

· 临床论著 ·

基因工程干扰素与中药制剂并用抗乙型肝炎肝纤维化的临床研究*

程明亮¹ 吴亚云¹ 黄科夫² 罗天永¹ 丁一生¹
陆荫英¹ 刘仁才³ 吴 君¹

内容提要 目的:为寻找治疗乙型肝炎肝纤维化的有效措施。方法:应用 α_1 型基因工程干扰素(IFN- α_1)和中药制剂治疗乙型肝炎肝纤维化患者 40 例,并观察治疗前后血清层粘蛋白、Ⅲ型前胶原、透明质酸、肝活检、B 超、纤维胃镜等指标变化。结果:治疗 3 个月后,肝纤维化血清指标获得明显下降,与治疗前比较具有显著性差异($P < 0.001$);肝活检、B 超、纤维胃镜证实肝纤维化获得改善;疗程结束 6 个月时,测定血清肝纤维化指标及白蛋白、球蛋白,IFN- α_1 效应型与无效型比较也具有显著性差异($P < 0.001$)。结论:应用 IFN- α_1 抑制乙型肝炎病毒复制、中药制剂抗肝纤维化具有较好疗效。

关键词 乙型肝炎 肝纤维化 干扰素 中药制剂 肝活检 层粘蛋白

The Clinical Study on Treatment of Hepatic Fibrosis of Hepatitis B by IFN- α_1 and Chinese Medical Preparation
CHENG Ming-liang, WU Ya-yun, HUANG Ke-fu, et al Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital, Guiyang Medical College, Guiyang (550004)

Objective: To find the effective method of curing hepatic fibrosis of hepatitis B. **Methods:** Using interferon α_1 and Chinese medical preparation to treat patients with hepatic fibrosis of hepatitis B and the comprehensive indexes, including levels of laminin, procollagen type III and hyaluronic acid, liver puncture, ultrasonographic and fiber-gastroscopic examination were observed before and after treatment. **Results:** After 3 months of treatment, the fibrotic indexes lowered obviously, in comparing with those before treatment, the difference was significant ($P < 0.001$). Liver biopsy, B-type ultrasonographic and fiber-gastroscopic examination proved that the hepatofibrosis was improved. The hepato-fibrotic indexes, blood albumin and globulin level were re-examined after 6 months, results showed that the difference between the IFN-effective group and the IFN-ineffective group was significant, $P < 0.001$. **Conclusions:** Beneficial effect might be obtained by using IFN- α_1 to suppress the replication of hepatitis B virus and Chinese medical preparation to treat hepatic fibrosis.

Key words hepatitis B, hepatofibrosis, interferon, Chinese medical preparation, liver biopsy, laminin

我国绝大多数的肝纤维化患者,均由乙型肝炎病毒感染所致。在设计治疗肝纤维化的方案时,既要考虑抗病毒又要考虑抗纤维化的问题。对此,从 1994 年 2 月~1996 年 4 月,我们采用 α_1 型基因工程干扰素(IFN- α_1)和中药制剂联合治疗乙型肝炎肝纤维化 40 例,随访 6 个月,疗效较好,现报告如下。

材料与方法

1 临床资料 本组 40 例中,男 33 例,女 7 例,年龄 28~54 岁,平均 36 岁;病程 4~12 年,平均 7 年;均有典型的慢性乙型肝炎史,肝纤维化的诊断具有实验血清学及肝病理活检证实(诊断标准参考第 5 次全国传染病与寄生虫病学术会议修订标准);临床与血清学及病理组织学不一致者,不列入研究对象。

2 治疗方法 IFN- α_1 (深圳科兴公司生产,批号:940101)300 万 u,肌肉注射(第 1 个月),每日 1 次,1 个月后隔日 1 次。中药制剂(主要由汉防己、丹参、银杏

*贵州省科委“八五”重点项目(1993 No.2037)、贵州省科委“九五”攻关项目(1996 No.1028)

1. 贵阳医学院附属医院(贵阳 550004);2. 铁道部第五工程局中心医院;3. 贵州毕节地区医院

叶、赤芍等组成,每克含生药 0.8g,贵州都匀制药厂生产,批号:940102)每次 15g,每日 3 次,连服 3 个月。全部患者除加用维生素 C、维生素 E 外,未加用其他药物治疗。

3 观察指标及方法

3.1 血清肝纤维化指标及乙型肝炎病毒标志物指标的检测 治疗前、疗程结束时及疗程结束 6 个月时,分别留取患者血清 6ml。层粘连蛋白(Laminin, LN)、透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(Precollagen type Ⅲ, PCⅢ)皆采用放射免疫法(试剂分别购自上海海军医学研究所和重庆肿瘤研究所),乙型肝炎病毒标记物 HBsAg、抗-HBs、HBcAg、抗-HBc、HBeAg、抗-HBe 亦采用放射免疫法检测,HBV-DNA 用 PCR 法(试剂购自山东 3V 公司)。上述各项检测方法按药盒说明书操作。

3.2 超声波及纤维胃镜检查 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),纤维胃镜(日本 Olympus-XQ20 型)进行直

视观察,于治疗前后及治疗后 6 个月各检查 1 次。

3.3 肝活检 于常规部位局麻后细针快速抽吸式取肝组织,肝组织长 3cm 左右,10% 福尔马林液固定,石蜡包埋切片,常规染色。12 例作治疗前后肝穿刺活检,阅片采用单盲法,由 1 位病理科医师按统一标准阅片,另 1 位复阅后报告结果。

结 果

1 40 例患者治疗前后血清肝纤维化指标及肝功能测定结果 40 例患者治疗后血清 LN、HA、PCⅢ及球蛋白较治疗前明显下降($P < 0.001$),白蛋白较治疗前明显升高($P < 0.001$),随访 6 个月,效应型(即:用 IFN- α_1 治疗后 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 转阴,认为是乙型肝炎病毒获得了暂时抑制,否则为无效型) LN、HA、PCⅢ、球蛋白明显低于无效型($P < 0.001$)。白蛋白明显高于无效型($P < 0.001$)。见附表。

2 对乙肝病毒标志物的影响(血清学测定结果)

附表 40 例患者治疗前后及随访 6 个月血清 5 项指标结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

时 间	例数	LN ($\mu\text{g/L}$)	PCⅢ ($\mu\text{g/L}$)	HA (ng/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)
治 疗 前	40	420.0 $\pm$ 68.0	146.2 $\pm$ 44.8	182.40 $\pm$ 42.20	30.51 $\pm$ 2.42	36.25 $\pm$ 6.84
治 疗 后	40	290.3 $\pm$ 36.4 **	112.4 $\pm$ 30.6 **	136.32 $\pm$ 39.20 **	35.25 $\pm$ 4.46 **	31.32 $\pm$ 6.74 **
随访 6 个月效应型	22	142.6 $\pm$ 32.8 Δ	80.0 $\pm$ 31.8 Δ	84.54 $\pm$ 36.33 Δ	39.13 $\pm$ 3.24 Δ	25.98 $\pm$ 3.22 Δ
随访 6 个月无效型	18	403.5 $\pm$ 41.5 *	156.3 $\pm$ 43.9 *	178.20 $\pm$ 38.60 *	29.35 $\pm$ 2.71 *	37.00 $\pm$ 4.54 *

注:与治疗前比较, * $P > 0.05$, ** $P < 0.001$;效应型与无效型比较, $\Delta P < 0.001$

治疗前 HBsAg、抗-HBc、HBeAg 3 项阳性者 32 例;HBsAg、抗-HBc 两项阳性者 8 例,HBV-DNA 阳性者 21 例。治疗 3 个月后,HBsAg 阴转 6 例(15%),HBeAg 阴转 16 例(50%),HBV-DNA 阴转 16 例(76.2%)。

3 肝组织光镜观察 治疗前后肝穿刺活检自身比较 12 例,3 例见碎屑样坏死消失,1 例纤维组织增生已不明显,并有大量新生肝细胞出现,3 例见桥接坏死改善,纤维隔消失,有 2 例除桥接坏死改善外,小叶周边有新生肝细胞出现,纤维隔仅隐约可见;3 例见小叶结构已保持完整,具有较多新生肝细胞。

4 超声波及纤维胃镜检查结果 治疗后 40 例患者中原门静脉宽度 $\geq 14\text{mm}$ 者 34 例,治疗后有 28 例变为 $\leq 12\text{mm}$,随访 6 个月,28 例中有 23 例 $\leq 11\text{mm}$,5 例仍为 12mm ;门静脉血流速度 $\geq 16\text{mm/s}$ 者 36 例,有 32 例变为 $\leq 12\text{mm/s}$,4 例无变化。纤维胃镜检查:治疗前有 32 例患者于食管下段 1/3 处可见直线形或蛇行状粘膜呈灰白色或灰蓝色改变,治疗后有 28 例基本消失,4 例变化不明显。

讨 论

迄今为止,国内外治疗慢性乙型肝炎所致的肝纤维化尚无理想的方法。国内学者应用丹参、汉防己甲素、赤芍、桃仁等中药进行大量的探索,并取得了重要进展^(1~3)。但是这些治疗未能考虑到抑制乙型肝炎病毒的问题。为此,我们在这方面曾做过一些尝试,应用 α_1 型基因工程干扰素和汉丹冲剂治疗早期肝硬化 16 例,经治疗前后肝活检病理组织学证实,获得较好疗效⁽⁴⁾。继后,我们又单用汉丹制剂治疗 20 例,近期疗效明显,但随访尚有复发病例⁽⁵⁾。因此,本课题采用 IFN- α_1 抗病毒,中药制剂抗肝纤维化同步治疗。IFN- α_1 具有抗病毒和免疫调节作用的生物学调节活性物质,是目前较为公认治疗乙型肝炎最有效的方法之^(6,7)。中药制剂中的汉防己有效成分汉防己甲素,现代医学研究表明:可能具有阻断肝细胞膜上的钙离子通道,防止细胞膜内 ATP 的消耗,保护肝细胞,并且还具有抑制肝内贮脂细胞的增殖及胶原的合成;丹参

的有效成分丹参酮及丹参素,可以通过减轻肝细胞变性坏死,抑制炎症反应,促进肝细胞的再生;赤芍的有效成分芍药甙能改善肝脏微循环,降低门脉压力,促进肝纤维组织学改变;银杏叶中的黄酮类物质,能提高机体的免疫功能,降低氧自由基,增加 NK 细胞的活性,增强人体抗病毒的能力^(8,9)。根据以上几种药物为主研制的中药制剂,通过对本组 40 例乙型肝炎肝纤维化患者的治疗中发现,3 个月疗程结束后,治疗前后血清中 LN、HA、PCⅢ、白蛋白、球蛋白相比有显著性差异,并且经肝活检、B 超、纤维胃镜也得到了证实,从而说明中药制剂在短期内能改善肝功能,抑制纤维化。停药后随访 6 个月观察,对 IFN- α_1 效应型组与无效型组相比,仍有显著性差异,从而说明,应用 IFN- α_1 治疗有效的病例,乙型肝炎病毒受到抑制,与此同时,选用有效的中药制剂抗肝纤维化的治疗,可使临床乙型肝炎导致的肝纤维化得到持续改善或逆转。本组病例尚在进行长期的随访中。

参 考 文 献

1. 马学惠,赵元昌,伊 籍,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—163.
2. 刘 平,刘 成,胡义杨,等.扶正化癥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.
3. 杨大国,王林杰,宋为云,等.重用赤芍治疗慢性肝炎肝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—208.
4. 程明亮,陆 彤,吴亚云,等. 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.中国中西医结合杂志 1995; 15(5):300—301.
5. 程明亮,丁一生,罗永芳,等.汉丹必妥治疗慢性肝炎肝纤维化的临床研究.中国中西医结合杂志 1996; 16(7):431—432.
6. Billiau A. The model of action of interferons in viral infections and their possible role in the control of hepatitis B. J Hepatol 1986; 3(suppl 2):S171.
7. 姚光弼,费国惠,郭祥惠,等.基因工程干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究.中华消化杂志 1991; 11(3):133—136.
8. 程明亮,刘三都主编.肝纤维化的基础研究及临床.第 1 版.北京:人民卫生出版社,1996:228—248.
9. 李 薇,戴庆棠,刘作恩,等.复方银杏冲剂治疗慢性乙型肝炎早期纤维化的初步观察.中国中西医结合杂志 1995; 15(10):593—595.

(收稿:1996-12-18 修回:1997-05-20)

五虎散治疗急性腰扭伤 74 例

毛小华

五虎散为笔者祖传验方,用于治疗急性腰扭伤有良好疗效。1990—1996 年,笔者将其与蔡普生、强的松治疗急性腰扭伤 48 例作了对比观察,现总结如下。

临床资料 诊断参照《骨科手册》(杨克勤,第 2 版,上海:上海科学技术出版社,1985:562—565)。选择因扭闪等原因突然致腰部剧痛,不能俯仰转侧,动则痛甚,经 X 线摄片示:有腰椎生理弧度改变,但排除腰椎及椎间盘病变者。122 例随机分为两组。治疗组 74 例,男 48 例,女 26 例;年龄 28~72 岁,平均 51 岁;病程 1~6 天,平均 2 天。对照组 48 例,男 31 例,女 17 例;年龄 30~73 岁,平均 53 岁;病程 1~6 天,平均 2.2 天。两组资料相仿,有可比性。

治疗方法 治疗组用五虎散(取制草乌、当归、白芷、甘松、山萘各等份,焙干研末过 80 目筛,密封贮存备用)每次 3g,每日 2 次温水吞服。对照组用蔡普生胶囊(每粒 0.2g,浙江金华第二制药厂生产)每次 1

粒,每日 2 次口服;强的松 10mg,每日 3 次口服。两组治疗期间嘱患者卧床休息,尽量避免腰部活动。

结 果 (1)疗效标准 治愈:治疗 3 天内腰部疼痛消失,活动恢复正常;好转:治疗 5 天内腰部疼痛减轻,活动明显好转;无效:治疗 5 天,症状与体征无改善。(2)治疗组治愈 31 例(41.9%,其中 2 天治愈 9 例,3 天治愈 22 例),好转 43 例(58.1%)。对照组治愈 11 例(22.9%),好转 37 例(77.1%)。两组总有效率均为 100%,但治疗组治愈率显著高于对照组($P < 0.05$)。

体 会 中医学认为本病属腰腿痛范畴,损伤后导致腰部气滞血瘀,经络不通所致。五虎散中以制草乌为主药,其止痛搜风作用强,合理使用能获良效;现代药理分析证明草乌中所含的乌头碱有较强的镇痛麻醉作用。当归能活血、通络、止痛、消肿,白芷、甘松、山萘能止痛、行气、祛风,诸药合用共奏活血通络、行气止痛的功效,从而达到治疗效果。五虎散的禁忌症:有心脏疾病、消化道溃疡病患者及孕妇禁用。

浙江省杭州市西湖区第三医院(杭州 310013)

(收稿:1997-02-15 修回:1997-05-10)