

扶正化瘀 319 方治疗慢性乙型肝炎及其对纤维化血清学指标的影响*

刘 平¹ 刘 成¹ 陈高朝¹ 胡义杨¹ 徐列明¹ 吕 萍²

杨金龙² 严润民³ 季 青³ 储 峰³

内容提要 扶正化瘀 319 方治疗慢性乙型肝炎 56 例, 并以大黄廬虫丸治疗的 19 例患者为对照, 临床有效率分别为 87.5% 和 68.4%。该方不但能有效地改善肝功能及临床症状, 且能降低患者显著增高的血清单胺氧化酶 B(MAO-B) 活性, 金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP)、III 型前胶原肽、IV 型胶原、透明质酸及层粘蛋白(LN) 的含量, 提高尿羟脯氨酸(Hyp) 排泄量 ($P < 0.001 \sim 0.05$)。与对照组相比, 除 TIMP 外, 改善程度均以观察组为著。表明该方对慢性乙型肝炎具有较好的治疗效果, 在一定程度上抑制了肝纤维化的进展。

关键词 慢性乙型肝炎 肝纤维化 扶正化瘀 IV 型胶原 透明质酸 金属蛋白酶组织抑制因子-1

Effect of Fuzheng Huayu 319 Recipe on Serological Parameters of Fibrosis in Treating Chronic Hepatitis B LIU Ping, LIU Cheng, CHEN Gao-chao, et al *Liver Diseases Research Center, Shanghai Academy of TCM, Shanghai (200032)*

Fifty-six patients with chronic hepatitis B were treated with Fuzheng Huayu 319 Recipe (319 Recipe) for supplementing body resistance and removing blood stasis, the efficacy was compared with that of 19 cases treated with Dahuang Zhechong Pill as control. The effective rate of the two groups were 87.5% and 68.4% respectively. Results showed that the 319 Recipe could not only improve the clinical symptoms and liver functions, but also reduce the serum levels of monoamine oxidase B activity, tissue inhibitor of metalloproteinase I (TIMP), procollagen type III N-terminal peptide, collagen type IV, hyaluronic acid and laminin, as well as increase the excretion of urohydroxyproline markedly. As compared with control group, the difference between the two groups were significant except the change of TIMP, the improvement of 319 Recipe group were more obvious than that of control group ($P < 0.001 \sim 0.05$). These results displayed the good effect of 319 Recipe in treating chronic hepatitis B and preventing the development of hepatic fibrosis.

Key words chronic hepatitis B, hepatic fibrosis, supplement body resistance and remove blood stasis, collagen type IV, hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase type I

扶正化瘀 319 方治疗肝炎后肝硬化具有良好的临床效果⁽¹⁾, 1993 年 3 月~1995 年 6 月对临床诊断为慢性乙型肝炎的 75 例患者进行了治疗观察, 以传统的具有扶正化瘀作用的大黄廬虫丸为对照, 观察该方对纤维化血清学指

标及 24 h 尿羟脯氨酸(hydroxy proline, Hyp) 排出量的影响, 综合评价该方对慢性乙型肝炎及其抗肝纤维化的治疗作用与意义。

资料和方法

1 临床资料 根据 1990 年 5 月上海第六届全国病毒性肝炎会议修订的诊断标准, 临床诊断为慢性活动型肝炎(下称慢活肝)患者 75

* 国家“八五”科技攻关资助项目

1. 上海市中医药研究院肝病研究所(上海 200032); 2. 上海市第八人民医院; 3. 上海市南汇县传染病医院

例,均为住院患者。其中无选择地作腹腔镜观察或肝活检者 12 例,病理组织学均符合慢活肝的诊断。75 例分为观察组与对照组。观察组 56 例,男 51 例,女 5 例;年龄 20~62 岁,平均 36.7 岁;病程 0.5~22 年,平均 5.8 年;HBsAg 阳性者 51 例,HBeAg 阳性者 39 例,两者均阳性者 36 例;有黄疸者 21 例,血清白蛋白<35 g/L 者 11 例,血清白蛋白/球蛋白(A/G)比值<1.3 者 21 例,蜘蛛痣或(和)肝掌者 20 例,脾肿大 24 例。对照组 19 例,男 16 例,女 3 例;年龄 21~65 岁,平均 38.6 岁;病程 0.5~20 年,平均 6.2 年;HBsAg 阳性 17 例,HBeAg 阳性 13 例,两者均阳性者 10 例;有黄疸者 8 例,血清白蛋白<35 g/L 者 5 例,A/G 比值<1.3 者 8 例,蜘蛛痣或(和)肝掌者 8 例,脾肿大 9 例。两组间病情、病程无显著性差异。

2 治疗方法 观察组用扶正化瘀 319 方(桃仁、丹参、虫草菌丝、松黄及七叶胆按 2:3:2:1.5:2 比例配方,精制、干燥后装入胶囊,每粒 0.3 g,每克折合生药 8.16 g,上海中华制药厂协助制备,下称 319 方),每次 5 粒,每日 3 次口服。对照组用大黄廑虫丸(上海中药一厂产品,批号:911221 A 1),研细末装入胶囊,每粒 0.3 g,每次 5 粒,每日 3 次口服。两组疗程均为 3 个月。采用双盲法观察,药物由药厂统一制备,分别冠名为复方 319 胶囊 1 号、复方 319 胶囊 2 号。部分患者服用大黄廑虫丸后出现腹泻以致未能完成疗程而除外。

3 观测项目与方法 患者在详细记录病史、体格检查之后以及疗程结束后,早晨空腹静脉采血,作乙肝血清标志物、肝功能及血清单胺氧化酶 B (Monoamine Oxidase B, MAO-B)活性的检测;同时留取、分装血清样本,记录 24 h 尿量并留取尿标本, -70℃ 冷冻保存,集中(治疗前后)1 次测定纤维化血清学指标[金属蛋白酶组织抑制因子(Tissue inhibitor of Metalloproteinase I, TIMP)、Ⅲ型前胶原肽(Type-III-procollagen-N-pe-

ptide,P-III-P)、Ⅳ型胶原(Type IV Collagen, IV-C)、透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)及层粘蛋白(Laminin, LN)]及血清总蛋白、白蛋白(Alb)含量。健康人血清取自上海市中心血站健康献血人员,性别及年龄分布和临床观察病例基本一致。

3.1 血清 MAO-B 活性测定 采用快速比色法,试剂盒购自温州市伊利康生物技术有限公司。

3.2 TIMP 含量测定 采用 ELISA 一步法,试剂盒由日本大阪市立大学大谷周造教授赠送(日本富士药品工业株式会社产品)。

3.3 P-III-P 含量测定 采用 ELISA 法,试剂盒为京狮医药技术开发研究所产品。

3.4 IV-C 含量测定 采用 ELISA 一步法,试剂盒购自日本第一化学药品株式会社。

3.5 HA 含量测定 采用放射免疫法,试剂盒购自上海海军医学研究所。

3.6 LN 含量测定 采用放射免疫法,试剂盒购自上海海军医学研究所。

3.7 尿 Hyp 含量测定 采用 Jamal 的方法⁽²⁾。

4 统计方法 采用 χ^2 及 t 检验。

结 果

1 两组治疗前后肝功能及临床症状比较 观察组治前血清 ALT 活性增高者 45 例,治后有 43 例正常(复常率 95.6%);对照组中增高者 13 例,治后 9 例正常(复常率 69.2%),两组的复常率差异显著($P < 0.05$);观察组治前血清总胆红素增高者 29 例,治后 22 例正常(复常率 75.9%),5 例下降,1 例增高;对照组中增高者 9 例,治后 5 例正常(复常率 55.6%),2 例下降,2 例增高;而治前正常、治后增高者两组各有 1 例。观察组治前血清 Alb 含量(g/L)为 40.74 ± 5.27 ,治后为 45.13 ± 5.16 ($P < 0.001$),其中治前<35 g/L 者 11 例,治后 9 例正常;对照组 Alb 含量治前为 38.81 ± 5.36 ,治后为 40.17 ± 5.43 ($P < 0.05$),其中治前<35 g/L 者 5 例,

治后 2 例正常; 观察组、对照组治疗前后差值分别为 4.39 ± 5.09 、 1.38 ± 2.69 g/L, 差异显著 ($P < 0.05$)。A/G 比值观察组治前为 1.49 ± 0.45 , 治后为 1.74 ± 0.50 ($P < 0.001$), 其中治前 < 1.3 者 21 例, 治后有 13 例正常; 对照组治前为 1.37 ± 0.35 , 治后为 1.32 ± 0.28 , 其中治前 < 1.3 者 8 例, 治后有 1 例正常; 观察组、对照组治疗前后 A/G 比值的差值分别为 0.24 ± 0.35 、 -0.03 ± 0.18 , 两者之间比较, 有显著性差异 ($P < 0.01$)。两组治疗前后主要临床症状、体征如乏力、纳呆、腹胀、恶心、尿黄、目黄及胁痛等均获明显改善, 但两组间无显著差异, 结果见表 1。

表 1 两组治疗前后主要症状及体征的变化 (例)

组别	例数		乏力	纳呆	腹胀	恶心	尿黄	目黄	胁痛
观察	56	治前	30	19	18	11	16	20	16
		治后	1	1	1	1	3	3	2
对照	19	治前	16	7	7	9	6	8	7
		治后	1	1	1	0	0	2	1

治疗前 HBsAg 与 HBeAg 均阳性者 46 例, 观察组 36 例, 对照组 10 例; 观察组治疗后 HBsAg 与 HBeAg 分别有 2 例 (5.6%) 和 15 例 (41.7%) 转为阴性; 对照组分别有 1 例 (10.0%) 和 5 例 (50.0%) 转为阴性; 抗 HBs 两组中无 1 例阳转, 抗 HBe 阳性者观察组 8 例 (22.2%)、对照组 1 例 (10.0%)。疗程结束半年后随访, 观察组 ALT 复常的 43 例中有 5 例再度增高; 对照组 9 例中 3 例升高; 血清 HBsAg 与 HBeAg 转阴率, 观察组分别为 2.8%、38.9%; 对照组分别为 0、30.0%。疗效判断标准 (参照 1993 年卫生部颁发的“中药新药治疗乙型肝炎的临床指导原则”): 治疗组 56 例中有效 49 例, 无效 7 例, 有效率 87.5%; 对照组 19 例中有效 13 例, 无效 6 例, 有效率 68.4%。

2 两组治疗前后纤维化血清指标的比较见表 2、3。

2.1 血清 MAO-B 活性 患者治前的血清 MAO-B 活性显著增高, 测定的 37 例患者中 > 54 u (健康人的 $\bar{x} + 2S$, 下同) 者 22 例, 占 59.5%。观察组和对照组治后较治前均显

著下降, 观察组较对照组下降显著 (组间治疗前后差值比较, $P < 0.05$)。治疗前观察组中 MAO-B > 54 u 者 18 例, 治疗后有 17 例恢复正常, 1 例下降; 对照组中 MAO-B > 54 u 者 4 例, 治后有 2 例复常, 1 例下降, 1 例上升。

2.2 血清 TIMP 含量 与健康人比较, 患者治疗前的血清 TIMP 含量显著增高 ($P < 0.01$), 42 例中 > 204 ng/ml (~ 379 ng/ml) 者 16 例 (38.1%); 两组治疗后较治前均显著下降 (治疗组 $P < 0.005$, 对照组 $P < 0.001$), 对照组下降的幅度大于治疗组 ($P < 0.05$)。治疗前观察组中 TIMP > 204 ng/ml 者 9 例, 治疗后有 5 例正常, 2 例下降, 2 例升高; 对照组中 TIMP > 204 ng/ml 者 7 例, 治疗后全部正常。

2.3 血清 P-III-P 含量 患者血清 P-III-P 含量显著高于健康人 ($P < 0.001$), 34 例中 > 0.55 ng/ml (~ 24.33 ng/ml) 者 17 例 (50.0%)。治疗后观察组显著下降 ($P < 0.05$), 而对照组变化不明显。

2.4 血清 IV-C 含量 与正常值比较, 治疗前患者的血清 IV-C 含量增加了近 4 倍, 46 例中 > 145 ng/ml (~ 1511 ng/ml) 者 45 例, 占 97.8%。两组治疗后均显著下降, 下降的幅度以观察组为著。治疗前观察组中 IV-C > 145 ng/ml 者 29 例, 治疗后有 2 例正常, 22 例下降, 5 例升高; 对照组中 IV-C > 145 ng/ml 者 16 例, 治疗后有 13 例下降, 3 例升高, 无 1 例正常。

2.5 血清 HA 含量 患者治疗前的血清 HA 含量增高非常显著, 61 例中 > 110 ng/ml (~ 868 ng/ml) 者 44 例 (72.1%)。两组治疗后均明显下降, 观察组 ($P < 0.001$) 较对照组 ($P < 0.05$) 下降更为明显。治疗前观察组中 HA > 110 ng/ml 者 31 例, 治疗后有 14 例正常, 15 例下降, 1 例不变, 1 例升高; 对照组中 HA > 110 ng/ml 者 13 例, 治疗后有 5 例正常, 6 例下降, 1 例不变, 1 例升高。

2.6 血清 LN 含量 患者的血清 LN 含量显著增高 ($P < 0.001$), 61 例中 > 372 ng/

ml(~ 540 ng/ml)者 31 例(50.8%)。两组治疗后较治疗前均显著下降(P 均 <0.001), 观察组的下降值显著大于对照组(两组治疗前后差值比较, $P<0.01$)。治疗前观察组中 LN >372 ng/ml 者 21 例, 治疗后全部恢复到正常范围; 对照组中 LN >372 ng/ml 者 10

例, 治疗后有 6 例正常, 3 例下降, 1 例升高。

2.7 尿 Hyp 排出量 与治疗前相比, 观察组治疗后尿 Hyp 排出量显著增加($P<0.05$), 对照组有所增加, 但与治疗前比较无显著性差异。

表 2 慢性肝炎患者纤维化血清学指标的变化 ($\bar{x} \pm S$)

组别	MAO-B (u)	TIMP	P-III-P	IV-C (ng/ml)	HA	LN
健康人	28 $\pm$ 13 (20)	164 $\pm$ 20 (60)	0.31 $\pm$ 0.12 (15)	99 $\pm$ 23 (60)	38 $\pm$ 36 (60)	234 $\pm$ 69 (60)
慢乙肝	63 $\pm$ 29** (37)	192 $\pm$ 39* (42)	1.41 $\pm$ 2.19** (34)	494 $\pm$ 300** (46)	371 $\pm$ 295** (61)	373 $\pm$ 71** (61)

注: 与健康人组比较, * $P<0.01$, ** $P<0.001$; () 内为例数

表 3 两组治疗前后纤维化血清学指标比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	MAO-B (u)	TIMP	P-III-P	IV-C (ng/ml)	HA	LN	尿 Hyp (mg/24 h)
观察 例数	30	24	20	29	44	42	29
治疗前	64 $\pm$ 30	184 $\pm$ 58	1.81 $\pm$ 3.90	547 $\pm$ 345	377 $\pm$ 293	369 $\pm$ 73	21.6 $\pm$ 8.9
治疗后	28 $\pm$ 16***	153 $\pm$ 54**	0.80 $\pm$ 1.69*	386 $\pm$ 212**	210 $\pm$ 241***	208 $\pm$ 85***	24.5 $\pm$ 7.8*
前-后	36 $\pm$ 27 Δ	31 $\pm$ 44 Δ	1.01 $\pm$ 2.08	161 $\pm$ 262	167 $\pm$ 199	161 $\pm$ 116 Δ	3.2 $\pm$ 7.5
对照 例数	7	18	14	17	17	19	11
治疗前	60 $\pm$ 30	204 $\pm$ 59	1.57 $\pm$ 1.46	404 $\pm$ 179	356 $\pm$ 313	382 $\pm$ 68	20.7 $\pm$ 7.3
治疗后	47 $\pm$ 33	139 $\pm$ 39***	1.71 $\pm$ 3.14	333 $\pm$ 150*	220 $\pm$ 218*	282 $\pm$ 103***	22.6 $\pm$ 5.6
前-后	13 $\pm$ 14	65 $\pm$ 47	-0.14 $\pm$ 2.51	72 $\pm$ 121	136 $\pm$ 251	99 $\pm$ 92	2.0 $\pm$ 6.5

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; 与对照组比较, $\Delta P<0.05$

讨 论

最新的慢性肝炎分类的主要特点是突出了肝纤维化程度的组织学分期^[3]。王素玲等在两次肝活检的病例中也发现, 经过治疗, 大部分病例的炎症活动度减轻, 但纤维化却持续存在乃至有所发展^[4]。表明在此期进行抗肝纤维化治疗的必要性。

扶正化瘀 391 方对肝炎后肝硬化患者具有良好的治疗效果^[1]。本研究结果表明, 该方能有效地降低患者慢性乙型肝炎显著增高的血清 ALT 活性及血清总胆红素含量, 提高血清 Alb 含量及 A/G 比值, 效果明显优于传统的扶正化瘀中药大黄廑虫丸。

慢性肝炎的肝纤维化程度能较好地反映病程慢性化的发展情况, 但是, 由于组织学检查的难度及活检肝组织块的局限而难以反应整体肝脏纤维化程度等因素, 纤维化血清学指标对

估计慢性肝炎的病情进展及观察药物抗肝纤维化的治疗效果显得尤为重要^[5]。血清 MAO-B 活性的测定最早应用于临床^[6], 此后, 血清 P-III-P、LN、IV-C、HA 及 TIMP 等含量的测定陆续得到应用。本研究结果表明, 慢乙肝患者的血清 MAO-B 活性、TIMP、P-III-P、IV-C、HA 及 LN 含量等 6 项指标均明显增高。以 $> \bar{x} + 2S$ 为异常值, 其异常率依次为: IV-C 97.8%、HA 72.1%、MAO-B 59.5%、LN 50.8%、P-III-P 50.0%、TIMP 38.1%, 与其他有关报道的结果基本相同^[7-12]。

但由于上述诸指标均不同程度地受全身结缔组织代谢的影响, 缺乏特异性以致某一单项指标的变化对于估计肝纤维化的消长受到一定的限制, 故目前多主张多指标联合观察^[5]。

本研究采用 6 项纤维化血清学指标, 综合观察药物的抗肝纤维化的治疗效果, 结果表

明,患者经 319 方及大黄廑虫丸治疗后,6 项纤维化血清学指标均有不同程度的改善,其中除 TIMP 外,均以观察组的改善程度更为显著,其血清 MAO-B 活性及 LN 含量的下降值显著大于对照组,同时治疗后尿 Hyp 的排泄量较治疗前显著增加。结合患者治疗前后肝功能的变化,较充分地表明,319 方不但能有效地促进慢性乙型肝炎患者的肝功能恢复,对其显著增高的纤维化血清学诸指标呈现出明显的改善效果,其综合疗效明显优于大黄廑虫丸。另外,从治疗前后诸指标的变化及其意义来看,可以认为 319 方既可抑制慢性乙型肝炎肝内结缔组织合成的异常亢进,又能促进肝内结缔组织的分解代谢,无疑对阻止慢性乙型肝炎纤维化的进展,抑制或延缓肝硬化的形成具有重要的意义及应用价值。还应提出的是大黄廑虫丸在降低血清 TIMP 含量方面有其特别的效果,提示破瘀药物与促进结缔组织降解之间存在着某种联系,值得深入探讨。

慢性乙型肝炎的临床表现较为复杂,但究其基本病机,主要由于气阴亏虚(肝、脾、肾三脏),湿热疫毒内侵,血行不利,脉络瘀阻。本方用桃仁活血祛瘀,冬虫夏草补虚损,益精气(以成分及作用相近的虫草菌丝代之)。丹参助桃仁活血化瘀;松黄益气润燥,“气温益肝之阳气,味甘益脾之阴气”(《本草经解》)。助虫草菌丝扶正补虚,七叶胆清热解毒,共奏活血化瘀、益精养肝解毒之功效。研究表明,该方可较好地改善临床症状及肝功能,尤其对显著增高的纤维化血清学诸指标具有显著的降低效果,预示其在抑制肝纤维化进展,阻止病

情向肝硬化转变方面具有重要的临床意义。

参 考 文 献

1. 刘 平,刘 成,胡义杨,等.扶正化瘀方治疗肝炎后肝硬化的临床观察.中国中西医结合杂志 1996; 16(8): 459—462.
2. Jamal IS, Finelli VN, Que HS. A simple method to determine nanogram level of 4-Hydroxyproline in biological tissues. Analytical Biochemistry 1981; 112: 70—75.
3. Desmet VJ, Gerber M, Hoffnagle GH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19: 1513—1520.
4. 王泰玲,刘 霞,赵静波,等.慢性病毒性肝炎分类方案的探讨——附 316 例肝穿病理分析.诊断病理学杂志 1994; 1: 19—22.
5. 梁扩寰.肝脏病学.第一版.北京:人民卫生出版社,1995: 570—587.
6. 伊藤亮一.肝纤维化にすける Monoamin oxidase の诊断意义.临床病理 1973; 21: 143—150.
7. Rohde H, Vergas L, Hahn E, et al. Radioimmunoassay for type III collagen peptide and its application to human liver disease. Eur J Clin Invest 1979; 9: 451—459.
8. Hahn E, Wick G, Timpl G, et al. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: Collagen type IV, laminin, and fibronectin. Gut 1980; 21: 63—71.
9. Niemela O, Risteli L, Sotaniemi EA, et al. Type IV collagen and laminin-related antigens in human serum in alcoholic liver disease. Eur J Clin Invest 1985; 15: 132—137.
10. Engstrom A, Laurent UBG, Laurent TC, et al. Concentration of sodium hyaluronate in serum. Scand J Clin Lab Invest 1985; 45: 497—504.
11. Murawaki Y, Yamamoto H, Kawasaki H, et al. Serum tissue inhibitor of metallo-proteinase in patients with chronic liver disease and with hepatocellular carcinoma. Clin Chim Acta 1993; 218: 47—51.
12. 胡鹏飞.慢性肝炎、肝硬化の鉴别诊断に対する血清纤维化マ-カ-の有用性—血清ヒアルロン酸、タイプ IV コテ-ゲンの検討.肝脏 1993; 34: 859—867.

(收稿: 1995—09—08 修回: 1996—07—09)

征 订 启 事

《中国中医药信息杂志》是中央级权威信息月刊。由国家中医药管理局主管、全国中医药图书情报工委和中国中医研究院中医药信息研究所主办。主要站在行业发展的前沿,依靠其强大的专业信息网络及其与国内外的广泛联系,及时分析报道国内外传统医药学的新政策、新动态、新进展、新成果、新发明、新技术、新疗法、新思维、新市场,以实用为目的,将临床、科研、管理、生产开发、市场营销、教学等各部门紧密地结合起来,是行业各界在新形势下,获取信息、把握机遇、寻求合作、走向成功的重要桥梁。

本刊为月刊,大 16 开国际开本,印制精美,每册定价 5 元,全年 60 元,国内邮发代号 82-670,各地邮局均可订阅。国外代理:中国国际图书贸易总公司,代号 4564。

地址:北京东直门内北新仓 18 号,邮编:100700。