

联苯双酯及水飞蓟蜜丸治疗慢性病毒性肝炎临床疗效观察

中国医学科学院首都医院中医科 张育轩 于惠钦 史济招

五味子治疗肝炎具有较明显的降血清谷丙转氨酶（以下简称谷丙酶）效果，及其对实验性肝损伤具有一定程度的保肝作用，已屡见于文献报道⁽¹⁾。虽然对其治疗慢性肝炎的评价尚有争议，但它仍是目前临床常用的治疗肝炎尤其是降谷丙酶的有效药物之一，惟由于药源不足及药物本身的酸味可能引起胃部不适，应用受到限制。

药理证实，五味子核仁中所含的五味子丙素是降谷丙酶的有效成份之一⁽²⁾。中国医学科学院药物研究所在人工合成五味子丙素的过程中，发现其中间体联苯双酯可以使小鼠四氯化炭或硫代乙酰胺等所引起的谷丙酶升高明显下降，同时可使肝脏的病理损伤相应减轻，而药物本身的毒性则极小。

1979 年 3 月以来，我们在门诊试用联苯双酯治疗慢性病毒性肝炎 93 例，并以同时期采用水飞蓟蜜丸治疗的 30 例作为对照。现将初步观察结果，报告如下。

观察方法

一、一般资料：根据 1978 年全国病毒性肝炎学术会议的诊断标准，本文两组病例诊断为慢迁肝 108 例，慢活肝 15 例。123 例中男性 104 例，女性 19 例。年龄 9~67 岁，其中 18 岁以上成人 116 例。病程 6 月~21 年，其中 5 年以上者 51 例。乙型肝炎表面抗原阳性者 90 例，阴性者 29 例，4 例未查。单项谷丙酶升高者 44 例，谷丙酶、麀浊、麀絮二项以上异常者 79 例。

二、治疗方法：联苯双酯组（1 组）：联苯双酯每日 150~300mg（其中 150mg 者 72 例，300mg 者 21 例），3 次分服，共 93 例。水飞蓟组（2 组）：水飞蓟蜜丸每日 3 次，每次 1 丸（每丸重 9g，含生药 5~6g），共 30 例。两组病情大致相似。疗程均为 1~3 个月。每月化验肝功能一次。观察病例除可以加服维生素外，未同时给予其他药物治疗。疗程结束后允许继续减量维持服药 2~3 个月或加服其他药物。

三、肝功能疗效判定标准：显效：疗程结束时谷丙酶降至正常（ ≤ 23 单位），或麀浊降至正常（ ≤ 6 单位），或麀絮降至阴性。进步：疗程结束时谷丙酶或麀浊或麀絮下降幅度超过 25% 以上，但未达到正常。无效：疗程结束时谷丙酶或麀浊或麀絮不变，或升降幅度不足原水平的 25%（无改变），或升高超过 25% 以上（恶化）。

观察结果

一、对谷丙酶的疗效：见表 1。

表 1 两组药物对谷丙酶的疗效

组别	疗前谷丙酶		显 效		进 步		无 效		
	升高例数	均值	例数	%	例数	%	无改变例数	恶化例数	%
1 组	93	83.73 ±69.77	72	77.42	12	12.90	7	2	9.68
2 组	28	60.54 ±37.03	4	14.29	2	7.14	10	12	78.57

从表 1 可见，联苯双酯降谷丙酶的显效率明显优于水飞蓟组（ $P < 0.001$ ）。

二、联苯双酯降谷丙酶疗效分析：

1. 剂量与降谷丙酶疗效的关系：联苯双酯每日 300mg 的 21 例中，降谷丙酶显效者 13 例（61.90%），每日 150mg 的 72 例中，显效者 59 例（81.94%）， $P > 0.05$ ，差别不显著，表明每日用联苯双酯 150mg，即可取得显著的降酶疗效。

2. 疗程与降谷丙酶的关系：服药治疗 1 个月的 89 例中，降谷丙酶显效者 62 例（69.66%），2 个月的 64 例中，显效者 46 例（71.88%），3 个月的 66 例中，显效者 51 例（77.27%）。三者无显著差别（ $P > 0.05$ ），表明服联苯双酯 1 个月即可取得明显的降酶疗效。

3. 肝功异常情况与降谷丙酶疗效的关系：单项谷丙酶升高的 32 例中，降谷丙酶显效者 30 例（93.75%），谷丙酶、麀浊、麀絮二项以上异常的 61 例中，显效者 42 例（68.85%），二者有显著差别（ $P <$

0.05), 表明联苯双酯的降酶疗效以单项谷丙酶升高者较优。

4. 乙肝表面抗原与降谷丙酶疗效的关系: 乙肝表面抗原阳性的 70 例中, 降谷丙酶显效者 50 例 (71.43%), 而乙肝表面抗原阴性的 21 例中, 显效者 20 例 (95.24%)。后者虽高于前者, 但差别不显著 ($P > 0.50$)。

5. 病型与降谷丙酶疗效的关系: 慢迁肝 82 例中, 降谷丙酶显效者 62 例 (75.61%), 慢活肝 11 例中, 显效者 10 例 (90.91%), $P > 0.05$, 表明对慢活肝病人亦可取得较好的降谷丙酶疗效。

6. 中医辨证与降谷丙酶疗效的关系: 根据中医辨证分为脾气虚型、肝气郁结型、肝脾不和型、气滞血瘀型及隐匿型 (无明显症状, 脉舌大致正常)。脾气虚型 9 例, 显效 7 例 (77.78%); 肝气郁结型 19 例, 显效 13 例 (68.42%); 肝脾不和型 44 例, 显效 33 例 (75%); 气滞血瘀型 6 例, 全部显效; 隐匿型 15 例, 显效 13 例 (86.67%)。各型之间的显效率相比较, $P > 0.25$, 差别不显著。

7. 病程与降谷丙酶疗效的关系: 病程在 5 年以下的 58 例中, 显效者 45 例 (77.59%), 病程超过 5 年的 35 例中, 显效者 27 例 (77.14%), 两者基本相同, 表明病程长短与联苯双酯降谷丙酶的疗效无关。

三、对脂肪肝的疗效: 见表 2。

表 2 两组药物对脂肪肝的疗效

组别	治疗前异常例数	显 效		进 步		无 效		
		例数	%	例数	%	无效例数	恶化例数	%
1 组	59	16	27.12	10	16.95	25	8	55.93
2 组	20	6	30.00	2	10.00	9	3	60.00

此外, 原脂肪肝正常, 治疗后反而异常者, 联苯双酯组 6/33 例 (18.18%), 水飞蓟组 3/10 例 (30%)。

从表 2 可见, 两组对脂肪肝的疗效, 均不满意, 两组在显效及有效 (显效 + 进步) 方面相比较, 差别均不显著 ($P > 0.05$)。

四、对胆絮的疗效: 见表 3。

表 3 两组药物对胆絮的疗效

组别	治疗前异常例数	显 效		进 步		无 效		
		例数	%	例数	%	无改变例数	恶化例数	%
1 组	38	11	28.95	10	26.32	11	6	44.73
2 组	12	5	41.67	1	8.33	1	5	50.00

此外, 原胆絮正常, 治疗后反而异常者, 联苯双酯组 10/52 例 (19.23%), 水飞蓟组 4/18 例 (22.22%)。

如表 3 所示, 两组对胆絮的疗效亦不够满意。两组在显效及有效 (显效 + 进步) 方面相比较, 差别亦不显著 ($P > 0.05$)。

五、对其它化验指标的疗效: 见表 4。

表 4 联苯双酯对其它化验指标的疗效

	治疗前异常例数	治 疗 后		
		正 常	进 步	无 效
硷性磷酸酶	12	4	5	3
转 肽 酶	6	1	1	4
谷草转氨酶	8	1	4	3
γ 球 蛋 白	8	2	1	5
甲 胎 蛋 白	7	4	2	1
凝血酶元活动度	8	3	3	2
胆 红 素	6	1	1	4

从少数病例来看, 联苯双酯对硷性磷酸酶、甲胎蛋白、胆红素、凝血酶元活动度的异常有一定的疗效。但因例数太少, 尚待进一步观察。

对乙肝表面抗原阳性的阴转无效。

六、对肝炎主要症状及体征的疗效: 见表 5。

表 5 两组药物对肝炎主要症状的疗效 (有效例数及%)

组别	肝区痛		乏 力		纳 差		便 溏		腹 胀	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1 组	32/68	47.06	25/76	32.89	26/41	63.42	14/31	45.16	23/41	56.10
2 组	4/20	20.00	0/19	0	0/7	0	2/5	40.00	2/10	20.00

从表 5 可见, 联苯双酯对纳差、腹胀、肝区痛及便溏的疗效似较好。水飞蓟对肝炎各项主要症状的疗效均较差。

两组治疗前后的肝脾大小, 绝大多数均无明显改变。

七、联苯双酯远期疗效观察: 疗程结束后定期测谷丙酶作为远期疗效观察的指标。本组降谷丙酶显效病例中随诊观察者 41 例。观察时间 1~12 个月。其间若出现一次谷丙酶异常, 则属于“复升”病例。结果第 1~3 个月谷丙酶复升者 16/38 例 (42.16%), 第 4~6 个月复升者 9 例, 第 7~9 个月及第 10~12 个月复升者各 1 例, 共 27 例, 占 65.85%。表明联苯双酯的远期疗效并不满意。

谷丙酶复升的 27 例中, 其复升的谷丙酶值超过治

疗前 25~50% 者 4 例, 与治疗前差别不大(升降 25% 以内)者 8 例, 未及治疗前 25~50% 及 50% 以上者 9 例及 6 例, 即有 15 例 (55.56%) 谷丙酶复升的水平仍较明显低于治疗前的数值。

谷丙酶复升的 27 例中, 有 7 例第二次服联苯双酯治疗, 对谷丙酶的下降仍然显效。

讨 论

本文联苯双酯对慢性病毒性肝炎 93 例的临床疗效初步观察结果表明, 联苯双酯降谷丙酶的作用非常显著, 其降谷丙酶的近期疗效与五味子复方的疗效相似⁽³⁾, 但在某些方面比五味子优越, 如不受五味子药源不足的限制, 没有五味子的酸味所致的胃部不适, 药物体积小, 携带和服用方便等。此外, 对麴浊、麴絮、硷性磷酸酶、甲胎蛋白、胆红素、凝血酶元活动度等化验指标, 和对肝炎的某些主要症状, 也有一定的疗效。从一年多的观察中, 亦未发现明显的不良反应和任何副作用。虽然联苯双酯对降谷丙酶的远期疗效不够理想, 但继续服药仍然有效。因此, 本药较五味子似乎有更大的实用价值。

联苯双酯治疗慢性肝炎的适应证, 以单纯谷丙酶升高的病例最为合适。但伴有麴浊及/或麴絮异常、乙肝表面抗原阳性、病型、中医辨证及病程的长短均不影响本药的近期降酶疗效。故在选择适应证时均无需

加以考虑。

联苯双酯治疗慢性肝炎降酶的有效剂量, 每日 150mg 即可, 没有必要使用 300mg/日。但小于 150mg/日的剂量是否仍有降酶作用? 从最近我们试用 75mg/日于病情类似的 17 例病人的初步结果来看, 其近期降酶显效率仍高达 70.59%, 表明仍可取得类似的疗效。有待今后进行较严格的对照观察。

联苯双酯治疗慢性肝炎的作用机理, 通过该药对实验动物具有选择性降低肝脏内谷丙酶和保护肝脏的结果推测, 以及临床上具有降酶速度快、幅度大, 停药后有半数以上的病人出现谷丙酶复升, 对其他肝功能指标及症状也有一定的疗效等情况来看, 很可能类似五味子一样⁽⁴⁾, 联苯双酯也是通过抑制肝脏内的谷丙酶及保护肝细胞的作用而取得疗效。

如何提高联苯双酯的远期疗效, 防止谷丙酶复升, 也是今后需要进一步探索的课题。由于目前对慢性肝炎病人的乙肝表面抗原阴转尚无有效的治疗方法, 即慢性乙型病毒性肝炎未能彻底治愈, 因而极易复发。我们设想在应用联苯双酯较长一段时间的同时, 配合提高机体免疫功能的药物, 将有可能提高其远期疗效。

(本文资料统计学处理承蒙中国医学科学院基础医学研究所统计室协助, 参加临床观察者有雍爱琳、王庆民、陈光明、王香定等医师, 特此致谢)

参 考 文 献

1. 于惠钦: 五味子治疗肝炎的临床应用及实验研究(综述). 医学研究通讯 9: 23, 1979
2. 包天桐等: 五味子的研究. 中华医学杂志 7: 498, 1975
3. 张育轩等: 五味子复方治疗迁延性及慢性病毒性肝炎的探讨. 医学研究通讯 11: 17, 1979
4. 北医三院内科: 五味子制剂对迁延性及慢性肝炎降转氨酶作用的临床及动物实验观察初步报告. 中华医学杂志 7: 427, 1978

出版消息

《中医病理研究》 出版

匡调元著《中医病理研究》一书已由上海科学技术出版社出版。本书以病理资料和临床观察为依据, 运用现代病理学的知识与技术, 对中医基础理论的一些重要课题, 如辨证论治原理、气象病理学、心神病机论、体质病理学、八纲辨证、虚损病机、温病传变、肺与大肠相表里、舌象形成机理、病变的可逆性等专

题, 进行了研究和探讨, 提出了一些新的见解、新的观点; 同时, 从基础理论着眼, 对中西医两套理论体系和中西医结合之途径作了分析和探索, 并提出了建立“人体新系”的初步设想。

本书可供从事中医理论研究者、中医临床工作者、西学中人员、中医院校研究生及高年级学生参考。

Observations on the Effects of Biphenyl Dicarbosylate and Honey-pilula of Silybum Marianum (L.) Gaertn on Chronic Viral Hepatitis

Chang Yuxuan (张育轩) Yu Huiqin (于惠钦) Shi Jizhao (史济招)
Capital Hospital, Beijing

Biphenyl Dicarbosylate was given to 93 cases of chronic viral hepatitis (C.P.H. and C.A.H.). The drop in serum SGPT was quite obvious. The markedly effective rate was 78.42%. The effective rate was 90.32%. These values were much higher than those of Honey-pilula of Silybum Marianum (L.) Gaertn, which were 14.29% and 21.43% respectively.

The effect was obtained within one month of treatment. The drop in serum SGPT was immediate, regardless of the duration of illness or positive or negative HBsAg. The initial observations reveal that the effective dose is 150mg daily. But 75mg daily has also produced a positive effect.

The effect of Biphenyl Dicarbosylate for treatment of chronic hepatitis seemed to be reflected also in the improvement in AKP, α FP, prothrombin activity and serum bilirubin.

In quite a number of cases appetite improved, and the distension of abdomen and loose bowel movement were relieved after treatment.

The effect of Biphenyl Dicarbosylate as indicated by TTT and TFT, the change from HBsAg(+) to HBsAg(-), the diminution of splenomegaly and hepatomegaly proved unsatisfactory.

The forward effect of biphenyl Dicarbosylate was not stable. Among the cases with marked effect, relapses within one year after the course of treatment were 65.85%. But the level of serum SGPT was never so high as that before the treatment. Moreover, repeated administration of Biphenyl Dicarbosylate produced a therapeutic result which was just as effective. It seems possible to obtain the stability of the therapeutic effect, if the period of the administration of Biphenyl Dicarbosylate is prolonged.

(Original article on page 24)

Typing of Diabetes Mellitus in TCM in Relation to Serum Steroid Content

Xu Honda (徐鸿达) Wu Wei (吴 伟), et al
Gan Su College of TCM and Lan Zhou Medical college

In this paper, 50 cases of diabetes mellitus were divided into 3 types according to the classification of TCM, namely, deficiency of 'yin' (阴), deficiency of vital energy and 'yin', and deficiency of both 'yin' and 'yang' (阳). Besides, in each of the three groups there were patients with an accompanying syndrome of the stagnation of the circulation of vital energy. The fasted serum steroid at 8:00 a.m. was determined by radioimmunoassay method as an index for the typing.

The results show the serum steroid in diabetic patients is significantly higher than healthy subjects. The serum steroid in the patients of deficiency of 'yin' is the highest, followed, in a decreasing order, by the patients of deficiency of both 'yin' and 'yang' and those of deficiency of vital energy and 'yin'. The serum steroid level is significantly different between any two of the 3 types.

(Original article on page 27)

The Effects of Salvia Miltiorrhiza on Ischemic Myocardium —An Ultramicroscopic Study

Yu Kuorui (俞国瑞) Tong Simin (汤雪明) Han Yuishen (韩玉升), et al
The Shanghai Third People's Hospital, Shanghai Second Medical College, Shanghai
Department of Electromicroscope, Shanghai Second Medical College, Shanghai

The authors present an investigation of the effect of injectio Salvia miltiorrhiza (concentration: 1.5g/ml) on the ischemic myocardium of mice. The control and treated mice were made to swim in a closed flask containing 2000ml of water and 500ml of air. One pair was taken out from the flask at the end of 15 min. and 4 pairs at 31—36 min. Specimens taken from endocardium and myocardium of apical portion of the heart were investigated under the electromicroscope. No marked change was observed in specimens taken from mice after 15 min. swimming. However, marked ischemic changes were observed in the following: 1. Marked edema in the myocardial cell with fragmentation of some of the myofibrils; 2. marked swelling of mitochondria showing disruption of its structure and disappearance of the cristae. Some mitochondria also showed myelinization; 3. Marked dilatation of the endoplasmic reticular space; 4. widening of the intercalated discs; 5. Marked folding of the membrane of the nucleus with chromatin precipitates along the internal aspect of the membrane; 6. Disappearance of glycogen granules; 7. Marked dilatation of capillaries with clumps of RBC and platelets in some of them.

The myocardium of mice treated with Salvia miltiorrhiza showed the following changes: 1. Slight edema of the myocardial cells with intact M lines of the myofibrils. Small amount of glycogen granules could be seen between the myofibrils; 2. Slight edema was observed in some of the mitochondria, and the arrangement of the cristae in most mitochondria was nearly normal; 3. No widening of the intercalated discs was shown; 4. Slight edema of the endoplasmic reticulum; 5. Slight irregularity of the border of the capillaries with only a few RBC seen in each capillary, suggesting an increased rate of blood flow.