

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.16.013

益血生胶囊联合西药治疗慢性丙型病毒性肝炎 40 例临床观察

梁惠卿^{1,2}, 吴耀南², 杨嘉恩², 唐金模², 陈少东^{1*}, 林 莉²

(1. 厦门大学医学院, 福建省厦门市思明区思明南路 422 号之一, 361005; 2. 厦门市中医院)

摘要 目的 观察益血生胶囊联合聚乙二醇化干扰素 α -2a (PEG-IFN α -2a)、利巴韦林片治疗慢性丙型病毒性肝炎的临床疗效。方法 80 例慢性丙型病毒性肝炎患者采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例, 均给予 PEG-IFN α -2a (每次 180 μ g, 皮下注射, 每周 1 次) 以及利巴韦林片 (每次 300 mg, 口服, 每天 3 次) 治疗, 疗程 6 个月。治疗组在此治疗的首 3 个月, 加用益血生胶囊口服, 每次 1 g, 每天 3 次。两组患者治疗结束后随访 6 个月。观察治疗前后两组患者血清丙氨酸氨基转移酶水平、丙型肝炎病毒定量、中性粒细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数的变化, 比较两组患者生化学应答及病毒学应答百分比及骨髓抑制发生率。结果 两组患者治疗 3、6 个月及随访 6 个月时病毒学应答比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗 6 个月及随访 6 个月生化学应答比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3、6 个月时, 治疗组的骨髓抑制发生率分别为 35.00% 及 22.50%, 均低于对照组的 80.00% 与 60.00% ($P < 0.01$)。结论 伍用益血生胶囊可减少 PEG-IFN α -2a、利巴韦林片治疗慢性丙型病毒性肝炎患者的骨髓抑制作用, 但未能提高抗病毒疗效。

关键词 慢性丙型病毒性肝炎; 干扰素 α ; 利巴韦林; 益血生胶囊; 骨髓抑制

慢性丙型病毒性肝炎 (viral hepatitis type C, CHC) 是我国常见的慢性传染病之一, 严重危害人民的健康。我国是丙型病毒性肝炎的高发区之一, 每年新感染者 300~400 万例, 死亡 25 万例, 给国家带来了沉重的经济负担^[1]。聚乙二醇化干扰素 α (PEG-IFN α) 与利巴韦林联用是目前最有效的抗丙肝病毒治疗方案^[2], 然而 PEG-IFN α 、利巴韦林均有骨髓抑制副作用, 部分患者因明显的骨髓抑制导致药物减量甚至无法继续治疗^[2-3]。本研究观察应用益血生胶囊联合 PEG-IFN α 、利巴韦林治疗 CHC 患者的疗效及对骨髓抑制的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

根据中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会制定的《丙型肝炎防治指南》^[4], 即兼备如下 4 项者可诊断为 CHC: 1) 丙型肝炎病毒 (HCV) 感染超过 6 个月; 2) 血清丙

型肝炎病毒 RNA (HCV RNA) 阳性; 3) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 持续或反复升高, 或肝组织有明显炎症坏死 肝组织炎症坏死程度分级 (G)^[5] ≥ 2 或中度以上纤维化 纤维化程度分级 (S)^[6] ≥ 2 者; 4) HCV RNA 基因为非 1 型。

1.2 纳入标准

符合上述 CHC 诊断标准; 年龄 18~70 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

准备妊娠或妊娠期妇女; 合并失代偿期肝硬化; 近 6 个月内曾接受免疫调节治疗或抗病毒治疗; 合并自身免疫性疾病如红斑狼疮、肾炎、甲状腺机能亢进症、风湿性关节炎、类风湿关节炎者; 合并甲状腺炎、糖尿病等; 合并精神疾病者; 合并有症状的心脏病者; 凝血功能障碍、中性粒细胞缺乏症等患者; 合并其他肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者。

1.4 一般资料

80 例 CHC 患者来自 2011 年 6 月至 2013 年 6 月厦门大学医院、厦门市中医院肝病中心的门诊及

基金项目: 福建省卫生厅青年科研课题 (2012-2-105)

* 通讯作者: adong@xmu.edu.cn, 13779959154

病房,采用随机数字表法分为治疗组及对照组各 40 例。治疗组中男 27 例,女 13 例;年龄 17~46 岁,平均 (30.60 ± 8.04) 岁;病程 1~20 年,平均 (6.30 ± 4.12) 年;ALT (167.26 ± 93.52) IU/L, HCV RNA $(6.22 \pm 2.10) \log_{10}$ 拷贝/ml,中性粒细胞 (NEU) $(3.15 \pm 0.93) \times 10^9/L$, 血红蛋白 (Hb) (135.00 ± 23.72) g/L, 血小板 (PLT) $(190.00 \pm 53.78) \times 10^9/L$ 。对照组中男 28 例,女 12 例;年龄 18~43 岁,平均 (30.10 ± 6.72) 岁;病程 1~19 年,平均 (6.90 ± 3.75) 年;ALT (159.37 ± 101.10) IU/L, HCV RNA $(6.25 \pm 1.92) \log_{10}$ 拷贝/ml, NEU $(3.04 \pm 0.89) \times 10^9/L$, Hb (125.00 ± 18.50) g/L, PLT $(187.62 \pm 47.18) \times 10^9/L$ 。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予 PEG-IFN α 2a (派罗欣,上海罗氏制药有限公司产品,国药准字 J20070055,每支 180 μ g/0.5 ml),每次 180 μ g 皮下注射,每周 1 次;利巴韦林片 (四川美大康药业股份有限公司产品,国药准字 H20003197,每片 0.1 g),每次 300 mg 口服,每天 3 次,疗程 6 个月。

治疗组在对照组治疗基础上,首 3 个月加用益血生胶囊 (吉林敖东珠海药业有限公司生产,国药准字 Z19983056,每粒 0.25 g,每粒含生药 0.3793 g) 每次 1 g 口服,每天 3 次。

两组患者治疗过程中监测骨髓抑制分级^[4],轻度者继续 PEG-IFN α -2a 联合利巴韦林片治疗;中度者根据具体情况予 PEG-IFN α -2a 和 (或) 利巴韦林片减量;重度者根据情况予 PEG-IFN α -2a 和 (或) 利巴韦林片停药。治疗结束后两组患者均随访 6 个月。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 血常规 采用日本东亚公司生产的 SYS-MEXK-4500 全自动血细胞计数仪行外周血 NEU、PLT、Hb 含量检测 (试剂盒购买于贝克曼库尔特实验系统有限公司,批号分别为 Z307102A、Z308118C、Z311130A)。晨起空腹采集患者肘静脉血 5 ml,按照试剂盒说明书操作。取治疗开始前 1 周,治疗开始前 1 日检测结果之均值为治疗前值,治疗 3 个月时检测结果为治疗中值,治疗结束时检测结果为治疗末值。

2.2.2 血清 ALT 水平 采用贝克曼库尔特公司的

UnicelDXC800 全自动生化分析系统测定 (试剂盒购买于贝克曼库尔特实验系统有限公司,批号分别为 Z310242、Z311080)。晨起空腹采集患者肘静脉血 5 ml,于室温静置 1 h 后,4000 r/min 离心 10 min,取上清液,按照试剂盒说明书操作,采用酶速率法检测。取治疗开始前 1 月内的峰值作为治疗前值,检测治疗 6 个月、随访 6 个月时 ALT 水平,以 ALT 恢复正常为生化学应答。

2.2.3 血清 HCV RNA 定量 采用 Roche 公司的 Lightcycler 荧光定量 PCR 系统测定 (试剂盒购买于安普利生物工程有限公司,批号: 179038-03)。晨起空腹采集患者肘静脉血 5 ml,于室温静置 1 h 后,4000 r/min 离心 10 min,取上清液,按照试剂盒说明书操作。检测下限为 $2.5 \log_{10}$ 拷贝/ml。取治疗开始前 1 月内的峰值作为治疗前值,检测治疗 3 个月、治疗 6 个月、随访 6 个月的 HCV RNA 定量评价抗病毒应答,病毒学应答为血清 HCV RNA 载量低于检测下限。

2.2.4 骨髓抑制分级标准 于治疗 3 个月、6 个月时依据世界卫生组织细胞毒化疗药物所致骨髓抑制的分度标准判定^[4]。轻度: NEU $(0.75 \sim 2.0) \times 10^9/L$ 和 (或) Hb 100~120 g/L 和 (或) PLT $(50 \sim 100) \times 10^9/L$; 中度: NEU $(0.5 \sim 0.75) \times 10^9/L$ 和 (或) Hb 80~100 g/L 和 (或) PLT $(30 \sim 50) \times 10^9/L$; 重度: NEU $< 0.5 \times 10^9/L$ 和 (或) Hb < 80 g/L 和 (或) PLT $< 30 \times 10^9/L$ 。

2.3 统计学方法

采用 SPSS15.0 统计软件,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

治疗组 40 例患者均完成 6 个月的治疗,无脱落、失访病例。对照组有 6 例治疗中出现重度骨髓抑制, NEU $< 0.5 \times 10^9/L$ 者 4 例, PLT $< 30 \times 10^9/L$ 者 2 例,其中 3 例停用 PEG-IFN α 2a 两周后, NEU、PLT 上升至中度骨髓抑制,予 PEG-IFN α 2a 减量 (每次 90 μ g 皮下注射,每周 1 次) 完成 6 个月疗程,另 3 例停药及减量后仍为重度骨髓抑制,分别于治疗 4、5 个月时停药。

3.1 两组患者病毒学应答、生化学应答比较

表 1 示,两组各时期病毒学应答及生化学应答例数比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗后不同时间骨髓抑制情况比较

表 2 示,治疗 3、6 个月,治疗组骨髓抑制发生率均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组慢性丙型肝炎患者病毒学应答、生化学应答比较 例 (%)

组别	例数	病毒学应答					生化学应答	
		治疗 3 个月	治疗 6 个月	随访 6 个月	治疗 6 个月	随访 6 个月	治疗 6 个月	随访 6 个月
治疗组	40	23 (57.50)	28 (70.00)	30 (75.00)	32 (80.00)	29 (72.50)		
对照组	40	19 (47.50)	25 (62.50)	28 (70.00)	29 (72.50)	26 (65.00)		

表 2 两组慢性丙型肝炎患者治疗 3、6 个月时发生骨髓抑制例数比较 例 (%)

组别	时间	例数	轻度	中度	重度	骨髓抑制例数合计
治疗组	治疗 3 个月	40	11 (27.50)	3 (7.50)	0	14 (35.00)
	治疗 6 个月	40	8 (20.00)	1 (2.50)	0	9 (22.50)
对照组	治疗 3 个月	40	19 (47.50)	7 (17.50)	6 (15.00)	32 (80.00)
	治疗 6 个月	40	16 (40.00)	5 (12.50)	3 (7.50)	24 (60.00)

4 讨论

骨髓抑制多归属于中医学的“血虚”“虚劳”等范畴。中医学认为，血液的化生主要与脾胃和肾有密切关系。“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血”，脾主运化，脾为后天之本，为气血生化之源，因此，脾气健盛，则气血充沛。“肾为先天之本，主骨、生髓，肾藏精，血为精所化，肾气肾精足，则骨髓、精血充足。因此，人体气血的化生与脾肾两脏密切相关。近代中医学者亦认为，骨髓抑制属虚证，与脾肾的关系最为密切^[5-8]。使用干扰素 α (IFN α) 后患者易出现乏力、纳差、便溏、畏寒、腰酸、失眠、舌质淡、脉细等气血阴阳虚损表现。患者气血阴阳俱虚，气血两伤，脾肾双亏^[9]，故选用益血生胶囊健脾补肾，生血填精。益血生胶囊中紫河车、阿胶滋补肾精肾血；鹿血、当归、熟地黄等补养精血，生精填髓；牛髓、鹿角胶、龟甲胶、鹿血等血肉有情之品填精补肾，阴阳双补；黄芪、党参、白术补益脾气，使脾气健、精血旺，肾气充而化源不绝，使有形之血生于无形之气，故益血生胶囊功于健脾生血、补肾填精。

本研究结果显示，益血生胶囊可明显改善 PEG-IFN α 、利韦巴林对 CHC 患者的骨髓抑制。现代研究结果证实，鹿角胶作为温阳补肾药，对体外培养 SD 大鼠骨髓间充质干细胞具有显著的促增殖的影响^[10]；100% 当归浸出液定期给小鼠灌胃 5 天后，小鼠骨髓细胞增殖和抗体产生有显著增强作用，提示当归有明显抗 X 线辐射、促进小鼠骨髓细胞增殖和抗体产生的作用^[11]；100% 白术浸出液给小白鼠连续灌胃 10 天后，小鼠骨髓细胞出现增殖反应和白细胞介素 1，说明白术可明显增强机体的免疫功能^[12]。现代药理研究显示，黄芪皂苷、党参皂苷、阿魏酸等成分具有兴奋造血机能、改善

骨髓造血功能的作用，同时还具有增强机体抗病能力，促进机体体液免疫功能和细胞免疫功能，提高化疗疗效和患者免疫力，改善整体虚弱的效用^[11-12]。益血生胶囊还具有促进人正常骨髓细胞生长、抑制癌细胞增殖的功能^[13-14]。

我们前期研究发现，以 IFN α 治疗慢性乙型肝炎时，配伍使用益血生胶囊可提高机体免疫功能、提高 IFN α 的持续效应^[15]，而本研究未发现益血生胶囊能提高 PEG-IFN α 、利巴韦林治疗 CHC 的抗病毒效应，可能与免疫介导在 CHC 病毒清除中居次要作用有关，有必要增加样本量，以期进一步提高结论的应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 881-891.
- [2] Van Zonneld M, Flink HJ, Verhey E, et al. The safety of Peginterferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(9): 1163-1171.
- [3] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection [J]. N Engl J Med, 2009, 361(46): 580-594.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 45-48.
- [5] 苗文红. 补肾健脾法治疗肿瘤化疗所致的骨髓抑制 98 例 [J]. 陕西中医, 2000, 21(7): 289.
- [6] 张毅, 张琴, 张丹丹, 等. 芪胶升白胶囊预防和改善聚乙二醇干扰素所致骨髓抑制的临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(2): 102-104.
- [7] 唐金模, 梁惠卿, 顾冲. 慢性乙型肝炎患者加用益血生胶囊预防 α 干扰素所致的骨髓抑制 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(4): 207-211.
- [8] 黄胜杰, 李媚, 王和鸣. 温阳补肾药对骨髓间充质干细胞促增殖的实验研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012,

- 21(10):212-214.
- [9] 李宗山,李恒元,李泉,等. 当归对 X 线辐射损伤小鼠造血功能恢复的影响 [J]. 时珍国医国药,2007,18(12):282-284.
- [10] 牛新华,邱世翠,丁长玲. 白术对小鼠骨髓细胞增殖和白细胞介素-1 的影响 [J]. 中国现代医学杂志,2002,12(3):333-334.
- [11] 刘会艳. 黄芪及其制剂的药理作用和临床应用 [J]. 内蒙古中医药,2012,18(12):273-274.
- [12] 张帆,王岚. 甘肃党参对辐照小鼠骨髓细胞染色体保护的作用研究 [J]. 中药药理与临床,2010,18(5):355-356.
- [13] 吴伟平. 益血生胶囊治疗急性白血病化疗后全血细胞减少症 45 例 [J]. 辽宁中医杂志,2009,36(4):558-559.
- [14] 程玉芝. 中药益血生治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期患者 18 例报告 [J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(10):787-787.

Clinical Observation on *Yixuesheng Capsule* (益血生胶囊) Combined with Western Medicine Treating 40 Cases of Chronic Viral Hepatitis C

LIANG Huiqing^{1,2}, WU Yaonan², YANG Jiaen², TANG Jinmo², CHEN Shaodong¹, LIN Li²

(1. Medical College, Xiamen University, Xiamen, Fujian Province, 361005; 2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of *Yixuesheng Jiaonang* combined with pegylated interferon-2a (PEG-IFN-2a) and ribavirin on viral hepatitis C (CHC). **Methods** According to random number table, 80 patients with CHC were divided into treatment group of 40 cases and control group of 40 cases. Both groups were given PEG-IFN-2a (180 μg each time, subcutaneous injection, once a week) and ribavirin (300 mg each time, oral administration, three times a day) for 6 months. In the first 3 months, treatment group was added with *Yixuesheng Jiaonang* orally (1 g each time, 3 times a day). After treatment, both groups were followed up for 6 months. Changes of patients' serum Alanine amino transaminase (ALT), quantity of hepatitis C virus, neutrophil count, hemoglobin content and platelet count were observed before and after treatment. Patients' percentage of biochemical and virological responses and incidence of myelosuppression were compared. **Results** There was no significant difference in virological responses between the two groups in the 3rd and 6th month of treatment and the 6th month of following up ($P > 0.05$). There was also no significant difference in biochemical responses between the two groups in the 6th month of treatment and the 6th month of following up ($P > 0.05$). In the 3rd and 6th month of treatment, the incidence of myelosuppression in treatment group was 35.00% and 22.50%, respectively, both of which were lower than that in control group (80.00% and 60.00%, $P < 0.01$). **Conclusion** Combined with *Yixuesheng Jiaonang*, the effect of myelosuppression of PEG-IFN-2a and ribavirin treating CHC is attenuated, but the antiviral effect is not improved.

Keywords viral hepatitis C; interferon-α; ribavirin; *Yixuesheng Jiaonang*; myelosuppression

(收稿日期: 2014-11-20; 修回日期: 2014-12-29)

编辑: 叶 晨

信息窗

萧龙友先生诞辰 145 周年纪念会在北京召开

【本刊讯】由中华中医药学会、北京市中医管理局共同主办，北京中医药大学东直门医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、萧龙友名家研究室承办的萧龙友先生诞辰 145 周年纪念会于 2015 年 8 月 1 日在中国中医科学院召开。国家中医药管理局副局长、中国中医科学院党委书记王志勇，中华中医药学会副会长、北京市中医管理局局长屠志涛，中华中医药学会副会长兼秘书长曹正逵，国医大师陈可冀、刘敏如、金世元、晁恩祥出席会议。萧龙友先生嫡孙女及学术继承人、北京中医药大学东直门医院首席教授、中国民族医药学会妇科专业委员会会长肖承棕首先介绍了萧龙友先生生平，会议主办方领导、国医大师代表先后致辞，缅怀萧龙友先生为我国中医药事业发展做出的杰出贡献。

萧龙友 (1870—1960) 先生为北京四大名医之首，医术精湛，医德高尚，精通文史，多才多艺，是文史学家、书法家、中医学家、中医教育家、收藏家与鉴赏家，曾任全国人大第一、二届代表，作为中医学家当选中国科学院学部委员 (院士)、中央文史馆馆员，为中医界第一人。曾任中医研究院名誉院长，为新中国中医高等教育的首倡者。

出席会议的还有全国妇幼健康研究会常务副会长张世琨、中国民族医药学会会长许志仁、国务院参事室刘松林及国家中医药管理局部分司办领导、北京中医药大学附属医院有关领导、中国中医科学院有关单位领导专家等 100 余人。