

复方黄芪颗粒治疗慢性乙型肝炎 60 例临床研究

李 筠^{*} 易 毛^{*} 张 敏^{*} 刘士敬^{*} 王小明^{*} 于海波^{*} 张月梅^{*} 贺承山^{*}

摘要 目的:探讨复方黄芪颗粒治疗慢性乙肝(CHB)抑制病毒复制的疗效。方法:对 84 例 CHB 患者采取分组对照治疗方法,治疗组用复方黄芪颗粒,对照组用干扰素。结果:治疗组显效率 43.33%,与对照组比较,差异有显著性($P<0.05$)。治疗组治疗后 HBeAg 及 HBV DNA 阳性率均明显低于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$);HBeAg 转阴率 43.33%,HBV DNA 转阴率 44.83%,后者与对照组比较,差异有显著性($P<0.01$)。HBeAg-抗-HBe 的血清转换率为 38.46%。HBV-DNA 下降 10^2 拷贝/ml 以上者 52.78%,血清丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)及胆红素(SB)均值与治疗前比较,差异有显著性($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:复方黄芪颗粒具有较好的抑制 HBV 复制、改善临床症状及肝功能作用。

主题词 肝炎,乙型,慢性/中医药疗法 @ 复方黄芪颗粒剂

本项临床研究旨在观察慢性乙型肝炎患者在治疗过程中,对我院中西医结合科自行研制复方黄芪颗粒在抑制乙型肝炎病毒(HBV)复制、改善肝功能及临床症状等方面的反应性和耐受性,探索安全有效的剂量,提出合理的给药方案和注意事项。

1 临床资料

本组病例均为 HBeAg 和/或 HBV-DNA 阳性的慢性肝炎患者。治疗组 60 例,其中男 51 例,女 9 例;年龄 18~60 岁,平均 34.15 ± 11.69 岁;平均病程 7.44 ± 6.99 年。根据中华医学会 2000 年 9 月西安第十次全国病毒性肝炎学术会议讨论修订的“病毒性肝炎防治方案”中慢性乙型肝炎的诊断标准^[1],诊断为轻度 15 例,中度 38 例,重度 7 例,重叠感染甲型肝炎病毒 1 例。对照组 24 例,其中男 20 例,女 4 例;年龄 18~58 岁,平均 29.88 ± 8.55 岁;平均病程 4.84 ± 4.71 年。轻度 9 例,中度 10 例,重度 5 例。参照 1991 年 12 月中华全国中医学会内科肝病专业委员会天津会议制定的“病毒性肝炎中医辨证标准”中慢性肝炎的辨证标准^[2],由专人进行辨证。治疗组 60 例患者均具有不同程度的脾肾两虚、气滞血瘀及湿热内阻表现。根据主证特点,以肝郁脾虚为主证者 18 例,湿热中阻为主证者 4 例,瘀血阻络为主证者 21 例,肝肾阴虚为主证者 12

例,气阴两虚为主证者 5 例。两组患者在性别、年龄、病程及病情等方面比较,具有均衡性与可比性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

采用开放、随机对照法。治疗组给予复方黄芪颗粒(由本院制剂室生产)。药物组成:生黄芪、制何首乌、丹参、郁金、虎杖、重楼、地耳草、北豆根、猪苓、女贞子等。上药通过煎煮提取工艺制成颗粒剂型,每袋 15g。每次 30g,每日 2 次,饭后温开水冲服。对照组给予 α -干扰素(IFN- α)300 万 U,隔日 1 次,肌肉注射。两组均以 3 个月为 1 个疗程。治疗组与对照组均用相同的基础药物(包括维生素类及一般保肝治疗),但不得用其它抗病毒药与免疫调节剂。两组分别于治疗前、治疗后当月、治疗结束时常规检测血、尿常规,血清丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、胆红素(SB)、白蛋白(Alb)、球蛋白(Glb)、凝血酶原时间活动度(PTA)、蛋白电泳分析,采用 ELISA 法检测乙肝病毒 7 项指标,荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA。治疗结束后 6、12 个月时,分别进行上述实验室项目检测。

统计学处理:计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:根据中国中医药学会内科肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医疗效判定标准(试行)》^[3]判定疗效。

3.2 总体疗效:治疗组显效 26 例,有效 20 例,无效 14 例,显效率 43.33%,总有效率 76.67%。对照组显效 4 例,有效 10 例,无效 10 例,显效率 16.67%,总有效率 58.33%。两组总有效率比较,差异无显著性($P>0.05$);两组显效率比较,差异有显著性($P<0.05$),治疗组显效率明显高于对照组。

3.3 两组治疗前后 HBV 指标变化情况:表 1 示,治疗组治疗后 HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率均明显低于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组治疗后 HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率与治疗前比较,差异均无显著性($P>0.05$)。表 2 示,治疗组治疗后 HBV-DNA 转阴率明显高于对照组,两组差异有显著性($P<0.05$),而 HBeAg 转阴率两组差异无显著性($P>0.05$)。治疗组

基金项目:全军“十五”科研课题面上项目(01MB134)

* 解放军第三〇二医院中西医结合科,北京市西四环中路 100 号(100039)

收稿日期:2002-04-05;修回日期:2003-01-20

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

表 1 两组治疗前后 HBV 复制指标阳性率比较[例(%)]

组别	例数	HBeAg	HBV-DNA	HBeAb
治疗组	治疗前 60	30(50.00)	58(96.67)	19(31.67)
	治疗后 60	17(28.33)*	32(53.33)**	20(33.33)
对照组	治疗前 24	20(83.83)	19(79.17)	1(4.17)
	治疗后 24	14(58.33)	17(70.83)	4(16.67)

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后 HBV 复制指标变化情况比较
[阴转例数/阳性例数(%)]

组别	例数	HBeAg	HBV-DNA
治疗组	60	13/30(43.33)	26/58(44.83)*
对照组	24	6/20(30.00)	2/18(11.11)

* 与对照组比较, $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 ALT、AST 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
治疗组	治疗前 161.32 ± 153.69(60)	105.05 ± 87.30(60)
	治疗后 55.93 ± 51.36(60)**	60.34 ± 48.23(58)**
对照组	治疗前 110.04 ± 107.79(24)	64.92 ± 68.50(12)
	治疗后 60.79 ± 44.25(24)*	49.25 ± 32.74(12)

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 括号内为例数

表 4 两组治疗前后 SB、 γ -球蛋白变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SB(μ mol/L)	γ -球蛋白(%)
治疗组	治疗前 21.21 ± 19.59(60)	24.22 ± 4.72(52)
	治疗后 14.09 ± 5.13(60)**	22.10 ± 4.57(52)*
对照组	治疗前 19.03 ± 8.17(24)	21.69 ± 4.29(9)
	治疗后 18.22 ± 6.78(24)	20.50 ± 5.12(9)

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 括号内为例数

60 例治疗前 HBV-DNA 为 10^5 拷贝/ml 者 14 例, 10^6 拷贝/ml 者 7 例, 10^7 拷贝/ml 者 19 例, 10^8 拷贝/ml 者 18 例; 治疗后 HBV-DNA 下降 10^1 拷贝/ml 者 17 例, 10^2 拷贝/ml 者 14 例, 10^3 拷贝/ml 者 4 例, 10^4 拷贝/ml 者 1 例。治疗后 HBV-DNA 下降 10^2 拷贝/ml 以上者占 52.78%(19/36 例), 降至 10^5 拷贝/ml 以下者 26 例, 占治疗前 HBV-DNA 阳性者的 44.83%(26/58 例)。

HBsAg 转阴率: 治疗后治疗组 HBsAg 转阴 1 例, 占 1.7%; 对照组无一例转阴。

HBeAg-抗-HBe 转换率: 治疗组治疗前 HBeAg 阳性 30 例, 治疗后 13 例转阴, 转阴的 13 例中有 5 例抗-HBe 阳转, 占 38.46%(5/13 例)。对照组治疗前 HBeAg 阳性 20 例, 治疗后 6 例转阴, 转阴的 6 例中有 1 例抗-HBe 阳转, 占 16.67%(1/6 例)。两组 HBeAg-抗-HBe 转换率对比, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.4 两组治疗前后生化指标变化比较: 两组治疗前血清 ALT、AST、SB、 γ -球蛋白均值比较, 经 t 检验, 差异

无显著性(P 均 > 0.05)。表 3 示, 治疗组治疗后 ALT、AST 值均明显低于治疗前(P 均 < 0.01), 对照组治疗后 ALT 值显著低于治疗前($P < 0.05$), AST 值差异无显著性。表 4 示, 治疗组治疗后 SB 和 γ -球蛋白均较治疗前显著下降($P < 0.01$, $P < 0.05$), 对照组治疗前后上述两项指标差异无显著性($P > 0.05$)。

2.5 不良反应及处理: 治疗组在治疗过程中基本无不良反应或很轻微, 仅见 1 例轻度胃脘不适, 经调整服药时间后消失(由空腹服药改为饭后半小时服药)。对照组 24 例中 19 例出现不同程度的发热(体温 37.4~39.3℃), 同时伴有不同程度的头晕头痛、乏力或周身酸楚、关节胀痛等; 1 例出现一过性面部皮疹, 伴有皮肤瘙痒。均嘱其卧床休息, 并予以对症处理。

2.6 随访情况: 对治疗组患者进行了 6 个月、12 个月、18 个月的远期疗效观察。随访反馈 35 例, 其中 6 个月者 8 例, HBeAg 治疗转阴后的 2 例均持续阴性, 1 例转阴; HBV-DNA 治疗转阴后的 8 例中 6 例持续阴性, 1 例转阴; HBV-DNA 下降 $10^{1\sim4}$ 拷贝/ml 者 7 例; ALT 6 例持续正常, 2 例显著下降(下降原值的 1/2 以上)。随访 12 个月者 15 例, HBeAg 治疗转阴后的 3 例中 2 例持续阴性, 2 例转阴; HBV-DNA 治疗转阴后的 5 例均持续阴性, 2 例转阴; HBV-DNA 下降 $10^{1\sim4}$ 拷贝/ml 者 11 例; ALT 6 例持续正常, 2 例显著下降。随访 18 个月者 12 例, HBeAg 3 例转阴; HBV-DNA 治疗转阴后的 4 例中均持续阴性, 5 例转阴; HBV-DNA 下降 $10^{1\sim4}$ 拷贝/ml 者 12 例; ALT 7 例持续正常, 4 例显著下降。

4 讨论

HBV 感染是公认的治疗难题, HBV 一旦进入人体进行整合, 消除极为困难。目前中西药疗效尚难肯定, 虽然干扰素、核苷类似物作为抗病毒治疗的主力军有一定疗效, 但因复发率高、价格昂贵, 或副作用大等诸多弊端而受到局限。

慢性乙型肝炎属于中医学胁痛、黄疸、积聚等范畴。其发病以湿热疫毒为其致病外因, 正气亏损乃其致病基础, 两者相得, 共同启动, 病乃滋生; 病久未愈, 毒邪久稽益伤其正。病机为本虚标实, 肝、脾、肾三脏虚损为主, 而湿热中阻、肝气郁滞、脾失健运、阴血耗损、血络瘀阻则是疾病发展过程中的一系列病理改变, 彼此互为因果。我们针对疾病始因及其病理改变, 以扶正祛邪为总治则, 从益气扶正, 调动机体自身抗病毒能力入手, 组成中药复方, 意在健脾补肾、疏肝活血、清热利湿, 对慢性乙型肝炎力图做到标本兼治。

(下转第 373 页)

有升高趋势,但差异无显著性($P>0.05$)。气虚血瘀证时,血浆 NPY 水平升高,其可能的机制为:(1)气虚血瘀证时,由于血液灌流量不足,交感神经反射性兴奋,交感神经末梢释放 NPY;(2)高凝状态时,血小板聚集,伴有 NPY 释放^[4]。气虚血瘀证患者血浆 NPY 水平升高,可能导致如下后果:(1)直接促进血管收缩^[4,5];(2)NPY 能增强血管对其它缩血管物质的反应^[5];(3)NPY 抑制血管对舒血管物质产生的舒张效应;(4)NPY 促进血管平滑肌细胞增殖;(5)NPY 对心肌具有直接负性肌力和负性频率作用^[5];(6)另外,NPY 通过对内分泌系统如下丘脑—垂体—性腺轴、肾上腺、肾素、胰岛作用而影响全身,还可影响摄食等行为。

气虚血瘀证患者血浆 ET 水平显著高于老年健康组和青年健康组($P<0.01$)。老年健康组血浆 ET 水平较青年健康组似有上升趋势,但经统计学处理差异无显著性($P>0.05$)。生理状态下,ET 浓度极低,气虚血瘀证时,患者血浆 ET 水平升高,其机制可能为:(1)患者有不同程度的血流速度减慢、血细胞聚集、血液灌流量减少,组织缺血缺氧,刺激前 ET 原基因转录,促进 ET 释放^[7];(2)血管动力学障碍造成血管内皮细胞损伤,释放出 ET;(3)血流速度减慢,血液处于高凝状态,肾小球毛细血管丛、内髓集合系统及系膜细胞能大量合成 ET^[8];(4)血行不畅,受累的脑微血管内皮细胞产生的 ET 漏出增加^[9]。

气虚血瘀证患者血浆 ET 水平上升,其结果导致:(1)ET 强烈收缩冠状动脉、主动脉及周围大血管;(2)升高的 ET 抑制心、肺功能^[10];(3)ET 作用于血管系膜细胞和肾小管上皮细胞,促进系膜细胞和平滑肌细胞增殖,收缩肾血管,减少肾血流量;(4)在脑组织中,ET 过量释放,不利于缺血区域侧支循环血管开放,加重受累脑组织的损伤程度。

本研究对气虚血瘀组、老年健康组、青年健康组血

浆 NPY 与 ET 水平进行相关性分析,发现 3 组血浆 NPY、ET 之间均无相关性,表明必须采取相应治疗措施以同时降低气虚血瘀证患者血浆 NPY、ET 水平,使气虚血瘀证的病理改变得到纠正。

由于本科住院患者年龄偏大,气虚血瘀组与老年健康组之间年龄差异无显著性($P>0.05$),而青年气虚血瘀证患者血浆 NPY、ET 水平是否有变化及其与老年气虚血瘀组、老年健康组、青年健康组之间的关系尚不清楚,还需要作进一步研究。

参考文献

- 1 蔡耀南,赖世隆,刘启德.血瘀证、气虚血瘀证患者微循环改变及血浆 TXA₂、PGI 水平的研究.徐州医学院学报,1997,17(3):281—284.
- 2 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide by vascular endothelial cell. Nature, 1988, 332(6163):332:411—415.
- 3 国家技术监督局.中华人民共和国国家标准.中医临床诊疗术语证候部分.中国标准出版社,1997:13.
- 4 呼业功,成蓓,施广璞,等.原发性高血压患者贫血小板血浆与血小板中神经肽 Y 含量的改变.北京医科大学学报,1996,28(3):189—192.
- 5 McDermott BJ, Millar BC, Piper HM. Cardiovascular effects of neuropeptide Y: receptor interactions and cellular mechanisms. Cardiovasc Res, 1993, 27(6):893—905.
- 6 Maisel AS, Scott NA, Motulsky HT, et al. Elevation of plasma neuropeptide Y levels in congestive heart failure. Am J Med, 1989, 86(1):43—48.
- 7 唐朝枢.内皮素(Endothelin).北京医科大学学报,1989,21(2):163—164.
- 8 余学清,李惠群,叶任高,等.慢性肾脏病患者尿中内皮素变化及其临床意义.中华肾脏病杂志,1995,11(1):91—93.
- 9 Willette RN, Ohlstein EH, Pullen M, et al. Transient forebrain ischemia alters acutely endothelin receptor density and immunoreactivity in gerbil brain. Life Sci, 1993, 52(1):35—40.
- 10 Haynes WG, Webb DJ. The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease? Clin Sci, 1993, 84(5):485—500.

(上接第 359 页)

复方黄芪颗粒是在抗病毒 I 号、抗病毒 II 号方治疗的基础上,根据临床实际情况进行了适当调整。本试验资料显示,用复方黄芪颗粒治疗慢性乙肝 3 个月后,HBsAg 转阴率为 43.33%,HBV DNA 转阴率为 44.83%,与 α -干扰素比较,前者差异无显著性($P>0.05$),后者转阴率明显高于对照组($P<0.01$),差异有显著性意义。复方黄芪颗粒治疗后 HBsAg 与 HBV DNA 阳性率均明显低于治疗前,分别为 $P<0.05$, $P<0.01$ 。同时,用该药治疗后血清 ALT、AST、SB 均较治疗前明显下降。由此看出,复方黄芪颗粒具有较好的

抗乙肝病毒及改善肝功能作用,临床未发现明显不良反应。且与干扰素、拉米呋啶相比,该中药远期疗效较稳定,价格低廉,患者易于接受。本药具有疗效较好、副反应较小以及经济实用等特点,值得进一步扩大临床治疗研究。

参考文献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会.病毒性肝炎防治方案.传染病信息,2000,13(4):141—148.
- 2 中国中医药学会内科肝病专业委员会.病毒性肝炎中医辨证标准(试行).中医杂志,1992,33(5):39—40.
- 3 中国中医药学会内科肝病专业委员会.病毒性肝炎中医疗效判定标准(试行).中医杂志,1992,33(6):53.