

· 临床论著 ·

清肝冲剂与补肾冲剂治疗慢性丙型肝炎
疗效的对比研究^{*}任进余^{1△} 王灵台¹ 雷成多² 马文奇³ 陈建杰¹ 马启明² 雷继刚²

内容提要 目的 从临床、生化、病理三方面评价清肝冲剂、补肾冲剂两方治疗慢性丙型肝炎(丙肝)的疗效,探讨中医治疗丙肝的治法治则。方法 慢性丙肝患者 66 例,其中清肝冲剂治疗组(清肝组)36 例,补肾冲剂治疗组(补肾组)18 例,两方均每次 30g,每日 3 次,连服 6 个月,空白对照组 12 例。动态观察临床表现、生化指标,并比较治疗前后肝组织病理学变化。结果 两方治疗后临床症状改善显著,均可使天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)显著下降。清肝冲剂尚能升高白蛋白,降低碱性磷酸酶(ALP)。对照组 ALT 无变化,AST 继续升高。病理学观察表明 清肝组 42.2%(14/33 例)炎症分级下降,21.2%(7/33 例)纤维化分期下降;补肾组 35.7%(5/14 例)炎症分级下降,21.4%(3/14 例)纤维化分期下降;对照组 20.0%(2/10 例)炎症分级下降,30.0%(3/10 例)纤维化分期上升。半定量积分表明 清肝组上述两项指标积分均显著下降($P<0.05$),补肾组只有炎症积分显著下降,对照组炎症积分轻度上升,纤维化积分显著上升($P<0.05$)。结论 清肝、补肾冲剂两方治疗后能显著改善症状,降低 ALT、AST,减轻肝内炎性损伤,减缓或逆转肝纤维化,且远期疗效稳定。清肝冲剂疗效相对优于补肾冲剂,提示慢性丙肝治疗当以清利为主,清肝利湿健脾法更适合慢性丙肝治疗。

关键词 慢性丙型肝炎 清肝冲剂 补肾冲剂

Comparative Study on Efficacy of Qinggan Granule and Bushen Granule in Treating Chronic Hepatitis C REN Jin-yu, WANG Ling-tai, LEI Cheng-duo, et al *Liver Department, Shuguang Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai (200021)*

Objective: To evaluate the efficacy of Qinggan Granule (QGG) and Bushen Granule (BSG) in treating chronic hepatitis C (CHC) from blood donors clinically, biochemically and pathologically as well as to explore the therapeutical principle and methods of TCM. **Methods:** Sixty-six patients with CHC were divided into three groups, the 36 patients in the QGG group treated with QGG, the 18 patients in the BSG group treated with BSG and the 12 patients in the control group untreated. The dose of QGG and BSG given was 30g each time, three times per day for 6 consecutive months. Clinical and serum biochemical parameters as well as pathological change of liver biopsy before and after treatment were observed dynamically and compared. **Results:** After treatment, in the two treated group, clinical symptoms were improved significantly, alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) reduced markedly. Moreover, QGG showed the effects of increasing albumin and lowering alkaline phosphatase (ALP). On the contrary, ALT still remained as before but AST further increased in the control group. Pathological examination showed that the inflammatory grade (IG) decreased in 42.2% and fibrotic stage (FS) decreased in 21.2% of the patients in the QGG group, but no significant changes of the two indexes occurred in the BSG group, while in the control group, IG unchanged and FS increased in 3 cases. Chevallier's semi-quantity system analysis showed significant decrease of both scores in the QGG group ($P<0.05$), only decrease of IG in the BSG group, and slight raise of IG and significant increase of FS ($P<0.05$) in the control group. **Conclusion:** Condition of chronic hepatitis C patient would deteriorate progressively if not treated in time, especially the development of fibrosis. QGG and BSG could improve the clinical

^{*} 本研究受国家科委重大疾病“九五”攻关项目基金(No. 96-906-08-04)资助

1. 上海中医药大学曙光医院肝病科(上海 200021) 2. 甘肃省定西县人民医院肝病防治研究所 3. 甘肃省静宁县中医医院传染科

[△]现在上海中医药大学病毒室博士后流动站工作(上海 200025)

symptoms significantly, lower ALT and AST, eliminate inflammatory damage in the liver, slow down or reverse liver fibrosis process with stable long-term effect. Though most of the patients present a Syndrome of Liver-Kidney Yin-deficiency, the effect of QGG is superior to that of BSG, suggesting that the treatment of CHC should mainly be clearing principle, and method of clearing Liver and eliminating Dampness may be more suitable for them.

Key words chronic hepatitis C, Qinggan Granule, Bushen Granule

慢性丙型肝炎(丙肝)的治疗目前主要是用干扰素或合用病毒唑抗病毒,尽管近期有效率达 50%,但持久疗效仅 25%左右^(1,2),且费用高昂,临床难以广泛使用。另外由于慢性丙肝发病机制相当复杂,并非单一的 HCV 细胞毒作用,尚涉及免疫紊乱、脂质过氧化、细胞凋亡、肝纤维化等多种机制^(3,4),因此需要多途径、多种药物的综合治疗。经验表明:中药复方虽抗病毒疗效逊于干扰素,但能多途径减轻肝细胞损伤、减缓或阻断甚至逆转肝纤维化,临床症状、体征改善明显,能提高患者生活质量。清肝冲剂是我科在丙肝治疗中摸索出的有效验方,初步应用表明有保肝、抗病毒作用;补肾冲剂是我科经过 15 年摸索出的治疗乙肝的有效方剂⁽⁵⁾。为了进一步明确其治疗慢性丙肝疗效,本研究选用 66 例献血员慢性丙肝感染者为观察对象,并设立空白对照组,观察两方的临床疗效。

资料与方法

1 病例筛选条件 (1)抗 HCV(+) HCV-RNA(+);排除其他病毒感染,如 HBsAg(-) HAV-IgM(-)。(2)丙氨酸转氨酶(ALT)≥1.5 倍的正常值。(3)病史 1 年以上。(4)排除酗酒者、孕妇及肝硬化患者。

2 病例来源 本组观察病例均来自甘肃省定西县城关乡长期献血和单采血浆的农民,按上述条件筛选符合条件者 66 例,献血史(8.45±5.06)年。随机分为 3 组:清肝冲剂治疗组(清肝组)36 例,其中男 22 例,女 14 例,平均年龄(39.4±8.5)岁。补肾冲剂治疗组(补肾组)18 例,男 10 例,女 8 例,平均年龄(38.7±5.9)岁。空白对照组(对照组)12 例,男 9 例,女 3 例,平均年龄(40.4±4.7)岁。3 组性别、年龄差异无显著性,具有可比性。

3 治疗方法 清肝组给予清肝冲剂〔由猫人参(*Actinidia valvata* Dunn) 30g 柴胡 15g 黄芩 15g 白术 15g 刘寄奴 15g 组成〕,每次 30g,每日 3 次(相当于生药煎剂每日 1 剂)。补肾组给予补肾冲剂(由巴戟天 15g 肉苁蓉 15g 仙灵脾 15g 菟丝子 15g 枸杞子 15g 生地 15g 丹参 15g 青皮 15g 虎杖 15g 组成),每次 30g,每日 3 次(相当于生药煎剂每日 1 剂),均连服 6 个月。对照组:观察期间未给任何药物,建议注意休息,避免过劳,0.5 年后予以免费治疗。

4 观察临床症状变化。

5 肝脏 B 超检查。

6 肝血清生化指标测定 ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT):试剂购自北京中生生物工程公司;总蛋白(T)、白蛋白(A)试剂为四川迈克科技有限公司产品。半自动生化分析仪为日本岛津产品。上述指标均由定西卫校检验中心测定,由固定单人完成。

7 病理诊断、分级分期及半定量积分测定 全部切片经 3 位病理医生用共览显微镜同时观察,按 1995 年全国病毒性肝炎防治方案病理诊断标准进行诊断并行分级分期⁽⁶⁾,半定量积分标准采用 Chevalier 方法⁽⁷⁾,分级分期结果及积分分别作等级序值及 *t* 检验。

结 果

1 临床症状变化 见表 1、2。绝大多数症状消失或积分下降 80% 以上者为显效。清肝组以肝郁脾虚症状改善最为明显,而补肾组(失访 1 例)以肝肾阴虚症状改善为主,对照组未见明显变化。临床症状积分清肝、补肾两组均显著下降($P < 0.01$)。

表 1 各组治疗后常见症状疗效比较 (显效例数/治疗前例数)

组别	乏力	口干(苦)	脘痞	纳差	肝痛	头晕	失眠多梦	腰酸	齿痛
清肝	24/30	19/27	19/23	5/6	13/15	19/20	16/20	7/12	8/10
(36)									
补肾	10/14	9/13	7/13	5/8	11/14	11/13	6/9	8/11	7/7
(17)									
对照	1/10	1/10	0/7	0/4	0/9	0/2	0/2	0/5	0/2
(12)									

注()内为例数,表 2 同

表 2 各组治疗前后临床症状积分变化 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前症状积分	治疗后症状积分	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
清肝	13.75±6.26(36)	2.44±3.95(36)	11.97	<0.01
补肾	13.83±7.52(18)	3.82±5.91(17)	6.07	<0.01
对照	8.91±8.74(12)	10.08±9.43(12)	1.37	>0.05

表 3 各组患者治疗前后肝生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT	AST	ALP	γ -GT	T	A	A/G
		(IU/L)				(g/L)		
清肝治前	36	80.4±52.7	70.1±42.8	66.5±23.5	20.8±14.3	65.8±10.7	39.7±8.4	1.56±0.42
治后	36	50.4±49.0 * Δ	52.4±36.6 * Δ	54.9±16.3 *	24.2±11.5	73.9±5.4 *	46.0±4.5 *	1.63±0.27
补肾治前	18	90.1±52.6	84.0±40.4	67.9±19.4	28.9±22.0	74.8±9.2	44.3±9.4	1.58±0.57
治后	17	48.5±29.2 * Δ	47.2±5.7 * Δ	66.6±44.2	30.0±17.4	77.8±5.5	44.4±4.7	1.59±0.39
对照治前	12	77.7±54.3	52.3±60.4	74.1±14.4	19.2±14.7	77.0±5.4	45.6±4.0	1.46±0.35
治后	12	75.1±87.4	94.4±123.1	64.6±24.9	21.6±9.6	73.7±5.0	43.9±3.9	1.55±0.30

注 :与本组治疗前比较 ,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较 ,△ $P<0.05$

2 B 超检查 清肝组肝肿大 7 例 ,回缩 5 例 ,补肾组肝肿大 4 例 ,回缩 1 例 ,对照组无 1 例回缩。

3 各组治疗前后肝生化指标变化 见表 3。治疗后清肝组 ALT、AST、ALP 均显著下降 ,而 T、A 明显回升 ($P<0.05$) , γ -GT、A/G 无明显变化 ;补肾组只有 ALT、AST 明显下降 ;对照组 ALT 未见明显下降 ,AST 继续升高 ($P>0.05$) 。动态观察表明 ,清肝、补肾两组 ALT、AST 随疗程延长逐渐下降 ,且远期疗效稳定 ,随访 0.5 年未见反跳。

4 各组治疗后肝组织病理学变化

4.1 形态学变化 治疗组 :清肝、补肾冲剂治疗后各项指标均有不同程度改善 ,主要表现为汇管区炎症减轻 ,浸润淋巴细胞减少 ,碎屑坏死减轻 ,界板边界变齐 ,部分胆管结构清晰或可见增生。小叶内肝细胞点灶坏死减轻。多数窦内淋巴细胞浸润及窦周细胞增生明显减轻。网织纤维染色显示大部分组织内血窦塌陷、窦旁纤维网络明显减少 ,原挤压变小、胶原沉积的腺泡三区带状结构消失 ,汇管区胶原增生减轻 ,部分纤维间隔消失。对照组 :治疗前病理形态特征同治疗组基本一致 ,随访 0.5 年只有 1 例炎症活动度和纤维化程度指标有所好转 ,另 1 例胆管损伤、碎屑坏死、小叶内点灶坏死略有好转 ,但桥型坏死加重 ,出现明显的早期硬化结节 ,除此之外 ,半数病例病变依旧 ,40% 病情进一步加重。

4.2 各组治疗后组织炎症分级和纤维化分期变化 炎症分级、纤维化分期上升、下降标准 :指上升或下降 1 级或 1 级以上。清肝组(拒绝第 2 次肝穿 2 例 ,组织块太小 1 例) :炎症分级(G)下降 14 例(42.2% ,其中 G2→G1 者 6 例 ,G3→G2 者 8 例) ,稳定未变者 19 例 ,无 1 例上升。治疗前后等级变化差异有显著性 ($P<0.05$) 。纤维化分期(S)下降 7 例(其中 S2→S1 者 6 例 ,S3→S1 者 1 例) ,维持不变 22 例 ,上升 4 例(S1→S2) 。治疗前后等级序值检验差异无显著性 ($P>0.05$) 。

补肾组(拒绝第 2 次肝穿 2 例 ,失访 1 例 ,组织块太小 1 例) :炎症分级下降 5 例(35.7% ,其中 G3→G2

者 3 例 ,G2→G1 者 2 例) ,稳定未变者 8 例 ,上升 1 例(G2→G3) 。纤维化分期下降 3 例(21.4% ,均为 S2→S1) ,维持不变 9 例 ,上升 2 例(S1→S2) 。经等级序值检验两项指标治疗前后均未见明显下降 ($P>0.05$) 。

对照组(拒绝第 2 次肝穿 1 例 ,组织块太小 1 例) :炎症分级下降 2 例(20% ,其中 G4→G3 者 1 例 ,G3→G2 者 1 例) ,稳定未变 6 例 ,上升 2 例。纤维化分期上升 3 例(30% ,其中 S3→S4 者 1 例 ,S1→S2 者 1 例 ,S2→S4 者 1 例) ,未见下降 ,余 7 例维持不变。炎症等级和纤维化等级 0.5 年内亦未见明显变化 ($P>0.05$) 。

4.3 炎症活动度及纤维化半定量积分变化 见表 4。清肝组治疗后炎症积分和纤维化积分均显著下降 ($P<0.01$, $P<0.05$) 。补肾组治疗后两项指标亦有不同程度下降 ,其中炎症积分显著下降 ($P<0.05$) ,而纤维化积分降幅较小 ,差异无显著性 ($P>0.05$) 。对照组炎症积分无明显变化 ($P>0.05$) ,而纤维化积分显著上升。上述病理学研究从组织形态观察、分级分期、半定量积分多方面证实清肝、补肾两方均能显著减轻肝组织损伤 ,减缓或逆转肝纤维化。两方相比清肝冲剂疗效相对较好 ,不仅可使炎症及纤维化积分下降 ,尚可使炎症等级显著下降。

表 4 各组患者治疗前后半定量积分比较 (分 $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	炎症		纤维化
清肝	33	治前	8.48±3.27	3.83±1.83
		治后	5.58±2.43**	3.09±1.18*
补肾	14	治前	9.60±3.86	4.71±1.74
		治后	6.79±3.83*	4.43±2.10
对照	10	治前	7.00±5.34	4.15±2.37
		治后	8.60±6.11	6.60±5.55

注 :与本组治疗前比较 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$

讨 论

中医学对丙型肝炎的认识及中药治疗正在初步摸索之中。陈立华认为⁽⁸⁾ :丙型肝炎病毒不同于湿热毒邪 ,它具有湿滞、阴凝不化 ,伤气碍阳等特点。因此病因实属阴毒湿邪 ,治疗上不宜使用过于寒凉粘滞之品 ,应选用动而不守 ,活血通络的药物。湿热阳毒学说认

为丙肝病毒为湿热毒邪,治疗当仿清营汤之意清营凉血、养血活血、解毒排毒^[9-11]。

我们认为慢性丙肝患者大多是因手术或其他危重疾病输血或血制品而感染 HCV 的患者及长期单采血浆献血员,就其体质而言,都存在气阴两虚之体。感染湿热毒邪,发病必以脾胃为中心,导致肝郁脾虚。病势缠绵,湿热久蕴,再耗肝阴而汲肾水,临床必出现肾虚证候。因此慢性丙肝主要为肝郁脾虚、肝肾阴虚。

本研究观察病例均为长期献血员,病史至少 5 年以上,临床表现除肝郁脾虚证候外,尚存在肝肾阴虚、气阴两伤证候,如乏力、头晕、耳鸣、腰酸等。部分患者以肝肾阴虚证候为主。故治疗除疏肝健脾外,尚需滋养肝肾。为此,我们拟定清肝、补肾两方进行对症治疗。

清肝冲剂方选柴胡、黄芩、白术、猫人参、刘寄奴等。上述各药配伍,既可清热解毒、燥湿化痰,又可理气和中、健脾补气。攻补兼施,寒湿并用。不论丙肝属阴毒湿邪或湿热阳毒,对“毒瘀痰湿内蕴,气滞肝郁脾虚”之慢性肝病患者均可适用。

补肾冲剂选巴戟天、肉苁蓉、仙灵脾、菟丝子、枸杞子、生地、丹参、青皮、虎杖等药。本方有温补肝肾、滋阴益气、健脾开胃、活血化痰之功。可适用于肝肾阴虚、气阴两伤者。

本研究从临床、血清生化指标、组织形态观察、分级分期、半定量积分多方面证实,慢性丙型肝炎如得不到及时治疗,病变持续加重,特别是纤维化进展明显。清肝、补肾冲剂两方治疗后能显著减轻肝组织损伤,抑制炎症反应,减缓或逆转肝纤维化。

对比清肝、补肾冲剂两方疗效之异同,发现清肝冲剂对胁痛、脘痞、口干等肝郁脾虚类症状较好,腰膝酸软肾阴虚类症状次之,而补肾冲剂相反,对肝肾阴虚症状疗效较好。体现了两方功效之偏重。血清生化指标观察,两方对 AST、ALT 复常无明显差异,但清肝冲剂能升高总蛋白、白蛋白,降低 ALP。组织学方面清肝冲剂不仅可使炎症及纤维化积分下降,而且可使炎症

等级显著下降,而补肾冲剂无此作用。提示尽管本组病例由于长期献血,多有肝肾阴虚之症,但治疗上当以清利为主,清肝冲剂之清肝利湿健脾法更适合慢性丙肝治疗。

综上所述,中药复方清肝冲剂和补肾冲剂对慢性丙型肝炎具有显著疗效,且远期疗效优于近期疗效,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

1. Iino S, Hino K, Yasuda K. Current state of interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intervirology* 1994 ;37:87—100.
2. Ideo G, Bellobuono A, Mondazzi L. Alpha interferon treatment in chronic hepatitis C. *Clin Exp Rheumatol* 1995 ;13S: S167—173.
3. Neson DR, Marousis CG, Davids G, et al. The role of hepatitis C virus specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C. *J Immunol* 1997 ;158:1473—1481.
4. Ando K, Hiroshi K, Kaneko T, et al. Perforin Fas/Fas ligand and TNF alpha pathways as specific and bystander killing mechanism of hepatitis C virus specific human CTL. *J Immunol* 1997 ;158(11):5283—5291.
5. 王灵台, 陈建杰, 张鸿祥. 补肾糖浆治疗慢性活动性乙型肝炎 104 例的临床观察. *上海中医药杂志* 1992 ;8:1—4.
6. 病毒性肝炎防治方案(试行). *中华内科杂志* 1995 ;34(11): 788—791.
7. Chevallier M, Guerret S, Chossegros P, et al. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle biopsy specimen: comparison with morphometric studies. *Hepatology* 1994 ;20:349—355.
8. 陈立华. 丙型肝炎的特点及中医治法. *中医杂志* 1994 ;35(10):621—622.
9. 李厚根, 高 鸿, 蔡静玲, 等. 清退方治疗慢性丙型肝炎 128 例. *中西医结合肝病杂志* 1994 ;4(2):40.
10. 汪承柏. 关于丙型肝炎治疗对策的探讨. *中医杂志* 1995 ;36(11):691—693.
11. 金 实, 陈全良. 丙型和乙型肝炎的临床表现及中医辨证的比较研究. *中医杂志* 1994 ;35(9):538—540.

(收稿 2000-06-25 修回 2001-02-10)

· 征订启事 ·

《中国医学文摘—中医》,双月刊,16开,64页改为80页,每册定价8.60元,国内代号2-633,全国各地邮局订阅,国外代号:BM299,中国国际图书贸易总公司(北京399信箱)订,亦可向本刊编辑部邮购,地址:北京市东直门内北新仓18号,中国中医研究院中医药信息研究所,邮编:100700。电话:(010)64014411-3212,传真:(010)64013995,E-mail:lwz@mail.cintcm.ac.cn