

• 综述 •

中医药对乙型肝炎病毒血清标志物 近期转阴作用的研究概况

北京协和医院中医科 (北京 100730) 王庆民 张育轩

对慢性乙型肝炎(乙肝)病毒感染的治疗,是当今国内外未能很好解决的一个难题。近些年来,通过广泛的临床实践,发现中医中药对乙肝病毒血清标志物(HBVM)转阴有较好或一定的效果。由于影响HBVM转阴的因素较多,故许多报道因缺乏同期随机分组对照的结果,难以说明问题。本文仅将近几年来设有对照观察的文献资料作一综述,以冀为临床进一步开展这一工作作参考。

治疗方法及疗效

治疗方法大致可归纳为固定专方、基本方加减、单方及中成药、其他治法四类,其中以固定专方最多。疗效观察指标大多数为乙肝病毒表面抗原(HBsAg)和乙肝病毒e抗原(HBeAg),少数同时检测了乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)和脱氧核糖核酸多聚酶(DNA-P)。考虑乙肝病毒核心抗体(抗-HBe)近期不易转阴,故未将少数同时检测此项指标的转阴结果列入。由于各家报道所选择的病种(乙型慢迁肝、慢活肝或无症状HBsAg携带者)不同,检测方法的灵敏度有差异,HBsAg滴度水平的高低不可能一致,疗程的长短(3~12个月不等)也不一,故各家的疗效难以比较。仅能从其与对照组的比较中,获得一定的信息。

一、固定专方的治疗:在固定专方中,应用较多的药物是益气、补肾、清热、活血4类。剂型有丸剂、片剂、膏剂、冲剂以及糖浆等。

1.对HBsAg转阴率较高的专方有:虎芪丹桂饮(黄芪、太子参、茯苓、黄精、白术、苡仁、寄生、桂枝、干姜、白花蛇舌草、败酱草、虎杖、黄柏、丹参、山楂),乙转灵片(黄芪、山萸肉、何首乌、丹参等),复方树舌片(树舌、人参皂甙、乌鸡浸膏、五味子),875冲剂(黄芪、山药、甘草、女贞子、白芍、制附片、肉桂、干姜、丹参、柴胡),碧云砂乙肝灵冲剂(白花蛇舌草、茜草、青黛、土茯苓、丹参、山楂、灵芝、麦冬、佛手、蚕砂等),865冲剂(白术、茯苓、女贞子、干姜、肉桂、桂枝、丹参)。以上专方对HBsAg的转阴率分别为:51.3%、47.1%、42.1%、40.0%、39.0%、38.3%;其相应方药对照组的转阴率分

别为:15.8%、22.7%、22.2%、6.7%、26.7%、2.9%,两组比较,多数具有显著性差异^(1~6)。对HBeAg的转阴率,治疗组分别为:66.3%、79.0%、45.0%、26.3%;其相应对照组的转阴率分别为:15.8%、30.6%、14.3%、21.1%,前两者有显著差异^(1,2,4,6)。

对HBeAg转阴率相对低一些的专方有:肝复康片(人参茎叶皂甙、柴胡),复方水牛角片(水牛角粉、黄芪、茯苓、甘草、丹参、柴胡),冬五花片(冬虫夏草、五味子、银花、板蓝根等),抗HBV冲剂(桂枝、肉桂、干姜、白芍、丹参、甘草、大枣),抗乙肝汤(黄芪、党参、首乌、仙灵脾、肉苁蓉、黄柏、水牛角粉)。以上专方对HBsAg的转阴率分别为:30.0%、27.6%、27.2%、25.0%、24.0%;其相应对照组的转阴率分别为:22.2%、4.6%、16.8%、3.9%、2.5%,两组相比较多数有显著性差异^(7~11)。对HBeAg的转阴率,治疗组分别为:33.0%、38.5%、56.8%;其相应对照组的转阴率分别为:11.1%、42.2%、7.0%^(9~11)。同时检测DNA-P、HBV-DNA的转阴率为48.2%、46.7%,对照组分别为56.0%、8.3%^(10,11)。

对HBsAg转阴率较低的专方有:抗肝炎冲剂(黄芪、太子参、茯苓、甘草、虎杖、半枝莲、黄芩、柴胡、丹参),小柴胡汤,解毒养肝膏(生黄芪、黄精、白芍、茵陈、蒲公英、白花蛇舌草、野菊花、土茯苓、小蓟、车前子、丹皮、丹参、水红花子),抗毒丸(黄芪、白芍、当归、女贞子、生地、仙灵脾、虎杖、山楂),慢肝1号及2号糖浆(巴戟天、肉苁蓉、桑寄生、丹参、虎杖、生地或白花蛇舌草等)。以上专方对HBsAg的转阴率分别为:14.8%、2.1%、0、0、7.9%;其相应对照组的转阴率分别为:7.3%、7.7%、0、0、12.5%,差异均不显著^(12~16)。对HBeAg的转阴率,治疗组分别为:32.8%、4.8%、20.0%、8.3%、61.1%;对照组分别为:16.4%、72.7%、6.7%、0、44.7%,大多数亦无显著性差异。同时检测DNA-P转阴率,治疗组分别为:40.9%、34.2%、25.0%、35.3%;对照组分别为57.1%、10.8%、0、41.2%^(13~16)。同时检测HBV-DNA转阴率,治疗组分别为:41.2%、31.6%、28.0%;对照组分别为:92.3%、17.6%、0^(13~15)。

以上固定专方,有的是在总结临床疗效的基础上制定的,有的则是根据患者多有正气亏虚、邪气滞留的情况,运用中医扶正固本祛邪的原则来组方的,因而大多数取得了较好或一定的疗效。由于药物相对固定,便于总结和推广应用,对于无症状的HBV携带者尤为适用。缺点是对部分症状比较明显的患者,在消除症状方面的治疗可能会受到一定程度的限制。此外,少数配伍较多温热药如桂枝、肉桂、干姜等的固定方,对湿热较重的患者是否适宜,该方较长期服用是否会出现“上火”的副作用等问题,值得进一步观察研究。我们认为,这一类方剂最好是结合中医辨证和患者的体质来使用。

二、基本方加减:根据辨证采用中医常用方剂或自拟基本方随症加减服药治疗,也是较常运用的方法之一。

采用常用方剂加减治疗的报道有:小柴胡汤合小建中汤,柴胡疏肝散合六君子汤,茵陈蒿汤、消遥散、一贯煎。以上方剂对HBsAg转阴的疗效分别为:46.0%、29.4%、6.0%;对照组则分别为11.0%、16.0%、5.8%。前两者与对照组比较 $P<0.05$ ^(17~19)。

自拟基本方随症加减的有:乙肝1号方(清热、活血、益气为主),II号方(补肾、清热、益气为主),补肾清热方,补肾清热或辨证拟方、辨证分型拟方,柔肝、健脾、滋阴、活血、清热方;对HBsAg转阴的疗效为35.4%、26.7%、26.5%、1.5%;对照组则分别为16.6%、3.3%、0、0,多数有显著性差异^(20~23)。对HBeAg转阴的疗效为:76.7%、66.7%、20.2%、64.0%;对照组分别为:23.3%、62.5%、2.0%、20.0%,多数有显著或非常显著的差异^(21~24)。对DNA-P的转阴效果为:43.5%、33.3%,对照组分别为25.0%、36.0%^(22,23)。对HBV-DNA转阴效果为:47.1%⁽²¹⁾、34.0%⁽²³⁾、32.0%⁽²⁴⁾,对照组则分别为:27.3%、7.9%、0,后两者有显著性差异。

以上治法优点是符合中医辨证论治的原则,兼治肝炎的症状,尤适用于症状较多或肝功能异常的慢迁肝、慢活肝患者。缺点是加减药味变化较多,临床验证及推广使用较为困难。为便于总结推广,加减的药味宜相对固定,变化尽量不要太多。

三、单方及中成药:有报道用南通蛇药、大黄蜜虫丸、山豆根片、肝炎灵(山豆根注射液),对HBsAg转阴的疗效为:60.0%、42.5%、37.5%;对照组的转阴疗效为0、15.0%、5.0%。两组疗效相比较,均有显著性差异^(25~27)。对HBeAg转阴的疗效分别为:75.0%⁽²⁵⁾、45.0%⁽²⁷⁾、37.5%⁽²⁸⁾;对照组的转阴率为:

0、5.0%、0,多数有显著性差异。DNA-P及HBV-DNA的转阴率为75.0%、50.0%⁽²⁸⁾;对照组为5.3%、0,前者的转阴率两组有显著性差异。

单方及中成药方便实用,尤适用于需较长时间治疗者,同时也适用于无症状HBsAg携带者。

四、其他疗法:采用针足三里、大椎、三阴交,灸气海,随症加减针灸穴位,治疗HBsAg阳性的转阴率为30.0%,对照组(香芸片或灭澳灵)为2.4% $(P<0.01)$;HBeAg的转阴率为50.0%,对照组为6.3% $(P<0.05)$ ⁽²⁹⁾。肝炎贴膏(山豆根、板蓝根、白花蛇舌草等)外用贴敷足三里、三阴交、肝炎穴、肝俞、肾俞,治疗HBsAg阳性的转阴率为22.0%,对照组为4.0%;HBeAg的转阴率为41.7%,对照组为7.7%, P 均 <0.05 ⁽³⁰⁾。

综上所述,据28篇资料统计,对HBsAg近期转阴的疗效,观察组为0~60.0%,平均转阴率为30.3%(969/3197例);对照组的转阴率为0~23.5%,平均转阴率为10.8%(193/1790例)。据21篇资料统计,对HBeAg转阴的疗效,观察组为4.8~79.0%,平均转阴率为49.0%(501/1023例);对照组的转阴率为0~72.7%,平均转阴率为17.2%(134/779例)。以上统计表明,中药对HBsAg和HBeAg近期转阴的疗效,均较对照组为优。

中医药对HBVM转阴的机理,多数学者认为与扶正祛邪有关。从上述资料所应用的药物来看,益气、补肾药物较为普遍,并适当配伍清热、活血等药物;按基本方加减或辨证论治原则治疗者,亦多有扶正的一面。扶正中药多数有增强机体细胞免疫功能的作用,HBVM的转阴,很可能与此有关。益气、补肾药的广泛使用,符合中医强调正气盛衰是病邪能否致病的根本原因这一主导思想。结合现代药理研究和临床观察,这两类药在治疗乙肝病毒研究中似更有发展前景。但也有应用此两类药而疗效并不理想者。究其原因,可能与配伍组方有关。说明在治疗本病时还应特别注意辨病与辨证相结合。

评述与展望

上述资料表明,中医药对HBVM近期转阴,确有一定或较好的疗效,特别是对反映HBV复制的HBeAg的转阴,较HBsAg的转阴更明显一些。同时,由于中医药极少毒性及副作用,可以普遍使用,因而具有广阔的前景。但各家报道的疗效有些相差比较悬殊,如同一南通蛇药,有报告对HBsAg的转阴率为60.0%(24/40)⁽²⁶⁾,而另一报告的转阴率却是0(0/34例)⁽³¹⁾。为了取得更肯定的、能经得起重复验证的疗效,

我们认为最重要的是要注意以下3个方面。

一、病例选择应严格。除选择慢性乙型肝炎及HBsAg阳性持续0.5年以上的无症状HBsAg携带者外,重点应以HBsAg滴度较高的病例为观察对象。HBsAg的滴度高低,对其转阴疗效的影响较大。由于滴度处于波动状态,低滴度者容易出现间歇阴性。有内部资料表明,HBsAg 0.5年转阴率,滴度 $\leq 1:32$ 者为35.0%, $1:64 \sim 1:128$ 者为13.0%, $1:256 \sim 1:512$ 者为3.3%, $1:1024$ 者为0;我们对肝必复的疗效观察结果大致相同,HBsAg滴度 $\leq 1:32$ 者的转阴率为41.2%,而 $\geq 1:64$ 者仅为5.0%。因而低滴度患者近期转阴的结果很可能是假象,影响观察结果的正确性。

二、要严格执行分组的随机化原则。最好能根据病种、病程、年龄以及HBVM阳性情况(包括HBsAg的滴度)等因素进行配对分组。

三、采用敏感度较高的检测方法和多项检测指标。只有应用较灵敏的检测方法,结果才比较可靠。如有一报道用RPHA法检测HBsAg的转阴率为9.8%(5/51例),但经SPRIA法复检,无1例转阴^[14]。同时,检测指标应多样化,不应仅限于HBsAg和HBeAg,因为HBsAg和HBeAg转阴也不等于没有HBV的复制。在今后的研究工作中,除了检测HBsAg和HBeAg外,至少还应检测抗-HBcIgM、HBV-DNA、HBsAg/IgM复合物以及多聚酶链反应(PCR)。此外,疗程以3~6个月为宜。在判定HBVM近期转阴效果时,至少应以2次的检验结果为准;由于HBVM转阴后还会转阳,故应加强检测观察,一般宜在治疗后3、6、9、12个月及18、24个月进行复查随访。

参 考 文 献

1. 孙明辉. 虎芪丹桂饮治疗无症状乙型肝炎病毒携带者80例临床观察. 安徽医学院学报 1989; (3):42.
2. 张瑞霞, 等. 乙转灵治疗慢性乙型肝炎314例. 陕西中医 1990; (10):440.
3. 王雨梅, 等. 复方树舌片治疗330例慢性乙型肝炎临床疗效观察. 吉林中医药 1989; (1):8.
4. 董振翔, 等. 875冲剂治疗无症状HBsAg携带者疗效观察. 中医杂志 1990; 31(8):32.
5. 杨震, 等. 碧云砂乙肝灵治疗乙型肝炎341例. 陕西中医 1987; (7):301.
6. 董振翔, 等. 865冲剂治疗无症状HBsAg携带者疗效观察. 中医杂志 1990; 31(1):41.
7. 王雨梅, 等. 肝复康治疗慢性乙型肝炎360例. 吉林中医药 1986; (5):10.

8. 陈治水, 等. 复方水牛角片治疗慢性乙型病毒性肝炎98例. 辽宁中医杂志 1986; (8):28.
9. 王保义, 等. 冬五花片治疗慢性乙型肝炎245例疗效观察. 中国医药学报 1988; (4):17.
10. 董振翔, 等. 中药抗HBV冲剂治疗无症状乙型肝炎病毒携带者的初步探讨. 中医杂志 1988; 29(9):31.
11. 杜奎芳, 等. 抗乙肝汤等治疗乙型肝炎病毒携带者血清标志改变的近期观察. 中医杂志 1988; 29(12):35.
12. 郝朴. 抗肝炎冲剂治疗慢性乙型肝炎136例临床观察. 江苏中医 1988; (7):5.
13. 贾克明, 等. 小柴胡汤治疗慢性活动型肝炎的研究. 解放军医学杂志 1990; (2):95.
14. 陈增谭, 等. 中药解毒养肝膏双盲法治疗慢性乙型肝炎96例临床分析. 中西医结合杂志 1990; 10(2):71.
15. 杨鉴英, 等. 抗毒丸治疗慢性乙肝病毒感染者初步观察. 中西医结合杂志 1986; 6(9):530.
16. 王灵台, 等. 慢肝方治疗慢性活动性乙型肝炎197例临床观察. 中医杂志 1989; 30(2):27.
17. 赵智恭, 等. 治疗HBsAg阳性患者150例的疗效观察. 北京中医 1988; (9):27.
18. 王育群. 疏肝健脾法为主治疗乙型慢迁肝的临床观察. 辽宁中医杂志 1988; (4):24.
19. 金介旺, 等. 中医治疗慢性活动性乙型肝炎的临床观察. 中西医结合杂志 1985; 5(6):353.
20. 蒋森. 中医药治疗慢性乙型肝炎的临床观察. 中医杂志 1987; 28(12):24.
21. 赵雷, 等. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎病毒携带者. 中医杂志 1988; 29(10):40.
22. 蒋健, 等. 中医中药抗乙肝病毒的初步研究. 中医杂志 1985; 26(6):26.
23. 张俊富, 等. 辨证分型治疗HBV复制指标阳性慢性乙型肝炎205例疗效分析. 天津中医 1990; (4):26.
24. 张菁, 等. 乙型慢性肝炎用柔肝健脾滋阴搜邪法治疗的临床治疗观察. 上海中医药杂志 1988; (10):27.
25. 徐济群, 等. 南通蛇药对慢性活动性乙型肝炎病原免疫学指标的初步观察. 中医杂志 1987; 28(3):32.
26. 刘光汉. 大黄廋虫丸治疗慢性活动性肝炎40例. 陕西中医 1986; (7):301.
27. 李涤新, 等. 山豆根片治疗无症状HBsAg携带者40例. 四川中医 1990; (3):22.
28. 张俊富, 等. 肝炎灵对慢性活动性肝炎患者的乙型肝炎病毒复制指标的影响. 中医杂志 1985; 26(10):32.
29. 陶明忠, 等. 针灸辨证分型治疗无症状乙型肝炎病毒表面抗原携带者的疗效分析. 中医杂志 1988; 29(10):38.
30. 李涤新, 等. 肝炎贴膏治疗无症状HBsAg携带者50例疗效观察. 山西中医 1989; (6):20.
31. 黄明河, 等. 我们对南通蛇药作为乙型肝炎治疗用药的验证. 中医杂志 1990; 31(8):57.