

和络舒肝胶囊治疗慢性乙型肝炎缩脾疗效观察

王融冰* 孙凤霞* 王晓静* 吴云忠* 江宇泳* 周桂琴* 刘军民*

(* 北京地坛医院中西医结合病房,北京市东城区安定门外大街地坛公园13号,100011)

摘要 目的:对传统配方和络舒肝胶囊治疗慢性乙型肝炎及对肿大脾脏的回缩作用进行临床疗效评估。方法:采用开放式随机对照临床研究,176例患者随机分为和络舒肝胶囊治疗组74例和大黄廬虫丸对照组102例,疗程3个月,随访6个月,部分病例纤维化指标进行治疗前后一次性会检。观察病人治疗前后症状、肝功能、B超下肝脾大小变化,做安全性检查。结果:和络舒肝胶囊治疗组在改善肝区痛、促进肿大的脾脏回缩等方面优于对照组,且疗效稳定($P < 0.05$)。在肝功能、纤维化指标的改善方面两组疗效无显著性差异($P > 0.05$)。结论:和络舒肝胶囊是治疗慢性乙型肝炎的主要辅助药物,在改善肝区痛,促进肿大脾脏回缩等方面有较好的疗效。

关键词 慢性乙型肝炎,脾肿大/中医药疗法;@和络舒肝胶囊

Curative Effect on Shrinking Spleen of Heluo Shugan Jiaonang (Heluo Shugan Capsule) for Treatment of Chronic Type B Hepatitis

Wang Rongbing, Sun Fengxia, Wang Xiaojing, et al.

(Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect of Heluo Shugan Jiaonang (Heluo Shugan Capsule) on shrinking splenomegaly of patients of chronic type B hepatitis. **Methods:** The observation was designed to be open, random and with control. The treatment group contained 74 cases that were given Heluo Shugan Jiaonang (Heluo Shugan Capsule); the control group contained 102 cases that were given Daihuang Zhechong Wan (Daihuang Zhechong pills). The course of treatment was 3 months with follow-up visit for 6 months. For some cases, the indexes of fibrosis were examined before and after treatment. The symptoms, liver function and change of size of the spleen under type-B ultrasonic as well as the safety were examined. **Results:** The effect of Heluo Shugan Jiaonang (Heluo Shugan Capsule) on relieving hepatalgia and shrinking splenomegaly was better than that of Daihuang Zhechong Wan (Daihuang Zhechong pills), and the effect was stable. There wasn't significant difference in improvement of liver function and indexes of liver fibrosis between the two groups. **Conclusion:** Heluo Shugan Jiaonang (Heluo Shugan Capsule) is the main ancillary drug for the treatment of chronic type B hepatitis, which has good effect especially on relieving hepatalgia and shrinking splenomegaly.

Key Words Chronic Type B Hepatitis, Splenomegaly / Chinese medical therapy; @ Heluo Shugan Jiaonang (Heluo Shugan Capsule)

和络舒肝胶囊具有舒肝理气,滋养肝肾等功效,主要用于治疗慢性乙型肝炎。我们采用最新生化指标对和络舒肝胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性进行了再评估,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 纳入标准:根据2000年9月中华医学会传染病寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎诊断标准,明确诊断为慢性乙型肝炎,肝功能损害中度及中度以上者。根据中国中医药学会肝胆病专业委员会1991年修订的中医辨证标准,属于肝肾阴虚证为主及/或兼有气滞血瘀证者。

1.2 排除病例标准:①排除其它类型慢性肝炎;②年龄在18岁以下、65岁以上者;③孕妇、哺乳期妇女及对本品过敏者;④合并严重系统性疾病者;⑤不符合纳入

标准,未按规定服药,无法判断疗效或资料不全者。

1.3 临床试验方法:采用设随机对照组开放式临床试验,疗程3个月,随访9个月。参加试验病例共176例,随机分为和络舒肝胶囊治疗组(简称治疗组)74例,大黄廬虫丸治疗组(简称对照组)102例。其中住院病例98例。(1)治疗方法:两组基础保肝治疗相同,治疗组口服和络舒肝胶囊,由雷允上(苏州)药业有限公司生产,每次5粒(每粒含量0.93g),每日3次,饭后温开水送服,疗程3个月。对照组口服大黄廬虫丸(由广东阳江制药厂生产),每次3g,每日3次,饭后温开水送服,疗程3个月。(2)安全性观察:血、尿、便常规检查,尿素氮、肌苷、心电图治疗前后各查至少1次,记录发生的不良反应。(3)疗效观察:对中医临床证候、体征逐月观察并积分。对肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红

素、白蛋白、胆碱酯酶等在治疗前、每月和治疗结束后各检查 1 次。部分病例追踪随访 3、6、9 个月。血清纤维化 4 项透明质酸、PⅢ型胶原、Ⅳ型胶原、层黏蛋白采用放免法集中 1 次检测,由上海海研生物技术公司提供试剂盒。B 超检查于治疗前、治疗后 3 个月、随访 3、6、9 个月各查 1 次,观察肝脾形态大小。对乙肝病毒标志物在治疗前、后、随访期各检查 1 次并记录。

1.4 疗效判定标准(参照《中药新药治疗病毒性肝炎临床研究指导原则》中一般药物疗效判定标准的慢性肝炎一节制定):(1)显效:临床治愈自觉症状消失,肝脾肿大稳定或缩小,无压痛或叩痛,肝功能检查正常,肝纤维化指标正常并稳定 1 年以上,或症状体征消失,病理检查正常或肝纤维各期(级)减轻 2 期(级)者。(2)有效:主要症状消失或基本消失,肝脾肿大稳定不变或缩小,无压痛或叩击痛,肝功能及肝纤维化指标检查正常或原值下降 50 以上,并持续 3 个月;或主要症状体征

基本消失,肝病理组织学检查肝纤维化分期(级)减轻 1 期(级)者。(3)无效:疗程结束后未达上述标准者。

1.5 统计分析:数据分析用 SPSS 软件,分类计量资料用 t 检验,组间均衡性、有效率等比较用 χ^2 检验。症候疗效及综合疗效比较用秩和分析。

2 结果

2.1 治疗前两组病例情况。治疗前两组病人的性别、年龄、病程、病情、体征、症状、肝功能可比性见表 1、2、3。

表 1 两组病人治疗前临床情况

组别	性别		年龄	病程(年)
	男	女		
对照组(n=102)	86	16	38.47±13.22	7.99±6.96
治疗组(n=74)	60	14	34.76±13.25	6.43±6.31
合计	146	30	37.25±13.57	7.34±6.71
P 值	0.777		0.081	0.283

表 2 两组病人治疗前症状人均积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	眼目干涩		腰膝酸软		五心烦热		胁痛		食欲不振		口苦		尿黄		大便不爽	
	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$
对照组	52	1.2±1.3	54	1.2±1.4	38	1.0±0.9	46	1.4±1.3	18	1.3±1.3	24	1.6±1.3	46	1.5±1.4	26	0.9±1.2
治疗组	42	1.6±1.4	42	1.1±1.6	36	1.2±1.3	36	2.0±1.3	16	1.8±1.5	20	1.8±1.2	44	1.6±1.2	18	1.0±1.3
合计	94	1.3±1.4	96	1.2±1.5	74	1.1±1.1	82	1.6±1.3	34	1.5±1.4	44	1.7±1.3	90	1.5±1.3	44	0.9±1.2
P 值	0.156		0.703		0.561		0.112		0.297		0.732		0.767		0.741	

表 3 两组病人治疗前肝功能及 B 超表现

组别	总胆红素		谷丙转氨酶		谷草转氨酶		胆碱酯酶		脾厚		脾肋下长度	
	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$
对照组	100	28.2±24.1	102	230.0±428.9	102	164.6±267.1	102	7609±3107	98	4.0±0.6	78	1.3±1.8
治疗组	74	33.4±44.1	74	250.9±402.6	74	162.2±246.0	72	6820±2319	62	4.0±0.3	58	1.1±1.1
合计	174	30.4±34.0	176	238.8±415.8	176	163.8±256.9	174	7279±2816	160	4.0±0.5	136	1.3±1.5
P 值	0.480		0.818		0.974		0.202		0.592		0.734	

表 4 两组病人治疗后症状人均积分差值比较

组别	眼目干涩		腰膝酸软		五心烦热		胁痛		食欲不振		口苦		尿黄		大便不爽	
	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$
对照组	52	0.6±1.1	54	0.3±1.3	38	0.4±0.8	46	0.5±0.8	18	0.8±1.1	24	0.8±1.0	46	0.8±1.2	26	1.2±0.8
治疗组	42	1.4±1.4	42	1.6±1.7	36	1.2±1.4	36	1.5±1.3	16	1.6±1.8	20	1.4±1.3	44	1.3±1.2	18	0.4±1.1
合计	94	0.9±1.3	96	0.9±1.6	74	0.7±1.2	82	0.9±1.2	34	1.1±1.5	44	1.1±1.2	90	1.0±1.2	44	0.5±1.0
P 值	0.026		0.001		0.011		0.024		0.038		0.120		0.049		0.042	

表 5 两组病人结束后肝功能和 B 超结果差值比较

组别	总胆红素		谷丙转氨酶		谷草转氨酶		胆碱酯酶		脾厚		脾肋下长度	
	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$	n	$\bar{x}\pm s$
对照组	86	7.1±79.5	88	107.1±193.8	88	63.6±165.3	86	217±2213	44	0.1±0.4	54	0.1±0.2
治疗组	60	16.6±45.9	60	166.0±383.7	60	102.0±234.4	54	44±1498	44	0.2±0.4	42	0.2±0.3
合计	146	2.6±68.4	148	131.0±285.4	148	79.1±195.6	140	150±1958	88	0.1±0.4	96	0.0±0.3
P 值	0.146		0.387		0.410		0.722		0.006		0.002	

表 6 两组病人治疗前后血清肝纤维化指标的变化

组别		透明质酸	前后 <i>P</i> 值	PⅢ型胶原	前后 <i>P</i> 值	Ⅳ型胶原	层黏蛋白	前后 <i>P</i> 值
治疗组 N=50	用药前	217.88±228.82	0.317	177.52±170.42	0.662	83.71±33.88	0.614	132.21±41.07
	用药后	177.48±217.08		194.20±200.69		89.29±53.99		147.92±71.90
对照组 N=48	用药前	333.96±304.64	0.432	280.58±210.11	0.236	127.92±98.96	0.231	182.25±111.70
	用药后	271.00±276.76		240.54±194.25		106.67±63.21		157.83±94.06
两组 <i>P</i> 值		0.797		0.265		0.196		0.140

表 7 两组病人肝纤维化异常人数治疗结束后的变化

组别	透明质酸			PⅢ型胶原			Ⅳ型胶原			层黏蛋白		
	恢复	未恢复	合计	恢复	未恢复	合计	恢复	未恢复	合计	恢复	未恢复	合计
治疗组	6	22	28	8	20	28	6	30	36	0	12	12
对照组	4	30	34	4	36	40	4	32	36	8	14	22
合计	10	52	62	12	56	68	10	62	72	8	26	34
<i>P</i> 值	0.403			0.202			1.000			1.000		

2.2 两组病人治疗结束后症状均有改善,治疗组肝区疼痛等症状改善优于对照组(见表4)。

2.3 两组病人治疗结束后体征的变化,治疗组脾肿大的改变优于对照组(见表5)。

2.4 治疗结束后两组肝功能改善无显著性差异(见表5)。

2.5 两组病人治疗前后血清纤维化会检指标无显著性差异(见表6、7)。

2.6 疗效总判定:以肝功能疗效(谷丙转氨酶、总胆红素)、B超脾肿大改善为指标、参考血清纤维化结果(见表8);治疗结束时两组总有效率无显著性差异(秩和检验, $P>0.05$),但复常率治疗组优于对照组($P<0.05$),脾肿大体征改善方面治疗组显著优于对照组($P<0.05$)。

表 8 疗效总判定

组别	N	肝功能疗效判定			N	中医证候胁肋疼疗效		
		复常(例)	有效(例)	总有效(%)		复常(例)	有效(例)	总有效(%)
治疗组	74	52	16	91.9	44	10	18	63.6
对照组	102	70	22	90.2	54	2	8	18.5
<i>P</i> 值		0.088	1.0			0.016	0.003	

表 9 治疗前后安全性指标异常记录

	HB		WBC		BUN		CREA		CRE		心电图	
	治疗	对照	治疗	对照	治疗	对照	治疗	对照	治疗	对照	治疗	对照
用药前异常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	72	96	72	96	72	98	68	84	68	84	72	84
用药后异常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	64	82	66	76	64	76	54	74	52	70	34	30

万方数据

2.7 不良反应分析:安全性检测中血尿常规、尿素氮、肌酐、心电图检查治疗前后均无异常(见表9)。说明和络舒肝胶囊安全性良好。

2.8 随访记录:本试验疗程结束后,对治疗组肝功能正常、临床症状基本缓解的52例以及对照组肝功能正常、症状基本缓解的78例随访3个月、6个月、9个月,两组病例证候反复率(复发率)平均小于20%,由于一般性症候变化病例数少,未作统计学处理。胁肋疼痛治疗组疗效巩固优于对照组($P=0.032$)。

随访期间两组肝功能在3个月、6个月、9个月时反复率(复发率)平均小于20%,由于肝功能变化病例数少,未作统计学处理。

3 结论

和络舒肝胶囊和大黄廬虫丸治疗慢性乙型肝炎疗效比较,结果显示:两药在辅助改善肝功能、改善肝纤维化血清学指标方面疗效接近,无显著差异。在疗程结束时,和络舒肝胶囊在改善临床证候如胁肋疼痛、促进肿大的脾脏回缩等方面疗效显著优于对照组,且随访显示疗效较稳定。

和络舒肝胶囊在常规剂量和疗程使用时安全、无明显不良反应,服用方便,是治疗慢性乙型肝炎的重要辅助药物,对有肝区不适、脾脏轻度肿大者尤为适宜。中医药治疗慢性肝炎因受到历史的局限而缺乏对照观察研究,疗效阐述不确切或未能用现代医学术语表达,因而不能被循证医学采信,且相近产品间缺乏数据比较不利于临床掌握、推广应用以及新产品开发,因此,对传统成药用最新临床数据按照GCP的方法重新评价是一项重要工作,其意义不言而喻。

(2006—09—08 收稿)