

# 痰热清注射液对病毒性肝炎高胆红素血症患者细胞因子的影响

施军平, 过建春, 陈群伟, 刘雁, 石伟珍, 王飞, 马文骏

(杭州市第六人民医院, 浙江中医学院附属杭州第六医院感染科, 310014)

**[摘要]** 目的 探讨痰热清注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症的可能机制。方法 病毒性肝炎高胆红素血症患者 50 例, 随机分为治疗组和对照组, 每组各 25 例。对照组给予甘草酸二铵、门冬氨酸钾镁注射液、前列地尔(凯时)、腺苷蛋氨酸(思美泰)、促肝细胞生长素、清蛋白、血浆等综合治疗。治疗组在综合治疗的基础上, 加用痰热清注射液 20 mL, 加入 5% 葡萄糖注射液静脉滴注, qd, 4 周为一个疗程。观察两组治疗前后肝功能、凝血酶原时间(PT)以及血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-4、IL-18 的变化。结果 两组患者治疗前后血清总胆红素(T-BiL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、PT、TNF- $\alpha$ 、IL-18 等指标均显著下降( $P < 0.01$ ), IL-4 显著上升( $P < 0.01$ ); 治疗后两组比较, 治疗组 T-BiL、PT、TNF- $\alpha$ 、IL-18 的下降较对照组更明显( $P < 0.01$ ), 而 ALT 水平差异无显著性( $P > 0.05$ )。结论 痰热清注射液能显著降低病毒性肝炎高胆红素血症患者血清细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-18 水平, 是治疗高胆红素血症的重要作用机制。

**[关键词]** 痰热清注射液; 肝炎, 病毒性; 高胆红素血症

**[中图分类号]** R286; R512.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2006)01-0042-02

高胆红素血症临床上常见于病毒性肝炎病毒引起的急、慢性肝炎和重型肝炎, 若持续存在, 可引起肝细胞进一步坏死而加重肝损伤, 目前尚缺乏特效疗法, 治疗难度大, 病死率高。2004 年 12 月~2005 年 5 月, 笔者在综合治疗的基础上应用痰热清注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症, 取得较好的疗效, 为探讨其作用机制, 笔者观察其对血清细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-4、IL-18 水平的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 本院住院的病毒性肝炎高胆红素血症患者 50 例, 所有病例均符合 2000 年西安修订的病毒性肝炎防治方案的诊断分型标准。按随机分层配对原则分为治疗组和对照组。治疗组 25 例, 男 18 例, 女 7 例, 年龄 15~53 岁, 平均 37.5 岁; 重度慢性肝炎 15 例, 淤胆型肝炎 6 例, 重型肝炎 4 例; 乙型肝炎 20 例, 戊型肝炎 5 例。对照组 25 例, 男 16 例, 女 9 例, 平均年龄 38.6 岁; 重度慢性肝炎 15 例, 淤胆型肝炎 7 例, 重型肝炎 3 例; 乙型肝炎 19 例, 戊型肝炎 6 例。两组患者在性别、年龄、病变程度、肝功能、病原学等方面均差异无显著性( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组给予甘草酸二铵、门冬氨酸钾镁注射液、前列地尔(凯时)、腺苷蛋氨酸(思美泰)、促肝细胞生长素、清蛋白、血浆等综合治疗。治疗组在综合治疗的基础上, 加用痰热清注射液(上海凯宝药业有限公司生产, 批准文号: 国药准

字 Z20030054) 20 mL, 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, qd, 4 周为一个疗程。

**1.3 观察项目** 治疗前、治疗开始后每周查血清总胆红素(T-BiL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、凝血酶原时间(PT); 治疗前、疗程结束后血清细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-18。T-BiL、ALT 采用日立 7180 全自动生化分析仪测定, PT 采用 BE 公司 Compact X 全自动凝血仪测定, TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-18 测定采用 ELISA 法。

**1.4 统计学方法** 本研究的计量资料采用 *t* 检验, 所有数据应用 SPSS10.0 软件进行统计分析。 $P < 0.05$  表示差异有显著性;  $P < 0.01$  表示差异有极显著性。

## 2 结果

**2.1 肝功能检查** 见表 1。由表 1 可见, 两组患者治疗前后 T-BiL、ALT、PT 均显著下降; 两组治疗后比较, 治疗组的 T-BiL、PT 下降幅度显著大于对照组( $P < 0.01$ ), 而 ALT 的下降幅度两组比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。两组患者治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-18 水平均显著下降( $P < 0.01$ ), IL-4 水平上升( $P < 0.01$ ); 两组治疗后比较, 治疗组患者较对照组 TNF- $\alpha$ 、IL-18 下降更为明显( $P < 0.01$ ), 治疗组患者 IL-4 水平上升较对照组明显( $P < 0.01$ )。

**2.2 不良反应** 两组病例在治疗过程中均未出现严重的不良反应, 治疗组中有 2 例因病情加重而自动出院, 对照组中有 1 例死亡, 3 例自动出院, 其余病例均完成观察。

表 1 两组治疗前后肝功能和 PT 的变化比较

组别与时间	例数	T-BiL/ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ALT/ ( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	PT/s	TNF- $\alpha$ / ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IL-4/ ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IL-18/ ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )
治疗组	23						
治疗前		273.82 $\pm$ 89.51	492.35 $\pm$ 198.75	23.82 $\pm$ 8.15	97.22 $\pm$ 16.15	112.73 $\pm$ 32.81	324.01 $\pm$ 71.05
治疗后		85.75 $\pm$ 34.18 <sup>*1*2</sup>	81.51 $\pm$ 25.61 <sup>*1*3</sup>	14.52 $\pm$ 3.32 <sup>*1*2</sup>	47.13 $\pm$ 7.76 <sup>*1*2</sup>	197.92 $\pm$ 20.78 <sup>*1*2</sup>	136.69 $\pm$ 51.62 <sup>*1*2</sup>
对照组	21						
治疗前		256.52 $\pm$ 90.63	439.89 $\pm$ 186.62	22.21 $\pm$ 9.23	90.43 $\pm$ 19.37	121.22 $\pm$ 23.27	313.77 $\pm$ 62.12
治疗后		135.36 $\pm$ 43.26 <sup>*1</sup>	90.67 $\pm$ 27.55 <sup>*1</sup>	17.43 $\pm$ 4.15 <sup>*1</sup>	67.54 $\pm$ 13.33 <sup>*1</sup>	149.21 $\pm$ 31.23 <sup>*1</sup>	220.54 $\pm$ 73.21 <sup>*1</sup>

与本组治疗前比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>\*2</sup> $P < 0.01$ , <sup>\*3</sup> $P > 0.05$

### 3 讨论

血清胆红素  $> 171 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  称为高胆红素血症, 其持续存在, 可发生广泛肝内泥沙样凝结核、胆汁性肝硬化, 乃至肝细胞液化或凝固性坏死。病毒性肝炎高胆红素血症是肝病病情危重的表现之一, 多见于重型肝炎和急、慢性肝炎并发肝内胆汁淤积, 往往预示病情进展, 病死率也很高。但目前尚缺乏特效疗法, 探索出有效治疗高胆红素血症的方法是当务之急。病毒性肝炎高胆红素血症属于祖国医学“阳黄”“急黄”等范畴, 其病因为湿热疫毒之邪入侵所致, 但其病邪往往较一般黄疸更为深重, 其病机关键是湿热疫毒侵犯肝胆脾胃, 瘀热火毒炽盛, 迅速弥漫三焦, 深入营血, 致血热血淤, 淤血阻滞脉络, 逼迫胆汁外溢, 浸渍肌肤。祖国医学提出“脾色必黄, 瘀热以行”<sup>[1]</sup>, 已明确提出血热、血淤是黄疸的主要病机。因此对其治疗采用一般的清热祛湿解毒之法往往难以奏效, 故宜凉血活血、化瘀退黄为基本治则。痰热清注射液是由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘等组成, 具有清热凉血、化痰解毒和利胆退黄作用<sup>[2]</sup>, 笔者在临床用于治疗病毒性肝炎高胆红素血症, 取其清热凉血和利胆解毒之功效, 结果显示能明显降低 T-BiL 和改善 PT, 取得良好的疗效。现代医学认为 TNF- $\alpha$  是一种由单核巨噬细胞产生的细胞因子, 研究证实, TNF- $\alpha$  主要经过其受体, 通过一种不同于 Fas 系

统的途径, 导致肝细胞凋亡, 引起炎症细胞浸润和肝组织坏死; 它还可以通过肝细胞产生的一氧化氮 (NO) 引起肝细胞损伤; 通过氧自由基、弹性蛋白酶的产生, 介导肝细胞损伤<sup>[3]</sup>。同时内毒素、IL-18 和 IL-4 共同参与了肝细胞损伤和重型肝炎的发病, 且三者互相调节。肝损伤程度与 LPS、IL-18 呈量效关系, IL-18 与 LPS 可能有相互促进炎症的作用。IL-4 可能有拮抗 IL-18、LPS 和 (或) 抗炎症的作用<sup>[4]</sup>。痰热清注射液中的黄芩、熊胆粉、金银花、连翘抗菌谱广, 具有较强的抑菌作用, 可减少内毒素的产生和吸收<sup>[5]</sup>, 从而减轻内毒素引起的肝细胞损伤, 这可能是痰热清注射液降低胆红素和改善 PT 的主要作用机制。笔者的研究发现痰热清注射液能显著降低病毒性肝炎高胆红素血症患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-18 水平, 而升高血清 IL-4 水平, 是其治疗病毒性肝炎高胆红素血症的重要作用机制之一。

#### [参考文献]

- [1] 张炳慎. 金匱要略选读 [M]. 长沙: 湖南师范大学出版社, 1999. 148.
- [2] 田 莉. 痰热清治疗急性胆囊炎 60 例 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(6): 496.
- [3] 甘建和, 赵卫峰, 徐 杰, 等. 人工肝支持系统治疗重型肝炎的临床研究 [J]. 江苏医药, 2001, 27(2): 901-903.
- [4] 唐宝璋, 陈 皋, 陈红英, 等. 重型肝炎患者血清内毒素、白细胞介素 (IL) 4、IL-18 水平的研究 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43(2): 137-138.
- [5] 张黎莉, 李 展, 徐晓月, 等. 痰热清胶囊的主要药效学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(3): 37-40.

[收稿日期] 2005-10-19

[作者简介] 施军平 (1970 -), 男, 浙江杭州人, 副主任医师, 博士, 从事病毒性肝炎、脂肪肝临床和基础研究。电话: 0571 - 85463986, E-mail: shijunping1970@hotmail.com。

## 番石榴叶治疗婴幼儿诺瓦克样病毒腹泻 20 例

张学森, 周迎春, 吴漪芬, 庄 丹

(南方医科大学附属南方医院中医科, 广州 510515)

[摘要] 目的 研究中药番石榴叶对诺瓦克样病毒 (NVLs) 腹泻的治疗作用。方法 按序贯试验方法设计试验, 按就诊顺序对 NVLs 腹泻患儿口服番石榴叶颗粒,  $2.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ , 一次服用, 连续服用 3 d, 观察至 20 例患儿时, 试验中止。结果 有效率 80.0%。结论 番石榴叶对 NVLs 腹泻疗效较好。

[关键词] 番石榴叶; 诺瓦克样病毒; 腹泻; 婴幼儿; 序贯试验

[中图分类号] R282.71; R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)01-0043-02

诺瓦克样病毒 (NLVs) 是仅次于轮状病毒 (Rotavirus, RV) 致非菌性胃肠炎的主要病原体。自 1995 年方肇寅等<sup>[1]</sup>报道我国首例 NVLs 感染后, 国内相关研究相继开展, 由于缺乏组织培养系统, 以及无合适的动物感染模型, 国内外对 NVLs 腹泻的临床研究尚不多见。番石榴叶为广东、广西民间药材, 民间多用番石榴叶治疗腹泻, 效果良好, 研究表明番石榴叶对 RV 抑制作用较强且临床疗效很好<sup>[2-6]</sup>。受 RV 和 NLs 受体共用假说的启

示<sup>[7]</sup>, 2004 年 9 ~ 12 月, 笔者采用序贯试验法观察了番石榴叶治疗小儿 NLVs 性腹泻的临床疗效, 现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 来自我院门诊腹泻患儿 20 例, 年龄 3 个月 ~ 2 岁, 病程  $< 3 \text{ d}$ , 大便为水样或蛋花样, 就诊前 24 h 有  $> 4$  次稀便或水样便, 大便常规检查无侵袭性改变, 就诊前均未经过抗生素和微生物药物治疗。大便标本病毒核酸逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测阳性者为本研究的纳入对象。NLVs 病例的病例检查采用 RT-PCR 法, 其步骤为: ①提取大便 RNA; ②RT-PCR, 采用 JV131/YV12Y 引物针对 NVLs 进行扩增<sup>[8]</sup>, 扩增的片段为 327 bp, 引物由上海生工生物工程技术服务公司合

[收稿日期] 2005-03-09

[修回日期] 2005-04-11

[作者简介] 张学森 (1976 -), 男, 四川梓潼人, 医师, 在读硕士, 主要从事中医结合的临床研究。电话: 020 - 61641888, E-mail: zxs1976@126.com。