

猪苓多糖治疗慢性病毒性肝炎 的临床和实验研究

严述常¹ 曹望芳¹ 张英华¹ 李兰芳¹ 余昌晏² 朱章珊² 胡静淑² 吴晶新³

巫善明⁴ 卓焕慈⁵ 吴国利⁶ 丛云辉¹ 杨敏一⁸ 高丽珍⁹ 朱虹娟¹⁰

内容提要 本文报告了猪苓多糖注射液的临床与实验研究结果。用随机抽样分组和双盲配对法治疗慢性病毒性肝炎 359 例，疗效显著，其特点为能显著地改善患者症状，降低谷丙转氨酶，抑制病毒复制(尤其是 HBeAg 阴转)，对肝组织损伤有修复作用，疗效较巩固，长期使用无毒副作用。药理实验表明，该药能减轻四氯化碳和 D-半乳糖胺引起的肝组织的病理损伤，促进肝损伤的恢复和肝脏的再生能力；促进豚鼠和熊猴乙型肝炎表面抗体的产生；使正常小鼠和肝损伤小鼠的腹腔巨噬细胞释放数和释放 H_2O_2 能力明显增加。

猪苓多糖系中药猪苓 (*Polyporus umbellatus* pers) 的有效成分，具有免疫增强作用，治疗肿瘤有一定疗效^[1,2]。鉴于其有免疫调节作用，我们于 1981 年 2 月开始用于治疗慢性病毒性肝炎，1983 年 6 月开始，对猪苓多糖治疗病毒性肝炎的作用机理进行了深入研究，并进行了严格的双盲配对验证，取得了一定的效果。现将临床观察及实验研究结果报告如下。

临 床 研 究

临床研究分两个阶段。第一阶段从 1981 年 2 月~1985 年 7 月共治疗 319 例，对照组 139 例，均是随机抽样分组治疗(各医院对照组所用均为不同的治疗肝炎药物，且病例数也比猪苓多糖组少，因此对照组病例总数少于给药组)。第二阶段从 1985 年 7 月开始为了重复已经取得的有效结果，采用更严格的随机双盲配对法治疗 40 对，取得了比较一致的结果。

一、病例选择：全部病例均符合 1978 年杭州全国肝炎会议或 1983 年郑州全国肝炎会议诊断标准，除此以外还具备：(1) HBsAg 持续阳

性；(2) 接受猪苓多糖治疗前一年内未用过各种免疫促进剂治疗。第一阶段有 204 例，第二阶段有 80 例(全部)病例经肝穿活组织检查确诊。第二阶段 80 例患者均为无黄疸型肝炎。两组病例的年龄、性别等均相近似，年龄均为 17~50 岁，男女性别之比为 2:1。猪苓多糖组平均病程为 2 年，对照组为 1 年 7 个月。治疗前肝功能(SGPT、TTT) 及各项病毒指标的数值两组大致相同。

二、分组和治疗方法：在用猪苓多糖治疗慢性病毒性肝炎的同时，各医院分别用 1/80 复方丹参注射液、益肝灵、肌苷注射液、强力新甘草甜素、茯苓多糖、去甲斑蝥素作对照组，均用随机抽样法进行，对照组共计 179 例。第二阶段治疗采用严格双盲配对法，对照组用 1/80 复方丹参注射液。

全部病例均住院观察，治疗期间两组的饮食、休息等状况基本相同。猪苓多糖组采用猪苓多糖注射液每日 40mg 肌肉注射，连续注射 20 天，休息 10 天，连续 3 个月为一个疗程。对照组病例用药均按常用剂量，疗程相同。第二阶段双盲法对照组所用的 1/80 复方丹参注射液，其包装外观与猪苓多糖完全相同，用法、疗程、剂量也完全相同，仅在临床观察全部结束后才揭示药物批号与用药组区别。上述两药均由中国中医研究院中药研究所药厂提供。

1. 中国中医研究院中药研究所 2. 北京市第二传染病医院 3. 北京医科大学附属人民医院 4. 上海市传染病总院 5. 北京友谊医院 6. 北京师范大学生物系 7. 北京军区总医院 8. 解放军 95 医院 9. 解放军 262 医院 10. 沈阳市传染病医院

三、观察指标

1. 治疗前后及治疗过程中详细记录患者的自觉症状及体征变化情况。

2. 两组病例在用药前后各作一次下列指标检查：肝功能、蛋白电泳、HBsAg 及抗-HBs、HBeAg 及抗-HBe、专一性 DNA 聚合酶活力、乙型肝炎病毒 DNA。观察期间每 2 周复查肝功能一次，每月复查病毒指标一次。血清谷丙转氨酶 (SGPT) 的正常值各医院稍有区别，判断分别以各医院正常值为依据，若 SGPT 下降大于治疗前 50% 为显效，下降值在治疗前 25~50% 之间为有效，下降值小于治疗前值 25% 为

无效。HBsAg 判断分阴转和有效、无效；有效指滴度下降，无效指滴度无变化或上升。

第二阶段双盲法验证病例的病毒复制指标(用药前后)检查集中在北京市第二传染病医院进行。

四、治疗结果

1. 症状和体征的变化：两组不同药物治疗后，患者症状、体征方面均有不同程度的改善或消失，其中以猪苓多糖为优。在双盲配对分组治疗后，猪苓多糖组 22 例自觉症状有 20 例得到改善，而对照组 19 例中仅有 8 例，两组间经统计学处理差异有显著性意义。

表1 各组病例治疗后 SGPT 的变化

	组别	例数	恢复正常	显效	有效	总有效率(%)
			例	数(%)		
随机抽样分组	猪苓多糖	279	98(35.1)*	58(20.8)**	60(21.5)	77.4***
	对照	133	27(20.3)	14(10.5)	37(27.8)	58.6
双盲配对分组 [△]	猪苓多糖	36	15(41.7)	6(16.6)	4(11.1)	69.4**
	对照	29	6(20.7)	4(13.8)	3(10.3)	44.8

* $p < 0.05$, ** $p < 0.025$, *** $p < 0.001$, 下表同。[△]治疗前 SGPT 正常者不统计，所以双盲配对分组法两组均不到 40 例

2. SGPT 的变化：见表 1。说明猪苓多糖组在 SGPT 的恢复正常率、显效率及总有效率方

面，均优于对照组，且差异有非常显著性意义。

3. 病毒复制指标变化：见表 2。说明猪苓

表2 各组病例治疗后 HBsAg、HBeAg 的变化

	组别	例数	HBsAg 例数(%)		有效率(%)	HBeAg (例数)		有效率(%)
			阴转	滴度下降		例数	阴转	
随机抽样分组	猪苓多糖	296	38(12.8)*	109(36.8)***	49.66	120***	41	34.17***
	对照	120	7(5.8)	15(12.5)	18.33	36	1	2.78
双盲配对分组	猪苓多糖	32	5(15.6)	15(46.8)	62.4**	12	10	83.33**
	对照	32	2(6.2)	8(25.0)	31.3	11	2	18.18

注：双盲配对分组法治疗前 HBsAg 和 HBeAg 阴性者未作统计学处理，因两组例数较少

多糖组在促进 HBeAg 阴转、少数患者 HBsAg 阴转及 HBeAg 滴度下降方面均优于对照组，且差异有非常显著性意义。

4. 肝脏组织学变化初步结果：解放军 262 医院在用猪苓多糖治疗慢性病毒性肝炎患者时，对 6 例患者治疗前后(隔 3 个月)作二次肝穿刺，从肝活组织病理检查结果看，明显好转 4 例，好转 2 例，明显优于对照组，说明猪苓

多糖对肝组织损伤有修复作用。

5. 远期疗效的观察：北京市第二传染病医院最近随访了 2~4 年前采用双盲法治疗 100 例慢性病毒性肝炎患者(猪苓多糖组 50 例，对照组 50 例)，取得了满意结果。SGPT 正常者：猪苓多糖组 40 例，对照组 18 例，两组差异有显著性意义；HBsAg 阴性者猪苓多糖组 21 例，对照组 9 例，两组差异具有显著性意义；病情稳定

也优于对照组,临床上发展成肝硬化的也明显少于对照组。说明猪苓多糖治疗慢性病毒性肝炎疗效较巩固。

上述临床验证结果表明,第二阶段的随机双盲配对法和第一阶段的随机抽样分组验证法的结果是一致的。猪苓多糖治疗慢性病毒性肝炎的特点是疗效显著,能明显改善患者症状、降低转氨酶,能抑制病毒复制(尤其是HBeAg阴转),疗效比较巩固,长期服用无明显毒副作用。

实验研究结果

通过大量实验研究工作,结果表明:

一、猪苓多糖能减轻四氯化碳对小鼠肝脏的损伤作用;表现为肝组织病理损伤的减轻;血清谷丙转氨酶活力下降,防止肝6-磷酸葡萄糖磷酸酶(G-6-Pase)和结合酸性磷酸酶(ACP)活力的降低。猪苓多糖对D-半乳糖胺(D-Cal-N)诱发小鼠肝损伤也具有预防和治疗效果。

二、猪苓多糖对乳鼠肝脏生长和对肝脏部分切除小鼠肝脏再生具促进作用。对肝脏部分切除小鼠肝脏的³H-亮氨酸参入肝脏蛋白质具有促进作用。对乳鼠脾脏生长也有促进作用。

三、猪苓多糖对豚鼠和熊猴产生乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)具较显著促进作用。表现为抗-HBs出现时间提前和抗-HBs的平均滴度明显增加。

四、猪苓多糖不但能增加正常小鼠腹腔巨噬细胞的数目和释放过氧化氢(H₂O₂)的能力,而且还能使由于四氯化碳引起的肝损伤小鼠下降的腹腔巨噬细胞数和释放H₂O₂能力明显回升;提高正常和肝损伤机体的细胞免疫功能。

讨 论

病毒性肝炎为我国的常见病多发病,研究治疗病毒性肝炎的药物是一个迫切需要解决的课题。目前国内外治疗慢性乙型病毒性肝炎除针对病因试用抗病毒药和免疫调节剂以控制肝炎病毒复制外,亦重视抗肝坏死和促进肝细胞修复药物的研究。

猪苓多糖具免疫增强作用,实验结果表明它能使荷瘤小鼠脾脏抗体形成细胞明显增多,并能显著地提高荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能,可以纠正免疫功能低下现象^(3,3)。在慢性肝炎和HBsAg携带者中,表现出细胞免疫功能低下,同时非特异的细胞免疫功能往往也降低。因此肝炎病毒长期携带者,其机理与患者机体免疫失调有关,如果用免疫调节剂猪苓多糖治疗机体免疫失调的慢性病毒性肝炎可能会有一定疗效。上述临床与实验研究结果都反映了猪苓多糖对乙型病毒性肝炎具显著疗效,对病毒复制指标具抑制作用。

猪苓多糖能改善慢性病毒性肝炎患者的自觉症状,具有明显降低SGPT作用,6例患者治疗前后两次肝穿刺进行肝活组织病理检查表明,对肝组织损伤有修复作用。实验研究表明,猪苓多糖能使肝脏糖原积累增加,增强糖异生酶活性,减轻多种化学毒物引起的肝损伤,促进肝细胞不同程度的再生。对乳鼠肝脏生长和对肝脏部分切除小鼠肝脏再生具有促进作用。说明猪苓多糖不仅能预防化学毒物和药物引起的肝损伤,对预防和减轻肝炎病毒引起的肝损伤亦有一定疗效。

本研究为中药免疫调节剂治疗慢性病毒性肝炎开辟了一条途径,具有重要意义。但有关猪苓多糖作为免疫调节剂治疗慢性病毒性肝炎的作用机理有待进一步深入探讨。

参 考 文 献

1. 中医研究院中药研究所,猪苓提取物“757”的抗肿瘤实验和临床观察,中医杂志 1979; 2:9.
2. 中医研究院中药研究所微生物室免疫组,猪苓的抗肿瘤作用研究Ⅱ,猪苓提取物对小鼠免疫功能的影响,中医杂志 1979; 3:51.
3. 北京中医学院东直门医院,等,猪苓提取物伍用化疗药物治疗原发性肺癌37例近期疗效观察,中医杂志 1979; 2:11.

简 讯 北方老年医学研究会第三届学术会议不久前在天津召开。会议收到东北、华北、西北十省二市(京、津)论文287篇,大会及分组交流136篇,同时举行了五次专题学术讲座。会议着重讨论了老年期疾病的诊断和治疗研究,老化指标和抗衰老研究、老年期流行病学研究等问题。

(李春生)

Abstracts of Original Articles

Study on the Nature of "Liver Yang Exuberance Syndrome"(肝阳上亢证)

Jin Yiqiang(金益强), et al

Research Section of TCM Basic Theory, The First Affiliated Hospital,
Hunan Medical University, Changsha

The clinical manifestations of Liver Yang Exuberance Syndrome (LYES) are dizziness, headache, irritation, flushed face and taut pulse, which have been often seen in cases of hypertension, hyperthyroidism and climacteric syndrome. Our experimental results showed that the LYES has a feature of hypertonicity of sympathetico-adrenomedullary system. (1) 67 out of 96 cases (69.8%) were found to have hyperfunction of sympathetic nerves in systematic analysis of vegetative nervous function. (2) The urinary levels of CA ($\mu\text{g}/24\text{h}$), NE ($\mu\text{g}/24\text{h}$), TMN ($\text{mg}/24\text{h}$), were significantly increased in the LYES group (45.24 ± 10.40 , 27.72 ± 10.06 , 3.00 ± 2.41) as compared with the normal control group (28.41 ± 7.07 , 16.75 ± 6.09 , 0.69 ± 0.30). (3) The concentrations (pmol/ml) of plasma cAMP, cGMP in the LYES group were 23.89 ± 6.14 and 11.77 ± 4.91 respectively, much higher than those in the normal control group (19.59 ± 6.05 , 5.31 ± 2.25). (4) The plasma levels (pg/ml) of TXB_2 and 6-keto-PGF 1α in the LYES group (314.27 ± 15.35 and 165.71 ± 6.73) increased significantly, as compared with the control group (188.17 ± 6.28 and 142.78 ± 5.98). (5) The values ($\mu\text{mol}/\text{g Hb}$) of ATP, ADP, NADP in erythrocytes were significantly increased in the LYES group (5.89 ± 1.90 , 1.06 ± 0.30 , 0.13 ± 0.08) as compared with the normal control group (4.50 ± 0.66 , 0.55 ± 0.13 , 0.07 ± 0.03). After treatment with the TCM of Pinggan Qianyang(平肝潜阳, subdue hyperfunction of the Liver and check exuberant Yang), the laboratory results of the patients got markedly improved with the improvement of their symptoms.

(Original article on page 136)

Clinical and Experimental Research on *Polyporus umbellatus* Polysaccharide in Treating Chronic Viral Hepatitis

Yan Shuchang(严述常), et al

Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing

This article reports the clinical and experimental research on *Polyporus umbellatus* polysaccharide (PEP) injection. For five years, 538 Cases of chronic viral hepatitis patients have been treated either with the PEP injection (359 cases) or with positive control (179 cases) in eight hospitals. The positive control included *Salvia* injection co., Silimarin and intensive glycyrrhizin, etc. The clinical research, in which 40 pairs of patients were involved, was divided into two stages, the stage of randomized sampling test, from Feb. 1981 to July 1985; and the stage of randomized pairing test, from July 1985 on. The results of both stages were identical with each other. After being treated with PEP injection, the symptoms were improved significantly; 35.9% of the SGPT restored to the normal level with the total effective rate reaching 76.5%; 38.6% of the HBeAg and 13.1% of the HBsAg converted negative; the titre of HBsAg decreased more than four times in 37.8% of cases, compared to that before the treatment. It was shown in the statistics of research data that there were significant differences between the injection group and the control. The pathologic lesions of liver tissue were much improved in 18 of 35 patients in various degrees. The therapeutic effects of the injection were stable according to the 2~4 year follow-up on part of the patients.

In the animal experiments, it was indicated that the injection could lighten the pathologic lesions of liver tissue caused by CCl_4 or D-galactose amine; stimulate the regeneration of liver cell on the newborn mice and the mice whose livers were partly resected; reduce the consumption of hepatoglycogen on the mice with tumors or during hepatotoxication; stimulate the production of HBsAb in monkeys and guinea pigs who were infected by hepatitis B virus; increase the number of macrophages and the amount of H_2O_2 secretion in the peritoneal cavities in normal mice and the mice with liver lesions caused by some chemotoxic substances.

(Original article on page 141)