

中药降低五味子制剂停药以后 谷丙转氨酶反跳的临床研究

施维群* 王际云* 吴建* 屠建国*

摘要 本研究对 128 例 ALT 升高的慢性肝炎患者进行临床治疗观察,分为对照组和治疗组,同时服用五味子制剂联苯双酯或肝复康丸,其中治疗组加服自拟中药复方制剂袋泡剂,连续服药 90~120 天,对其 ALT 复常率进行对比,两组无显著性差异。但在停药后 90~120 天,两组 ALT 反跳率却有显著性差异($P<0.01$)。在停药后 4~12 个月的远期疗效观察中,ALT 复常巩固率治疗组为 87.3%,而对照组则为 47.9%,有显著性差异($P<0.005$)。

主题词 物质依赖/中医药疗法 五味子/副作用 丙氨酸转氨酶/代谢

慢性肝炎患者谷丙转氨酶(ALT)持续升高或反复不降是较棘手的问题,国内外目前尚缺乏理想的降酶药物。70 年代以来,国内相继开展对中药五味子降酶作用的研究,取得了一些成果,其中在人工合成五味子丙素过程中创制的联苯双酯,就是具有独特作用且效价较高的药物之一。但五味子类制剂无论是单体还是提取物都具有远期疗效不够巩固,停药以后易引起反跳的缺点。从近年来的报道看,五味子制剂的反跳率可达 20%~60%,五味子制剂对阴虚肝旺、血瘀气阻及湿热瘀阻型的疗效欠佳,反跳率则更高。自 1993 年起,我们进行中药降低五味子制剂停药后引起 ALT 反跳的临床研究,将近期反跳率降至 8.5%作为技术指标。现将结果报告如下。

1 临床资料

观察 141 例,有 13 例因中断治疗不予统计,余 128 例均为慢性肝炎患者,符合 1990 年上海第六次全国病毒性肝炎会议制定的诊断标准。由于本课题着重观察停药以后的 ALT 反

跳情况,故未对 128 例慢性肝炎进行慢活肝或慢迁肝的分类。ALT 最高达 834U,最低的 59U,平均为 194.2U。随机分为治疗组和对照组。治疗组 82 例,男性 57 例,女性 25 例;平均年龄为 32.4 岁;ALT 平均为 201.2U,异常时间平均为 17 个月。其中慢性乙型肝炎 62 例,丙型肝炎 9 例,乙、丙型肝炎病毒重叠或混合感染者 11 例。对照组 46 例,男性 36 例,女性 10 例;平均年龄 30.7 岁;ALT 平均为 197U,异常时间平均为 19 个月。其中慢性乙型肝炎 32 例,丙型肝炎 5 例,乙、丙型肝炎病毒重叠或混合感染者 5 例,甲型或乙型肝炎病毒重叠感染者 4 例。

2 治疗及观察方法

对照组服用五味子制剂联苯双酯滴丸(浙江新昌制药厂)者 26 例。每次口服 10~15mg,1 日 3 次。服用五味子复方制剂肝复康蜜丸(五味子、太子参、白花蛇舌草、丹参等,广东潮州制药厂)者 20 例,每次口服 6~10g,每日 3 次。两种药均以 30 天为一疗程,一般服用 3~4 个疗程。治疗中每半个月检查一次肝功能,一般 ALT 正常以后予以递减,用药同时只服维生素 C 和复合维生素 B。

治疗组服用联苯双酯滴丸者 41 例,肝复康丸者 41 例,用量与对照组相同,但当 ALT 正常或明降低时即加服自拟中药复方制剂肝神 I 号或 II 号,同时将联苯双酯或肝复康丸快速减量,故联苯双酯、肝复康丸服用不超过 90 天,加服肝神也不超过 120 天。肝神 I 号或 II 号的使用可根据患者当时的舌诊情况而定。舌苔白腻,舌质较胖,有齿印者用 I 号;舌苔黄,黄腻,舌质红或有瘀斑或舌质紫者用 II 号。

肝神 I 号组方:柴胡、郁金、灵芝、仙灵脾、白花蛇舌草、蕲蛇等 10 种中草药制成袋泡剂,每包含生药 6g,每日 3 次,每次 2 包,用沸水冲

* 浙江省杭州市第四人民医院,杭州市上仓桥官巷 34 号(310002)

收稿日期:1997-08-26

饮。太子参、黄芪研末制成胶囊,每粒含生药 0.5g,每日 3 次,每次 5 粒,吞服。

肝神Ⅱ号组方:柴胡、郁金、灵芝、仙灵脾、白花蛇舌草、蕲蛇、山甲片等 11 种中草药制成袋泡剂,每包含生药 6g,每日 3 次,每次 2 包,用沸水冲饮。女贞子、旱莲草研末灌制成胶囊,每粒含生药 0.5g,每日 3 次,每次 5 粒,吞服。

本组在治疗中每半月检查一次肝功能,两组停药后的半年中每月复查一次肝功能,追踪观察期间每 2 月复查一次肝功能。

3 结果

两组 ALT 复常率比较:治疗组 82 例中,服用联苯双酯加肝神和服用肝复康丸加肝神患者的复常例数各为 38 例,其中 30 天内复常者 44 例,60 天内复常者 25 例,90 天内复常者 7 例,平均复常率为 92.7%;对照组 46 例中,服用联苯双酯者复常例数 22 例,服用肝复康丸者复常例数为 17 例,其中 30 天内复常者 23 例,60 天内复常者 7 例,90 天内复常者 9 例,平均复常率为 84.8%。两组比较无显著性差异($P>0.05$)。

两组停药以后 ALT 出现反跳情况比较:治疗组复常例数 76 例,其中 30 天内出现反跳者 0 例,60 天内 1 例,90 天内 4 例,120 天内 2 例,共 7 例(9.2%);对照组复常例数 39 例,其中 30 天内出现反跳者 4 例,60 天内 6 例,90 天内 5 例,120 天内 0 例,共 15 例(38.5%)。两组相比有显著性差异($P<0.01$)。

两组近远期疗效巩固情况比较:治疗组复常者 76 例,停药后 4 个月内 ALT 正常者 69 例,出现异常者 7 例;4~6 月内正常者 66 例,异常者 10 例;6~12 月内正常者 64 例,异常者 12 例。停药后治疗组 4~12 月的巩固率平均为 87.3%。对照组复常者 39 例,停药后 4 个月内 ALT 正常者 24 例,异常者 15 例;4~6 月内正常者 17 例,异常者 22 例;6~12 月内正常者 125 例,异常者 24 例。停药后对照组 4~12 月的巩固率平均为 47.9%。不同时间组间比较均有显著性差异($P<0.005$)。

两组停药 3 个月后肝功能中球蛋白变化比

较:治疗组 76 例,停药 3 个月后球蛋白异常者 13 例(17.1%),有 4 例伴 ALT 反跳,其中高于正常值 $\geq 2.0\text{g/L}$ 者 5 例, $\geq 4.0\text{g/L}$ 者 3 例, $\geq 6.0\text{g/L}$ 者 3 例, $\geq 8.0\text{g/L}$ 者 2 例;对照组 39 例,球蛋白异常者 15 例(38.5%)有 6 例伴 ALT 反跳,其中高于正常值 $\geq 2.0\text{g/L}$ 者 3 例, $\geq 4.0\text{g/L}$ 者 5 例, $\geq 6.0\text{g/L}$ 者 4 例, $\geq 8.0\text{g/L}$ 者 3 例。两组比较有显著性差异($P<0.05$)。

4 讨论

中药五味子制剂有良好的降低 ALT 的作用,五味子属中药补益药一类,有敛肝、益肾、滋阴的作用,由于其现代药理作用对肝微粒体细胞色素 P450 有诱导作用,能直接抑制肝细胞内及血清中 ALT 的活性,从而降低肝细胞膜对 ALT 的漏出,故其降酶效果可达 85%以上,然而反跳率则多在 20%~60%之间。我们在使用五味子制剂降酶的同时,分别用疏肝利胆,益气除湿和解毒通络化瘀等入肝脾经的中药如柴胡、蕲蛇、太子参、黄芪、仙灵脾、灵芝等来调节免疫功能,提高抗病毒能力,降低反跳率。不少报道表明,柴胡、郁金的疏肝利胆作用能增加肝脏对蛋白的合成作用。肝神Ⅰ号是针对湿浊偏盛患者而设的,以清利化湿为主要功用,而肝神Ⅱ号则针对阴虚瘀热而设,旨在加强活血化瘀之力,山甲片、女贞子、旱莲草等,养阴活血以祛瘀生新。按现代医学的观点看,亦有调节免疫功能,改善肝脏微循环的功能。

从观察统计来看,本组慢性肝炎证型以气虚湿阻和阴虚瘀热二型多见,且实践中肝神Ⅰ号和Ⅱ号的疗效之比无差异。在停药后 120 天内对照组的反跳率为 38.5%,而治疗组的反跳率仅为 9.2%,较最新程文谦报道的 11.1%为低,但较本课题设计时希望达到的目标相差了 0.7%。故有一定的临床意义。从 4 个月~1 年中远期疗效的稳定情况看,治疗组的巩固率平均为 87.3%,亦远远高于对照组的 47.9%,有极显著性差异。

Traditional Chinese Medicine Network

中国传统医药信息网

<http://WWW.MedicineChina.com>