

α_1 型基因工程干扰素和汉丹冲剂治疗 早期肝硬化的组织学研究*

程明亮 陆 彤 吴亚云 刘 琴 罗永芳 丁一生 李媛媛

1993 年 10 月~1994 年 10 月, 我们应用 α_1 型基因工程干扰素和汉丹冲剂, 治疗经临床与肝活检证实的慢性肝炎早期肝硬化 16 例, 取得较好疗效, 现报告如下。

资料与方法

1 资料 本组 16 例中, 男 13 例, 女 3 例, 年龄 28~50 岁, 平均 38 岁; 病程 2~10 年, 平均 6 年; 均有慢性肝炎史, 诊断符合 1990 年全国病毒性肝炎会议修订标准^[1], 均有病理活检证实, 临床与病理不一致者, 不列入此研究。

2 治疗方法 汉丹冲剂由汉防己、丹参、赤芍、败酱草、马蹄金、马鞭草组成, 贵州都匀制药厂生产。用法: 汉丹冲剂 15 g, 开水冲服, 每日 3 次, 连服 3 个月; 同时加用 α_1 型基因工程干扰素(由深圳科兴公司生产)300 万 u, 肌肉注射。全部病例除加用维生素 C、E 外, 未加用其他药物治疗。

3 血清透明质酸(HA)和人Ⅲ型前胶原肽(HPCⅢ)的检测 分别在治疗前、后留取患者血清 6 ml, 低温保存, 1 次备检。HA 的检测用双抗法, 试剂购自上海海军医学研究所。HPCⅢ用放免法, 试剂购自重庆市肿瘤研究所。

4 超声波及食管胃镜检查 超声波采用 HP

SONOS-1000 型彩色多普勒超声诊断仪, 美国惠普公司 1991 年产品; 食管胃镜为日本 Olympus-XQ20 型, 进行直视观察, 治疗前后各查 1 次。

5 肝组织学检查 按常规部位局麻肝快速抽吸式活检, 肝组织长 1~3 cm, 10% 福尔马林液固定, 石蜡包埋切片, 常规 HE 染色, 以肝脏的纤维组织增生于门管区, 或沿肝小叶延伸, 有无弓形纤维的形成、假小叶, 多细胞板、肝细胞的炎症情况为主要观察项目。具有 2 次肝穿活检 6 例, 阅片以单盲法, 由一位病理科医师按统一标准, 阅片后报告结果。

6 肝功能及乙型肝炎病毒感染标记物(HBVM)的检测 肝功能由本院生化科按常规方法进行; HBVM, 由本科实验室用 SPRIA 法检测, HBV-DNA 用 PCR 法检测。

结 果

1 对肝功能、HA、HPCⅢ及 HBVM 的影响 接受全疗程 3 个月后, 16 例患者的 TTT、ALT、白蛋白、 γ -球蛋白等指标获得明显改善和恢复, 其中有 14 例患者的肝功能完全恢复正常; HA、HPCⅢ明显下降, HA>140 ng/ml 者, 治疗前 15 例, 治疗后只有 1 例; HPCⅢ>160 μ g/L 者, 治疗前 16 例, 治疗后 2 例。见附表。

附表 16 例患者治疗前后肝功能、血清 HA 及 HPCⅢ比较 ($\bar{x} \pm S$)

	TTT (u)	ALT (u)	白蛋白 (g/L)	γ -球蛋白 (%)	HA (ng/ml)	HPCⅢ (μ g/L)
治前	17.1 $\pm$ 3.4	112.6 $\pm$ 42.6	35.0 $\pm$ 3.3	27.4 $\pm$ 9.5	114.0 $\pm$ 97.2	120 $\pm$ 92
治后	10.3 $\pm$ 6.2**	40.0 $\pm$ 16.3**	39.0 $\pm$ 2.2*	20.1 $\pm$ 4.0*	85.0 $\pm$ 42.0	89 $\pm$ 44

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

对 HBVM 的影响, 治疗后 16 例患者 HBsAg 阴转 4 例(25.0%); HBeAg、HBV-DNA 阴转 10 例(62.5%)。

2 对肝纤维组织的作用 治前肝穿组织活检, 门管区或沿肝小叶延伸纤维增生者 8 例, 可见弓形纤维形成及多细胞板者 5 例, 初步假小叶形成者 3 例;

治后肝穿 6 例, 其中有 3 例早期肝硬化门管区或沿小叶延伸增生的纤维组织基本消失; 2 例弓形纤维及假小叶获得明显改善, 周边纤维减少, 并见有较多新生的肝细胞出现, 1 例变化不明显。

3 超声波及胃镜结果 治后 16 例中原肝门脉宽度 ≥ 14 cm; 变为 ≤ 12 cm 者有 13 例, 3 例无明显变化; 门脉血流均速 > 16 mm/s, 变为 < 12 mm/s 者 14 例, 2 例无变化。胃镜结果, 治前有食管、胃底静

*贵州省科委重点攻关项目资金资助
贵阳医学院附属医院(贵阳 550004)

脉改变者 12 例, 治后有 7 例基本消失, 3 例好转, 2 例无变化。

讨 论

过去, 人们对肝硬化能否逆转尚有争议。但近年来, 国内外学者研究认为, 肝硬化通过有效的方法治疗是可以逆转的。Rojknd 综合报告了 18 例; 车建途等⁽²⁾用汉防己甲素治疗 33 例, 马学惠等⁽³⁾观察丹参对肝纤维重吸收的影响, 杨大国等⁽⁴⁾重用赤芍治疗 10 例, 均已证明, 肝纤维化或早期肝硬化通过治疗后可得以恢复和改善。基于上述研究结果, 我们认为, 在我国人群中的肝硬化主要是由乙肝病毒感染所致, 其发生的机理及病理变化错综复杂, 治疗时若不考虑因果关系, 只治标, 不治本的方法是欠妥的, 要想达到彻底治愈早期肝硬化也是不可能的。因此, 我们应用汉丹冲剂治疗的同时, 还用了 α_1 型基因工程干扰素抗病毒治疗, 3 个月后, 患者的 HBeAg、HBV-DNA 阴转率为 62.5%, 血清中 HA 及 HPC III 明显下降 ($P < 0.05$), 肝功能恢复正常 ($P <$

0.01), 肝穿组织学的对比纤维组织明显改善或消失; B 超发现该组患者门静脉的宽度变窄, 胃镜发现食管胃底曲张的静脉好转。这些结果提示, 干扰素有抗乙肝病毒复制的作用, 汉丹冲剂可能有抑制胶原蛋白的合成, 促使肝内纤维组织软化, 促进胶原分解的作用, 干扰素与汉丹冲剂联用治疗早期肝硬化确有较好的疗效。

参 考 文 献

1. 第六届全国病毒性肝炎会议讨论修订. 病毒性肝炎防治方案 (试行). 中华内科杂志 1991; 30(1): 10.
2. 车建途, 陆汉明, 李定国. 治疗肝纤维的药物. 中华消化杂志 1993; 13(1): 50.
3. 马学惠, 赵元昌, 尹 镭, 等. 丹参对肝纤维化重吸收的作用. 中西医结合杂志 1988; 8(3): 161.
4. 杨大国, 王林杰, 宋为云, 等. 重用赤芍治疗慢性肝炎纤维化前后肝穿组织学比较. 中国中西医结合杂志 1994; 14(4): 207.

(收稿: 1994—12—05 修回: 1995—02—08)

沉痛哀悼本刊编委楼之岑教授

我国杰出的药学家、药学教育家、中国共产党优秀党员、九三学社社员、北京医科大学药学院教授、博士研究生导师、本刊编辑委员会委员楼之岑同志, 突发脑溢血, 经抢救无效, 于 1995 年 3 月 23 日不幸逝世, 享年 75 岁。

楼之岑教授 1920 年出生于浙江省安吉县。1942 年以优异成绩毕业于陆军军医学校 (第二军医大学前身) 并留校任教。1944 年冬赴英国留学, 先后获伦敦大学药学院药学学士、博士及哲学博士学位, 同时当选为英国药学会学术委员。1951 年, 他以一片赤诚的爱国之心, 毅然回国, 受聘于北京医学院, 几十年来辛勤工作, 为我国生药学科的建立和发展作出了重大贡献。

楼教授善于采用多种方法对中药进行真伪鉴别和品质评价; 发明了植物性泻药生物测定方法, 此法曾被国外广泛应用, 并称之为楼氏法 (Lou's method); 对大黄、败酱草等多种中药进行了系统的生药学研究, 开发出新药“眠尔静”, 并为寻找进口生药代用品和资源开发利用作出了重大贡献。改革以后他积极投身于祖国的经济建设, 先后承担国家“六五”、“七五”、“八五”攻关项目“常用中药材的品种整理和质量研究”, 为常用中药材的品种整理、品质评价和开发利用作出了重大贡献。有多项成果荣获国家及国家中

医药管理局科技进步一等、三等奖。发表科研论文 160 多篇。参加编著《中药志》、《中华人民共和国药典》等著作 21 种, 这些著作多数已成为中药研究者必备参考书, 并多次获奖。

楼教授回国任教至今 45 年来, 忠诚于党的教育事业, 呕心沥血, 为全国培养了大批生药学骨干人才, 包括我国第一批生药学研究生, 硕士生、博士生和博士后, 桃李满天下, 他们之中大多已成为各单位的学科带头人或科研中坚力量。他所领导的北京医科大学生药学科于 1989 年被国家教委确定为全国高校唯一的生药学重点学科点。由于他在药学教育中卓越的成绩, 多次被评为先进工作者。他还积极参加国际的学术交流和科研合作, 曾多次应邀出席国际学术活动, 很受国外学者的欢迎, 成为世界上享有盛誉的生药学家。

楼教授担任本刊编委期间, 积极支持本刊的工作, 认真审稿、撰稿, 为提高本刊质量起了重要作用。

他的逝世, 是我国药学界的巨大损失, 我们失去了一位好同志、好老师。我们决心努力学习, 勤奋工作, 并以此来表达对楼之岑教授的深切怀念和崇高的敬意。

楼之岑教授永远活在我们心中。楼之岑教授, 安息吧!

(本刊讯)