

乙肝宁冲剂治疗慢性乙型肝炎 临床与实验观察

湖南省中医药研究院(长沙 410006) 张璧姿 丁 锋 陈莉萍 左 红
长沙九芝堂制药厂 谭立武 彭启舟

内容提要 以乙肝宁冲剂治疗慢性乙型肝炎 320 例, 其中 68 例与齐墩果酸治疗 70 例临床作对比观察。结果证实: 乙肝宁冲剂恢复肝功能的疗效与齐墩果酸相近($P > 0.05$), 而对血清 HBV 标志物的影响则有明显优势($P < 0.05 \sim 0.001$), 62 例随访 0.5 年, 其中 60 例疗效稳定。动物实验表明: 乙肝宁冲剂对实验动物肝损伤有明显的保护作用, 能促使肝细胞恢复与再生; 并有诱生体内干扰素、促进麻鸭 HBV 血清 DNA 阴转及改善鸭乙肝肝脏病变的作用。

关键词 慢性乙型肝炎 乙肝宁冲剂 动物实验

自 1985 年以来, 我们筛选出以扶正祛邪法治疗慢性乙型肝炎(CHB)的中药复方——乙肝宁冲剂, 并进行了较系统的临床与实验研究。现报告如下。

临 床 研 究

一、临床资料 按照 1984 年全国病毒性肝炎南宁会议制订的诊断标准^[1], 共选择 CHB 患者 390 例。其中 138 例按随机平行原则分为两组。乙肝宁治疗组 68 例, 男 54 例, 女 14 例; 年龄 14~60 岁, 平均 32 岁; 病程 6 个月~8 年, 平均 3 年; 慢性活动性肝炎(CAH)22 例, 慢性迁延性肝炎(CPH)46 例。齐墩果酸对照组 70 例, 男 51 例, 女 19 例; 年龄 12~60 岁, 平均 34 岁; 病程 10 个月~6 年, 平均 3 年; CAH 17 例, CPH 53 例。另 252 例(服乙肝宁)进行自身前后对照观察, 其中男 197 例, 女 55 例; 年龄 5~60 岁, 平均 36 岁; 病程 10 个月~10 年, 平均 4 年; CAH 136 例, CPH 116 例。

二、观察指标

1. 肝功能 ALT、SB、TTT 含量测定。
2. HBV 血清标志物 HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 用 ELISA 法测定。

三、观察方法 乙肝宁治疗组口服乙肝宁冲剂(由黄芪、绵茵陈、党参、制首乌、丹参、

茯苓、白芍等 13 味中药组成, 长沙九芝堂制药厂提供), 每日 2 次, 每次 1 包(每包含生药量 19.2 g), 饭后冲服; 齐墩果酸对照组口服齐墩果酸冲剂(由长沙九芝堂制药厂提供), 每日 2 次, 每次 1 包(每包含齐墩果酸 120 mg), 饭后冲服。疗程均为 3 个月; 双盲法观察。252 例自身前后对照者服药(乙肝宁)方法及疗程均同乙肝宁治疗组。此外, 对 62 例 CHB 患者在服乙肝宁疗程结束后进行 0.5 年的随访观察。整个观察期间停用其他治疗肝病药物。

四、结果

1. 疗效判断标准 参照文献^[2]。

2. 肝功能复常情况 乙肝宁对 320 例 CHB 患者(含自身前后对照及分组对照者) ALT、SB、TTT 复常率分别为 66%、79%、42%。组间对照结果: 治疗组(68 例) ALT、SB、TTT 复常率分别为 70.5%、85.7%、59.0%, 对照组(70 例)分别为 63.0%、67.8%、48.7%, 经统计学处理均无显著差异($P > 0.05$)。

3. 对血清 HBV 标志物的影响 乙肝宁对 320 例 CHB 患者 HBsAg、HBeAg、抗-HBc 阴转率分别为 33.1%、40.5%、10.5%, 抗-HBe 阳转率为 15.51%。治疗组(68 例) HBsAg、HBeAg 阴转率及抗-HBe 阳转率均明显高于对照组($P < 0.01$, <

0.001, $P < 0.05$), 抗-HBc 阴转率差异不显著 ($P > 0.05$), 见表 1。提示乙肝宁对 CHB 血清 HBV 标志物的影响较齐墩果酸有明显优势。乙肝宁对 CAH、CPH 血清 HBV 标志物的影响则无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 1 两组药物对血清 HBV 标志物的影响
[复常数/总例数, (%)]

组 别	HBsAg 阴转	HBeAg 阴转	抗-HBe 阳转	抗-HBc 阴转
乙肝宁	20/60(33.3) ^{**}	20/37(54.1) ^{***}	8/39(20.5) [*]	6/61(9.8)
齐墩果酸	2/70(2.9)	11/54(20.4)	2/62(3.2)	5/61(8.2)

注: 与齐墩果酸组比较^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$

4. 随访情况 乙肝宁组 62 例随访 6 个月后, 60 例(97%)病情稳定, 2 例(3%)复发。

实 验 研 究

一、乙肝宁降酶作用 取 SD 大鼠 40 只, 体重为 200 ± 20 g, 雌雄各半, 随机分为正常对照组、肝损伤对照组、乙肝宁组、齐墩果酸组及联苯双酯组, 每组 8 只。除正常对照组外, 其余 4 组每天皮下注射 CCl_4 5 ml/kg, 连续 5 天; 乙肝宁组、齐墩果酸组、联苯双酯组同时分别腹腔注射乙肝宁药液(25 g/kg)、齐墩果酸药液(20 mg/kg)、联苯双酯药液(80 mg/kg), 正常对照组注射同体积药物助溶剂(2%吐温-80), 连续 7 天。于第 8 天处死动物, 测血清 ALT(改良金氏法)。结果见表 2, 乙肝宁组、齐墩果酸组、联苯双酯组 ALT 含量均明显低于肝损伤对照组(P 均 < 0.001), 而三组之间比较差异不显著($P > 0.05$)。

二、乙肝宁对实验性肝损伤的预防作用

1. 对 CCl_4 中毒小鼠肝脏糖原生成的影响

取 LACA 种小鼠 30 只 (体重为 20 ± 2 g), 随机分为正常对照组、肝损伤对照组及乙肝宁组, 每组 10 只。乙肝宁组和正常对照组每天分别腹腔注射乙肝宁药液(25 g/kg)及同体积 2%吐温-80; 肝损伤组于第 2 天腹腔注射 0.1% CCl_4 花生油溶液 10 ml/kg,

于第 3 天各组均空腹注射葡萄糖 20 ml/kg, 2 h 后处死动物, 立即制肝匀浆, 以碘试剂法测定肝糖原含量。结果见表 2。乙肝宁组肝糖原含量明显高于肝损伤组($P < 0.01$)。

2. 对 CCl_4 中毒大鼠肝脏甘油三酯(TG)含量的影响 动物分组及给药方法同降酶实验。处死大鼠后, 制肝匀浆测 TG 含量。结果见表 2。乙肝宁组、齐墩果酸组、联苯双酯组肝内 TG 含量均明显低于肝损伤组(P 均 < 0.001), 而三组之间比较差异不显著($P > 0.05$)。

3. 对 CCl_4 中毒大鼠血清蛋白的影响

SD 大鼠 33 只, 随机分为正常对照组、肝损伤对照组及乙肝宁组, 每组 11 只。肝损伤对照组及乙肝宁组, 每日皮下注射 50% CCl_4 石蜡油溶液(4 ml/kg), 乙肝宁组并灌服乙肝宁药液(25 g/kg), 正常对照组皮下注射生理盐水, 连续 7 天, 于第 8 天处死动物, 取血清测定血清蛋白含量。结果见表 2。乙肝宁组白蛋白(A)含量明显高于肝损伤对照组($P < 0.001$), 球蛋白(G)含量明显低于肝损伤对照组($P < 0.05$), A/G 比值明显高于肝损伤对照组($P < 0.05$)。

4. 对小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的影响

取 LACA 种小鼠 20 只, 随机分为乙肝宁组和肝损伤组, 每组 10 只。乙肝宁组灌服乙肝宁药液(25 g/kg), 连续 4 天, 第 4 天两组均皮下注射 5% CCl_4 花生油溶液(2 mg/kg), 第 5 天两组均腹腔注射戊巴比妥钠溶液(50 mg/kg), 记录小鼠睡眠时间; 另取小鼠 20 只, 随机分为正常对照组和乙肝宁组, 每组 10 只, 除不给 CCl_4 外, 其余实验方法同上。结果乙肝宁组睡眠时间较肝损伤组及正常组均明显缩短(P 均 < 0.001)。

5. 对肝脏组织学的影响 病理组织学观察表明: 乙肝宁能对抗 CCl_4 引起的大鼠肝细胞坏死、空泡变性及炎性细胞浸润。此外, 在对部分切除肝脏的小鼠肝脏再生实验中表明: 乙肝宁有促进肝细胞再生的作用。

三、乙肝宁诱生小鼠体内干扰素(IFN)

表2 乙肝宁降酶及抗肝损伤作用 ($\bar{x} \pm S$)

组别	ALT (u)	肝糖原 (mg/g 肝脏)	TG	A	G	A/G
正常对照	101.8±42.6(8)***	31.3±13.5(10)***	15.6±1.2(8)***	3.98±0.56(11)***	2.71±0.66(11)**	1.46±0.85(11)*
肝损伤	407.1±54.2(8)	7.7±2.1(10)	53.8±6.7(8)	3.04±0.20(11)	3.53±0.45(11)	0.87±0.14(11)
乙肝宁	133.1±46.4(8)***	17.6±46.0(10)**	19.7±1.7(8)***	4.87±0.60(11)***	1.54±0.49(11)**	3.57±1.27(11)**
齐墩果酸	155.8±55.9(8)***	—	18.5±1.4(8)***	—	—	—
联苯双酯	108.6±43.9(8)***	—	18.1±1.3(8)***	—	—	—

注: 与肝损伤组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; ()内为例数

取 LACA 种小鼠 22 只, 随机分为乙肝宁组和正常对照组, 每组 11 只。乙肝宁组每日灌服乙肝宁药液(25 g/kg)1 次, 对照组灌服同体积溶媒水, 连续 10 天, 于第 11 天处死小鼠, 取脾脏制成匀浆, 培养 48 h 后检测 IFN γ 活性。结果乙肝宁组 IFN γ 效价显著高于正常对照组($P < 0.05$)。

四、乙肝宁对鸭 HBV 的影响

在麻鸭感染 HBV 模型上, 连续治疗性给药 10 周, 观察乙肝宁组(10 只, 每日每只口服乙肝宁的 48 g/kg)及甘草甜素对照组(10 只, 每日每只口服甘草甜素 18 g/kg)对鸭血清 DHBV DNA 含量及鸭肝病变的影响。结果两组均能使鸭血清 DHBV DNA 转阴, 治疗前后比较差异显著($P < 0.05$); 光镜下可见两组鸭肝炎性浸润均有减轻; 电镜可见乙肝宁组鸭肝细胞核性改善、细胞质内线粒体与内质网数量均增加, 对照组鸭肝病变也有所改善。

讨 论

我们通过 20 多年来对本病的大量现症分析, 认为 CHB 病位虽在肝, 但与胆、脾胃、肾的功能及阴阳气血的通调密切相关, 因此, 立调气健脾、滋养肝肾、利胆清热、活血化瘀, 组成中药乙肝宁治疗, 取得较好的疗效。方中黄芪、党参、茯苓等调气健脾, 白芍等滋养肝肾, 绵茵陈等利胆清热, 丹参等活血化瘀, 体现了整体调控、综合治理原则。

本临床研究表明: 乙肝宁冲剂能促进

CHB 患者肝功能恢复; 尤其对血清 HBV 标志物阴转有明显作用, 其中 HBsAg、HBeAg 阴转率及抗-HBe 阳转率均明显高于齐墩果酸。此外, 对比分析乙肝宁对 CAH、CPH 的疗效, 结果无显著性差异, 说明本复方适用于多类型 CHB 的治疗。停药后随访观察 6 个月(62 例), 仅有 2 例出现轻度黄疸和 ALT 升高, 但经继续服乙肝宁冲剂 1 个月后好转, 说明疗效较巩固。

动物实验结果表明: 乙肝宁对 CCl $_4$ 引起的肝损伤有明显保护作用, 能使 ALT 活性降低, 肝细胞变性和坏死减轻、促进肝细胞再生, 似提示乙肝宁除能促进肝细胞功能恢复外, 可能尚有抑制毒性产物对膜结构损伤的作用; 乙肝宁能使肝糖原蓄积增加、肝脏 TG 含量减少, 血清 A/G 比值增高, 缩短中毒小鼠戊巴妥钠睡眠时间, 表明乙肝宁能直接诱生体内 IFN, 从而对阻断 CHB 病情发展起到积极作用; 乙肝宁能明显抑制鸭 HBV, 改善鸭乙肝肝脏炎性病变, 与临床观察结果一致。

(本文临床及实验研究工作承蒙上海市传龙病医院、无锡市传染病医院、湖南医科大学及其第一附属医院传染科大力协助, 谨谢)

参 考 文 献

1. 中华医学传染病与寄生虫学会、卫生部科委病毒性肝炎专题委员会, 病毒性肝炎防治方案(试行), 中华传染病杂志 1985; 3(3): 194.
2. 中华人民共和国卫生部药政局, 中药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则, 中国医药学报 1988; 3(1): 70, 60.

effective rate were respectively 75% and 92.1%; while in control group, 8% and 72%. Measuring immunoglobulin (IgG), both groups were increased, but the experimental group was higher than that of control ($P < 0.001$). The inactivation in oxygen free radicals of JPYQ was determined by electron spin resonance (ESR) in vitro. When the concentration was 5%, the clearance rate of the more reactive hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) was 78%, and superoxide radical (O_2^-) was 38%. Whether direct dissolution or dissolution combined with dialysis was performed, there was superoxide dismutase (SOD) activity. In addition, the relationship between infantile repetitive respiratory infection with Spleen Qi Deficiency and free radicals were discussed.

Key words Jianpi Yiqi, infantile repetitive respiratory infection, transfer factor, oxygen free radical, superoxide dismutase

(Original article on page 594)

Clinical and Experimental Study on Yi-gan-ning Granule (乙肝宁冲剂) in Treating Chronic Hepatitis B

Zhang Bi-zi (张璧姿), Ding Feng (丁锋), Tan Li-wu (谭立武)*, et al

Hunan Academy of TCM and Pharmacology, Changsha (410006)

* Changsha Jiu-zhi-tang Pharmaceutical Factory, Changsha (410007)

This paper reports that 320 patients with chronic hepatitis B (CHB) were treated with Yi-gan-ning Granule (YGNG) and the pharmacodynamics of YGNG in the animal study. As control, another 70 patients with CHB receiving oleanolic acid granule (OAG) were compared to 68 patients in YGNG group. YGNG is consisted of *Astragalus membranaceus*, *Artemisia capillaris*, *Codonopsis pilosula*, et al. Each patient has taken YGNG or OAG for 3 months. The result showed YGNG was effective on recovering the liver function and OAG had similar effect. The sero-negative conversion rates of HBsAg, HBeAg, HBcAb and positive conversion rate of HBeAb in the YGNG group were 33.1%, 40.5%, 10.5% and 15.5% respectively, which were much better than that in OAG group ($P < 0.05 - 0.001$). The result of 6 months follow up showed that 60 of 62 patients receiving YGNG were in stabilized state. The result in the animal study demonstrated that YGNG had significant protection from the liver damage caused by CCl_4 . YGNG could decrease serum ALT level and protect the liver function of carbohydrate, fat, protein metabolism and detoxication. YGNG could induce interferon in vivo and play an important role in seroconversion of negative DHBV-DNA and improvement of pathological morphology in viral hepatitis B.

Key words chronic hepatitis B, Yi-gan-ning Granule, pharmacodynamics

(Original article on page 597)

Clinical Study on Deficiency and Excess Syndrome of Chronic Atrophic Gastritis

Ke Xiao (柯晓), Wu Yi-man (武一曼)*, Yang Chun-bo (杨春波), et al

Fujian Provincial 2nd People's Hospital, Fuzhou (350003)

* Fujian Institute of TCM, Fuzhou

In this study, Syndrome of Deficiency revealed that gastric acid secretion, cellular immunity, hematopoietic and synthetic metabolism were all decreased. The RBC, Hb, TG, HDL-C, CD8, infection rate of HP, the degree of atypical hyperplasia and the staining intensity of PNA were different for Spleen-Kidney-Deficiency syndrome from spleen-Deficiency syndrome, the former was lower than the latter, while LPO was higher and ESR was faster for the former. Syndrome of Excess revealed that the serum gastrin level was higher, humoral immunity and catabolic metabolism were increased, its blood was in hyperviscosity and hypercoagulation state. The Qi Stagnation with Blood Stasis was different from the Qi stagnation alone which including the atrophic degree of the former was severer, the ESR was faster than that of the later. The Heat Stagnation (HS), retention of Dampness (RD) and Damp-Heat (DH) have some difference. First, for secretion of gastric acid, HS was the lowest, DH the next, RD the third. Second, for the level of LPO, HS was the highest.

Key words chronic gastritis, Syndrome Differentiation based on TCM

(Original article on page 600)