

· 论著 ·

扶正化瘀胶囊干预慢性乙型肝炎肝纤维化作用的多中心临床研究

刘平¹, 胡义扬¹, 刘成¹, 徐列明¹, 刘成海¹, 孙克伟², 胡德昌³, 尹有宽³, 周霞秋⁴, 万谟彬⁵, 蔡雄⁶, 张志清⁷, 叶军⁸, 唐宝璋⁹, 贺佳¹⁰

(1 上海中医药大学肝病研究所, 上海 200032; 2 湖南中医学院附属医院感染科, 湖南长沙 410007; 3 复旦大学中山医院传染科, 上海 200032; 4 上海第二医科大学瑞金医院感染科, 上海 200025; 5 上海长海医院感染科, 上海 200433; 6 上海长征医院感染科, 上海 200003; 7 淮安市第四人民医院传染科, 江苏淮安 223300; 8 上海市普陀区中心医院传染科, 上海 200062; 9 云南中医学院附属医院传染科, 云南昆明 650200; 10 第二军医大学数理统计学教研室, 上海 200433)

[摘要] 目的 研究扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效及其安全性。方法 多中心、随机、双盲、平行对照的方法, 入选年龄 18~65 岁的慢性乙型肝炎肝纤维化患者。试验药(扶正化瘀胶囊)和对照药(和络舒肝胶囊), 均为每次 5 粒, 3 次/d 口服; 疗程 24 周。疗程结束后进行 12 周的随访。观测指标: (1) 于治疗第 0、24 周观察肝组织病理学、HBV 标志物, 第 0、12、24 周检测肝纤维化血清指标(HA、LN、P- -P、-C)、B 超肝脾检查, 第 0、6、12、18、24 周观察肝功能(随访期评价肝功能、血清肝纤维化指标)。(2) 安全性指标: 治疗前、后检测血、尿常规, 肾功能, 心电图。结果 (1) 受试者入组情况及人口学资料: 试验组 110 例, 对照组 106 例, 两组病例人口学特征、生命体征、病程、药物过敏史、既往治疗史、肝功能、纤维化血清学指标、肝组织病理学(试验组 99 例, 对照组 96 例)、HBV 标志物、肾功能等各项指标比较, 无显著差异。(2) 肝组织病理学: 治疗前后作活检肝组织学观察 93 例, 试验组 50 例和对照组 43 例治疗前纤维化分期(S)均值分别为 2.33 和 2.11。试验组治疗后 S 均值为 1.80, 较治疗前显著下降。对照组治疗后 S 均值为 2.14, 与治疗前比较无显著改善。试验组活检肝组织纤维化分期判断的逆转率(降低 1 期以上)为 52%, 对照组 23.3%, 两组间差异显著 ($P < 0.01$)。试验组有较好地改善肝组织炎症活动度的作用, 无论是炎症活动度均值, 还是炎症积分, 试验组治疗前后均显著下降, 且优于对照组 ($P < 0.05$)。(3) 纤维化血清学指标变化: 试验组治疗 12 周、24 周时 HA、LN、P- -P、-C 含量较治疗前均显著下降; 治疗第 12、24 周 HA、P- -P、-C 含量与治疗前的差值均显著大于对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 治疗后 4 项指标中有 2 项较治疗前基线值下降 30% 为显效, 试验组为 72.7%, 对照组为 27.4% ($P < 0.01$)。(4) 肝功能变化: 两组治疗后血清 Alb、ALT、AST、GGT、ALP 均有显著改善 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 试验组 GGT 改善显著 ($P < 0.05$); 白蛋白含量较治疗前升高显著 ($P < 0.05$); 血清 ALT 改善有效率试验组为 72.7%、对照组 59.4% ($P < 0.05$)。(5) 治疗前后血液、尿液常规, 肾功能及心电图等均未发现有临床意义的变化。停药 12 周后试验组和对照组的血清学纤维化指标和 ALT 稳定率比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论 扶正化瘀胶囊较好地减轻慢性乙型肝炎患者肝纤维化, 疗效优于对照药和络舒肝胶囊; 无明显不良反应。扶正化瘀胶囊是治疗慢性乙型肝炎肝纤维化安全、有效的药物。

[关键词] 扶正化瘀胶囊; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 临床研究

[中图分类号] R657.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2003)02-0089-10

Multicenter clinical study about the action of Fuzheng Huayu Capsule against liver fibrosis with chronic hepatitis B

LIU Ping¹, HU Yi-Yang¹, LIU-Cheng¹, XU Lie-Ming¹, LIU Cheng-Hai¹, SUN Ke-Wei², HU De-Chang³, YIN You-Kuan³, ZHOU Xia-Qiu⁴, WAN Mo-Bin⁵, CAI Xiong⁶, ZHANG Zhi-Qing⁷, YE Jun⁸, TANG Bao-Zhang⁹, HE Jia¹⁰

(1 Research Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2 Infectious Diseases Department, The Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan Province 410007, China; 3 Infectious Diseases Department, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4 Infectious Diseases Department, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China; 5 Infectious Diseases Department, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; 6 Infectious Diseases Department, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China; 7 Infectious Diseases Department, The 4th People's Hospital of Huai'an City, Huai'an, Jiangsu Province 223300, China; 8 Infectious Diseases Department, The Central Hospital of Putuo District, Shanghai 200062, China; 9 Infectious Diseases Department, The Affiliated Hospital of Yunnan College of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan Province 650200, China; 10 Mathematical Statistics Department, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective** To study the efficacy and safety of Fuzheng Huayu Capsule (FZHY Capsule)

against liver fibrosis with chronic hepatitis B . **Methods** Multicentric, randomized, double blinded and paralleled control led trial was conducted on patients (aged between 18 and 65) with liver fibrosis in chronic hepatitis B . Indexes observed: (1) hepatic histological changes and HBV markers were observed at 0 and 24th week during the treatment; serological indexes (HA, LN, P- -P, -C) were determined and B ultrasound examination of spleen and liver was taken at 0, 12th, 24th week; liver function (during the period of follow-up, liver function and serological indexes for liver fibrosis were evaluated) were observed at 0, 6th, 12th, 18th, 24th week; (2) indexes for safety: blood and urine routine tests, renal function and ECG were examined . **Results** (1) Enrollment and demographic data: There was no significant difference between the trial (110 cases) and control group (106 cases) in demographic feature, vital signs, course of illness, history for drug anaphylaxis, history of previous therapy, liver function, serological indexes for liver fibrosis, liver histological examination (99 cases for test group, 96 cases for control group), HBV markers, and renal function, etc . (2) Histological pathological examination: 93 cases of liver histological examination were taken, of these 50 cases for the trial group and 43 cases for control group which turned out to be at S mean value of 2 .33 and 2 .11 respectively pretreatment according to criteria for liver fibrosis staging . Post-treatment, the trial showed a significant decrease with S value of 1 .80 compared to that of pretreatment; however, there was no significant improvement in control group before and after the treatment with S mean value of 2 .14 . There was significant difference in reversing rate (decrease at least 1 stage according to criteria for liver fibrosis staging) between the trial (52 %) and control (23 .3 %) after liver biopsy . The trial had a rather good effect on improving inflammatory activity and was superior to control group with a marked decrease of mean value of inflammatory activity and score of inflammation ($P < 0 .05$) . (3) Serological indexes for liver fibrosis: There was a significant decrease in HA, LN, P- -P, -C content in test group after 12 and 24 weeks ' treatment compared to that of pretreatment; the differences of HA, LN, P- -P, -C between 12 , 24 weeks ' treatment and pretreatment were significantly greater than control group ($P < 0 .01$ or $0 .05$) ; the effectual was defined as 2 of 4 indexes lowered more than 30% of the baseline, according to this criteria, the trial was 72 .7% , while control group 27 .4% ($P < 0 .01$) . (4) Liver function: Obvious improvement of serum Alb, ALT, AST, GGT was seen in 2 groups; compared with control group, marked improvement of GGT and Alb in the trial ($P < 0 .05$); the effective rate of serum ALT in the trial group was 72 .7% , while control 59 .4% . (5) No changes of significant difference between pre- and post-treatment in routine tests for blood and urine, renal function and ECG, etc . There was also no difference in the stable rate of ALT and serological indexes for liver fibrosis between the trial and control group 12 weeks after withdrawal ($P < 0 .05$) . **Conclusion** Fuzheng Huayu Capsule has good effect on alleviating liver fibrosis in chronic hepatitis B without any adverse effect and is superior to Heluo Shugan Capsule . Fuzheng Huayu Capsule is a safe and effective medicine for the treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B .

[KEY WORDS] Fuzheng Huayu Capsule; chronic hepatitis; liver fibrosis; clinical study

[J Chin Integr Med, 2003, 1(2) : 89-98, 102]

肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的必经的病理过程。扶正化瘀胶囊是针对慢性肝炎肝纤维化、肝硬化的中医基本病机为“瘀血阻络, 正气虚弱”的认识, 在以前的经验方、单药等反复药理研究基础上研制的中药新药, 主治慢性乙型肝炎肝纤维化、早期肝硬化。前期研究显示可改善慢性乙型肝炎患者的肝功能及肝纤维化血清学指标、有效逆转肝组织纤维化; 降低慢性乙型肝炎肝纤维化患者的门脉压力。并具有改善失代偿期肝炎后肝硬化患者的肝纤维化血清学指标, 提高血清白蛋白, 调节免疫功能和氨基酸平衡等综合治疗效果^[1~5]。本文采用多中心、随机、双盲、平行对照的方法研究扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗效果与安全性。现将内容报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究设计 采用多中心、随机、双盲、1:1 平行对照(和络舒肝胶囊)的方法研究扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗效果与安全性。按照研究方案筛选、录取符合要求的自愿者随机编号进入 24 周的临床观察。所有受试者分别在用药前及用药后第 6、12、18、24 周进行有关指标的评价。

1.2 病例选择 选择诊断为慢性乙型肝炎肝纤维化的患者作为观察对象。

1.2.1 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断标准 (1) 慢性肝炎病史 ≥ 6 个月, 血清 HBsAg 阳性, 血清 ALT 异常并小于正常值上限的 10 倍; TBIL ≤ 54 μmol/L

L。(2)纤维化血清学指标:透明质酸(hyaluronic acid, HA); 层粘连蛋白(laminin, LN); Ⅰ型前胶原肽(type-Ⅰ-procollagen, P-Ⅰ-P); Ⅲ型胶原(type Ⅲ collagen, Ⅲ-C)。其含量 正常均值 + 2 SD。(3)B超检查符合慢性肝炎的改变:肝脏回声增密、增粗、增强。(4)肝组织病理学符合慢性肝炎诊断标准,炎症程度分级为 G1-G4;纤维化病理分期为 S0-S4;(5)症状:肝区痛、乏力、食欲不振、腹胀。(6)肝、脾肿大,肝病面容,肝掌,蜘蛛痣。

诊断符合上述标准者(其中具备 1、2 项或 1、4 项,第 2 项中具备任何 2 项指标阳性即可)可诊断为慢性乙型肝炎肝纤维化。

1.2.2 病例入选标准 符合慢性乙型肝炎肝纤维化诊断标准,并具备以下条件者,列为受试对象:(1)年龄在 18~65 岁之间(男女不限);(2)自愿填写病人知情同意书。

1.2.3 病例排除标准 (1)TBIL > 54 μmol/L,诊断为慢性乙型肝炎重型或有重型肝炎倾向者。(2)合并严重的心血管、肾、内分泌、血液系统、神经系统疾病及精神病患者。(3)酒精性、药物性、感染性、遗传性、免疫性、其它病毒性肝脏疾病。(4)妊娠、哺乳期妇女。(5)肝炎后肝硬化失代偿期患者。(6)3 个月内使用过干扰素等抗病毒药物及免疫调节剂治疗者。

1.2.4 病例剔除标准 未按规定用药和观察,或因非药物因素而中断治疗,无法判断疗效,或因资料不全,影响疗效和安全性判断者。

1.3 试验方法 采用多中心随机、双盲、平行对照方法进行试验。

1.3.1 病例来源 为各中心的门诊和住院病例,门诊病例严格控制可变因素,保证严格按试验计划用药和观察。

1.3.2 随机方法 采用 1:1 完全随机原则。观察病例从 1~240 编号,应用 SAS 软件由计算机随机分为两组,随机选取试验组和对照组,按就诊先后顺序分配盲号。病例随机分配到 5 个中心。

1.3.3 给药方案 扶正化瘀胶囊:由上海现代中药技术发展有限公司提供。规格:生药 1.60 g/胶囊(冬虫夏草菌丝、桃仁、丹参、七叶胆等),批号:991220002。对照药品为“和络舒肝胶囊”。批准文号:ZZ-2302 苏卫药准字(1991)第 172401 号,部颁标准:WS-B0309-90,处方由白术、白芍、当归、香附、木瓜、三棱、莪术、鳖甲、蜣螂等主要药物组成,规格:生药 0.93 g/胶囊,批号:20000106。

上述试验和对照药品,制成外观、形态、大小、色泽、规格、包装、标签等完全一致,统一按随机数编

号。试验药和对照药均为 5 粒/次,3 次/d,口服给药。疗程 24 周,疗程结束后,停药随访 12 周。观察过程中,受试者不得服用影响肝纤维化疗效的药物。

1.4 盲法原则 采用双盲法,两次揭盲。根据随机表分配药品。

1.5 观察项目

1.5.1 疗效指标

1.5.1.1 主要疗效指标 (1)肝组织病理学检查:治疗前后肝活检。参照 1995 年《病毒性肝炎防治方案》^[6]和“慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度记分方案”^[7]进行 G、S 分级、分期和 G、S 的半定量记分。标本常规石蜡包埋切片行苏木精-伊红、网状(Gor-den Sweet 法)和胶原(VG 法)染色,由 3 位病理专家盲法按照统一标准方案读片,分别对每一病理标本作出分级、分期病理诊断。按两位或两位以上专家一致的分期分级结果作为最后结果。(2)肝纤维化血清学指标:HA、LN、P-Ⅰ-P、Ⅲ-C 等。于治疗前、用药 12 周、24 周,停药随访 12 周各检查 1 次。血清标本由定点的临床检测中心收集后采用统一批号的试剂盒进行检测。HA 和 LN 采用 RIA 法,测试药盒由海军医学研究所提供;Ⅲ型胶原用 ELISA 法,进口分装,上海施高生物技术公司提供;P-Ⅰ-P 采用 RIA 法,芬兰 Orion 公司提供。操作严格按试剂盒说明书进行,定人定机操作。

1.5.1.2 次要疗效指标 (1)B超检查:于治疗前及用药 12 周、24 周,停药随访 12 周各检查 1 次。(2)肝功能:血清 TBIL、DBIL 含量,AST、ALT 活性,GGT、ALP 活性及白蛋白、球蛋白含量等。于治疗前、用药 6 周、12 周、18 周、24 周,停药后 12 周各检查 1 次。(3)乙型肝炎病原学指标:血清 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAg(酶联免疫法或放射免疫法)、HBV-DNA(斑点杂交法或 PCR 法)。于治疗前、治疗结束时各检查 1 次。

1.5.2 安全性指标 观察服药后受试者新出现的症状和体征(如皮疹、发热、腹泻、恶心、食欲不振等)。血液、尿液常规,肾功能(BUN、Cr)及心电图(ECG)均于治疗前后各检查 1 次。

1.6 观察与记录要求 (1)参加临床研究人员必须为具备本专业临床和科研知识的中级职称以上专业技术人员。(2)各项实验室检测应确定专人、专门仪器、专用试剂。除“方案”所定一般检查外,提供治疗前后血标本及肝穿组织标本,肝穿组织标本不小于 0.2 cm × 1.5 cm 或至少含 5 个肝小叶结构。一律用 10% 中性福尔马林液固定后送检。(3)服药 4 周以上检测血清 ALT 活性连续 2 次上升并超过正常值上限的 10 倍,可酌情加用无抗肝纤维作用的一

般降酶药物,并仍可坚持疗程结束,但应记录。如 ALT 升高超过正常的 10 倍, TBIL 超过 85.5 μmol/L 者,应停药并更改方案,疗程已达 1 个半月者,列入无效病例。

1.7 资料总结 试验结束后,所有原始资料和数据交由统计学专家进行统计学分析处理,完成统计分析报告。

1.7.1 近期疗效判断标准

1.7.1.1 肝组织纤维化疗效判断 (1)显效:肝组织学纤维化分期较治疗前下降 2 期;(2)有效:肝组织学肝纤维化分期较治疗前下降 1 期。(3)无效:疗程结束后,未达到上述标准者。

1.7.1.2 肝纤维化血清学指标疗效判断 (1)显效:治疗后血清 -C、HA、LN 及 P- -P 含量等纤维化血清学指标 4 项中有 2 项较治疗前基线值下降 30%。(2)有效:肝纤维化血清学指标(4 项中有 2 项)较治疗前基线值下降 20%。(3)无效:疗程结束后,未达到上述标准者。

1.7.1.3 血清 ALT 活性改善的疗效判断 (1)显效:ALT 复常。(2)有效:较治疗前基线值降低 50%。(3)无效:疗程结束后,未达到上述标准者。

1.7.2 远期疗效判断 24 周疗程结束后随访 12 周,受试者的肝纤维化血清学指标、肝功能、中医症候等,与疗程结束时比较。以稳定和不稳定统计。(1)稳定:血清纤维化指标上升 20%; ALT 上升 20%;(2)不稳定:上升值大于稳定标准者。

1.7.3 统计分析

1.7.3.1 数据输入 数据库用 Epi info 软件双份输入。

1.7.3.2 盲态检查 数据录入后,由生物统计学家和主要研究者核查后,数据锁定后第一次揭盲(明确 A 组或 B 组)。

1.7.3.3 统计分析 由生物统计学家和研究者按研究方案制订统计分析计划,进行统计分析。(1)可比性分析:试验前两组数据的比较,采用 ² 检验、t 检验和非参数统计方法。(2)各组自身比较:试验组和对照组自身比较,观察指标的改变和疗效情况,采用方差分析和非参数统计方法。(3)两组比较:试验组和对照组疗效、安全性的比较,计量资料采用考虑中心效应的方差分析模型(双因素);分类资料采用考虑中心效应的 CMH 方法,各组的安全性分析采用统计描述方法。(4)统计分析软件应用美国的 SAS 统计分析软件 6.12 版。

1.7.3.4 第二次揭盲 统计分析完成后,公布各试验组的具体药物。

2 结果

2.1 观察病例的一般情况

2.1.1 病例入选与临床试验完成情况 按照试验方案,入组病例 222 例,其中删失 6 例,实际完成病例数 216 例,删失率为 2.7%。所有入组病例均符合入组条件审核,无剔除病例。

2.1.2 删失病例情况 222 例中有 6 例未完成疗程,用药时间最短为 6 周,最长 12 周。治疗后各项指标有所改善,但疗程太短,故作为删失病例,未列入疗效统计。

2.1.3 治疗前两组病例的比较 两组病例在人口学特征、生命体征、既往史、病情轻重(肝活检组织病理学、肝功能、肝纤维化血清学指标、B 超评分、血清病毒学)等方面比较,均无统计学差异, P > 0.05,表明两组具有可比性。血液及尿液常规、ECG 均正常。详细结果见表 1~4 及表 10~12、表 14、表 15 (治疗前)。

表 1 治疗前两组基础情况比较

组别	n	性别(男/女)(例)	年龄(岁)($\bar{x} \pm s$)	婚姻(未/已)(例)	体重(kg)($\bar{x} \pm s$)	既往治疗史(例)	伴随用药(例)
试验组	110	95/15	37.7 ± 9.2	21/89	64.30 ± 8.25	11	26
对照组	106	89/17	38.5 ± 8.9	15/91	64.09 ± 6.64	17	26
P 值		0.848	0.512	0.361	0.844	0.155	0.174

注:计数指标的两组比较用确切概率计算。计量指标的两组比较用 t 检验,统计量为 t;资料为非正态分布或等级资料时用 Wilcoxon 秩和检验,统计量为 z

2.2 临床疗效分析

2.2.1 两组治疗前后肝组织病理学改变

2.2.1.1 两组治疗前后活检肝组织炎症活动度(G)和纤维化(S)分期变化 治疗前 195 例(试验组 99 例,对照组 96 例)病例作活检肝组织检查,93 例(试验组 50 例,对照组 43 例)治疗后作第 2 次肝活检。

两组治疗前炎症活动度(G)均在 1~4 级之间;纤维化分期(S)均在 1~4 期。治疗前两组间 G 和 S 比较, P > 0.05。治疗后 G 均值试验组为 1.90,对照组为 2.21,试验组较治疗前显著降低, P < 0.01;对照组无显著变化, P > 0.05;治疗后 G 改善幅度,试验组显著优于对照组, P < 0.01。治疗后 S 均值试

验组为 1.80, 对照组为 2.14, 试验组较治疗前显著降低, $P < 0.01$; 对照组无显著变化; 治疗前后 S 改善幅度试验组显著大于对照组, $P < 0.01$ 。两组治

疗前后肝组织炎症活动度 (G) 和肝纤维化 (S) 分期情况见表 5、表 6。

表 2 两组治疗前血常规、肾功能和 PT 比较

组别	n	$\bar{x} \pm s$						
		红细胞($10^{12}/L$)	血红蛋白(g/L)	白细胞($10^9/L$)	血小板($10^9/L$)	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	PT(s)
试验组	110	4.6 ± 0.7	139.8 ± 16.7	5.1 ± 1.4	137.1 ± 86.0	4.4 ± 1.3	84.1 ± 17.4	13.6 ± 1.9
对照组	106	4.5 ± 0.7	138.9 ± 16.5	5.0 ± 1.4	117.8 ± 48.1	4.7 ± 1.6	86.9 ± 21.0	13.5 ± 1.7
P 值		0.499	0.761	0.499	0.054	0.193	0.441	0.168

表 3 两组治疗前活检肝组织炎症及肝纤维化分期及分级的情况

组别	n	(例数)							
		炎症 (G)				纤维化 (S)			
		1	2	3	4	1	2	3	4a
试验组	99	12	49	29	9	22	39	21	17
对照组	96	22	39	27	8	33	31	20	12
P 值		0.277				0.121			

表 4 两组治疗前血清病毒标志阳性例数比较

组别	n	(例数)						
		HbsAg	HbsAb	HbeAg	HbeAb	HbcAb	HBcAb-IgM	HBV-DNA
试验组	110	110	3	48	48	105	40	38
对照组	106	106	2	48	56	100	35	37
P 值			1.000	0.891	0.220	0.765	0.659	1.000

注: 两组阳性率的比较采用确切概率计算

表 5 两组治疗前后活检肝组织炎症活动度 (G) 比较

组别	n	治疗前 (例数)					治疗后 (例数)					P 值
		1	2	3	4	G 均数	1	2	3	4	G 均数	
		试验组	50	5	25	15	5	2.40	18	20	11	
对照组	43	10	19	12	2	2.14	11	17	10	5	2.21	0.583
P 值		0.277					0.004					

表 6 治疗前后活检肝组织肝纤维化 (S) 分期比较

组别	n	治疗前 (例数)					治疗后 (例数)					P 值		
		0	1	2	3	4	S 均数	0	1	2	3		4	S 均数
		试验组	50	0	8	23	10	9	2.40	1	23		14	9
对照组	43	0	11	20	7	5	2.14	2	8	22	4	7	2.14	1.000
P 值		0.121					0.001							

2.2.1.2 两组治疗前后活检肝组织炎症活动度和纤维化记分变化情况 对 68 例活检肝组织标本 (试验组 37 例, 对照组 31 例) 进行了炎症活动度和纤维化程度半定量记分。治疗前肝组织炎症活动度记分试验组为 8.8 ± 3.9 , 对照组为 7.3 ± 4.1 , $P > 0.05$; 试验组治疗后均值较治疗前下降 2.2, $P <$

0.01 ; 对照组无明显改善; 两组治疗前后炎症活动度记分值比较, $P < 0.05$, 提示试验组改善肝组织炎症活动度的作用优于对照组。治疗前试验组和对照组肝纤维化积分分别为 8.1 ± 3.6 和 7.2 ± 4.0 ($P > 0.05$); 试验组治疗后较治疗前下降了 2.1, $P < 0.01$; 对照组无显著变化; 两组治疗前后纤维化记分

值比较, $P < 0.01$, 提示试验组改善肝纤维化的作用优于对照组。结果见表 7、表 8。

2.2.1.3 两组活检肝组织学疗效分析及比较 按制定的肝纤维化疗效标准, 试验组总有效率为 52%, 对照组为 23.2%, 两组比较, $P < 0.01$ 。结果见表 9。

表 7 治疗前后活检肝组织炎症计分的情况比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	P 值
试验组	37	8.8 ± 3.9	6.6 ± 4.7	0.001
对照组	31	7.3 ± 4.1	7.4 ± 4.1	0.978
P 值		0.185 (P ₁)	0.036 (P ₂)	

表 8 治疗前后活检肝组织肝纤维化计分的情况
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	P 值
试验组	37	8.1 ± 5.6	6.0 ± 5.4	0.001
对照组	31	7.2 ± 5.5	8.1 ± 6.3	0.413
P 值		0.433 (P ₁)	0.007 (P ₂)	

表 9 两组肝组织纤维化疗效分布及比较

组别	n	显效例 (%)	有效例 (%)	无效例 (%)	P 值
试验组	50	4(8.0)	22(44.0)	24(48.0)	0.008
对照组	43	1(2.4)	9(20.9)	33(76.7)	

2.2.2 血清肝纤维化指标改变

2.2.2.1 两组治疗前后血清 HA 含量变化比较 治疗前血清 HA 均值试验组为 (303.6 ± 235.7) μg/L, 对照组为 (276.3 ± 234.9) μg/L, 两组比较, $P > 0.05$; 试验组治疗 12、24 周较治疗前均有显著下降,

$P < 0.01$; 对照组治疗第 12 周较治疗前有显著下降, $P < 0.05$, 但 24 周又见上升, 与治疗前比较, $P > 0.05$; 治疗 12、24 周较治疗前下降的幅度试验组显著大于对照组, $P < 0.01$ 。结果见表 10、表 11。

2.2.2.2 两组治疗前后血清 LN 含量变化 治疗前血清 LN 含量试验组为 (137.0 ± 84.6) μg/L, 对照组为 (134.1 ± 98.6) μg/L, 两组比较, $P > 0.05$; 试验组治疗 12、24 周较治疗前均显著下降, $P < 0.05$; 对照组无显著性变化, $P > 0.05$; 治疗第 12 周较治疗前的下降值, 试验组显著大于对照组, $P < 0.05$ 。详细结果见表 10、表 11。

2.2.2.3 两组治疗前后血清 P- -P 含量变化 治疗前血清 P- -P 含量试验组为 (11.1 ± 5.0) μg/L, 对照组为 (9.6 ± 5.6) μg/L, 两组比较, $P > 0.05$; 试验组治疗 12、24 周较治疗前均显著下降, $P < 0.01$; 对照组无显著变化, $P > 0.05$; 治疗 12、24 周较治疗前下降的幅度试验组显著大于对照组, $P < 0.01$ 。结果见表 10、表 12。

2.2.2.4 两组治疗前后血清 -C 含量变化 治疗前血清 -C 含量试验组为 (119.1 ± 132.5) μg/L, 对照组为 (91.8 ± 76.7) μg/L, 两组间比较, $P > 0.05$; 试验组和对照组治疗 12、24 周较治疗前均有显著下降, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$; 治疗 12、24 周较治疗前下降的幅度试验组显著大于对照组, $P < 0.01$ 。结果见表 10、表 12。

2.2.2.5 两组病例血清肝纤维化指标疗效分析及比较 试验组肝纤维化血清学指标改善的显效率为 72.7%, 对照组为 27.4%, 两组间比较, $P < 0.01$ 。见表 13。

表 10 两组治疗前中后血清 HA、LN、P- -P、 -C 含量变化

项目	组别	n	$\bar{x} \pm s$		
			治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
HA(μg/L)	试验组	110	303.6 ± 235.7	178.9 ± 158.0**	147.9 ± 131.3**
	对照组	106	276.3 ± 234.9	258.9 ± 243.2*	261.8 ± 253.6
LN(μg/L)	试验组	110	137.0 ± 84.6	127.5 ± 92.7*	122.4 ± 96.5*
	对照组	106	134.1 ± 98.6	128.4 ± 55.7	121.2 ± 48.9
P- -P(μg/L)	试验组	110	11.1 ± 5.0	8.8 ± 4.9**	7.4 ± 4.4**
	对照组	106	9.6 ± 5.6	9.7 ± 6.6	9.4 ± 6.9
-C(μg/L)	试验组	110	119.1 ± 132.5	74.5 ± 88.4**	64.5 ± 82.5**
	对照组	106	91.8 ± 76.7	71.4 ± 57.8	62.4 ± 54.7**

注: 与该组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 11 两组治疗后与治疗前血清 HA、LN 含量差值的比较

时间	组别	n	HA(μg/L)			LN(μg/L)		
			差值的中位数	标准差	差值的百分数(%)	差值的中位数	标准差	差值的百分数(%)
治疗 12 周	试验组	110	-75.6**	196.5	-36.3	-10.0*	58.3	-8.1
	对照组	106	-19.8	222.6	-12.8	3.0	102.2	2.0
治疗 24 周	试验组	110	-96.1**	201.5	-48.5	-17.0	69.3	-13.0
	对照组	106	-26.0	254.6	-15.9	-4.5	108.0	-4.5

注:两组同期测定值与治疗前差值组间比较,* P < 0.05,** P < 0.01

表 12 两组治疗后与治疗前血清 P- -P、 -C 含量差值比较

时间	组别	n	P- -P (μg/L)			-C (μg/L)		
			差值的中位数	标准差	差值的百分数(%)	差值的中位数	标准差	差值的百分数(%)
治疗 12 周	试验组	110	-2.2**	5.0	-20.1	-25.0**	128.2	-39.3
	对照组	106	-0.0	5.0	-1.3	-6.5	87.0	-9.1
治疗 24 周	试验组	110	-2.9**	4.6	-33.9	-33.0**	139.1	-48.3
	对照组	106	-0.3	5.5	-3.0	-14.0	80.4	-18.6

注:两组同期测定值与治疗前差值组间比较,** P < 0.01

表 13 两组血清纤维化指标疗效比较

组别	n	显效例(%)	有效例(%)	无效例(%)	P 值
试验组	110	80(72.7)	2(1.8)	28(25.5)	0.001
对照组	106	29(27.4)	2(1.9)	75(70.7)	

注:两组疗效比较采用考虑中心效应的 CMH 方法,统计量为 QCMH

2.2.3 两组治疗前后肝功能指标变化情况 治疗前血清总蛋白、白蛋白、球蛋白含量试验组分别为(70.1±7.2) g/L、(40.1±5.2) g/L 和(30.1±6.4) g/L,对照组分别为(70.0±6.3) g/L、(41.0±5.9) g/L 和(29.2±5.1) g/L,两组比较, P > 0.05;试验组和对照组治疗 6、12、18、24 周时总蛋白含量较治疗前均明显上升, P < 0.01,两组上升幅度基本相似, P > 0.05;两组治疗 6、12、18、24 周白蛋白含量较治疗前均显著上升, P < 0.01;治疗第 18 周、24 周血清白蛋白含量较治疗前的差值,试验组显著大于对照组, P < 0.05;对照组治疗后球蛋白较治疗前明显升高, P < 0.01。

治疗前 ALT 活性试验组和对照组分别为(116.0±74.6) U/L、(96.7±55.0) U/L;AST 活性分别为(78.4±59.3) U/L、(68.5±53.1) U/L,两组比较, P > 0.05;两组治疗 6、12、18、24 周 ALT、AST 较治疗前均有明显下降, P < 0.01 或 P < 0.05;与治疗前比较,ALT 下降幅度在各个时间点、AST 在第 18 周试验组显著大于对照组, P < 0.05。

治疗前 GGT 活性试验组和对照组分别为(92.0±71.4) U/L、(86.8±68.6) U/L;ALP 活性分别为(100.6±38.2) U/L、(95.1±41.9) U/L,两组间比

较, P > 0.05;试验组 6、12、18、24 周 GGT 较治疗前均显著下降, P < 0.01;治疗后与治疗前的差值试验组显著大于对照组, P < 0.01。试验组第 24 周血清 ALP 活性较治疗前显著降低(P < 0.05),对照组无显著变化。

试验组、对照组治疗前血清 TBIL 含量分别为(17.8±7.9) μmol/L、(16.9±8.4) μmol/L,DBIL 分别为(5.9±5.5) μmol/L、(5.2±4.4) μmol/L,两组间比较, P > 0.05;试验组治疗后各时间点的 TBIL 及 DBIL 含量较治疗前均显著下降(P < 0.01),对照组无显著变化(P > 0.05);试验组治疗 18 周、24 周的 TBIL 及 DBIL 含量与治疗前的差值均显著大于对照组(P < 0.01 或 P < 0.05)。两组治疗前后肝功能变化见表 14。

血清 ALT 活性的显效、有效改善率试验组高于对照组,但差异无统计学意义, P > 0.05。总有效率分别为 72.7% 和 59.4% 比较, $\chi^2 = 4.263$, P < 0.05。见表 15。

2.2.4 两组治疗前后肝脾 B 超探查变化 治疗前两组病例 B 超评分、肝脏大小、肝门静脉主干宽度、脾厚、脾静脉宽度、胆囊大小等指标比较,无显著性差异, P > 0.05。试验组治疗第 12 与 24 周肝门静脉宽度,试验组第 12 周、对照组第 24 周脾脏厚度,试验组第 24 周、对照组第 12 与 24 周脾静脉宽度,与治疗前比较均有明显缩小, P < 0.05 或 P < 0.01;其中,第 12 周试验组肝门静脉改善差值,与对照组比较, P < 0.01;B 超疗效判断结果比较,两组均无显著性差异(P > 0.05)。结果见表 16。

表 14 两组治疗前后肝功能变化

项目	组别	n	$\bar{x} \pm s$				
			治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周	治疗 18 周	治疗 24 周
Alb(g/L)	试验组	110	40.1 ± 5.2	42.6 ± 5.0**	43.2 ± 4.7**	43.3 ± 4.3**	43.5 ± 5.7**
	对照组	106	41.0 ± 5.9	42.6 ± 5.3**	43.3 ± 5.3**	42.8 ± 4.9**	43.1 ± 5.2**
Glb(g/L)	试验组	110	30.1 ± 6.4	29.8 ± 6.1	30.8 ± 6.5	31.3 ± 5.7	31.3 ± 5.8
	对照组	106	29.2 ± 5.1	30.9 ± 5.7**	30.9 ± 6.0*	31.9 ± 5.6**	31.9 ± 6.6**
ALT(U/L)	试验组	110	116.0 ± 74.6	57.5 ± 56.0**	50.9 ± 39.0**	50.1 ± 43.6**	49.4 ± 41.2**
	对照组	106	96.7 ± 55.0	59.5 ± 52.0**	58.9 ± 54.4**	61.8 ± 58.5**	51.2 ± 39.0**
AST(U/L)	试验组	110	78.4 ± 59.3	55.5 ± 47.7**	54.2 ± 47.4**	46.2 ± 29.2**	48.2 ± 35.0**
	对照组	106	68.5 ± 53.1	53.8 ± 39.1**	59.3 ± 50.2*	55.8 ± 39.4*	51.9 ± 51.6**
GGT(U/L)	试验组	110	92.0 ± 71.4	75.3 ± 64.9**	67.9 ± 75.8**	67.4 ± 70.1**	56.4 ± 51.8**
	对照组	106	86.8 ± 68.6	68.6 ± 52.9**	67.7 ± 59.9**	70.4 ± 48.0*	67.3 ± 58.2**
ALP(U/L)	试验组	110	100.6 ± 38.2	96.4 ± 47.3*	100.3 ± 52.2	97.9 ± 47.1	93.5 ± 38.8*
	对照组	106	95.1 ± 41.9	97.0 ± 43.6	93.1 ± 42.1	91.1 ± 36.5	92.9 ± 41.5
TBIL(μmol/L)	试验组	110	17.8 ± 7.9	15.8 ± 5.9**	15.9 ± 6.4**	15.5 ± 9.5**	15.5 ± 5.8**
	对照组	106	16.9 ± 8.4	16.4 ± 8.2	17.1 ± 8.6	18.5 ± 12.1	18.5 ± 13.5
DBIL(μmol/L)	试验组	110	5.9 ± 5.5	4.7 ± 3.0**	4.6 ± 3.0**	4.5 ± 2.5**	4.6 ± 2.7**
	对照组	106	5.2 ± 4.4	4.8 ± 3.7	5.1 ± 3.7	5.3 ± 3.6	5.9 ± 5.4

注:与该组治疗前比较,* P < 0.05,** P < 0.01;两组同期测定值与治疗前差值组间比较, P < 0.05, P < 0.01

表 15 两组改善血清 ALT 活性疗效分析及比较

组别	n	显效(%)	有效(%)	无效(%)	P 值
试验组	110	64(58.2)	16(14.5)	30(27.3)	0.105
对照组	106	54(50.9)	9(8.5)	43(40.6)	

注:两组疗效比较采用考虑中心效应的 CMH 方法,统计量为 QCMH

2.2.5 两组病例治疗前后血清病毒标志转变情况及比较 治疗前试验组和对照组病例 HBsAg、HBeAg、HBcIgM、HBV-DNA 的阳性率分别为 100%/100%、43.64%/45.28%、40.40%/36.46%

和 34.55%/30.91%,两组比较, P > 0.05;治疗后试验组和对照组 HBsAg、HBeAg、HBcAb-IgM、HBV-DNA 的阴转率分别为 4.55%/4.76%、11.82%/11.43%、11.81%/8.42%、12.84%/13.33%,两组比较, P > 0.05。均未见明显的抗乙肝病毒作用。
2.2.6 随访疗效分析 疗程结束后对 104 例病例进行了 12 周的随访,重点对肝纤维化血清学指标和 ALT 及中医症候等进行观察,结果表明血清 ALT 和部分血清肝纤维化指标基本保持稳定,两组比较, P > 0.05,差异无明显统计学意义。结果见表 17。

表 16 两组治疗前后 B 超检查门脉主干直径、脾脏厚及脾静脉直径变化

项目	组别	n	$\bar{x} \pm s, mm$		
			治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
肝门脉主干	试验组	110	12.34 ± 1.94	11.96 ± 1.69**	12.03 ± 1.61*
	对照组	106	12.30 ± 1.75	12.37 ± 1.76	12.06 ± 1.51
脾脏厚	试验组	110	42.77 ± 9.23	41.10 ± 8.11**	41.77 ± 7.88
	对照组	106	42.45 ± 9.94	42.12 ± 9.90	41.32 ± 8.28*
脾静脉直径	试验组	110	7.57 ± 1.86	7.41 ± 1.84	7.28 ± 1.52*
	对照组	106	7.67 ± 1.94	7.43 ± 1.80*	7.39 ± 2.00*

注:与该组治疗前比较,* P < 0.05,** P < 0.01;两组同期测定值与治疗前差值组间比较, P < 0.01

表 17 两组随访结果稳定率的比较

组别	n	稳定例/随访总例(%)				
		HA	LN	P- -P	-C	ALT
试验组	50	18/29(62.07)	29/34(85.29)	14/29(48.28)	30/34(88.24)	49/50(98.00)
对照组	54	16/28(57.14)	25/37(67.57)	15/25(60.00)	34/37(91.89)	54/54(100.00)
P 值		0.790	0.100	0.425	0.703	0.481

注:两组稳定率的比较采用 Fisher 精确概率计算

2.3 安全性指标变化

2.3.1 两组病例治疗前后血液常规与肾功能变化

治疗后两组病例的红细胞、白细胞、血小板较治疗前有一定程度的上升,其中对照组的红细胞、试验组的血红蛋白,两组的白细胞与治疗前相比, $P < 0.05$,但两者改变均在正常值范围以内,且两组改变的差值比较, $P > 0.05$,差异无统计学意义;试验组 BUN、对照组 Cr 治疗前后均有一定的变化,但均无临床意义;两组 PT 治疗后均有一定的下降,但均在正常值范围内变化,无临床意义。

2.3.2 两组治疗前后尿常规、心电图、AFP 的变化

两组尿常规、心电图、胸部 X 线治疗前后无明显异常;治疗前后两组均有部分病例血清 AFP 轻度升高,但变化符合慢性肝炎的改变,无临床意义。

2.3.3 不良反应

试验过程中试验组病例无不良反应事件发生,对照组 1 例病例发生轻度不良反应(排气多,停药即消失)事件,不良反应发生率为 0.9%。

3 讨论

慢性乙型肝炎是我国的常见病、多发病,严重危害我国人民的身体健康。慢性乙型肝炎发展的最后结局为肝硬化和/或原发型肝癌。肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的必经的病理过程,寻找阻止、延缓甚至逆转肝纤维化的药物,是肝病研究亟待解决的问题。

扶正化瘀胶囊是针对慢性肝炎肝纤维化、肝硬化的中医基本病机为“瘀血阻络,正气虚弱”的认识,在以前的经验方、单药等反复药理研究基础上研制的中药新药,主治慢性乙型肝炎肝纤维化、早期肝硬化。前期研究治疗 95 例慢性乙型肝炎,改善肝功能及肝纤维化血清学指标有效率 85.7%,12 例治疗前后 2 次肝组织活检,肝组织纤维化逆转(治疗后下降 1 期或 1 期以上)率达 58.3%;可有效降低慢性乙型肝炎肝纤维化患者的门脉压力。治疗 80 例肝炎肝硬化,可改善肝纤维化血清学指标,提高血清白蛋白,调节免疫功能和氨基酸平衡等。多次大鼠肝纤维化模型重复药效学实验证实有显著的预防或逆转肝纤维化的效果;动物口服给药后分离制备的药物血清进行体外肝细胞、肝星状细胞、成纤维细胞培养及分子生物学等系列研究,阐明其部分抗肝纤维化的机制为:抑制与肝纤维化密切相关的诸细胞的增殖、胶原合成及胶原和 TGF- β_1 基因表达,提高间质胶原酶活性,抗脂质过氧化等。毒理研究未发现扶正化瘀胶囊的毒副作用^[2~10]。

本研究采用多中心、随机、双盲、阳性药平行对照的研究方法,观察了 216 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者的疗效和安全性,与前期临床试验结果基本一致,具有良好的重复性。

3.1 有效减轻慢性乙型肝炎肝纤维化的程度

迄今为止,肝纤维化仍为一病理组织学诊断,活检肝组织学检查是肝纤维化诊断与判断治疗方法是否有效的“金指标”。93 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者治疗前后肝活检组织学结果表明,试验组 50 例治疗前肝组织纤维化分期 S1、S2、S3、S4 分别占 16%、46%、20%与 18%,均值为 2.40;对照组 43 例治疗前肝组织纤维化分期 S1、S2、S3、S4 分别占 25.6%、46.5%、16.3%与 11.6%,均值为 2.14;S2、S3 的病例占观察病例的 60% 以上,符合慢性乙型肝炎肝纤维化总体分布且适合观察药物疗效的要求。试验组治疗后 S0、S1、S2、S3、S4 分别占 2%、46%、28%、18%与 6%,均值为 1.80,治疗后纤维化程度较治疗前显著下降;对照组治疗后 S0、S1、S2、S3、S4 分别占 4.6%、18.6%、51.2%、9.3%与 16.3%,均值为 2.14,与治疗前相比,无显著性差异。试验组活检肝组织有效率达 52%,对照组 23.3%,两组有效率的差异非常显著。肝组织纤维化积分结果同样显示,试验组由治疗前的积分均值 8.1 治疗后降至 6.0;对照组治疗前后的积分均值分别为 7.2 和 8.1,表明扶正化瘀胶囊有明显的抗肝纤维化作用,疗效优于和络舒肝胶囊。

肝组织学观察结果还表明,试验组有较好地改善肝组织炎症活动度的作用。试验组 50 例治疗前肝组织炎症活动度分级 G1、G2、G3、G4 分别占 10%、50%、30%与 10%,均值为 2.40;对照组 43 例治疗前肝组织炎症活动度分级 G1、G2、G3、G4 分别占 23.2%、44.2%、27.9%与 4.7%,均值为 2.14;试验组治疗后 G1、G2、G3、G4 分别占 36%、40%、22%与 2%,均值为 1.90,较治疗前显著下降;对照组治疗后 G1、G2、G3、G4 分别占 25.7%、39.5%、23.2%与 11.6%,均值为 2.21,与治疗前相比,无显著性差异。肝组织炎症活动度计分结果同样显示,试验组由治疗前的计分均值 8.8 治疗后降至 6.6;对照组治疗前后的计分均值分别为 7.3 和 7.4。即无论是炎症活动度均值,还是炎症积分,试验组治疗前后均有明显下降,且优于对照组,显示扶正化瘀胶囊有减轻肝组织炎细胞浸润和/或肝细胞坏死的作用。

3.2 扶正化瘀胶囊可显著降低慢性乙型肝炎肝纤维化血清学指标

国内外的研究证明,血清 HA、LN、P- α_1 -P 与 α_1 -C 含量的检测是判断肝纤维化有价值的指标,其中尤以血清 HA 及 α_1 -C 含量与肝组织纤维化的相关性为著,且主张采用多指标联合应用^[11~14]。本研究两组治疗前的 HA、LN、P- α_1 -P、 α_1 -C 水平无明显差异($P > 0.05$),试验组治疗第 12、24 周时试验组各指标水平均一致性显著下降(均

呈梯级下降),尤其是血清 HA、-C 含量治疗后两个时间点与治疗前的差值均显著大于对照组,血清 HA 含量试验组治疗后 12 周、24 周较治疗前下降 36.3% 与 48.5%,对照组分别下降 12.8% 与 15.9%;血清 -C 含量试验组治疗后 12 周、24 周较治疗前下降 39.3% 与 48.3%,对照组分别下降 9.1% 与 18.6%;试验组治疗 24 周血清 HA 与 -C 含量较治疗前均下降近 50%,较充分显示出扶正化瘀胶囊抗肝纤维化的显著作用。

以治疗后血清 -C、HA、LN 及 P- -P 含量等肝纤维化血清学指标 4 项中有 2 项较治疗前基线值下降 30% 为显效,试验组为 72.7%,对照组为 27.4%,两组间比较, $P < 0.01$ 。提示扶正化瘀胶囊抑制慢性乙型肝炎肝纤维化患者肝纤维化的作用显著优于和络舒肝胶囊。

3.3 扶正化瘀胶囊显著改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者的肝功能 治疗前两组血清 TP、Alb、Glb、ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL 水平无明显差异。治疗后血清 Alb、ALT、AST、GGT、ALP 均显著改善。提示两药均有一定的护肝作用。试验组治疗第 24 周 GGT 改善的差值显著大于对照组,白蛋白升高趋势较明显,治疗 18 周及 24 周与治疗前的差值均显著大于对照组同期的差值,而对照组治疗后血清球蛋白较治疗前显著增高。试验组治疗后各时间点的 TBIL 及 DBIL 较治疗前均显著下降;试验组治疗 18 周、24 周的 TBIL 及 DBIL 含量与治疗前的差值显著大于对照组。虽多属正常值范围内的变化,但也提示出扶正化瘀胶囊的作用。

血清 ALT 活性改善有效率试验组和对照组分别为 72.7% 和 59.4%。综合肝功能的变化结果,提示与和络舒肝胶囊相比,扶正化瘀胶囊改善慢性乙型肝炎患者肝功能、防止肝病慢性化的作用具有一定优势。

未发现试验药物有明显的抗病毒作用。根据已收集到的随访病例血清学纤维化指标和 ALT 结果,停药 12 周后试验组和对照组的稳定率比较无显著性差异。

治疗 24 周,实验室指标、心电图等均未发现有临床意义的变化。治疗后试验组 Hb 含量升高,但水平均在正常范围以内。试验组无不良事件发生,对照组为 0.9% (1 例),主要为消化道反应,停药后消失。提示两种药物的安全性较好。

4 结 论

采用多中心、随机、双盲、阳性药物平行对照的方法,经 5 个中心 216 例受试者临床试验结果表明,

扶正化瘀胶囊可较好地减轻慢性乙型肝炎患者肝纤维化,肝组织纤维化分期的逆转率为 52% (对照组为 23.3%),纤维化血清学指标的显著改善 (HA、LN、P- -P、-C 4 项指标中同时有 2 项较治疗前基线值下降 30% 以上)率为 72.7% (对照组为 27.4%)。疗效显著优于对照药和络舒肝胶囊;治疗前后各项安全性指标无明显异常,无明显不良反应。表明扶正化瘀胶囊是治疗慢性乙型肝炎肝纤维化安全、有效的药物。

[参考文献]

- 1 刘平,刘成,陈高潮,等.扶正化瘀 319 方治疗慢性乙型肝炎及其对纤维化血清学指标的影响[J].中国中西医结合杂志,1996,16(10):588-592.
- 2 刘平,刘成,胡义杨,等.扶正化瘀 319 方治疗肝炎后肝硬化的临床观察[J].中国中西医结合杂志,1996,16(8):459-462.
- 3 Liu P, Liu C, Xu LM, *et al*. Effects of Fuzheng Huayu 319 recipe on liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. World J Gastroenterol, 1998, 4(4):348-353.
- 4 Liu P, Liu CH, Liu C, *et al*. Serum pharmacological study about effects of Fuzheng Huayu Recipe on hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis in rats [J]. CJIM, 1998, 4(3):118-122.
- 5 余为民,胡德昌,周朝晖,等.肝平胶囊治疗慢性乙型肝炎患者肝纤维化的临床研究[J].肝脏,2002,7(4):254-255.
- 6 中华内科学会.病毒性肝炎防治方案(试行)[J].中华内科学杂志,1995,34(11):788-791.
- 7 王泰龄.慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度记分方案[J].中华肝脏病杂志,1998,6(4):195.
- 8 刘平,刘成.扶正化瘀 319 方抗肝纤维化的实验研究[A].见:周金黄,王建华主编.中药药理与临床研究进展[M].第四册.北京:军事医学科学出版社,1996. 314-321.
- 9 刘成海,王晓玲,刘平,等.扶正化瘀 319 方药物血清对肝星状细胞型胶原及转化生长因子 1 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(7):412-414.
- 10 刘平,吴定中,刘成海,等.扶正化瘀中药复方促进 CCl₄ 大鼠肝纤维化的配伍机理研究[J].上海中医药大学学报,2002,16(1):37-41.
- 11 Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, *et al*. Comparison of serum 7S fragment of type collagen and serum central triple-helix of type collagen for assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral liver disease [J]. J Hepatol, 1996, 24(2):148-154.

(下转第 102 页)

系统多器官的自身免疫性疾病,病因和发病机制尚未完全明确,临床表现复杂多样,非专方专药可以收效。现在比较一致的看法是使用皮质激素和/或免疫抑制剂多无效^[6],该病种更适合以 UDCA 为主的中西医结合治疗。PBC 由于胆管的破坏导致了肝细胞内疏水性胆汁酸的滞留,从而使肝功能渐进性受损。UDCA 可以促进肝细胞内胆汁酸向胆小管内转移^[12],降低肝细胞内疏水性胆汁酸水平,稳定细胞膜结构^[13,14],还可能参与了免疫调节^[15],延缓组织学进展^[16]。我们临床上观察到 UDCA 对降低 ALP、GGT 有效,尤其是在治疗的最初 3 个月内。

垂盆草冲剂、联苯双酯能有效抑制 ALT 的异常增高。曾有数例患者即使不中断服用 UDCA,若中途自行停止服用这些降酶中药制剂,随着 ALT、AST 的增高,ALP、GGT 也有所上升。但上述降酶中药制剂对降低 AST 效果不显,对此服用“解毒散”有一定疗效。UDCA 虽能使 TBIL 有所下降,但难以降至正常以下,对此投予“消黄散”则疗效显著,可使 TBIL 降至正常水平,唯停药后又会有所反复。“止痒方”能显著消除皮肤瘙痒,屡用屡效。“软坚散”对降低球蛋白乃至在早期延缓肝硬化的发展似显现出一定的作用。PBC 患者多有慢性腹泻,“止泻散”疗效明显。凡乏力,轻度贫血以及 WBC 下降者,中药健脾补肾法和/或螺旋藻胶囊有疗效。螺旋藻胶囊与万应胶囊等中成药辨证联合使用对防治口腔溃疡反复发作疗效明显。

[参考文献]

- 1 Heathcote EJ . Management of primary biliary cirrhosis [J] . Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013 .
- 2 井上恭一 . 原发性胆汁性肝硬化的诊疗研究进展 [J] . 日本医学介绍, 1997, 18(10): 454-455 .
- 3 姚光弼 . 重视原发性胆汁性肝硬化的临床研究 [J] . 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 325-326 .
- 4 蒋 健, 高月求 . 原发性胆汁性肝硬化的诊断和治疗 [J] . 美国中华医药杂志, 2001, 7(2): 16-18 .
- 5 梁扩寰主编 . 肝脏病学 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 1995 年 . 625-635 .

(上接第 98 页)

- 12 Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, *et al* . Clinical significance of serum hyaluronan in patients with chronic viral liver disease [J] . J Gastroenterol Hepatol, 1996, 11(5): 459-465 .
- 13 脇义和, 生田裕次郎, 三村宪一, 等 . 经过观察における

- 6 张 焯, 林 进, 唐福林, 等 . 原发性胆汁性肝硬化的临床及病理分析 [J] . 中华风湿病学杂志, 2001, 5(2): 98-101 .
- 7 Doniach D, Roitt IM, Walker JG, *et al* . Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications [J] . Clin Exp Immunol, 1966, 1(3): 237-262 .
- 8 Fussey S, Guest JR, James OF, *et al* . Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(22): 8654-8658 .
- 9 Goodman Zd, McNally PR, Davis DR, *et al* . Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis . Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases [J] . Dig Dis Sci, 1995, 40(6): 1232-1242 .
- 10 张福奎, 贾继东, 钱林学, 等 . 抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化的临床特征 [J] . 肝脏, 2002, 7(3): 150-152 .
- 11 蒋 健, 张玉喜 . 结合型 N-乙酰氨基葡萄糖胺的产生与作用 [J] . 肝脏, 2002, 7(2): 114-115 .
- 12 Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, *et al* . Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid [J] . Gastroenterology, 1994, 106(1): 134-142 .
- 13 Setchell KD, Rodrigues CM, Clerici C, *et al* . Bile acid concentrations in human and rat liver tissue and in hepatocyte nuclei [J] . Gastroenterology, 1997, 112(1): 226-235 .
- 14 Guldutana S, Zimmer G, Imhof M, *et al* . Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate [J] . Gastroenterology, 1993, 104(6): 1736-1744 .
- 15 Calmus Y, Weill B, Ozier Y, *et al* . Immunosuppressive properties of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in the mouse [J] . Gastroenterology, 1992, 103(2): 617-621 .
- 16 Angulo P, Batts KP, Therneau TM, *et al* . Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis [J] . Hepatology, 1999, 29(3): 644-647 .

[收稿日期] 2003-05-12 [本文编辑] 周庆辉 黄文华

- 肝纤维化マ - カ - の有用性 [J] . 肝胆膵, 2002, 44(5): 633-642 .
- 14 王宝恩 . 肝纤维化的诊断与严重度评估 [J] . 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 193-194 .

[收稿日期] 2003-05-12 [本文编辑] 周庆辉 赵 莉