谓“故命门火旺,则蒸糟粕而化精微”⁽¹⁵⁾。肝藏血,肾藏精,精血互化,乙癸同源,是以补益肾精又能充实肝体,亦即“虚则补其母”之意,“盖少阴藏精,厥阴必待少阴精足而后能生”⁽¹⁶⁾。可见这些药物除了益肾以外,还能在一定程度上改善肝脾脏腑功能。慢性乙型肝炎按中医脏腑辨证来看,主要是肝脾肾三脏功能失调,如在治疗上能够调理好肝脾肾三脏功能,则有助于该病的临床恢复。

4. 经过多年的临床实践证明,以益肾为主方法治疗迁延型乙型肝炎确有较好疗效,大部分病例的活性玫瑰花结形成试验及补体C₃水平经治后得到显著提高,HBsAg的近期转阴率达25~43%⁽¹⁷⁾。本资料进一步表明,益肾为主疗法在改善肝功能方面的作用较辨证疗法和对照疗法的作用为显著,体现在益肾组治后谷丙转氨酶异常率的减少最为明显,并且只有该组有明显改善锌浊度的作用。在促使血清HBsAg滴度下降或转阴方面,虽然益肾组、辨证组的疗效相近,但其中以前者所需疗程稍短。两组均有促使抗-HBc转阴的疗效,但益肾组抑制DNA-P活性的作用较辨证组为著,且治

疗后仅益肾组有明显促使HBeAg转阴的疗效。总之,无论是改善肝功能,还是抗乙型肝炎病毒,均以益肾为主治疗方法的作用最为理想。

根据临床仔细观察,本法在治疗迁延型乙型肝炎过程中并没有发现患者有舌质变红、口干口苦、手足心热、齿鼻衄血等伤阴动血之象,亦无阳事易举等副作用。相反,患者自觉症状、体征均有明显改善。这与我们所选用的药物性味比较平和以外,可能与适当的药物配伍及随证加减亦有关系。

参 考 文 献

- (1) 罗端德:国外医学内科分册(1):28,1983。
- (2) 王善煌等:上海医学(4):13,1978。
- (3) 黄晓莉等:中华传染病杂志(1):28,1983。
- (4) 加藤道夫他:肝脏(10):1310,1980。
- (5) 加藤道夫他:肝脏(3):253,1982。
- (6) 荒川泰行他:肝脏(3):361,1981。
- (7) 赤羽贤浩他:肝脏(2):113,1980。
- (8) 重庆医学院第二医院内科传染病组:中华内科杂志(3):192,1976。
- (9) 屠揆先等:中医杂志(4):28,1980。
- (10) 时振声:新医药学杂志(9):36,1978。
- (11) 北京中医医院内科教研组:中华内科杂志(3):167,1976。
- (12) 湛宁生等:湖南医药杂志(4):7,1981。
- (13) 陈子德等:上海中医药杂志(6):15,1980。
- (14) 吕维柏:中医杂志(9):27,1984。
- (15) 张景岳:质疑录。第1版,13页,江苏科技出版社,1981。
- (16) 吴塘:温病条辨。第1版,121页,人民卫生出版社,1979。
- (17) 王灵台:上海中医药杂志(9):2,1984。

《湖南中医杂志》征订启事

本刊是以反映我省中医医疗、教学、科研水平为主体的中医药学术期刊。报道中医医疗、教学、科研的实践成果;深入探讨中医药领域中的理论问题,广泛交流广大中医药人员及民间防病治病、养身保健等方面的实践经验;反映国内外中医药研究的新信息、新方法、新成果。本刊读者对象为从事中医医疗、教学、科研的医务人员以及农村医生和厂矿基层中医药人员。

本刊为双月刊,每期48页,定价0.35元。期刊代号:42—71。从1985年下半年起交邮局公开发行。欢迎订阅。