

· 学术探讨 ·

中草药治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的系统评价*

刘建平^{1△} 秦献魁² Heather McIntosh³

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的传染性肝病。全世界已有 20 多亿人口被感染,约 3 亿 5 千万人成为慢性 HBV 感染者^(1,2)。慢性携带者易于发生肝硬化与肝癌,全世界每年有 100 余万患者死于肝病⁽¹⁾,其中 1/3 在中国⁽³⁾。

慢性乙型肝炎可用 α-干扰素或拉米呋定治疗,约 30%~50% 的病人可获得病毒学、肝功能及肝组织学上的缓解⁽⁴⁾。然而用干扰素治疗即使与拉米呋定联合用药,其复发率仍然较高,且存在严重的副作用,费用十分昂贵,目前在发展中国家尚未普遍应用。中医药治疗慢性肝病有数千年的历史。很多临床对照试验调查了中草药治疗慢性乙型肝炎的疗效。然而这些试验的质量与疗效并没有得到系统地评价。而且慢性乙型肝炎的自然进程复杂多变,难于预测,治疗的确切效果尚需要进行长期的随访观察⁽⁵⁾。中医药有独特的病因概念、诊断与治疗理论体系并用于临床实践。中医学典型的治疗是将多种药物组方成为复方进行辨证论治。这种治疗体系与西医治疗完全不同。因此,本系统评价将中草药作为一种独特治疗方法与安慰剂、不治疗、非特异性保肝治疗如维生素、肌苷或干扰素进行比较以评价其疗效。详细的系统评价见 Cochrane 系统评价数据库(Cochrane 图书馆 2001 年第 1 期)⁽⁶⁾。

方 法

本系统评价根据作者以往发表的研究方案进行⁽⁷⁾。纳入标准如下:(1)随机对照试验(RCT)或半随机对照试验无论是否采用盲法;(2)试验纳入一平行的对照组接受安慰剂、不治疗、非特异性保肝治疗或干扰素治疗;(3)使用中草药作为慢性乙型肝炎治疗;(4)疗效评价应随访至少 3 个月。中草药联用干扰素与单用干扰素比较的随机试验也被纳入。慢性乙型肝炎的诊断标准包括血清表面抗原、e 抗原持续阳性 6 个月以

上,血清谷丙转氨酶或谷草转氨酶升高超过正常上限或反复波动,有或没有肝穿活检证实。结局测量包括随访 3 个月或以上的病死率、肝硬化或肝癌发生率、血清 HBV 标志(HBsAg, HBeAg, HBV DNA) e 抗原转换、肝脏生化指标、肝组织病理学、生命质量及副作用。

文献检索包括电子与手工检索。电子数据库有 MEDLINE、EMBASE、BIOSIS 以及 Cochrane 肝胆病组、另证医学领域的临床试验注册数据库, Cochrane 图书馆对照试验注册库。手工检索中文发表及未发表的文献。文献检索无语种限制。两名评价员独立选择试验并提取资料,如遇不一致通过讨论解决。

纳入研究的方法学质量采用 Jadad 质量记分法⁽⁸⁾, RCTs 分为 1~5 分(1~2 分为低质量研究, 3~5 分为高质量研究)^(9,10)。非盲法的交替分配半随机试验未报告退出病例及退出原因者计为 0 分。此外,随机分配方案隐藏采用 Cochrane 手册⁽¹¹⁾及 Schulz 等⁽¹²⁾报告的计分方法。根据每一分配组各结局事件的病例数采用 intention-to-treat 方法处理资料。如报告中未提供有关资料,应当与研究作者进一步联系以便获取所需资料。统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.1。计数资料用相对危险度(relative risk, RR),连续变量采用权重的均差(weighted mean difference),两者均以 95% 可信区间(confidence intervals, CI)表示。当试验结果存在异质性时用随机效应模型(random effects model)表达,反之用固定效应模型(fixed effects model)表示。缺失或失访病例的计数资料应将其计为治疗失败进行敏感性分析即“最差情况演示”分析(‘worst-case scenario’ analyses)。潜在的发表偏倚⁽¹³⁾采用“倒漏斗”图示分析(funnel plot analysis),即试验样本大小与效应的回归图示分析⁽¹⁴⁾。

结 果

1 试验特征与质量 最初检索鉴定出 521 篇文献,其中 312 来自电子检索,209 篇来自手工检索。通过阅读标题和摘要,有 439 篇文献因重复、属于非临床试验或研究目的与本系统评价不符被排除。共计 82 篇以中、英、德、日和波兰语发表的文章收集用于评估。31 篇 RCTs^(15~45)及 1 篇半随机对照试验⁽⁴⁶⁾报告了将 3509 名慢性乙型肝炎病人分配到接受中草药治疗与

* 本项目得到丹麦医学研究委员会“GRIP”项目及哥本哈根大学医院资助

1. 丹麦哥本哈根大学医院临床试验中心;2. 中国重庆第三军医大学流行病学教研室;3. 英国国家卫生服务系统评价与传播中心,约克大学

△现在四川大学华西医院中国循证医学/Cochrane 中心(成都 610041)

对照治疗(对照包括 4 篇安慰剂⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, 15 篇非特异性治疗⁽¹⁹⁻³³⁾, 1 篇未治疗⁽³⁴⁾, 4 篇干扰素治疗⁽³⁵⁻³⁸⁾或分配到接受中草药加干扰素与单用干扰素(8 篇试验)⁽³⁹⁻⁴⁶⁾。这 32 篇试验中, 23 篇试验^(17, 18, 20, 25-34, 36, 37, 39-46)(2573 病例)于治疗结束后的随访时间不足 3 个月。总计 9 篇 RCTs 满足全部纳入标准^(15, 16, 19, 21-24, 35, 38)($n=936$), 其特征汇总于表 1。所有 9 篇试验均纳入中国病人, 平均每一试验的样本量为

106 例病人;仅 3 篇试验病例诊断得到肝活检病理诊断证实^(16, 21, 24)。因试验药物不同未能进行资料合并的荟萃分析。4 个试验研究单味草药或单味草药的提取成分^(15, 19, 21, 35), 4 篇试验研究复方制剂^(16, 23, 24, 38), 另 1 篇研究单味药与复方制剂⁽²²⁾。

仅 1 篇试验评为高质量试验并报告了适当的随机分配方案隐藏⁽¹⁵⁾, 其余 8 篇均为低质量试验。无 1 篇试验报告样本含量计算或报告使用 intention-to-treat

表 1 中草药治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的设计

研究	n	平均年龄	性别 (%男性)	Jadad 积分	试验干预	对照干预	治疗时间 (d)	随访 (d)	主要结局
陈 2000 ⁽³⁵⁾	94	18~50	70	2	苦参碱	α -干扰素	90	360	HBV 标志物 副作用
黄 1993 ⁽¹⁹⁾	122	*	*	2	苦味叶下珠	维生素, 肌苷	30	180	HBV 标志物, 肝功能, 副作用
王 1991 ⁽²¹⁾	40	34	95	1	强力宁	门冬氨酸钾镁, 维生素	180	180	HBV 标志物, 肝功能, 副作用
王 1994 ⁽²²⁾	120	30	60	1	猪苓多糖, 补气解毒汤	维生素 C, 肌苷	90	90	HBV 标志物, 肝功能, 副作用
肖 1994 ⁽²³⁾	252	30	83	2	扶正解毒汤	维生素, 肌苷	180	180	HBV 标志物, 肝功能, 副作用
严 1988 ⁽¹⁵⁾	80	33	68	3	猪苓多糖	安慰剂	90	90	HBV 标志物, 肝组织 学, 症状体征, 副作用
杨 1986 ⁽¹⁶⁾	41	34	68	2	抗毒丸	安慰剂	90~120	180	HBV 标志物, 肝功能, 症状体征, 副作用
张 1993 ⁽²⁴⁾	67	34	*	1	山莨菪碱, 丹参	维生素 C, 三磷酸腺苷, 辅酶 A	90	180	HBV 标志物, 肝功能, 副作用
郑 1999 ⁽³⁸⁾	120	13~60	82	1	乙肝 3 号	γ -干扰素	90	90	症状体征, 肝功能 HBV 标志物

* 无资料

表 2 中草药治疗慢性乙型肝炎的抗病毒效应

	中草药 (n/N)	对照 (n/N)	相对获益 (95% CI)	P 值	参考文献
清除血清 HBsAg					
苦味叶下珠与非特异性治疗比较	6/62	2/60	2.90(0.61 to 13.82)	0.18	18
猪苓多糖与安慰剂比较	5/32	2/32	2.50(0.52 to 11.96)	0.3	14
猪苓多糖与非特异性治疗比较	3/30	1/30	3.0(0.33 to 27.24)	0.3	21
扶正解毒汤与非特异性治疗比较	15/78	2/54	5.19(1.24 to 21.79)	0.02	22
山莨菪碱 + 丹参与非特异性治疗比较	4/29	2/23	1.59(0.32 to 7.91)	0.6	23
清除血清 HBeAg					
苦味叶下珠与非特异性治疗比较	21/48	6/46	3.35(1.49 to 7.56)	0.003	18
复方叶下珠与 γ -干扰素比较	21/60	24/60	0.88(0.55 to 1.39)	0.6	37
猪苓多糖与安慰剂比较	10/12	3/11	3.06(1.13 to 8.29)	0.03	14
猪苓多糖与非特异性治疗比较	11/30	2/30	5.50(1.33 to 22.73)	0.02	21
扶正解毒汤与非特异性治疗比较	47/78	3/54	10.85(3.56 to 33.06)	0.00003	22
山莨菪碱 + 丹参与非特异性治疗比较	4/26	2/20	1.54(0.31 to 7.58)	0.6	23
强力宁与非特异性治疗比较	11/18	6/14	1.43(0.70 to 2.90)	0.3	20
抗毒丸与安慰剂比较	3/21	0/12	4.14(0.23 to 73.89)	0.3	15
苦参碱与 α -干扰素比较	14/29	17/29	0.82(0.51 to 1.34)	0.4	34
清除血清 HBV DNA					
猪苓多糖与非特异性治疗比较	9/25	2/23	4.14(1.00 to 17.19)	0.05	21
扶正解毒汤与非特异性治疗比较	15/30	1/17	8.50(1.23 to 58.85)	0.03	22
山莨菪碱 + 丹参与非特异性治疗比较	3/20	2/23	1.73(0.32 to 9.31)	0.5	23
抗毒丸与安慰剂比较	7/25	0/16	9.81(0.60 to 160.76)	0.11	15
复方叶下珠与 γ -干扰素比较	24/60	28/60	0.86(0.57 to 1.29)	0.5	37
苦参碱与 α -干扰素比较	14/31	20/34	0.77(0.48 to 1.24)	0.2	34

分析。4 篇试验描述了失访病例数^(21,23,24,35)。没有试验报告病死率、生命质量或肝硬化、肝癌发生率。

2 抗病毒效应 见表 2。草药叶下珠属:与非特异性治疗比较,单味药叶下珠具有显著的阴转血清 HBeAg (RR 3.35, 95% CI 1.49~7.56) 的效果,但血清 HBsAg 阴转 (2.90, 0.61~13.82) 和血清 HBeAg 阴转 (2.24, 0.94~5.35) 效果不显著。以叶下珠为主药的复方制剂与 γ -干扰素 (5 百万单位,每周 3 次,共 3 个月) 比较在血清 HBeAg 阴转 (0.88, 0.55~1.39) 与 HBV DNA 阴转 (0.86, 0.57~1.29) 方面差异无显著性。

猪苓多糖:与安慰剂比较,猪苓多糖具有阴转血清 HBeAg 的作用 (3.06, 1.13~8.29),但阴转 HBsAg 无明显效果 (2.50, 0.52~11.96)。与非特异性治疗比较,猪苓多糖对 HBeAg 阴转 (5.50, 1.33~22.73) 和血清 HBV DNA 阴转 (4.14, 1.00~17.19) 具有效果。

强力宁:强力宁 (即甘草提取物与半胱氨酸和甘氨酸复合制剂) 对血清 HBeAg 阴转与非特异治疗比较差异无显著性 (1.43, 0.70~2.90)。

扶正解毒汤:与非特异性治疗比较,扶正解毒汤具有抗 HBV 效应 (血清 HBsAg 阴转为 5.19, 1.24~21.79, HBeAg 阴转为 10.85, 3.56~33.06; HBV DNA 阴转为 8.50, 1.23~58.85)。

抗毒丸:与安慰剂比较,抗毒丸对血清 HBeAg (4.14, 0.23~73.89) 和 HBV DNA (9.81, 0.60~160.76) 阴转未见显著效果。

山莨菪碱 (654-2) 联合丹参:两者合用与非特异性治疗比较对血清 HBsAg (1.59, 0.32~7.91)、血清 HBeAg (1.54, 0.31~7.58) 或血清 HBV DNA 阴转 (1.72, 0.32~9.31) 的作用均不显著。

苦参碱 (Kurorinone 或 matrine):与 α -干扰素比较,苦参碱阴转血清 HBeAg (0.82, 0.51~1.34) 和 HBV DNA (0.77, 0.48~1.24) 的效果相差不显著。

“最差情况演示”分析

将 4 篇报告了失访例数的试验进行敏感性分析表明,扶正解毒汤、苦参碱、强力宁和山莨菪碱合用丹参治疗的效应大小与方向均无显著改变 ($P>0.05$)。

3 肝脏生化效应 5 篇试验 (283 例) 报告了血清谷丙转氨酶测量^(15,16,21,24,35),仅 1 篇试验表明山莨菪碱合用丹参具有血清转氨酶复常的效果 (1.41, 1.14~1.75)。猪苓多糖、强力宁和抗毒丸对转氨酶复常的效果与对照比较相差不显著。苦参碱的效果与 α -干扰素接近 (0.93, 0.65~1.34)。

4 肝脏组织学 1 篇试验报告了用猪苓多糖治

疗的 40 例中有 6 例获得肝脏组织学改善⁽¹⁵⁾,但该试验未报告对照组的治疗结果。

5 症状与体征 3 篇试验报告了病人症状和体征的结果^(15,16,38)。22 例猪苓多糖治疗病例中 20 例症状体征消失⁽¹⁵⁾,而安慰剂组 19 例中仅 8 例消失,两组差异显著 ($\chi^2=9.07, P=0.002$)。另 1 项试验报告抗毒丸治疗的 16 例中 13 例乏力症状消失,而 11 例安慰剂对照仅 1 例消失 ($\chi^2=10.19, P=0.01$)⁽¹⁶⁾;同一试验 9 例腹胀症状病例经抗毒丸治疗消失,8 例安慰剂对照的腹胀病例仅 2 例消失 ($\chi^2=8.39, P=0.001$)。用乙肝 3 号冲剂治疗,80% 病例显示症状消失或改善,但未报告干扰素对照组的资料⁽³⁸⁾。

6 副作用 8 个试验报告了副作用的观察,但未说明用何种方法包括标准化监测或病人自愿报告表填写获得副效应的结局。1 篇强力宁治疗试验在强力宁治疗期间 1 例早期肝硬化病例出现腹水和下肢浮肿⁽²¹⁾。另一试验用猪苓多糖注射液治疗的 60 例中 8 例在治疗约 1 周后出现腹股沟淋巴结肿大,持续治疗 1 周后自行消失⁽²²⁾。少数病例在服用抗毒丸期间有咽喉干的症状⁽¹⁶⁾,山莨菪碱合用丹参治疗个别病例出现口干和心慌⁽²⁴⁾。

7 “倒漏斗”图示分析 7 个试验用血清 HBeAg 阴转的指标进行分析表明存在显著的图形不对称 (见图 1)。

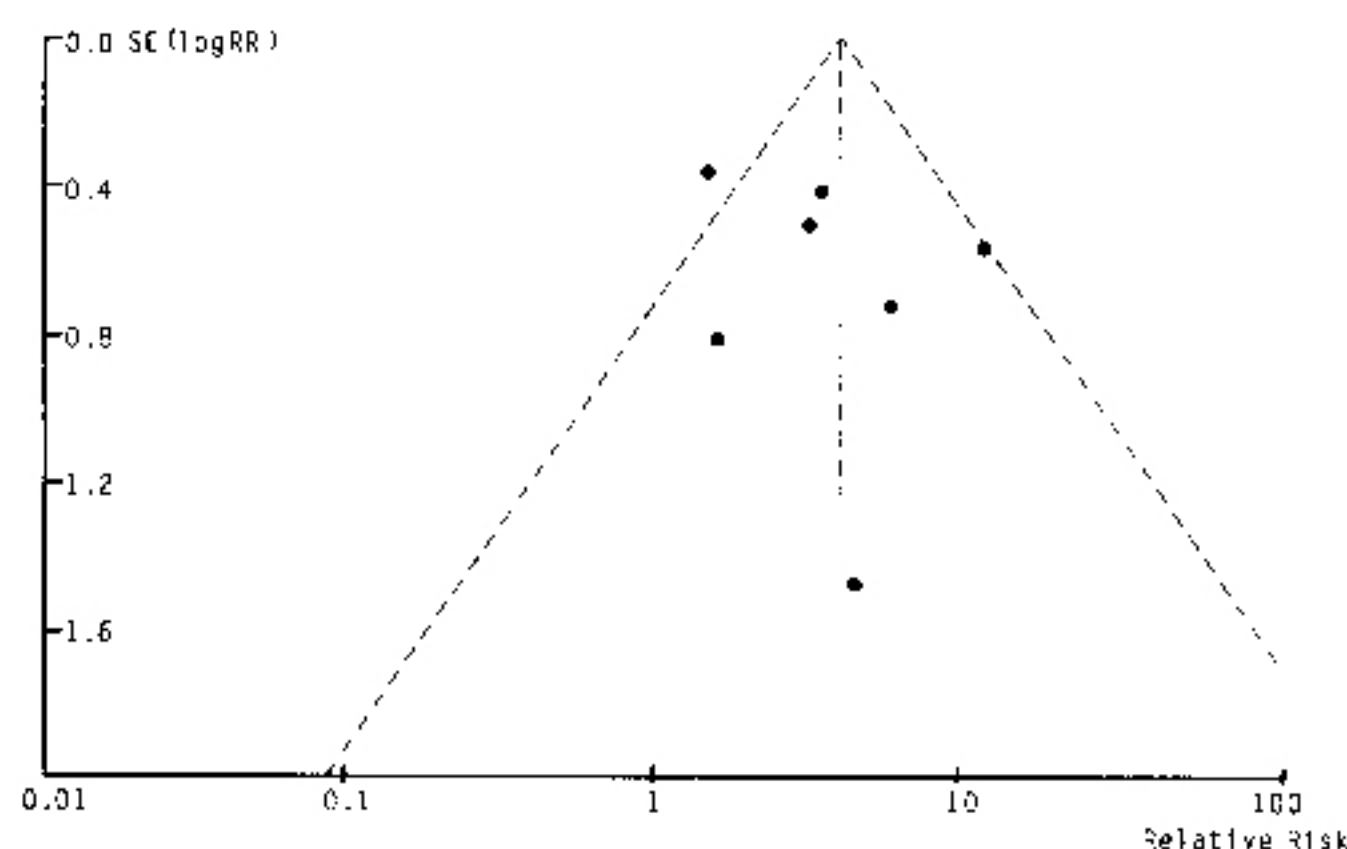


图 1 7 篇随机临床试验血清 HBeAg 阴转结局的倒漏斗图分析 (截距 = 3.37, 标准误 = 1.40; $t=2.40, P=0.047$)。采用 RevMan 4.1 版软件计算。

讨 论

本系统评价提示某些中草药可能对慢性乙型肝炎患者血清 HBV 标志物清除、转氨酶正常化和改善症

状和体征具有一定效果。然而,由于潜在的发表偏倚和低质量的试验,现有的证据不足以推荐临床上用于慢性乙型肝炎的治疗。

评价结果提示扶正解毒汤对清除血清 HBsAg、HBeAg 以及 HBV DNA 有作用;叶下珠对清除血清 HBeAg 有作用。复方叶下珠和苦参碱清除血清 HBeAg 与 HBV DNA 的作用与干扰素接近。由于以下几方面原因解释这些发现需慎重。(1)方法学质量:本系统评价纳入的试验大多质量低下。这些随机试验极少描述研究设计、随机化方法及随机分配方案的隐藏。大多数仅述及采用随机分组,而未给予足够的信息以判断该试验是否适当地进行。我们提醒读者中草药与对照组之间疗效的明显差异可能与试验的方法学质量低下有关^(8,9,11)。(2)“倒漏斗”图形分析显示不对称:这种不对称主要的解释是存在发表偏倚及方法学质量低下。Vickers 等⁽¹³⁾发现某些国家包括中国发表的临床试验报告有极其高的阳性结果,其原因可能是存在发表偏倚。纳入评价的所有试验均在中国进行,其中 8 篇试验以中文发表。倒漏斗试验表明发表的发表偏倚提示阴性结果的试验可能未能发表。此外,试验与对照药物的多样性及试验的样本偏小可能与倒漏斗图形不对称也有关系。(3)替代结局指标:慢性乙型肝炎治疗的最终目标是阻止其向肝硬化和原发性肝癌发展从而延长生存。现有临床试验观察的结局主要是实验室的检测指标,即替代结局。而与临床相关的随访的长期结局资料如病死率、肝硬化、肝癌发生率等尚无报告。与病人相关的生命质量指标也未见报道。(4)肝活检诊断:纳入评价的 9 个试验中仅 3 个试验的临床诊断得到肝活检诊断证实。因此这些试验不能提供中草药治疗对肝脏病理损害及其他组织学结局如肝纤维化的疗效的直接证据。

然而,中草药治疗慢性肝病在中国已有 2000 多年的历史并仍然在广泛使用。据估计近 20 年来经正式批准用于治疗肝炎的中草药包括中成药就达 300 余种。根据作者手工检索的中文文献资料统计,每年发表的中草药治疗肝炎的随机临床试验至少有几十篇,且几乎都报告了有效的阳性结果⁽⁴⁷⁾。本系统评价中有些中草药似乎有抗病毒效果及改善肝脏炎症程度的作用。与干扰素比较获得的类似效果表明应当鼓励进一步的临床试验以证实其治疗慢性乙型肝炎的疗效。由于干扰素治疗,即使与核苷类似物合用其疗效仍不能令人满意,且长期治疗有累积性毒性的危险并诱发病毒变异产生耐药性。因此中草药本身或与西药联合治疗可能是一种有前景的选择。

由于该系统评价所能鉴定的随机试验数量十分有限以及治疗和随访的时间不够长,加之对副作用的监测报告不规范。因此,有关使用中草药治疗的副作用本系统评价尚不能得出确切结论。在中国,约 50% 的临床试验未报告药物治疗的副作用,可能的解释在于不少医生认为中药没有副作用⁽⁴⁸⁾。然而,最近国外有不少文献报道使用中草药出现肝脏毒性和其他严重的负性事件⁽⁴⁹⁻⁵²⁾。如其中的小柴胡汤(在中国和日本被广泛用于治疗慢性肝病)据称单用或与干扰素合用时与间质性肺炎的发生有关;在日本小柴胡汤的使用因此而受到限制⁽⁴⁹⁾。另证医学治疗的安全性需要进行监测⁽⁵³⁾。在临床试验中疗效与安全性应受到同样的重视。一些偶发事件或严重的负性事件应该通过流行病学调查研究加以鉴定。

中草药治疗病毒性肝炎临床试验的方法学质量有待提高⁽⁵⁴⁾。下列几方面需要强调:(1)详细报告随机分配序列的产生和随机方案的隐藏;(2)应用盲法与安慰剂对照;(3)清楚描述试验中病例退出的情况;(4)报告长期随访的重要临床结局(即终点事件的发生)。对现有治疗慢性乙型肝炎的中草药应当进行重新评价,以指导临床科学决策。中草药潜在的疗效有待严格设计的随机双盲安慰剂对照试验加以证实。结局测量应包括终点结局指标如肝组织纤维化、肝硬化或肝癌及病死率。调查药物的负性事件应当采用标准化监测或有效的自我报告系统。

(致谢:衷心感谢德国 Klaus Linde 博士,澳大利亚 Chris Silagy 教授对研究方案提出建设性意见;丹麦 Christian Gluud 博士提出建议并修改本系统评价,Cochrane 肝胆疾病组 Lise Lotte Kjaergard 和 Dimitrinka Nikolova 给予帮助,在此一并致谢!)

参 考 文 献

1. WHO. Hepatitis B. Fact Sheet WHO/204. November 1998.
2. Purcell RH. The discovery of the hepatitis virus. *Gastroenterology* 1993;104:955—963.
3. State Ministry of Health. Health News. Newspaper of Health News 22/01/1999 4th Edition.
4. Liaw YF. Current trends in therapy for chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S346—353.
5. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of acute exacerbation and remissions in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Viral Hep Rev* 1997;3:143—154.
6. Liu JP, Lin Hui, McIntosh H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
7. Liu JP, Lin Hui, McIntosh H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B (Cochrane Review). In: The Cochrane Li-

- brary, Issue 1, 2001, Oxford: Update Software.
8. Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1—12.
9. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses. *Lancet* 1998;352:609—613.
10. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Quality of randomized clinical trials affects estimates of intervention efficacy (abstract), In: VII Cochrane Colloquium, Rome 1999:57.
11. Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.0* [updated July 1999]; Section 6. In: The Cochrane Library [database on CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 2000, Issue 1.
12. Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, et al. Empirical evidence of bias. *JAMA* 1995;273:408—412.
13. Vickers A, Goyal N, Harland R, et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Control Clin Trials* 1998;19:159—166.
14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997;315:629—634.
15. 严述常, 曹望芳, 张英华, 等. 猪苓多糖治疗慢性病毒性肝炎的临床和实验研究. *中西医结合杂志* 1988;8(3):141—143.
16. 杨鉴英, 关茂会, 王江河. 抗毒丸治疗慢性乙肝病毒感染者的初步观察. *中西医结合杂志* 1986;6(9):530—532.
17. Hirayama C, Okumura M, Tanikawa K, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of Shosaiko-to in chronic active hepatitis. *Gastroenterol Japonica* 1989;24:715—719.
18. 陈增谭, 赵伯智, 高育华, 等. 解毒养肝膏治疗慢性乙型肝炎 96 例临床分析. *中西医结合杂志* 1990;10(2):71—74.
19. 黄志荣, 钟建平, 祝桂琅, 等. 苦味叶下珠治疗乙型肝炎的疗效观察. *临床肝胆病杂志* 1993;9(2):108—110.
20. 黄昆明. 叶下珠治疗慢性乙型肝炎 38 例. *中医药信息* 1999;16(6):32.
21. 王吉耀, 刘厚钰, 胡德昌, 等. 强力宁对乙型慢性活动性肝炎的治疗作用. *中华传染病杂志* 1991;9(4):208—211.
22. 王嘉会, 卢联新, 左建华. 猪苓多糖与补气解毒汤佐治慢性乙型肝炎疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 1994;4(2):35—36.
23. 肖和杰, 杨培明, 彭乐康, 等. 扶正解毒汤与乙肝疫苗联用对慢性乙型肝炎抗病毒效应的研究. *中西医结合肝病杂志* 1994;4(4):28—29.
24. 张胜林, 钟佛锦, 张长法. 山莨菪碱与丹参联用治疗慢性活动性乙型肝炎. *中西医结合肝病杂志* 1993;3(1):37—38.
25. 常泉海, 刘小平, 常明向. 香菇多糖片治疗慢性乙型肝炎 52 例. *中西医结合肝病杂志* 1994;4(3):36—37.
26. 崔晓东, 王宝平. 三七粉治疗慢性活动性肝炎 30 例. *中西医结合肝病杂志* 1994;4(2):37—38.
27. 黄昆明. 肝炎灵联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎 60 例. *中西医结合肝病杂志* 2000;10(1):41—42.
28. 缪鹤章, 钱美宝, 卢德荣. 健肝灵、强力宁、护肝片治疗慢性病毒性肝炎疗效对比观察. *中华肝脏病杂志* 1993;1(2):110—111.
29. 王清图, 丁守生, 程佩芳, 等. 参黄冲剂对慢性肝病患者的抗脂质过氧化作用. *中西医结合肝病杂志* 1995;5(3):12—14.
30. 温绍昌, 杨思俊, 苏国媛. 右归饮对慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响. *中华传染病杂志* 1999;17(3):205—206.
31. 吴力克, 于德航, 王慧力, 等. 香菇多糖注射液对慢性乙型肝炎病人外周血内毒素和 TNF 的影响. *中华肝脏病杂志* 1996;4(1):49—50.
32. 于忠省, 王玉刚, 王铁军, 等. 强力宁合用丹参抗肝纤维化的疗效观察. *临床肝胆病杂志* 1999;15(2):116—117.
33. 张连春, 王伟丽, 谢秀英. 甘利欣对慢性乙型肝炎肝脏病理学的影响. *中西医结合肝病杂志* 1998;8(1):54.
34. Wang MX, Cheng HW, Li YJ, et al. Herbs of the genus *phyllanthus* in the treatment of chronic hepatitis B: observations with three preparations from different geographic sites. *J Lab Clin Med* 1995;126:350—352.
35. Chen C, Guo SM, Liu B. A randomized controlled trial of kurorinone versus interferon-alfa—a treatment in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis* 2000;7:225—229.
36. 李常青, 王新华, 李广谦, 等. 叶下珠复方治疗慢性乙型肝炎的临床观察. *新中医* 1998;30(6):45—46.
37. 缪正秋, 陶宝根, 叶俊茂. 干扰素、猪苓多糖及胸腺因子 D 治疗慢性乙型肝炎的近期疗效观察. *临床肝胆病杂志* 1994;10(1):49—51.
38. 郑晓瑛, 周大桥, 高 辉, 等. 乙肝 3 号冲剂治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究. *中国中西医结合脾胃杂志* 1999;7:22—24.
39. 方向东. 肝康灵与干扰素合用治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *浙江中医学院学报* 1994;18(4):16—17.
40. 黄 玲, 张奉学, 李常青. 叶下珠复方联合干扰素治疗乙型肝炎 40 例. *陕西中医* 1999;20(4):146—147.
41. 林 丰, 王嘉会, 红玉枝. 干扰素联合化痰解毒扶正方治疗乙型肝炎 16 例. *中西医结合肝病杂志* 1996;6(3):20.
42. 吕晓玲. 中药加干扰素治疗慢性乙型肝炎初步观察. *中西医结合杂志* 1991;1(2):35—36.
43. 王新华, 李常青, 郭兴伯, 等. 叶下珠复方联合干扰素治疗慢性乙型肝炎 40 例临床观察. *中西医结合肝病杂志* 1999;9(1):12—13.

应差异均有显著性(均 $P < 0.01$)。

3 转移情况 判断标准是原无转移的出现转移,原有邻近转移的出现新转移灶或远行转移。0.5 年内转移情况:治疗组转移率为 11.1% (4/36 例),对照组为 22.6% (7/31 例)。1 年内转移情况:治疗组为 36.1% (13/36 例),对照组为 67.7% (21/31 例)。对照组 0.5 年转移率高于治疗组,但差异无显著性($\chi^2 = 3.42, P > 0.05$),1 年转移率对照组明显高于治疗组,且经统计学处理差异有显著性($\chi^2 = 6.66, P < 0.01$)。

4 远期疗效 对两组患者追踪随访,病情复发者采用后装¹⁹²铱腔内照射,照射方法同上,剂量略减,并配合化疗,方案同上,治疗组仍在此基础上继续服用启膈通噎汤,并采用 Kapan-Meier 法⁽²⁾计算远期生存率。治疗组 1、2、3 年生存率分别为 88.9% (32/36 例)、52.8% (19/36 例)、27.8% (10/36 例);对照组 1、2、3 年生存率分别为 58.1% (18/31 例)、22.6% (7/31 例)、6.5% (2/31 例)。经统计学处理比较,两组 1、2、3 年生存率差异有显著性(均 $P < 0.05$)。

讨 论

食管癌属于中医“噎膈”的范畴。对于中晚期失去手术机会的食管癌患者,采用西医放化疗法近期疗效尚可,但同时也带来骨髓抑制、肝肾功能异常及放射性

食管炎等诸多毒副反应,而且远期疗效不甚理想。我们在放化疗同时配合服用中药启膈通噎汤,方中北沙参、石斛养阴生津润燥,旋复花既能配合广豆根化痰利咽,又能协同代赭石、姜半夏降逆和胃、启膈止呃,丹参、桃仁活血祛瘀、行滞止痛,当归、鸡血藤活血补血,黄药子既配合川贝化痰软坚,又协同白花蛇舌草清热解毒,露蜂房专治癌肿,更有黄芪、太子参、茯苓益气健脾,补骨脂补肾壮骨,整个组方体现滋阴生津,和胃降逆,启膈止呃,通瘀解毒,益气健脾补肾之义。另外,广豆根每剂中用量 15g,虽超过国家中医药管理局规定用量,但 36 例患者服用煎剂后,均未见明显中毒及不适反应。经临床观察比较,采用中西医结合疗法,不仅能发挥自身作用,且可相互协同,提高疗效,采用中药启膈通噎汤能降低消除放化疗引起的毒副反应,提高机体免疫力,并有助于骨髓功能恢复,防治放射性食管炎,减缓癌转移,从而改善患者带瘤生存质量,并能提高患者远期生存率。

参 考 文 献

1. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 第九分册. 北京:北京医科大学出版社,1990:13—20.
2. Miller AR, Hoogstren B, Staguet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207—208.

(收稿:2001-04-29 修回:2001-10-08)

(上接 62 页)

44. 张杰容. 干扰素联合乙肝散治疗慢性乙型肝炎 45 例. *中西医结合肝病杂志* 1999;9(2):48.
45. 周大桥, 郑晓琰, 高 辉, 等. α 干扰素联合乙肝 3 号浸膏颗粒剂辨治慢性乙型肝炎的研究. *中西医结合肝病杂志* 1999;9(1):5—7.
46. 焦文举, 张 蕾, 柳长柏, 等. 六种疗法对乙型慢性活动性肝炎的疗效比较. *中华传染病杂志* 1994;12(2):114—115.
47. Liu JP, Lin H, Wang SX. Randomized controlled trials relevant to viral hepatitis in the Chinese literature (abstract). VI Cochrane Colloquium, Baltimore. 1998:83.
48. 刘建平, 刘 畅, 冷秦俊. 病毒性肝炎临床治疗试验 9 年文献评价. *华西医学* 1999;14(3):264—265.
49. Ishizaki T, Sasaki F, Ameshima S, et al. Pneumonitis during interferon and/or herbal drug therapy in patients with chronic active hepatitis. *European Respiratory Journal* 1996; 9 :

2691—2696.

50. Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, et al. Liver enzyme elevations in patients treated with traditional Chinese medicine. *JAMA* 1999;282:28—29.
51. Gottlieb S. Chinese herb may cause cancer (news). *BMJ* 2000;320:1623.
52. Tomlinson B, Chan TY, Chan JC, et al. Toxicity of complementary therapies: an eastern perspective. *J Clin Pharmacol* 2000;40:451—456.
53. Vautier G, Spiller RC. Safety of complementary medicines should be monitored. *BMJ* 1995;311:633.
54. 刘建平, 林 辉, 刘理礼, 等. 病毒性肝炎治疗随机对照试验文献方法学评价. *华西医学* 1999;14(2):126—128.

(收稿:2001-07-11)