

慢性重度黄疸型肝炎血浆环核苷酸变化 与中医证型病理关系的研究

解放军 302 医院中西医结合科 贺江平 汪承柏 许建华 张世兰 雷周云

内容提要 30例慢活肝郁胆和 20例慢重肝患者的 cAMP、cGMP 及其比值的结果表明, cAMP 与中医分型无一致关系, cGMP 升高及 cAMP/cGMP 比值降低以脾肾阳虚型最明显; Bil $>513\mu\text{mol/L}$ 组的 cAMP、cGMP 均高于 $<513\mu\text{mol/L}$ 组($P<0.01$), 但其比值无明显差异; 慢重肝的 cAMP、cGMP 及比值改变比慢活肝明显($P<0.05$)。认为 cGMP 进行性上升是正气虚损、病情复杂、预后严重的标志之一。

关键词 慢性肝炎 胆汁郁积 慢性重症肝炎 环核苷酸 肝炎血瘀证

为了探讨慢性重度黄疸型肝炎患者血浆环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)及其比值与中医分型、病情、病理改变关系, 我们对血清胆红素(Bil) $>171\mu\text{mol/L}$ 的慢性肝炎合并胆汁郁积和慢性肝炎合并大块或亚大块坏死的慢性重症肝炎患者的血浆cAMP、cGMP进行了研究, 现总结如下。

资料和方法

一、病例选择: Bil $>171\mu\text{mol/L}$ 、符合慢性肝炎合并胆汁郁积(郁胆组)及慢性重症肝炎(慢重组)临床诊断指征^①者共 50 例(其中 31 例经肝活检证实)作为研究对象。郁胆组 30 例, 男、女分别为 26 及 4 例, 年龄 14~57(平均 35.97 ± 12.25)岁。慢重组 20 例, 男、女分别为 17 及 3 例, 年龄 24~60(平均 40.60 ± 10.68)岁。健康人 20 名作为对照。

二、观察项目

1. cAMP、cGMP 标本采集及检测方法: 全部病例于入院时及住院过程中每 2 周取空腹静脉血 3 ml, 以 EDTA 抗凝, 离心去除血细胞后将血浆低温干燥备检, 以 ^{125}I 标记抗原, 用自动 γ 免疫计数器测定。正常人 cAMP、cGMP 值分别为 14.12 ± 3.25 及 5.87 ± 1.44 ng/L, cAMP/cGMP 比值为 2.60 ± 0.82 。

2. 中医证治: 全部病例均经过辨证, 其中郁胆组以凉血活血中药^②为主, 随证加减^③,

未用其它药物。慢重组一律采用辨证论治, 20 例均有血瘀血热证, 其中兼脾肾阳虚 9 例, 凉血活血中药加肉桂粉 2~4 g, 炮附子 9~12g; 兼心下停饮 11 例, 凉血活血中药加桂枝 15g, 茯苓 30g; 均为每日一剂煎服。辅以输血浆、白蛋白等支持疗法, 部分病例加用 6912 注射液(60~80ml/日静脉滴注, 30~60 天)及胰高血糖素—胰岛素(每日分别为 1 mg 及 10u 静脉滴注, 15~30 天)。

结果分析

一、诊断: 根据临床、病理、HBV、HAV 标记, 最后确诊为慢活肝乙型胆汁郁积 24 例, 甲、乙重叠感染 4 例, HBV、HAV 均为阴性 2 例; 乙型慢重肝 18 例, 甲、乙重叠感染 2 例。两组病例中共有 12 例合并有肝硬化。

二、两组病例 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP、Bil 比较: 如表 1 所示, 两组病例 cAMP、cGMP 及其比值均明显高于对照组($P<0.01$)。两组间互相比, cAMP、cGMP、Bil 值升高及 cAMP/cGMP 比值降低, 慢重肝均比慢活肝明显(P 分别 <0.01 、 0.01 、 0.05 、 0.05)。

三、cAMP、cGMP、cAMP/cGMP 比值与证型关系: 根据辨证分为三型。各型 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP 变化见表 2。从中看出, 各型病例的 cAMP 无显著性差异($P>0.05$),

表1 两组病例cAMP、cGMP、cAMP/cGMP、
Bil比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cAMP (ng/L)	cGMP (ng/L)	cAMP/ cGMP	Bil ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	20	14.12 ± 5.87	5.87 ± 1.44	2.60 ± 0.82	
郁胆组	30	58.62 ± 25.54	9.07 ± 6.56	7.48 ± 3.84	401.51 ± 169.46
慢重组	20	80.32 ± 29.73	19.49 ± 9.84	5.21 ± 3.47	521.38 ± 228.63

而cGMP升高及cAMP/cGMP比值降低在脾肾阳虚型均很明显($P < 0.01$ 及 0.05)。

表2 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP
与中医证型关系 ($\bar{x} \pm s$)

证型	例数	cAMP (ng/L)	cGMP (ng/L)	cAMP/ cGMP
单纯血瘀血热	24	65.60 ± 27.64	10.61 ± 7.68	7.82 ± 4.39
兼心下停饮	17	57.59 ± 26.39	11.95 ± 7.77	5.40 ± 2.61
兼脾肾阳虚	9	82.59 ± 13.09	23.35 ± 10.43	4.33 ± 2.53

四、cAMP、cGMP、cAMP/cGMP比值与Bil关系：将Bil均值分为 $< 513 \mu\text{mol/L}$ 及 $> 513 \mu\text{mol/L}$ 两组(表3)。从中看出Bil $> 513 \mu\text{mol/L}$ 者cAMP、cGMP均值都高于Bil $< 315 \mu\text{mol/L}$ 者(P 均 < 0.01)，但cAMP/cGMP比值无显著性差异($P > 0.05$)。

表3 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP
与Bil关系 ($\bar{x} \pm s$)

Bil ($\mu\text{mol/L}$)	例数	cAMP (ng/L)	cGMP (ng/L)	cAMP/ cGMP
< 513 组	35	58.72 ± 26.07	10.88 ± 7.48	6.80 ± 4.00
> 513 组	15	83.67 ± 17.06	18.59 ± 10.18	5.85 ± 3.22

五、cAMP、cGMP、cAMP/cGMP比值与病理关系：将有病理证实的病例分为慢活肝(含病理分型轻、中、重三型)及慢重肝两组(表4)。结果表明，慢重肝的cAMP、cGMP均值明显高于慢活肝(P 均 < 0.05)，cAMP/cGMP比值慢重肝低于慢活肝($P < 0.05$)。

六、cAMP、cGMP动态变化与病情转归

表4 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP
与病理关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cAMP (ng/L)	cGMP (ng/L)	cAMP/ cGMP
慢活肝组	21	49.94 ± 25.41	7.61 ± 4.57	7.55 ± 4.25
慢重肝组	10	76.63 ± 26.05	18.74 ± 8.21	4.37 ± 1.61

的关系：50例中35例治愈，其中血瘀血热型20例，兼心下停饮及脾肾阳虚型分别为12及3例。存活病例在连续8周的动态观察中，cAMP由第一次的 $40.92 \pm 23.91 \text{ ng/L}$ 降至最后一次的 $30.94 \pm 17.46 \text{ ng/L}$ ，但无统计学差异，cGMP无变化。死亡病例cAMP由 83.33 ± 19.40 升至 100 ng/L 以上，cGMP由 18.90 ± 7.31 升至 $69.77 \pm 31.04 \text{ ng/L}$ 。

讨 论

急、慢性肝炎，肝硬化，重症肝炎患者血浆cAMP、cGMP及其比值变化的临床意义及升降原因已有报道^[4,5]，但结果不尽一致。李氏发现急性肝炎cAMP随着胆红素浓度升高而下降，慢性肝炎cGMP非常显著的上升，cAMP/cGMP比值下降^[4]，加纳隆等研究结果表明慢性肝炎、肝硬化、重症肝炎cGMP明显上升^[5]。本文报告患者均系慢性肝炎，cAMP、cGMP均值均明显高于正常($P < 0.01$)，cAMP/cGMP比值也高于正常($P < 0.05$)。慢重肝的cGMP高于慢活肝胆汁郁积($P < 0.01$)，cAMP/cGMP比值低于胆汁郁积($P < 0.05$)。说明慢性肝炎尤其是慢重肝的cAMP、cGMP及其比值的变化是特征之一。

根据中医临床见证，对50例进行了辨证，发现血瘀血热为其共同证型，可能与本组病例均系慢性肝炎所致。慢性肝炎病久，导致脏腑机能失调，其病理反映出“湿热未清而产生血瘀”的演变规律^[6]；血瘀常与血热并存，并为慢性肝炎的基本病因病机。蒋氏分析257例慢性肝炎全部有血瘀血热^[7]，陈氏报道中75%的慢性肝炎有血瘀血热^[8]。但是本病病因病机复杂，

变证丛生。本文报告 50 例中有 26 例兼心下停饮及脾肾阳虚。单纯血瘀血热及有兼证者，cAMP 值无显著性差异 ($P>0.05$)，但脾肾阳虚型的 cGMP 值明显高于其它两型 ($P<0.05$)，因而 cAMP/cGMP 比值亦低于其它两型 ($P<0.05$)。表明 cGMP 明显升高，cAMP/cGMP 比值下降可能是正气亏损的重要特征之一。

胆红素明显升高、肝细胞坏死严重是肝病病情危重的重要表现。本文病例胆红素 $>513\mu\text{mol/L}$ 及病理诊断为慢性重症肝炎者，其 cAMP、cGMP 值分别明显高于胆红素 $<513\mu\text{mol/L}$ 及病理诊断为慢活肝者，均有显著性差异，尤其是 cGMP 升高在慢重肝更为明显，因此 cAMP/cGMP 比值明显低于慢活肝 ($P<0.05$)。提示检测 cGMP 有助于判断病情轻重，这与加纳隆所观察结果相一致⁽⁶⁾。

我们对全部病例进行了动态观察，存活病例每 2 周检测 1 次共 4 次。结果发现存活患者 cAMP 由治前的 40.92 ± 23.91 到第 8 周为 $30.94\pm17.46\text{ng/L}$ ，虽未降至正常，也无统计学差异，但可看出有稳步下降趋势；cGMP 虽未下降，但也未升高，而且随着病情好转，症状减轻，未发生证型转换。但是，死亡病例

cAMP 由治前的 83.33 ± 19.40 升至 100ng/L 以上，cGMP 由 18.90 ± 7.31 升至 $69.77\pm37.0\text{ng/L}$ ，且症状日渐加重，并出现证型转换，最终全部发生脾肾阳虚、气血逆乱、阴阳离绝。

本文资料结果同加纳隆的结论“血浆 cGMP 是判断慢性肝炎和重症肝炎的临床病情、治疗效果及预后有用的生化指标”⁽⁶⁾相一致。此外，我们认为 cGMP 进行性上升也是预示证型转换，可能是演变成绝症的客观指标之一。

参 考 文 献

1. 贺江平，等。慢活肝胆汁郁积和慢重肝的诊断与鉴别诊断——附 76 例分析。临床肝胆病杂志 1988；4(4):41。
2. 汪承柏，等。凉血活血重用赤芍治疗郁阻型肝炎 13 例报告。中医杂志 1983；24(6):30。
3. 汪承柏，等。与基层医生谈谈重度黄疸的中药治疗。中西医结合杂志 1987；7(4):248。
4. 李振甲，等。病毒性肝炎患者血浆环核苷酸含量的观察。解放军医学杂志 1985；10(3):176。
5. 加纳隆，他。肝胆道疾患にすける血浆 cyclic GMP 値の变动とその臨床的意義。肝脏 1981；22(5):626。
6. 李 涛，等。大黄在病毒性肝炎治疗中的应用及作用机制。中西医结合杂志 1985；5(6):383。
7. 蒋 森，等。辨证治疗慢性肝炎 276 例的临床小结。山西中医 1986；2(1):25。
8. 陈增潭，等。肝炎血热证与循环免疫复合物的关系。北京中医 1984；(3):16。

中药灌肠治疗慢性腹泻 73 例疗效观察

解放军二六六医院 刘会来

我院近 4 年来收治慢性腹泻患者 73 例，采用中药灌肠疗法收到满意效果，总结报告如下。

一般资料 73 例中男性 51 例，女性 22 例；发病 16~57 岁，其中年龄 16~30 岁 25 例，31~40 岁 27 例，41~50 岁 10 例，50 岁以上 11 例，病程最短两个月，最长 25 年，平均 4.2 年。确诊为慢性结肠炎 45 例，慢性痢疾 13 例，肠结核 12 例，肠易激综合征 3 例。临床主要表现为腹痛腹泻，粘液便或脓血便。

治疗方法 药物用丹参、川芎、赤芍、白芍各 6g，黄柏、米壳、地龙、五味子各 3g，加水 200ml 煎至 50ml，温度在 $37^{\circ}\text{C}\sim39^{\circ}\text{C}$ 之间，以肛管插入肛门 10~30cm，每晚保留灌肠 1 次，将臀部垫高，尽量使药液多保留一段时间。3 周为 1 疗程。

结 果 以腹痛、腹泻、粘液及脓血便等完全消

失，大便次数及检查恢复正常为治愈；上述临床症状及大便检查基本正常为有效；治疗前后症状及粪便检查无改善者为无效。本组 73 例中慢性结肠炎 45 例治愈 38 例，有效 3 例，无效 4 例；慢性痢疾 13 例和肠易激综合征 3 例全部治愈；肠结核治愈 7 例，有效 2 例，无效 3 例。总治愈率为 83.6%，有效率为 90.4%。灌肠最长 48 天，最短 10 天，平均 20.6 天，腹痛、腹泻消失时间最长 37 天，最短 5 天，平均 13 天。

体 会 慢性腹泻中医认为多因脾虚湿盛所致。笔者据传统中医理论，结合现代活血化瘀理论的研究，认为“慢性炎症”多与瘀血有关，故在组方中重用丹参、川芎、赤芍、地龙等活血化瘀药，配合黄柏清热燥湿，米壳、五味子固肠止泻，白芍缓急止痛。实践证明取得了满意的疗效。

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)