

复方黄芪治疗慢性乙型肝炎 的临床及实验研究*

刘克洲¹ 徐陈槐¹ 章明太¹ 陈 智¹ 顾亚仙² 蔡培仁³
何南祥¹ 金建华¹ 徐 辉² 华炯钢² 陈明华¹ 陈宝珠³

内容提要 用复方黄芪治疗慢性迁延性肝炎 87 例和慢性活动性肝炎 29 例, 临床显效率分别为 69.0% 和 55.2%, 总有效率分别为 90.8% 和 89.7%; 血清 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转率分别为 27.7% 和 28.0%, 均显著高于对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。治疗鸭乙型肝炎模型 8 只, 血清 DHBV-DNA 阴转 3 只, DHBV-DNA 平均水平治后比治前明显下降 ($P < 0.05$); 鸭肝组织呈轻度炎症改变者 3 只, 病变比对照组轻, 原位杂交 DHBV-DNA 定位 2 只鸭阴性。结果显示, 复方黄芪具有较好保肝和一定的抑制 HBV 复制作用。

关键词 复方黄芪 慢性乙型肝炎 鸭乙型肝炎模型

Clinical and Experimental Studies on Effects of Chronic Hepatitis B Treated with Astragali Composita LIU Ke-zhou, XU Chen-huai, ZHANG Ming-tai, et al *Institute of Infectious Diseases, Zhejiang Medical University, Hangzhou (310006)*

Eighty-seven cases of chronic persistent hepatitis (CPH) and 29 cases of chronic active hepatitis (CAH) were treated with Astragali Composita (AC), the clinical markedly effective rates were 69.0% and 55.2%, the total effective rates were 90.8% and 89.7% respectively; the sero-negative conversion rates of HBeAg and HBV-DNA were 27.7% and 28.0% respectively, they were higher than that of control group ($P < 0.05 \sim 0.01$). Eight ducks infected duck hepatitis B virus were treated with AC, sero-negative conversion of DHBV-DNA was seen in 3 ducks, DHBV-DNA levels of duck sera were lower after treatment than that before treatment ($P < 0.05$); mild inflammatory changes in liver tissues were seen in 3 ducks, its pathologic changes were milder than that of control groups; DHBV-DNA in liver tissues of 2 ducks was negative in situ hybridization. The results indicated that AC had obvious effects of protecting liver tissues and some effects of inhibiting sera HBV and HBV replication.

Key words Astragali Composita, chronic hepatitis B, duck hepatitis B model

黄芪是中药补气的要药, 具有调节慢性肝炎患者血清多种激素水平和保肝作用^①。为了提高黄芪的治疗有效作用, 我们以黄芪为主药组方复方黄芪对慢性乙型肝炎患者和鸭乙型肝炎模型进行了临床与实验研究。据报道苦味叶下珠对乙型肝炎病毒 (HBV) 有抑制作用^②, 动物实验中以叶下珠治疗为对照, 现将结果报

道如下。

临床观察

1 临床资料 诊断依据第六次全国病毒性肝炎会议制定的标准^③。随机选择门诊和住院确诊的慢性肝炎 208 例作为研究对象, 并随机分为两组: 复方黄芪组 116 例, 男 92 例, 女 24 例; 年龄 17~58 岁, 平均 37.3 岁; 病程 9 个月~10 年, 平均 4.7 年; 慢性迁延性肝炎 (CPH) 87 例 (均为门诊患者); 慢性活动

* 浙江省中医管理局、浙江省教委资助项目

1. 浙江医科大学传染病研究所 (杭州 310006); 2. 浙江省农业科学院病毒室; 3. 浙江医科大学第一附属医院中医科

性肝炎(CAH)29例(其中8例为住院患者,其余均为门诊患者)。对照组92例,男75例,女17例;年龄22~52岁,平均35.4岁;病程8个月~9.2年,平均4.2年;CPH 53例(均为门诊患者),CAH 39例(10例为住院患者,余为门诊患者)。两组CPH患者轻度乏力、纳减,ALT值为45 u~135 u(正常值为 ≤ 45 u),胆红素 $<20 \mu\text{mol/L}$; CAH患者明显乏力、纳减,ALT值为105~250 u,胆红素 $<34 \mu\text{mol/L}$ 。两组患者血清病毒学指标:复方黄芪组HBsAg阳性伴抗-HBc阳性94例,单项抗-HBc阳性9例,HBV全部标志阴性13例。HBsAg阳性94例中,HBsAg阳性47例,HBV-DNA检测62例,阳性50例。HBV全部标志阴性13例中抗-HCV阳性6例,其中1例伴HCV-RNA阳性。对照组92例HBsAg均伴抗-HBc阳性,其中HBsAg阳性42例;HBV-DNA检测54例,阳性32例。

2 治疗方法

2.1 治疗药物 复方黄芪为本课题组自拟科研用药,组方为黄芪45 g 柴胡12 g 丹参20 g 郁金12 g 丹皮12 g 赤芍15 g等,委托浙江医科大学药厂制成冲剂,以上为1日量,分为3包于三餐饭后开水冲服,连服2个月。对照组用药为益肝灵(北京第四制药厂生产)77 mg,1日3次,加齐墩果酸(浙南制药厂生产)40 mg,1日3次或乙肝灵(吉林柳河中药厂生产)2 g,1日3次,疗程2个月。服上述药物期间均不加用其他降酶或抗病毒药。

2.2 观察指标 观察患者治疗前后临床症状(主要为纳减、乏力、腹胀、黄疸等)及肝功能(ALT和胆红素)变化。治疗前后采血测定HBV标志(固相放射免疫法,药盒购自山东三V诊断技术公司)、HBV-DNA(聚合酶链反应PCR法,药盒由本所研制)。抗-HCV(ELISA法)和HCV-RNA(PCR法)(药盒均由本所制备)。

2.3 统计学处理 卡方检验。

3 结果

3.1 疗效标准 显效:临床症状消失或基本消失,肝功能恢复正常;有效:症状改善或好转,肝功能治疗后比治前降低50%以上;无效:症状和肝功能无改善或加重。

3.2 临床疗效 见表1。

表1 复方黄芪治疗慢性肝炎临床疗效 (例(%))

组别	例数	显效	有效	无效
复方黄芪 CPH	87	60(69.0)**	19(21.8)	8(9.2)
CAH	29	16(55.2)*	10(34.5)	3(10.3)
对照 CPH	53	18(34.0)	21(39.6)	14(26.4)
CAH	39	8(20.5)	17(43.6)	14(35.9)

注:与对照组同型比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

复方黄芪组CPH总有效率(显效+有效)为90.8%(79/87例),显著高于对照组73.6%(39/53例)($\chi^2=6.13$, $P<0.05$);CAH总有效率89.7%(26/29例),显著高于对照组64.1%(25/39例)($\chi^2=7.29$, $P<0.01$)。

3.3 血清HBV复制标志抑制结果 见表2。

表2 血清HBV复制标志变化
(转阴数/阳性数(%))

组别	例数	HBsAg	HBeAg	HBV-DNA
复方黄芪	94	2/94(2.1)	13/47(27.7)**	14/50(28.0)*
对照	92	1/92(1.1)	1/42(2.4)	2/32(6.3)

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

复方黄芪组HBV-DNA阴转者HBeAg均阴转,其中6例抗-HBe阳转。6例抗-HCV阳性(1例伴HCV-RNA阳性)者治疗后抗-HCV阴转3例(HCV-RNA亦阴转)。

3.4 副作用 无明显副反应。2例患者服复方黄芪后有腹胀感,减量后(1日量分2日服完)腹胀好转,均能完成疗程。

实验研究

1 材料 选鸭乙型肝炎病毒DNA(DHBV-DNA)和鸭乙型肝炎表面抗原(DHBsAg)均阴性樱桃谷鸭雌雄交配产蛋、孵化。取1日龄雏鸭经腹腔接种DHBV毒血清100 μl (含 1.8×10^8 copies DHBV,

DHBV 克隆质粒 PBR 322 由上海医科大学微生物学教研室提供), 于接种后第 2、4、8 周从鸭肱静脉取血测 DHBsAg 和 DHBV-DNA (由浙江农业科学院提供鸭种和饲养)。

2 方法 血清 DHBV-DNA 和 DHBsAg 持续阳性 8 周龄樱桃谷鸭 22 只, 随机分为以下 3 组, 隔离饲养。治疗药物均匀混入前半量饲养中。

复方黄芪组 8 只, 药物配方同前, 每只鸭每日服复方黄芪 1 包 (早晚各半), 连服 2 个月。叶下珠组 7 只, 每只鸭每日服叶下珠胶囊 5 粒 (每粒含生药 300 mg, 本所制备), 早晚各半, 连服 2 个月。对照组 7 只, 不服任何药物。

统计学处理: t 或校正 $t(t')$ 检验。

3 观察指标 药物治疗组在治疗前、治疗后 1 个月、2 个月及停药后 15 天分别从鸭肱静脉取血, 分离血清后置于 -30°C 保存, 采用斑点杂交法检测 DHBV-DNA (药盒购自德国 Boehringer Mannheim 公司)、Dot EIA 检测 DHBsAg⁽⁴⁾ (药盒由上海医科大学微生物学教研室提供), 均 1 次测定, 重复 2 次结果。停药后 15 天杀鸭取肝脏, 置于 10% 中性福尔马林溶液中固定, 肝脏切片观察肝组织病变, 免疫组化 ABC 法作 DHBsAg 定位⁽⁵⁾ (药盒购自上海华美公司), 原位杂交法作 DHBV-DNA 定位⁽⁶⁾ (生物素标记 DHBV-DNA 探针购自美国 BRL 公司)。对照组按上述时间和方法同时取血和肝脏检查。

4 结果

4.1 鸭血清 DHBV-DNA 和 DHBsAg 水平变化 复方黄芪组 8 只鸭除 1 只于治疗 1 个月时死亡外, 其余 7 只完成全疗程, 其中 3 只鸭 DHBV-DNA 治后转阴。叶下珠治疗 7 只鸭中 2 只鸭分别于治疗 1 个月和 2 个月时死亡外, 无 DHBV-DNA 转阴者。对照组 7 只鸭治后无 DHBV-DNA 转阴者。3 组治疗前后鸭血清 DHBV-DNA 含量比较, 见表 3。

3 组治疗后鸭血清 DHBsAg 均无转阴。各组治疗前后血清 DHBsAg 平均水平比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 3 3 组治疗前后鸭血清 DHBV-DNA 含量比较 ($\log^{-1} \cdot \text{pg} \cdot 10/\mu\text{l}^{-1}, \bar{x} \pm S$)

组别	鸭数	治疗前	治疗后
复方黄芪	8	1.86 ± 0.74	$0.62 \pm 0.63^{*\Delta}$
叶下珠	7	1.80 ± 0.78	1.40 ± 0.58
对照	7	1.67 ± 1.07	1.80 ± 0.78

注: 与本组治疗前比较, $*P < 0.05$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4.2 鸭肝组织 DHBsAg 和 DHBV-DNA 定位 共检测 20 只鸭, 其中复方黄芪组 7 只, 叶下珠组 6 只, 对照组 7 只。光镜下肝组织内 DHBsAg 呈棕黄色, 分布在细胞浆和细胞内, 主要呈弥漫性分布。复方黄芪组无 1 例阴性, 叶下珠组和对照组分别有 1 和 2 只阴性, 3 组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

肝组织内 DHBV-DNA 在光镜下呈棕黄色, 主要分布在细胞浆, 呈弥漫性分布。DHBV-DNA 阴性数, 复方黄芪组 2 只, 对照组 1 只, 叶下珠组无阴性者。3 组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

4.3 鸭肝组织病变 HE 染色对照组 7 只鸭肝组织呈轻至中度炎症改变, 主要在血管间质周围肝细胞水样变性, 炎症细胞浸润, 肝小叶内未见嗜酸性变和灶性坏死; VG 染色呈轻至中度胶原纤维增生, 主要见于血管周围、汇管区胶原纤维增粗、增厚, 但小叶内未见胶原纤维增生。复方黄芪组所检 7 只鸭中 3 只鸭血管间质轻度炎症改变, 其中 1 只轻度胶原纤维增生, 其余 4 只鸭肝组织基本正常。叶下珠组所检 6 只鸭中 5 只鸭肝组织血管间质轻度炎症改变伴轻度胶原纤维增生, 仅 1 只鸭无明显病变。

讨 论

慢性肝炎系由于“正虚而邪实”所致, 根据“扶正祛邪”理论, 我们曾用黄芪治疗慢性肝炎, 发现黄芪具有调节多种血清激素水平和保肝作用, 但临床显效率欠理想⁽¹⁾。本研究以黄芪为主药, 配以具有疏肝解郁、活血化瘀等药效的柴胡、丹参、郁金、丹皮、赤芍等组成复方黄芪进行临床和实验研究。结果表明, 复方黄芪治疗慢性肝炎临床疗效均显著高于对照组

($P < 0.05 \sim 0.01$)。动物实验病理检查发现, 复方黄芪具有减轻肝组织变性、坏死与炎症细胞浸润和减轻肝纤维形成、促进损伤肝细胞修复的作用, 而叶下珠保肝和减轻肝纤维化作用不及复方黄芪。

临床与动物实验表明, 复方黄芪具有一定的抑制 HBV 复制作用, 其机理与黄芪等药具有扶正固本、诱生干扰素、调整机体免疫状态、增强抗病毒能力有关^(7, 8)。复方黄芪对 HBsAg 转阴不理想, 临床与动物实验结果未能证明本方具有明显清除血清 HBsAg 和 DHBsAg 作用。本研究资料显示, 叶下珠的抗乙型肝炎病毒活性不强, 其作用不及复方黄芪, 与文献⁽²⁾报道结果不一致, 可能与叶下珠产地、品种等不同因素有关。

本组抗-HCV 阳性 6 例, 经复方黄芪治疗后 3 例转阴(1 例 HCV-RNA 阳性者同时转阴)。由于观察例数尚少, 复方黄芪是否具有抗丙型肝炎病毒感染作用, 尚待进一步研究。

参 考 文 献

1. 刘克洲, 童钟杭, 章明太, 等. 黄芪治疗慢性肝炎不同证型及其对血清激素调节初探. 中西医结合杂志 1990; 10(6): 330—333.
2. Venkateswaran PS, Millman I, Blumberg BS. Effects of an extract from phyllanthus niruri on hepatitis B and woodchuck hepatitis virus: In vitro and in vivo studies. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84(1): 274—278.
3. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 1991; 9(1): 52—60.
4. 张 维, 闻玉梅, 李自力, 等. 一种快速简便检测鸭乙型肝炎病毒抗原、抗体的方法. 上海医科大学学报 1988; 15(6): 413—415.
5. 胡瑞德, 吴惠茜, 林汉良. ABC 和 PAP 法的实际应用和比较. 中华病理杂志 1985; 14(2): 149—151.
6. Brigati DJ, Myerson D, Leary JJ, et al. Detection of viral genomes in cultured cells and paraffinembedded tissue sections using biotin-labeled hybridization probes. Virology 1983; 126(1): 32—50.
7. 侯云德. 益气药黄芪的研究. 中医杂志 1980; 21(3): 67—72.
8. 张兴权, 陈鸿珊. 黄芪抗流感病毒作用及诱生干扰素促进免疫功能的研究. 中华微生物学和免疫学杂志 1984; 4(2): 94—97.

(收稿: 1995—09—22 修回: 1995—11—15)

口服巴豆丸为主治疗淋巴腺结核 20 例

卢庆忠¹ 栗竹琴¹ 孙宇廷²

自 1982 年 3 月~1995 年 1 月我们根据民间验方, 以口服巴豆丸为主治疗淋巴腺结核 20 例。疗效满意, 现报告如下。

临床资料 全部病例均为平山县医院及兴隆镇卫生院门诊患者, 男 12 例, 女 8 例; 年龄 11~60 岁, 平均 21.2 岁。病程 6 个月~11 年, 平均 2.5 年。20 例中 15 例为颈淋巴结核, 3 例为颌下淋巴结核, 2 例为右锁骨上淋巴结核, 均为单侧。20 例中 15 例为结节性, 4 例形成脓肿并反复破溃, 1 例为淋巴脓肿切开引流术后久治不愈。20 例患者诊断明确, 治疗前均经常规抗痨治疗无明显效果。

治疗方法 全部患者均给予巴豆丸口服。巴豆丸炮制方法: 选优质无破损生巴豆仁, 将液化的蜂蜡均匀包裹在巴豆仁上即成, 每仁为 1 丸。每次服 2 粒, 每日 3 次, 33 天为 1 个疗程。所选用的巴豆仁应无任何破损, 巴豆丸蜡皮一定要将巴豆仁包裹严密。服用时要吞服, 严禁咬破, 用药前应详细向患者交待。

每疗程间隔 1 周。治疗前无论服或未服抗痨药物, 治疗开始后均给予雷米封 0.3 g, 每日 1 次口服, 如无其他脏器结核灶, 可停用其他抗痨药, 本组病例有 6 例患者同时服用利福平 0.45 g, 每日 1 次(治疗前即服用)。为防止复发, 在淋巴腺恢复正常后再坚持服雷米封 3 个月。

结 果 (1) 疗效标准: 治愈: 结核中毒症状消失, 肿大淋巴腺恢复正常, 破溃处形成疤痕, 随访 0.5 年以上无复发。(2) 结果: 20 例患者全部治愈, 2 个疗程淋巴腺恢复正常者 15 例, 3 个疗程 5 例。

讨 论 淋巴腺结核多采用手术配合抗痨, 但患者创口不易愈合, 易复发, 而采用巴豆丸治疗的患者无痛苦, 只要正确服药, 未发现任何不良反应。巴豆的主要功用为“泻寒积, 通关窍, 逐痰, 行水, 杀虫。治冷积凝滞, 胸腹胀满, 急痛, 血瘀, 痰癖, 泻痢, 水肿”。20 例患者无 1 例发生腹泻等不良反应。如果患者不慎咬破发生腹泻, 可服用绿豆汤、豆汁或冷米汤等解救, 严重者可给予补液及对症治疗。

(收稿: 1996—01—24 修回: 1996—02—28)

1. 河北省平山县医院(河北 050400); 2. 黑龙江省巴彦县兴隆镇卫生院