

黄芪首乌化纤汤与金水宝胶囊抗乙型肝炎 肝纤维化疗效比较

陈汉诚 翁伦华

内容提要 目的:观察中药复方黄芪首乌化纤汤抗慢性乙型肝炎(慢性乙肝)肝纤维化的作用,寻找抗肝纤维化有效中药复方。方法:慢性乙肝肝纤维化患者 92 例,随机分为黄芪首乌化纤汤治疗组 47 例,虫草孢子菌丝制剂金水宝胶囊对照组 45 例,进行为期 48 周的对照治疗。对照治疗前后肝纤维化 4 项血清学指标:透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ);肝功能主要指标:总胆红素(TB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、白/球蛋白(A/G)比例;肝炎相关血清生化指标:甘胆酸(CG)、铁蛋白(SF)、前白蛋白(PA)。结果:治疗组 HA、LN、PCⅢ及 CⅣ均有明显下降,两组比较有显著性差异($P < 0.01$);两组治疗前后 TB、ALT 和肝炎相关血清生化指标 CG、SF 值治疗组较对照组明显下降,而 A/G、PA 则明显升高,两组比较有显著性差异($P < 0.01$)。结论:黄芪首乌化纤汤抗慢性乙肝肝纤维化比金水宝胶囊更加有效,对肝脏炎症的抑制更明显,是一种抗肝纤维化的良好复方中药制剂。

关键词 慢性乙型肝炎 肝纤维化 黄芪首乌化纤汤 金水宝胶囊

Comparison on Efficacy in Treating Liver Fibrosis of Chronic Hepatitis B between Astragalus Polygonum Anti-Fibrosis Decoction and Jinshuibao Capsule CHEN Hancheng, WENG Lunhua Ningbo Municipal Liver Diseases Hospital, Zhejiang (315010)

Objective: To observe the efficacy of Astragalus-Polygonum Anti-Fibrosis Decoction (APAFD) and Jinshuibao capsule (JSBC) in treating liver fibrosis of chronic hepatitis B. **Methods:** Ninety-two liver fibrosis of chronic hepatitis B patients were randomly divided into group A and B. Patients in group A received APAFD for 48 weeks, and in group B, they received JSBC for 48 weeks. The effects were observed on the change of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), pro-collagen Ⅲ (PCⅢ) and collagen Ⅳ (CⅣ) as well as liver functional tests and liver biochemical parameters before and after treatment. **Results:** Levels of serum HA, LN, PCⅢ and CⅣ in the group A declined more obviously than that of group B, the difference was significant ($P < 0.01$). The liver functional tests such as total bilirubin (TB), alanine aminotransferase (ALT), albumin/globulin ratio, hepatitis related serum biochemical parameters such as cholyglycine (CG), serum ferritin (SF), prealbumin (PA) of group A all were improved more significantly than that of group B ($P < 0.01$). **Conclusion:** APAFD is more effective than JSBC in treating liver fibrosis of chronic hepatitis B, and in the inhibition of hepatic inflammation, it is a good composite Chinese herbal preparation against liver fibrosis.

Key words chronic hepatitis B, liver fibrosis, Astragalus-Polygonum Anti-Fibrosis decoction, Jinshuibao capsule

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬变发展过程中不可避免的组织病理学改变。目前已经认识到,它是一种可逆的过程⁽¹⁾。如何延缓、阻断甚至逆转这一过程,使之不发展为肝硬变、肝癌,中医药具有不可替代的优势,而中药复方较单味中药更有价值⁽²⁾。因此,我们在 1998 年 6 月~1999 年 6 月的 1 年中,采用随机对照的方法,对 92 例慢性乙型肝炎(慢性乙肝)肝纤维化患

者,以自拟黄芪首乌化纤汤治疗 47 例(以下简称治疗组),以目前临床上认为抗肝纤维化有效的虫草菌丝制剂金水宝胶囊治疗 45 例作为对照(以下简称对照组)。现报告观察结果如下。

临床资料

1 诊断标准 依据 1995 年全国传染病和寄生虫病专业会议关于病毒性肝炎及肝纤维化修订标准⁽³⁾,以肝纤维化 4 项血清学标志:透明质酸(HA)、层粘连

蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)其中 2 项及 2 项以上超过正常值者作为观察对象,同时选择肝功能及肝炎相关其他血清生化指标总胆红素(TB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、白/球蛋白(A/G)比例、甘胆酸(CG)、铁蛋白(SF)及前白蛋白(PA)作为辅助观察指标。要求 TB 不超过正常值 2 倍($<50\mu\text{mol/L}$)。ALT 不超过正常值 4 倍($<200\text{IU/L}$),以减少肝脏炎症对肝纤维化 4 项血清学指标 HA、LN、PCⅢ、CⅣ的干扰和影响。

全部病例都具有乙肝病毒感染的血清学证据:乙肝病毒复制及感染的血清学指标(HBVM),如乙肝表面抗原(HBsAg)、E 抗原(HBeAg)、E 抗体(抗 HBe)、核心抗原(HBcAg)、核心抗体(抗 HBc)及抗 HBcIgM 和乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)等阳性。

2 临床资料 共纳入观察对象 100 例,治疗组及对照组各 50 例,因故中断治疗而退出者治疗组 3 例,对照组 5 例。实际完成观察例数为治疗组 47 例,对照组 45 例。治疗组 47 例,男 35 例,女 12 例;年龄 16~60 岁,平均 38.67 岁;病程 1~15 年,平均 2.15 年;慢性乙肝轻度 20 例,中度 27 例。对照组 45 例,男 34 例,女 11 例,年龄 16~60 岁,平均 40.12 岁;病程 1~15 年,平均 2.67 年;慢性乙肝轻度 21 例,中度 24 例。两组间年龄、性别、病程及病情对照,均无显著性差异($P>0.05$)。本次观察治疗开始前 12 周内未应用过抗病毒、抗纤维化、调节免疫功能药品及制剂。

方 法

1 治疗方法 治疗组采用黄芪首乌化纤汤,黄芪 30g 何首乌 30g 灵芝 30g 垂盆草 60g 丹参 15g 赤芍 30g 泽泻 30g 薏苡仁 30g 玫瑰花 7g 厚朴花 7g 藤梨根 30g,上药水煎成 200ml 为 1 剂,每天上

下午各服 100ml。对照组给予金水宝胶囊(南昌金水宝制药股份有限公司生产),每粒含虫草菌丝 0.3g,每次 4 粒,每日 3 次口服。疗程均为 48 周。两组均不限制使用维生素类药物,但不得使用其他抗病毒、抗肝纤维化、调节免疫功能等中西药物和制剂。

2 检测方法 肝纤维化 4 项指标(HA、LN、PCⅢ、CⅣ)试剂盒均由上海海军医学研究所生物技术中心提供,由宁波市肝病医院中心实验室专人检测,检验方法为放射免疫法。正常标准值:HA $<115\mu\text{g/L}$,LN $<133\mu\text{g/L}$,PCⅢ $<169\mu\text{g/L}$,CⅣ $<70\mu\text{g/L}$ 。肝炎相关其他血清生化指标(CG、SF、PA)采用放射免疫法(RIA),以上检测均符合质控要求。

3 统计学方法 采用 χ^2 检验和 t 检验。

结 果

1 两组治疗前后 HA、LN、PCⅢ、CⅣ比较 见表 1。各项平均值治疗前无显著性差异($P>0.05$),治疗后两组比较有显著性差异($P<0.01$);治疗后治疗组 HA 有 17 例(36.17%)、LN 有 36 例(76.60%)、PCⅢ有 18 例(38.30%)、CⅣ有 38 例(80.85%)下降达正常值以内。而对照组分别为 5 例(11.11%)、21 例(46.67%)、11 例(24.44%)、25 例(55.56%),两组比较有显著性差异($P<0.01$)。说明黄芪首乌化纤汤较金水宝胶囊抗肝纤维化的疗效更显著。

2 两组治疗前后肝功能及肝炎相关血清学生化指标比较 见表 2。治疗后,TB、ALT、A/G 治疗组前两项均达到正常标准值,对照组 3 项均未达正常;血清 CG、SF、PA 中,CG、SF 值治疗组较对照组下降幅度大,而 PA 值较对照组升高幅度大。经统计学处理,有显著性差异($P<0.01$)。说明肝脏炎症损伤的修复、微循环障碍的改善、蛋白代谢的纠正等方面,治疗

表 1 两组治疗前后血清 HA、LN、PCⅢ及 CⅣ比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		HA	LN	PCⅢ	CⅣ
治疗	47	治前	533.94 $\pm$ 236.03	168.66 $\pm$ 28.62	259.21 $\pm$ 103.81	107.53 $\pm$ 50.58
		治后	179.62 $\pm$ 128.44 ^{*△}	115.98 $\pm$ 22.82 ^{*△}	164.68 $\pm$ 58.04 ^{*△}	52.43 $\pm$ 36.27 ^{*△}
对照	45	治前	553.40 $\pm$ 240.99	159.89 $\pm$ 26.17	251.27 $\pm$ 123.46	88.78 $\pm$ 63.17
		治后	374.22 $\pm$ 287.95	134.44 $\pm$ 24.69	218.27 $\pm$ 117.90	83.18 $\pm$ 65.01

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$

表 2 两组治疗前后肝功能和肝炎相关血清学生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TB ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (IU/L)	A/G	CG (mg/L)	SF ($\mu\text{g/L}$)	PA (g/L)
治疗	47	治前	38.76 $\pm$ 11.34	168.00 $\pm$ 18.31	1.22 $\pm$ 0.63	2135.67 $\pm$ 341.61	278.05 $\pm$ 37.43	17.80 $\pm$ 3.78
		治后	20.71 $\pm$ 4.18 ^{*△}	36.55 $\pm$ 3.75 ^{*△}	1.46 $\pm$ 0.71 ^{*△}	238.01 $\pm$ 36.54 ^{*△}	138.10 $\pm$ 19.76 ^{*△}	23.50 $\pm$ 4.87 ^{*△}
对照	45	治前	37.88 $\pm$ 12.01	171.01 $\pm$ 19.03	1.23 $\pm$ 0.64	2061.17 $\pm$ 327.11	260.89 $\pm$ 35.97	17.68 $\pm$ 3.48
		治后	31.43 $\pm$ 9.77	104.42 $\pm$ 12.11	1.37 $\pm$ 0.67	576.65 $\pm$ 71.43	231.31 $\pm$ 33.87	19.90 $\pm$ 4.01

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$

组较对照组优。

讨 论

肝纤维化是慢性持续性肝损害的必然结果。在肝细胞炎症发展过程中,由于多种细胞因子,如肝细胞生长因子(HGF)、粘附性成纤维细胞生长因子(bFGF)等等促使肝星状细胞(HSC)活化,细胞外基质(ECM)进一步沉积,血管内皮细胞增生而形成毛细血管化,产生新的血管构建,从而导致肝细胞结构紊乱,最后产生肝硬化甚至肝细胞畸变而癌变。随着肝细胞实质性损害和结构紊乱,产生微循环障碍和各种代谢紊乱。实质上肝纤维化时肝细胞外基质的过度沉积是由于其合成或降解代谢失衡所致,其基础是炎症性持续性损伤,其病理表现为肝纤维化。因此,寻找既有抗肝细胞炎症作用,又有抗纤维化作用的制剂,是临床研究的重要课题。

肝纤维化早期其代谢产物和相关酶就可泄入血中,甚至在光镜下见到肝纤维化之前。因此,对它们的检测结果进行动态分析,能使早期诊断肝纤维化成为可能。我国学者近几年来采用 HA、LN、PCⅢ、CⅣ联合测定的方法,取得了满意的效果。目前认为 HA 是肝纤维化最敏感的指标,在肝纤维化早期即可反映出来,而 LN 的增高,是肝纤维化显著并向肝硬化发展的指标,这 4 项指标增高幅度与肝纤维化程度成正相关^[4]。

中医学认为,由于毒邪蕴结、痰浊胶结、瘀血结滞、营卫流行不利、气血紊乱、肝脾肾功能失调,乃致癥瘕积聚。因此,消除炎症,抑制肝星状细胞活化;改善微循环、增加胶原细胞的降解是不同的抗纤维化的两条途径。中药复方是一个天然组合的化学库。中药复方含有几种或某群有效或有生物活性的化学成分,可能含有生物碱、萜类、甾体、配糖体等因子,具有多个作用

靶点。因此,中医药有多途径、多层次、多靶点的综合药理作用^[5]。黄芪首乌化纤汤中黄芪、首乌、灵芝具有调补肝脾肾、扶正固本,增强免疫功能作用;丹参、赤芍活血化瘀、疏通微循环、抗肝血窦毛细血管化和血管改建作用;玫瑰花、厚朴花芳香化浊,疏肝解郁、疏通全身气机,使营卫流通;薏苡仁、泽泻利湿导滞,使体内壅积之痰浊内湿外泄,并能改善肝细胞脂质代谢;藤梨根民间多用于治疗恶疾,具抗肝细胞畸变作用^[6];特别是垂盆草,有明显的抗肝脏炎症、降低转氨酶、保护肝细胞、改善肝功能作用^[7]。诸药合用,互相协同,具有抗炎、抗肝纤维化等多种作用。与一般认为抗肝纤维化有一定疗效的虫草菌丝制剂金水宝胶囊比较,黄芪首乌化纤汤有更强的抗肝纤维化作用。因为它具有消炎和抗肝细胞外基质过度沉积、调节肝细胞代谢失衡状态的作用。因此是一个值得临床应用的抗肝纤维化中药复方制剂。

参 考 文 献

1. 段钟平,王宝恩,王泰龄,等. 复方中药 861 冲剂治疗乙型肝炎纤维化. 中华肝脏病杂志 1999;7(1):38.
2. 刘 平. 抗肝纤维化的中医药治疗. 全国肝脏疾病临床学术研讨会论文汇编 1999:46—49.
3. 中华医学会传染病寄生虫学会. 病毒性肝炎防治方案. 病毒性肝炎诊断标准. 中华传染病杂志 1995;13(4):241—247.
4. 王宝恩. 肝纤维化的诊断与严重度评估. 中华肝脏病杂志 1998;6(4):193—194.
5. 周 俊. 中药复方——天然组合化学库与多靶作用机理. 中国中西医结合杂志 1998;18(2):67.
6. 中华人民共和国卫生部药典编辑委员会. 中药彩色图集. 广州:广东科技出版社,1995:276—277.
7. 江苏新医学院. 中药大辞典(下册). 上海:上海人民出版社,1977:4591—4593.

(收稿:1999-11-24 修回:2000-01-24)

第九次全国中西医结合肝病学术会议征文通知

第九次全国中西医结合肝病学术会议拟于 2000 年 9 月在乌鲁木齐市召开,届时并进行肝病专业委员会改选换届。现将征文有关事宜通知如下。

- 1 征文内容 慢性肝炎、肝纤维化、肝癌的中西医结合诊断及基础研究。
- 2 征文要求 请寄全文(4000 字以内)、摘要(500~800 字)各 1 份,摘要包括目的、方法、结果和结论 4 个部分。
- 3 征文请寄 北京友谊医院科研处杨惠静收;邮编:100050。
- 4 截稿日期 2000 年 5 月 31 日(以邮戳为准)。