

· 经验交流 ·

大黄片治疗婴儿肝炎综合征的临床及实验研究

时毓民 俞建 傅美娣 曾纪骅 贾宏丽 季志英 陈思怡

近年来我们试用大黄片治疗婴儿肝炎综合征(简称婴肝)取得较好疗效,在此基础上又进行了动物实验,进一步证实其疗效并初步探讨了药物作用机理。现报告如下。

临床研究

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿均来自门诊,共 39 例,将患儿随机分成 2 组,大黄组 19 例,利胆合剂组 20 例。男 34 例,女 5 例。年龄 40~100 天,其中 40~60 天 22 例, >60 天 17 例。病程 1~90 天,其中 <30 天 20 例, 30~60 天 14 例, >60 天 5 例。其中 12 例母亲妊娠期患过肝炎, 2 例父亲有肝炎病史。

1.2 临床及实验室检查 初诊时有恶心 5 例, 呕吐 3 例, 纳呆 8 例。尿色深黄 38 例, 大便浅黄色 18 例, 陶土色 7 例, 便稀每日 3 次以上 12 例, 便秘 2 例。肝大超过肋下 2 cm 36 例, 最大 4.5 cm; 脾大 11 例, 最大肋下 4 cm。中医辨证(参照 1983 年郑州全国传染病学学术会议制订的“病毒性肝炎防治方案”的中医辨证分型标准)湿热型 36 例, 寒湿型 3 例。大黄组与利胆合剂组总胆红素分别为 $84.69 \pm 37.70 \mu\text{mol/L}$ ($\bar{x} \pm S$, 下同)及 $81.99 \pm 29.02 \mu\text{mol/L}$ ($P > 0.05$), 1 min 胆红素分别为 $27.21 \pm 11.71 \mu\text{mol/L}$ 及 $31.36 \pm 13.88 \mu\text{mol/L}$ ($P > 0.05$)。SGPT 42~170 u(本院正常值 <40 u), 27 例测血甘胆酸均 >200 $\mu\text{g/dl}$ (本院用放免法测 1 岁内正常小儿 40 例, 平均值为 $85.78 \pm 15.58 \mu\text{g/dl}$, 最高值为 117 $\mu\text{g/dl}$), 其中 13 例 >12 000 $\mu\text{g/dl}$ 。以上两组在年龄、病程、性别、症状、体征、胆红素水平方面均无明显差异, 有可比性。于治疗期间用咖啡因比色法(卫生部临床检验中心推荐法)取外周微量血测总胆红素, 每周 1 次, 直至恢复正常。

2 治疗方法 大黄片每片为 0.25 g(上海中药一厂出品, 相当于生药 1 g)。每次服 0.5~1 片, 1 日 3 次, 4 例患儿每日用至 6 片。利胆合剂由茵陈、生大

黄、山栀子、赤芍、黄芩、柴胡、茯苓组成, 每剂 20 ml, 每次服 10 ml, 1 日 2 次, 疗程 4 周, 用 1~2 个疗程。

3 结果

3.1 疗效标准 (1)痊愈: 治疗后症状、体征消失, 血清胆红素及 SGPT 恢复正常。(2)好转: 症状、体征消失, 血清胆红素正常, 但 SGPT 仍异常。(3)无效: 用药后血清胆红素无明显下降或反而上升者。

3.2 结果

3.2.1 两组黄疸消退时间(指皮肤、巩膜黄疸消退及血清胆红素恢复正常时间), 大黄组 4.31 ± 1.85 周 ($\bar{x} \pm S$, 下同), 利胆合剂组为 4.35 ± 1.73 周 ($P > 0.05$), 两组差异无显著性意义。

3.2.2 临床疗效 利胆合剂组痊愈 19 例, 无效 1 例, 总有效率 95%; 大黄组痊愈 14 例, 好转 2 例, 无效 3 例, 总有效率 84.2%, 两组疗效差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。其中利胆合剂组无效 1 例后改用大黄 4 周治愈。大黄组无效 3 例中, 2 例改用利胆合剂及 1 例改用中药汤剂, 分别于 3、4、6 周治愈。大黄组在用药中 1 例便秘患儿大便次数明显增加, 继续用药逐渐减少。利胆合剂未发现明显副作用。

实验研究

1 材料与方法

1.1 材料 实验动物选用 200~300 g SD 雄性大鼠(上海医科大学动物实验部提供)42 只。 α -萘异硫氰酸酯(ANIT, 美国 Sigma 公司提供)溶于麻油中配成 7.5% 溶液。大黄片溶于生理盐水中配成 25% 悬液。

1.2 方法

1.2.1 大黄对血清胆红素(SB)及 SGPT 的影响 将 27 只大鼠随机分为 3 组, 正常组 7 只, 用生理盐水灌胃, 每次 2 ml, 每日 2 次, 共 3 天; 对照组和大黄组各 10 只, 给予 ANIT 按 0.125 ml/100 g 1 次灌胃, 造成黄疸肝炎模型。对照组后 2 天用生理盐水灌胃, 每次 2 ml, 每日 2 次, 治疗组于用 ANIT

当天下午及后2天分别给大黄片悬液0.4 ml/100 g, 每日2次, 灌胃。于灌胃前及实验第4、5天抽取静脉血, 用凡登白反应定量测定血清胆红素及SGPT。

1.2.2 大黄对胆汁流量的影响 参照文献⁽¹⁾法略加改良。取大鼠15只, 随机分成3组, 正常组、

对照组及大黄组各5只, 灌胃方法同上, 于灌胃第4天上午在戊巴比妥钠(4 mg/100 g)腹腔麻醉下, 行总胆管插管, 于插管后分别测定0.5 h、1 h、1.5 h、2 h胆汁流量。

2 结果 各组检测结果比较 见表1、2。

表1 血清总胆红素(SB)及SGPT的变化 ($\bar{x} \pm S$)

组别	SB($\mu\text{mol/L}$)			SGPT(u/dl)		
	服 ANIT 前	48 h	72 h	服 ANIT 前	48 h	72 h
正常(n=7)	5.30 $\pm$ 0.50	5.42 $\pm$ 0.63	5.63 $\pm$ 0.55	29.35 $\pm$ 7.56	36.44 $\pm$ 10.60	31.94 $\pm$ 5.17
对照(n=10)	5.30 $\pm$ 0.62	111.67 $\pm$ 25.70**	90.63 $\pm$ 39.98**	28.07 $\pm$ 5.08	1120.33 $\pm$ 168.30**	657.80 $\pm$ 236.17**
大黄(n=10)	5.03 $\pm$ 0.72	84.06 $\pm$ 84.6*	36.37 $\pm$ 26.44**	27.02 $\pm$ 3.93	575.60 $\pm$ 118.41**	235.07 $\pm$ 39.52**

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 下同; 括号内为鼠数, 下同

表2 胆汁流量的变化(ml, $\bar{x} \pm S$)

组别	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2 h 总量
正常(n=5)	0.82 $\pm$ 0.07	0.56 $\pm$ 0.14	0.50 $\pm$ 0.26	0.50 $\pm$ 0.23	2.38 $\pm$ 0.47
对照(n=5)	0.41 $\pm$ 0.17	0.36 $\pm$ 0.16	0.27 $\pm$ 0.15	0.31 $\pm$ 0.11	1.34 $\pm$ 0.40
大黄(n=5)	0.72 $\pm$ 0.08**	0.52 $\pm$ 0.08*	0.52 $\pm$ 0.08**	0.56 $\pm$ 0.08*	2.36 $\pm$ 0.20*

表1所见, 大黄组及对照组服ANIT后胆红素及SGPT与正常组相比有明显上升, 但大黄组较对照组升高幅度明显减低。

由表2所见, 大黄组有明显的利胆作用。

讨 论

婴儿肝炎综合征病情较迁延, 有的病例预后较差, 应用以茵陈蒿汤为主的中药治疗新生儿肝炎综合征已证实疗效优于强的松⁽²⁾, 但是口服汤剂或合剂中药味较苦, 量多, 部分患儿不易接受。本文用大黄片治疗婴儿肝炎综合征与以茵陈蒿汤为主的利胆合剂比较表明疗效近似, 大黄组中有2例无效, 改用利胆合剂痊愈, 而利胆合剂组有1例无效, 改用大黄片治愈, 可见两药有互补作用。大黄组有5例初诊时有腹泻, 用药后未见加重, 大黄片用量小, 携带、保存方便, 味不苦, 副作用小, 易为婴儿接受。

生大黄具有多方面的药理效应, 如利胆、保肝、解热、止血、抗感染、泻下及清除内毒素等。我们进行了大黄片防治ANIT实验性黄疸模型的研究, 结

果表明, 大黄片对ANIT引起的胆红素及SGPT升高有抑制作用, 服大黄片后胆汁流量明显增加, 推测该反应可能是大黄片降低胆红素机理之一。值得注意的是测定27例血甘胆酸均有显著升高, 有5例先于SGPT升高, 已证实甘胆酸用以判断肝功能价值优于常规SGPT测定, 是一种敏感的肝功能指标⁽³⁾, 治疗后复查18例甘胆酸, 仅1例正常, 提示在婴儿肝炎临床恢复后, 应测甘胆酸含量, 如异常其肝细胞生理功能可能未完全恢复正常, 需进一步巩固治疗。

参 考 文 献

1. 杨雅珍, 等. 大黄及其提取物对大白鼠利胆和胰效应的实验观察. 中西医结合杂志 1987; 7(3):166.
2. 时毓民, 等. 中西药对照治疗新生儿肝炎综合征的疗效分析. 上海中医药杂志 1983; (6):21.
3. 王岱明, 等. 血清甘胆酸测定在小儿急性病毒性肝炎中的观察. 临床儿科杂志 1990; 8(3):167.

(收稿: 1993-02-09 修回: 1994-02-20)