

• 临床论著 •

中药解毒养肝膏双盲法治疗慢性乙型肝炎 96 例临床分析

肝病科 陈增潭 赵伯智 高育华 薛福珍 陈勇 苏经格

北京中医医院

危北海* 关幼波

核医学科 韩纯学 于东海 王广才

中心制剂室 毛克臣 梁永超

内容提要 本文报道以双盲法治疗慢性乙型肝炎, 观察组 51 例用中药复方解毒养肝膏, 对照组 45 例用焦三仙膏。治疗后 ALT、AST、TTT 复常率观察组分别为 27.3%、66.7%、52.0%; 对照组分别为 9.1%、22.2%、44.4%。HBsAg、DNAP、HBV-DNA 阴转率观察组分别为 20.0%、34.2%、31.6%; 而对照组则分别为 6.7%、10.8%、17.6%。总有效率观察组为 74.5%, 对照组为 24.4%, 两组差异有统计学意义。

关键词 解毒养肝膏 慢性乙型肝炎 双盲法 连续序贯奇偶取例 病毒复制 酸甘化阴 双向性调节

我们于 1984 年 7 月至 1985 年 12 月曾对慢性乙型肝炎 81 例按药物不同配方, 随机分为 4 组进行治疗观察, 结果以第四组疗效最好^①。为了进一步严格验证和考核疗效, 于 1985 年 12 月至 1987 年 5 月由我院中心制剂室制备了解毒养肝膏, 并以中药焦三仙为主制成同样剂型在门诊进行双盲随机对照观察, 现将结果报告如下。

资料与方法

一、病例选择: 凡符合下列 3 条的患者作为观察的病例: (1) 根据 1984 年第三次全国病毒性肝炎(南宁)学术会议修订的诊断标准, 临床诊断为慢性迁延性肝炎(慢迁肝)或慢性活动性肝炎(慢活肝), 目前仍有肝功能损害者。(2) HBsAg 阳性持续一年以上。(3) HBeAg 阳性及/或 DNAP 阳性。

二、给药方法: (1) 解毒养肝膏: 由中药茵陈、蒲公英、车前子、小蓟、白花蛇舌草、野菊花、土茯苓、生黄芪、丹皮、丹参、水红花子、白芍、黄精等组成, 每剂制成糖浆 100ml,

每次服 20ml, 日服 3 次。(2) 对照组: 由中药焦三仙、生炒苡米、炒川楝子、陈皮等组成, 每剂制成糖浆 100ml, 每次服 20ml, 日服 3 次。(3) 上述两种糖浆标签均称解毒养肝膏, 仅以 A、B 加以区别, 其外观、药价、服法均相同, 凡符合观察条件的病例, 按连续序贯奇偶取例原则, 随机双盲给药, 每 1 疗程 3 个月。服药获效并要求继续服药的病例适当延长服药时间。凡作为观察的病例, 均不另服其他治疗肝炎药物。

三、观察项目及复查: 服药观察的病例, 除了每 4~6 周复查 ALT(GPT)、AST(GOT)、TTT、TFT 外, 于治疗前、治疗中及治疗结束后均取双份血清, 一份作为即时检测 HBVM 用, 另一份则保存于 -35℃ 低温冰箱, 于治疗结束最后用同一批号试剂由专人进行统一复测, 作为最后判定资料。检测项目为: HBsAg(初检用 RPHA 法, 复检用 SPRIA 法)、抗-HBs(RIA 法)、HBeAg(Elisa 法)、抗-HBe(Elisa 法)、抗-HBc(Elisa 法)、DNAP(免疫沉淀法)、HBV-DNA(斑点分子杂交法)。

四、两组病例治疗前情况及齐同性的显著性测验: 两组共投药 106 例, 10 例患者服药不遵

2个月而予以剔除,实际总结病例为96例,计观察组51例,对照组45例。观察组最大年龄62岁,最小年龄6岁,平均年龄31.7岁,13岁以下3例。对照组最大年龄52岁,最小年龄6岁,平均年龄32.9岁,13岁以下1例(两组显著性测验 $t=0.27$, $P>0.5$)。性别:观察组男占70.6%,女占29.4%。对照组男占71.1%,女占28.9%($\chi^2=0.0032$, $P>0.5$);两组病程最长者均达17年,观察组平均病程42.8个月,对照组平均47.2个月($t=0.48$, $P>0.5$)。临床病型:慢性迁延性肝炎(CPH)观察组与对照组分别占66.7%和64.4%,慢性活动性肝炎(CAH)分别为33.3%和35.6%($\chi^2=0.052$, $P>0.2$)。治疗前肝功能损害情况:观察组ALT均值为236.8金氏单位(以下均为金氏单位),对照组为201.3($t=0.033$, $P>0.5$);AST两组分别为138.3u和111.3u($t=1.916$, $P>0.5$);TTT两组均值分别为6.99和7.28u($t=0.144$, $P>0.5$);根据血清一次性统检结果HBsAg(SPRIA法)观察组P/N均值为150.6,对照组为129.8($t=0.097$, $P>0.5$);HBeAg P/N均值观察组为15.4,对照组为15.5($t=0.067$, $P>0.5$);DNAP均值分别为419.9和521.3cpm($t=0.0625$, $P>0.5$);HBV-DNA均值分别为22.5和24.7pg($t=0.301$, $P>0.5$);HBV复制指标HBeAg、DNAP、HBV-DNA三项均为阳性者观察组占64.6%(33/51例),对照组占66.7%(30/45例)($\chi^2=1.911$, $P>0.2$)。

观察结果

一、两组疗程情况比较:观察组43.1%(22/51例)病例服药1个疗程,35.3%(18/51例)病例服药2个疗程,21.6%(11/51例)服药3个疗程;对照组48.9%(22/45例)病例服药1个疗程,40.0%(18/45例)病例服药2个疗程,11.1%(5/45例)病例服药3个疗程。两组病例服药疗程方面经统计学处理, $\chi^2=1.8823$, $P>0.2$,无显著差异。两组疗效与疗程的关系见表1。

表1 两组疗效与疗程的关系 (例)

	近期临床 基本治愈			显效			好转			无效		
	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1
观察组 (51例)	4	2	2	1	3	6	3	9	8	3	4	6
对照组 (45例)	—	1	—	—	2	2	2	3	1	3	12	19

二、综合疗效判定标准

1. 近期临床基本治愈: (1)ALT、AST、TTT全部恢复正常。(2)HBeAg、DNAP、HBV-DNA等各项病毒复制指标阴转,HBsAg仍可阳性。

2. 显效: (1)肝功能恢复正常或接近正常(ALT或AST $<200u$, TTT $\leq 8u$ 。(2)HBeAg、DNAP、HBV-DNA阴转或接近阴性[(HBeAg P/N值 <2.5 , DNAP $<100cpm$, HBV-DNA $\pm(1-10pg/40\mu l)$]。

3. 好转: (1)肝功能各项较治疗前水平下降50%以上。(2)HBeAg、DNAP、HBV-DNA有一项转为阴性或接近阴性。

4. 无效: 未达到上述标准者。

三、两组综合疗效分析:见表2。

表2 两组综合疗效分析

	近期临床 基本治愈 例数(%)	显效 例数(%)	好 转 例数(%)	无 效 例数(%)	总有效 率 (%)
观察组	8(15.7)	10(19.6)	20(39.2)	13(25.5)	74.5
对照组	1(2.2)	4(8.9)	6(13.3)	34(75.6)	24.4

从上述结果看,观察组总有效率74.5%,对照组总有效率为24.4%,经统计学处理 $\chi^2=24.54$, $P<0.001$,差异有非常显著性意义,若仅以显效率以上来计算,观察组为35.3%,对照组为11.1%, $\chi^2=5.835$, $P<0.01$,差异亦有显著性意义。

四、各单项指标治疗后变化情况:治疗后观察组ALT下降均值为61.6u,与治疗前相比, $t=2.59$, $P<0.05$,有显著差异。对照组治

疗后反上升 22.1u ($t=1.16$, $P>0.20$)。ALT 复常率观察组 27.3% (12/44 例), 对照组 9.1% (3/33 例), 两组相比 $\chi^2=3.974$, $P<0.05$, 有明显差别; AST 治疗后下降均值观察组为 33.4u ($t=2.916$, $P<0.01$), 对照组反上升 6.0u ($t=0.528$, $P>0.50$)。AST 复常率观察组为 66.7% (20/30 例), 对照组为 22.2% (4/18 例), $\chi^2=8.89$, $P<0.01$; TTT 下降均值观察组为 0.8u, 对照组为 1.2u, 两组 P 值均 <0.05 。TTT 复常率观察组 52.0% (13/25 例), 对照组 44.0% (11/25 例), $\chi^2=0.321$, $P>0.50$, 无明显差异; 反映病毒复制方面, HBeAg 下降均值 (P/N 值) 观察组为 2.5 ($t=2.9$, $P<0.01$), 对照组为 1.4 ($t=0.20$, $P>0.05$)。HBeAg 阴转率观察组 20% (10/50 例), 对照组 6.7% (3/45 例), $\chi^2=3.57$, $0.10>P>0.05$; DNAP 下降均值 (cpm) 观察组 196.3 ($t=3.14$, $P<0.01$), 对照组 102.8 ($t=0.87$, $P>0.20$)。DNAP 阴转率观察组 34.2% (13/38 例), 对照组 10.8% (4/37 例), $\chi^2=5.86$, $P<0.05$; HBV-DNA 下降均值 (pg) 观察组 4.4 ($t=1.37$, $P>0.05$), 对照组 0.54 ($t=0.21$, $P>0.05$)。HBV-DNA 阴转率观察组 31.6% (12/38 例), 对照组 17.6% (6/34 例), $\chi^2=1.87$, $P>0.05$; HBsAg 观察组有 5 例阴转 (RPHA 法), 但经 SPRIA 法复检仍为阳性, 对照组不论 RPHA 法还是 SPRIA 法均无阴转病例, 抗-HBs 两组均无阳转病例。

至于 HBeAg、DNAP、HBV-DNA 三项病毒复制指标阳性病例在两组分布状况及其治疗后阴转的情况, 详见表 3。

五、随访情况: 对近期临床基本治愈的 9 例作了 1 年的随访, 其中观察组 8 例有 1 例复发, 对照组 1 例复发。观察组显效的 10 例中, 随访到 6 例, 其中 3 例由于能坚持继续服药, 肝功能终于恢复正常, 病毒复制指标均转阴性, 达到近期临床基本治愈标准。而对照组显效的 4 例中随访到 2 例, 该 2 例病情均未见继续好转, 以后改服他药。

表3 HBeAg、DNAP、HBV-DNA三项复制指标治疗前后变化 (例)

		三 项 阳 性				二项阳性			一项阳性	
		治前 阳性 例数	治 后			治前 阳性 例数	治 后		治前 阳性 例数	治后 阴转 例数
			三项 阴转	二项 阴转	一项 阴转		二项 阴转	一项 阴转		
观 察 组	CAH	7	3	2	1	5	1	2	5	2
	CPH	26	1	2	2	4	1	2	4	2
对 照 组	CAH	8	—	—	2	5	—	2	3	—
	CPH	22	—	3	1	6	1	—	1	—

讨 论

一、慢性乙型肝炎治疗和对其治疗药物的评价都存在很大困难。因为该病本身存在着一定程度的自限、自愈的倾向, 同时又受乙肝病毒复制指标检测的敏感性、稳定性的影响, 为了克服以上问题, 我们采取了以下措施。

1. 选例上力求严格、统一, 选择的病例为 HBsAg 阳性持续 1 年以上, 并有肝功能损害的患者, 并经过 2~4 周的投药前观察期, 从而最大限度地减少了自限、自愈的病例和排除了急性乙型肝炎病例。

2. 为了排除医者和患者心理因素对疗效的影响和取例的偏向, 采用连续序贯奇偶取例随机双盲对照法, 使观察组和对照组病例不加入人为的选择。从两组年龄、性别、病型、病程、服药疗程 5 个临床一般资料和肝功能损害 (ALT、AST、TTT)、病毒复制状态等 13 项数据进行统计结果来看, 两组病例治疗前可比性较好。

3. 对于 HBVM 检测, 采用了多项病毒指标观察的方法, 而这些指标所用的方法和试剂均比较敏感和稳定。从检测的资料看, 全部属于复制型病例, 2/3 属于高度复制型。

4. 每个病例均取双份血清, 其中一份冻存于 -35°C 低温冰箱, 于治疗结束后用统一批号的试剂, 由专人进行一次性复测, 并以最后一次检测结果作为疗效判定依据, 从而避免了因试剂批号、检验操作人员变换以及实验环境等

因素造成的误差。

5. 治疗药物的名称、剂型、外观、服药剂量两组均一致，从而尽量减少患者对不同药物的心理影响。

从本研究结果看，不论是综合性疗效还是单项疗效，观察组均明显优于对照组。因此解毒养肝膏治疗慢性乙型肝炎疗效是肯定的。

二、慢性乙型肝炎的病因病机是疫毒邪伏于血分，该邪兼具湿热两重的特性，既能伤阴又可伤阳。慢性病例由于邪羁日久，均存在着不同程度的阴阳亏损和气血失调，因而我们采取解毒祛邪、扶正培本、调理气血三结合的治疗原则。病邪性质为疫毒，邪伏部位在血分，因此用药力求入血解毒，患者已有正虚，苦寒解毒易伤脾胃，故选蒲公英、土茯苓、白花蛇舌草等甘寒解毒之品。据张正等研究，以上这些药味体外实验对抑制 HBV-DNA 和 DNAP 均有一定效果⁽²⁾。方中配小蓟、水红花子、丹皮、丹参等凉血活血药则能更好发挥清解血分毒热的作用。野菊花入肝经解毒，质轻清上；车前子甘寒滑利，性专泄降；茵陈清三焦湿热。诸药相合，搜剔上下，毒解血清。方中配伍有黄芪、黄精、白芍等扶正之品，气血兼顾，对免疫功能具有促进作用，黄芪含有丰富的硒，黄精含有丰富的锌，这些都是人体所必需的微量元素，可促进代谢，增强抗病能力，使全方达到祛邪、扶正、调理气血、整体治疗的目的。

祛邪解毒取甘寒，扶正取黄芪、黄精等甘温，寒温相佐，不至对脾胃有凝滞之弊。复有白芍之酸，酸甘化阴，对于如慢性肝炎血分伏邪，阴液暗亏，肝体被耗之疾尤为重要，所以患者药后口干、眼涩、齿龈出血、肝区疼痛、五心烦热等症状较快得到缓解。更重要的是慢性乙型肝炎免疫功能失调，细胞免疫多属低下（表现为病毒复制难以控制），而体液免疫则多增强（表现为 γ 球蛋白和 IgG 等增高），因此治疗时应注意到上述两个方面。本方在配伍选药时既用了具有促进细胞免疫功能提高的药物如

白花蛇舌草、黄芪等，又用了如水红花子、丹皮、丹参、小蓟等凉血活血具有抑制体液免疫的药物，使其对机体免疫功能发挥双向性调节的作用。我们曾观察证明丹皮、丹参、水红花子等对消除免疫复合物，抑制体液免疫有良好作用⁽³⁾。当然这些活血药对于改善肝脏微循环，防止肝纤维化也能起到一定的作用，因此解毒养肝膏的作用具有整体治疗的意义。

三、张定风报告用强的松 20~30mg/日治疗慢性活动性肝炎 34 例，疗程 3~6 个月，第二次活检所见约 1/3 患者坏死减轻，但均未恢复正常，停药后有效病例约 70% 复发⁽⁴⁾。史又新报告用中药复方肝复灵膏治疗乙型慢性活动性肝炎，两次肝活检相距 6 个月，其中 3 例病变虽见明显减轻，亦未恢复正常⁽⁵⁾。王锡育等通过对 53 例多种中西药 2~5 个月综合治疗后，SGPT 已恢复正常或接近正常的病例肝穿刺活检的研究，显示病理学的恢复都不令人满意⁽⁶⁾。这些都说明慢性乙型肝炎治疗难度大、恢复慢、时间长，不能认为肝功能正常、病毒复制指标阴转即已痊愈，还有很大的复发可能。中医认为，这些病例邪气虽衰而未尽，正气也未复元。故据其病机的转变，以滋肾柔肝、扶金抑木、调理气血为法，又制备了“养肝复元膏”作为后续治疗用药，以达最后治愈。

参 考 文 献

1. 陈增潭，等。中医中药不同治则和分组治疗慢性乙型肝炎疗效分析。中医杂志 1987；28(4):23。
2. 张 正，等。60 种中草药抗乙型肝炎病毒的实验研究。北京医科大学学报 1988；20(3):211。
3. 陈增潭，等。循环免疫复合物阳性慢性肝炎 115 例中医治疗临床分析。中西医结合杂志 1985；5(6):332。
4. 张定风。乙型病毒性肝炎的免疫及临床。重庆：科学技术文献出版社重庆分社，1985:228。
5. 史又新，等。肝复灵膏治疗慢性乙型活动性肝炎的临床与病理观察。中西医结合杂志 1986；6(9):522。
6. 王锡育，等。SGPT 正常或接近正常的慢性肝炎患者肝脏组织学诊断及其与临床的关系。中华医学杂志 1989；69(3):149。

Abstracts of Original Articles

Clinical Study of 96 Cases with Chronic Hepatitis B Treated with Jiedu Yanggan Gao (解毒养肝膏) by a Double-Blind Method

Chen Zengtan (陈增潭), et al

Dept. of Hepatic Diseases, Beijing TCM Hospital, Beijing (100010)

This paper reported 96 cases with chronic hepatitis B treated by a double-blind method. There were 51 cases of observation group (OG) and 45 cases of control group (CG). OG was treated with Jiedu Yanggan Gao consisting of *Artemisia capillaris*, *Taraxacum mongolicum*, Plantago seed, *Cephalanoplos segetum*, *Hedyotis diffusa*, Flos Chrysanthemi Indici, *Smilax glabra*, *Astragalus membranaceus*, *Salviae miltiorrhizae*, Fructus Polygonii Orientalis, Radix Paeoniae Alba, *Polygonatum sibiricum*, etc.). CG was prescribed with three charred medicinal herbs (charred Fructus Crataegi, charred Fructus Hordei Germinatus, charred fermented mixture of several medical herbs and wheat bran). The average duration of treatment was five months. All 96 cases belong to the virus-duplication-type with positive HBsAg for over one year. Among them 65.5% of cases HBeAg, DNAP and HBV-DNA were positive. 20.8% of cases were positive in two out of the above tests. 13 data were compared statistically between two groups, and proved to be comparable ($P > 0.05$) before treatment. 27.3% and 66.7% of cases' ALT, AST returned to normal respectively in OG after treatment. However, in CG they were 9.1% and 22.2% ($P < 0.05$). TTT returned to normal in 52% cases of OG and 44% in CG ($P > 0.05$). 20% cases HBeAg shifted to negative in OG, but 6.7% in CG. Cases with negative DNAP in OG occupied 34.2%, but 10.8% in CG. 31.6% cases' HBV-DNA changed to negative in OG, while 17.6% in CG. After comprehensive judgement, the total effective rate was 74.5% in OG and 24.4% in CG respectively ($P < 0.001$). Eight cases were basically cured in OG and one case in CG. After one year's follow-up, one recurred in eight patients of OG, however the only one cured in CG still relapsed.

(Original article on page 71)

Study on the Relation Between Changes of Plasma cAMP, cGMP and the Clinical Conditions, Pathology and TCM-Type in 50 Cases of Chronic Severe Icteric Hepatitis

He Jiangping (贺江平), Wang Chenbai (汪承柏), Xu Jianghua (许健华), et al

302 Hospital of PLA, Beijing (100039)

Plasma of cAMP and cGMP in 30 cases of chronic active hepatitis (group of cholestatic patients) as well as in 20 cases of chronic hepatitis with submassive or massive necrosis (group of chronic severe hepatitis patients) were studied with ^{125}I -marked radioimmunoassay. 50 cases with their serum bilirubin levels higher than $171\mu\text{mol/L}$ were selected as subjects for this study. Among them, 42 were diagnosed as hepatitis B, 6 as coinfection of hepatitis A and B. According to differentiation of symptoms and signs of TCM, 24 were diagnosed as simple hepatitis due to blood stasis and blood heat, 17 as hepatitis due to blood stasis and blood heat accompanying symptoms of Yang (阳) deficiency of the Spleen and Kidney. 20 healthy persons were selected as controls.

The results were as follows: cAMP was 56.82 ± 25.54 ng/L and 80.32 ± 20.73 ng/L, and cGMP was 9.07 ± 6.56 ng/L and 19.49 ± 9.34 ng/L in the group of cholestatic patients and in the group of chronic severe hepatitis patients respectively. Both were higher than those in the control group whose cAMP was 14.12 ± 3.25 ng/L and cGMP was 5.87 ± 1.44 ng/L ($P < 0.01$). Increase in cGMP and decrease in the ratio of cAMP and cGMP in the cases accompanying symptoms of Yang deficiency of the Spleen and Kidney were much higher than those in the other two types of hepatitis patients ($P < 0.01$ and 0.05). cAMP and cGMP in the cases with their bilirubin levels higher than $513\mu\text{mol/L}$ were much higher than those in the cases with their bilirubin levels lower than $513\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$), but the ratio of cAMP and cGMP was similar. Increase in cAMP and cGMP and decrease in their ratio in the cases of chronic severe hepatitis were significantly higher than those in the cases of chronic hepatitis ($P < 0.01$ and 0.05). The authors' conclusion is that progressive increase in cAMP especially in cGMP in cases of chronic severe icteric hepatitis is one of the objective indices for vital-Qi (气) consumption, exacerbation of patient's conditions, and unfavourable prognosis.

(Original article on page 75)