

赤丹退黄颗粒治疗急慢性病毒性 淤胆型肝炎的开放对照研究

贺江平 汪承柏 丁晋彪 刘峰群 韩 晋 赵燕玲 于海波 贺承山

摘要 目的 评价赤丹退黄颗粒对辨证为瘀热发黄的急慢性病毒性淤胆型肝炎消退黄疸的安全性和有效性。方法 采用前瞻性多中心随机开放对照试验 416 例患者按 3:1 比例分为两组,分别用赤丹退黄颗粒(治疗组 312 例)及加诺片(对照组 104 例)治疗,疗程均为 8 周,并进行近、远期疗效随访。结果 治疗组降低血清总胆红素水平、退黄显效率及总有效率均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。随访结果提示赤丹退黄颗粒有较稳定的远期疗效,不良事件发生率两组比较差异无显著性。结论 赤丹退黄颗粒是治疗瘀热发黄的急慢性病毒性淤胆型肝炎安全、有效的药物。

关键词 赤丹退黄颗粒 病毒性肝炎 急慢性淤胆型肝炎 瘀热发黄

Open Comparative Study of Chidan Tuihuang Granule in Treating Acute and Chronic Viral Cholestatic Hepatitis HE Jiang-ping, WANG Cheng-bai, DING Jin-biao, et al *The 302 Hospital of PLA, Beijing (100039)*

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Chidan Tuihuang Granule (CTG) in treating acute and chronic viral cholestatic hepatitis of TCM Heat-stagnant jaundice type. **Methods:** The 416 patients, adopting the open perspective multi-centered randomized controlled clinical trial, were randomly divided in the ratio of 3:1 into the CTG group ($n = 312$) and the control group ($n = 104$, treated with Galle-Donau tablet). The therapeutic course to both groups was 8 weeks and follow-up study, both short-term and long-term, were conducted.

Results: The CTG treatment was superior to the control in serum total bilirubin value lowering, effective rate and total effective rate of jaundice eliminating. Long-term follow-up study showed that CTG had a better and stable effect, and the incidence rate of adverse event in the two groups was not different significantly. **Conclusion:** CTG is a safe and effective drug in treating acute and chronic viral cholestatic hepatitis of TCM Heat-stagnant jaundice type.

Key words: Chidan Tuihuang Granule, viral hepatitis, acute and chronic cholestatic type hepatitis, Heat-stagnant jaundice

Key words Chidan Tuihuang Granule, viral hepatitis, acute and chronic cholestatic type hepatitis, Heat-stagnant jaundice

赤丹退黄颗粒是我们在承担国家科委、国家中医药管理局“六五”至“八五”攻关专题基础上,经近 20 年反复验证、筛选确定下来的专用于治疗瘀热发黄的急、慢性病毒性淤胆型肝炎的中药处方,于 2001 年 12 月获得中华人民共和国国家药品监督管理局新药证书(国药证字 Z 20010154)及生产批件(国药准字 Z 20010176)。本研究系于 2000 年 7 月—2001 年 5 月进行的赤丹退黄颗粒 III 期临床试验,现仅就其消退黄疸的有效性及安全性结果报道如下。

资料与方法

1 病例选择 选择符合急、慢性病毒性淤胆型肝炎

诊断标准^[1],同时中医辨证符合瘀热发黄,并签署知情同意书的住院患者为观察对象。瘀热发黄辨证标准主症(1)身目俱黄(2)小便自利(3)皮肤瘙痒,抓后有出血点(4)口渴喜饮(5)大便秘结或大便发白(6)舌质红或紫暗有瘀斑。次症(1)两胁隐痛或不适(2)胁下痞块或朱砂掌(3)脉弦涩。具备主症(1)(2)(6)项及主症或次症的任何 1 项者均属本证。排除各型重型肝炎,药物性或酒精性肝损害,肝炎肝硬化(含静止性及活动性),自身免疫性肝病,合并有心、肾、肺、内分泌、血液、代谢及胃肠道严重原发病者,精神病患者及孕妇或哺乳期妇女;西医诊断虽符合淤胆型肝炎,但中医辨证非瘀热发黄者。

2 临床资料 采用多中心、随机、开放、对照试验方法。采用 SAS 软件模拟产生随机数字表法分为两组。治疗组 312 例,男 233 例,女 79 例;年龄平均

解放军 302 医院(北京 100039)

通讯作者:贺江平, Tel 010-66933926

万方数据

(39.84 ± 12.73)岁,急、慢性淤胆型肝炎分别为 103 及 209 例,病程:急性病例为(28.67 ± 13.21)天,慢性病例为(3.13 ± 4.10)年。对照组 104 例,男 80 例,女 24 例,年龄平均(41.31 ± 12.99)岁,急、慢性淤胆型肝炎分别为 21 及 83 例,病程:急性病例为(24.47 ± 16.82)天,慢性病例为(3.32 ± 4.32)年。两组资料比较差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

3 治疗方法 治疗组每次口服赤丹退黄颗粒(由赤芍、丹参、葛根、栝蒌组成,湖南九芝堂股份有限公司生产,每袋 10g,含生药 23.33g,批号 000430)1 袋,每天 3 次,对照组每次服加诺片(每片含对甲基苯甲醇烟酰胺 37.5mg、 α -萘乙酸 75mg,加拿大龙灯集团昆山龙灯制药有限公司分装,批号 000401)1 片,每天 3 次,两组疗程均为 8 周。治疗期间两组病例均不得同时应用有明确退黄作用的其它中西药物。

4 观察指标 (1)血清总胆红素(TBIL)测定:采用钒酸盐氧化法,每 2 周检测 1 次,直至疗程结束。(2)血、尿、粪常规,肾功能及心电图治疗前后各 1 次。(3)总的不良事件频数和发生率。

5 随访 重点观察停药后的 TBIL 变化。近期:治疗结束后 2 周及 8 周对显效及有效病例进行随访;远期:治疗结束后 6 个月对显效病例进行随访。

6 统计学方法 临床观察结束后,由统计学专业人员将所有临床数据输入计算机,采用 SAS 6.12 统计分析软件编程统计分析。两组治疗前后的变化及不良事件采用 χ^2 检验;组间比较和差值分析采用秩和检验。

结 果

1 疗效判定标准 目前对急、慢性病毒性淤胆型肝炎疗效判断尚无统一标准,故本试验参照《中药新药临床研究指导原则》中“病毒性肝炎”及“黄疸”章节^[2]制定。显效:治疗 8 周, $TBIL \leq 25.5 \mu\text{mol/L}$;有效: $TBIL$ 降至 $25.6 \sim 34 \mu\text{mol/L}$;无效: $TBIL$ 无变化或加重。

2 两组患者退黄疗效 治疗结束时,治疗组及对照组分别有 12 及 10 例因违反试验原则均按“无效”统计疗效。治疗组 312 例,显效 202 例(64.7%),有效 64 例(20.5%),无效 46 例(14.7%),总有效率 85.3%;对照组 104 例,显效 52 例(50.0%),有效 20 例(19.2%),无效 32 例(30.8%),总有效率 69.2%;两组显效率和总有效率比较差异均有显著性($P < 0.05$)。

3 两组患者治疗前后不同时间 TBIL 水平变化

见表 1。治疗前两组 TBIL 水平比较差异无显著性,治疗后 4 及 8 周 TBIL 水平两组均较治疗前显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且治疗组下降程度均明显低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后不同时间 TBIL 测定结果比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	
			4 周	8 周
治疗	312	133.3 \pm 72.3	68.4 \pm 65.8** Δ	37.5 \pm 65.0** Δ
对照	104	124.1 \pm 72.3	74.4 \pm 59.1*	45.8 \pm 55.4**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4 两组患者中医症状消失情况(治疗前例数/治疗后消失例数),身目俱黄:治疗组为 300/207(69.0%),对照组为 94/51(54.3%);皮肤瘙痒:治疗组为 133/130(97.7%),对照组为 36/35(97.2%);口渴喜饮:治疗组为 126/124(98.4%),对照组为 37/37(100.0%);大便秘结:治疗组为 105/102(97.1%),对照组为 39/37(94.9%);大便色淡:治疗组为 89/88(98.9%),对照组为 23/22(95.6%);两胁隐痛:治疗组为 167/139(83.2%),对照组为 47/40(85.1%);肋下痞块:治疗组为 29/12(41.4%),对照组为 9/2(22.2%);舌质改善:治疗组 145/49(33.8%),对照组为 60/11(18.3%);身目俱黄和舌质改善两组比较差异有显著性($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)外,其余指标两组比较差异无显著性。

5 远期随访(重点观察停药以后 TBIL 的变化)显效病例:治疗组 162 例完成随访,其中出现黄疸波动 14 例(8.64%);对照组完成随访的 45 例中出现黄疸波动 2 例(4.44%),两组比较差异无显著性。有效病例:治疗组 55 例中出现黄疸加深 1 例(1.82%),对照组 55 例中未出现黄疸波动者。两组比较差异无显著性。

6 安全性指标 两组治疗前后血、尿、粪常规,肾功能及心电图均无明显改变,两组间比较差异无显著性。

7 不良事件 观察期间共有 43 例受试者发生不良事件,其中判定与药物关系为“肯定有关/可能有关/无法判定”的不良事件 16 例,治疗组与对照组分别为 13 例(4.17%)和 3 例(2.88%),两组比较差异无显著性。不良事件均为消化道症状;不良事件在观察过程中均消失,无因不良事件而退出试验者。

讨 论

急、慢性病毒性淤胆型肝炎是临床常见病,多发

病,病程短的急性淤胆型肝炎有自愈倾向。但病程超过 1 个月的急性淤胆型肝炎,尤其是慢性重症淤胆型肝炎,因其黄疸持久不退或进行性加深,往往会继发广泛性肝内泥沙样结石,胆汁性肝硬化,乃至肝细胞凝固性或液化性坏死。其病死率与 TBIL 值呈正比, TBIL 值大于 171、342、513、684 $\mu\text{mol/L}$ 的病死率分别为 23.3%、33.4%、52.4% 和 90.0%^[3], 成为肝炎治疗中的难点。我们在临床工作中还发现, 90% 左右的慢性重型肝炎系在慢性重症淤胆型肝炎基础上演变而来, 因此加速黄疸消退是改善患者预后的关键。目前, 对本病的治疗虽然有多种西药及血浆交换、肝移植等疗法可供选择, 但有的价格昂贵, 有的不良反应明显而难以普及。

我们在“六五”至“八五”期间, 独家承担国家科委、国家中医药管理局“中西医结合治疗重度黄疸肝炎”攻关专题。汪承柏教授创用的“凉血活血重用赤芍”治疗急慢性病毒性淤胆型肝炎疗效满意^[4,5]。赤丹退黄颗粒是在此基础上逐步摸索、精选药味而定处方, 该方由赤芍、丹参、葛根、栝蒌组成, 具有凉血清肝、活血退黄的作用。经动物实验与临床病例观察, 赤丹退黄颗粒治疗淤胆型肝炎的作用机理为 (1) 降低血栓素 B_2 (TXB_2) 及血管紧张素 (ACE), 改善血液粘滞度, 增加肝脏血流量^[6]; (2) 利胆, 加强胆红素结合与排泄^[7]; (3) 改善肝脏病理状态^[8]; (4) 利尿通便。

本研究采用多中心、随机、开放和以阳性药物对照的方法, 经 416 例患者的临床观察, 结果证明, 赤丹退黄颗粒治疗急、慢性病毒性淤胆型肝炎, 对降低 TBIL 水平、退黄显效率及总有效率均优于对照药。随访结

果提示, 赤丹退黄颗粒具有较稳定的远期疗效。经临床试验证实, 本药不良事件发生率较低, 主要为轻度消化道症状, 如大便次数增多 (可能与利胆作用有关), 恶心, 但无需特殊处理可自行消失, 无因不良事件退出试验者。提示赤丹退黄颗粒是治疗瘀热发黄所致的急、慢性病毒性淤胆型肝炎安全、有效的药物。

(本试验牵头单位为国家临床药理研究基地上海中医药大学附属曙光医院, 数据管理及统计学分析均由解放军总医院医学统计教研室完成, 在此一并致谢)

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案 (试行). 中华传染病杂志 1995; 15: 241—242.
- 2 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 1993: 112—120.
- 3 韩俊英, 汪承柏, 贺江平. 关于慢活肝高黄疸病例临床诊断和转归的探讨. 临床肝胆病杂志 1985; 1(3): 180—181.
- 4 汪承柏, 贺江平, 雷周云, 等. 凉血活血重用赤芍治疗瘀胆型肝炎 13 例报告. 中医杂志 1983; 24(6): 30—32.
- 5 贺江平, 汪承柏. 中西医结合治疗重症淤胆型肝炎. 中国中西医结合杂志 1997; 17(9): 540—541.
- 6 汪承柏, 常爱敏, 宋为云, 等. 凉血活血重用赤芍治疗重度黄疸型肝炎血浆血栓素 B_2 变化的研究. 中西医结合杂志 1985; 5(6): 326—328.
- 7 汪承柏, 贺江平. 胆红素结合与排泄障碍的长期高黄疸肝病治验. 中西医结合肝病杂志 1995; 5(2): 1—3.
- 8 汪承柏, 贺江平, 朱纯吾. 凉血活血中药对急、慢性肝炎伴胆汁郁积的病理修复作用. 中华传染病杂志 1992; 10(4): 231—232.

(收稿 2002-09-25 修回 2003-01-15)

海峡两岸中西医结合学术研讨会征文通知

为加强海峡两岸科技交流与合作, 磋商学术、交流信息、促进了解、增进沟通, 经我会第五届十一次常务理事会批准, 自 2003 年始我会每年与中国台湾长庚医学院联合召开海峡两岸中西医结合学术研讨会, 将在祖国大陆和中国台北交替举办。现定于 2003 年 10 月 10—11 日在厦门召开首次海峡两岸中西医结合学术研讨会, 本次大会主席 陈可冀院士、李英雄院长 (台湾长庚大学医学院)。组委会主任 黄如欣局长 (厦门市卫生局)。现将征文事宜通知如下。

1 征文内容 (1) 中西医结合医学临床研究、基础研究、实验研究。(2) 中西医结合思路和方法学研究。(3) 中药基础及临床研究、新药开发与研究。

2 征文要求 (1) 来稿请寄全文 (3 000 字以内) 和摘要 (800~1 000 字) 各 1 份。论文摘要应包括“目的、方法、结果、结论”四部分, 如属于综述、总结报告、理论探讨等方面文章, 其摘要应将主要内容表达清楚。无摘要的论文恕不受理。(2) 来稿请用电脑打印, 并附软盘, 用 Word 软件录入, 稿件须加盖单位公章, 请自留底稿, 会议不负责退稿。(3) 来稿务必注明作者姓名、单位、邮编。(4) 截稿日期 2003 年 7 月 31 日 (以邮戳为准)。(5) 祖国大陆稿件请寄: 100700 北京市东直门内北新仓 18 号中国中西医结合学会周素云收, 也可发送电子邮件, E-mail: zaim-zhou@163.com。