

益气养肝方联合干扰素和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效观察

常占杰, 李京涛 (陕西中医学院第一附属医院, 咸阳 712000)

摘要: 目的 观察益气养肝方联合干扰素、利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的抗病毒疗效并探讨其机理, 同时观察中药对干扰素不良反应的影响。方法 选择慢性丙型肝炎气虚毒瘀型患者65例, 随机分为益气养肝方联合干扰素、利巴韦林治疗组32例和干扰素、利巴韦林对照组33例, 疗程均为6个月, 治疗结束6个月时随访一次。观察症状、体征、生化指标、血清HCV RNA等的变化。结果 治疗后两组抗病毒疗效比较, 持续病毒学应答(SVR)、24周和48周时生化应答差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组血小板减少、粒细胞减少、体重减轻程度均较对照组轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 干扰素其他不良反应如发热、肌肉关节酸痛、头痛、脱发等在两组间比较无明显差异。结论 益气养肝方联合干扰素、利巴韦林治疗慢性丙型肝炎具有较好的临床疗效, 血清ALT、AST、TBil改善以及持续病毒学应答均优于干扰素联合利巴韦林治疗, 且对干扰素不良反应如骨髓抑制和体重减轻的发生有一定缓解作用。

关键词: 慢性丙型肝炎; 益气养肝方; 干扰素; 利巴韦林; 临床研究

Clinical study on chronic hepatitis C treated with Yiqiyanggan Fang combining IFN α -2b and ribavirin
CHANG Zhan-jie, LI Jing-tao (Department of Infectious Diseases, Hospital Affiliated to Shanxi University of TCM, Xianyang, Shanxi 712000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effects and mechanism of Yiqiyanggan Fang combining IFN α -2b and ribavirin in treating patients with chronic hepatitis C. Meanwhile, the side-effects of IFN and ribavirin were observed. **Methods** Sixty five patients with chronic hepatitis C were randomly divided into two groups: treated group (32 cases) and control group (33 cases), who were all treated with IFN α -2b and ribavirin. Yiqiyanggan Fang was only applied in the treated group. After 6 months treatment for both groups, a following up visit was carried out on the 12th month to observe the changes of clinical symptoms, physical signs, hepatic function and hepatitis C virus RNA (HCV RNA). **Results** After treatment, the differences on SVR and biochemical response of two groups on 24 weeks and 48 weeks were all significant ($P < 0.05$). Platelet-reduction, granulocytopenia, loss of weight in the treated group were less severe than those in the control group, the difference was significant ($P < 0.05$). There was no apparent difference in other adverse effects such as fever, muscle pain, arthralgia, headache and lipotrichia. **Conclusions** For patients with chronic hepatitis C, Yiqiyanggan Fang combining IFN α -2b and ribavirin therapy are more effective than IFN α -2b combining ribavirin therapy in the improvement of ALT, AST, TBil, the enhancement and solidification of SVR, the release of some adverse effects, especially in bone marrow suppression and loss of weight.

Key words: Chronic hepatitis C; Yiqiyanggan Fang; Interferon; Ribavirin; Clinical study

丙型肝炎治疗的关键是抗病毒治疗, 疗效的评价标准是病毒学应答。干扰素联合利巴韦林治

疗是目前公认的慢性丙型肝炎治疗方案, 持续病毒学应答率最好可达到56%左右。而部分丙型肝炎患者疗效不满意, 存在治疗后复发和不能产生应答等问题, 并且干扰素的不良反应也限制了其临

通讯作者: 常占杰 Email: changzhanjie@163.com

表1 两组病例自然分布表

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)
		男	女		
治疗组	30	23	7	38.20 ± 8.41	6.25 ± 2.83
对照组	30	21	9	37.10 ± 7.59	6.28 ± 3.16

床应用。笔者于2006年4月至2008年4月,采用益气养肝方联合干扰素、利巴韦林治疗慢性丙型肝炎气虚毒瘀型32例,并设对照组33例,重点观察中西药联合应用对慢性丙型肝炎的抗病毒疗效,同时观察中药对干扰素不良反应的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 所有病例均为陕西中医学院附属医院感染病科2006年4月~2008年4月门诊患者,共入选65例,随机分为治疗组32例、对照组33例,在治疗过程中共脱落5例,总脱落率为7.69%。其中治疗组脱落2例(均在外打工,未能坚持);对照组脱落3例(2例在外打工,未能坚持;1例中途自行停药)。共收集完整病例60例,治疗组30例,对照组30例。两组患者性别、年龄、病程、病情轻重等经统计学处理均无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

1.1.2 诊断标准及主要纳入标准 参照2004年颁布的《丙型肝炎防治指南》^[1]中慢性丙型肝炎的诊断并排除肝硬化、重叠HBV感染、自身免疫性肝炎、治疗前中性粒细胞绝对值 $<1.0 \times 10^9/L$ 、血小板 $<50 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $<100 g/L$ 等。主要纳入标准:①年龄18~60岁,性别不限;②符合慢性丙型肝炎西医诊断标准,抗-HCV及HCV RNA均阳性;③ALT和(或)AST $>60 U/L$,且 $<200 U/L$,TBil $<51 \mu mol/L$;④试验前2周内未接受同类药物治疗者。

1.2 治疗方法

1.2.1 研究方法 前瞻性、随机、对照临床研究方法。

1.2.2 随机方法 首先将拟纳入的65例病例按就诊顺序

编号从1到65,在计算机上应用Excel产生随机数^[2]。前32例分为治疗组,后33例分为对照组。

1.2.3 药品及用法 治疗组予益气养肝方联合干扰素 α -2b(商品名:安福隆,由天津华立达生物工程有限公司生产)、利巴韦林(四川美大康药业股份有限公司生产,每片100 mg)治疗。其中,干扰素 α -2b与利巴韦林用法同对照组,益气养肝方(由陕中附院制剂室制备,每包150 ml)口服,150 ml/次,2次/日。

对照组给予干扰素 α -2b,5 MU皮下注射,前两周每周一次,后隔一次并口服利巴韦林,300 mg/次,3次/日。

益气养肝方基本药物:黄芪、党参、茯苓、赤芍、丹参、枳壳、山豆根、柴胡、甘草。

针对干扰素不良反应的中药加减:①发热、头痛、肌肉关节酸痛:中药为连翘、防风、川芎、黄芩、葛根、桂枝。成方为银翘散、小柴胡汤、桂枝汤加减;②血小板减少、粒细胞减少、体重减轻:中药为白术、山药、薏苡仁、茺莢肉、黄精、枸杞、仙灵脾、灵芝、人参、升麻。成方为补中益气汤、八珍汤、健脾丸加减;③恶心、纳差等消化道症状:中药为苍术、制半夏、生姜、厚朴、炒麦芽、焦三仙。成方为半夏厚朴汤、平胃散加减;④失眠、抑郁等精神神经症状:中药为香附、郁金、酸枣仁、夜交藤。成方为酸枣仁汤、归脾汤、甘麦大枣汤加减。以上方药根据临床具体情况辨证加减2~3味。

两组疗程均为6个月,第12个月时随访生化和病毒学指标。治疗期间不服用其他药物。

1.2.4 观察指标 参照《中药新药临床研究指导原则》将相关的主要症状、体征分为无、轻、中、

重4级,分别予以0、2、4、6分,观察临床症状、体征总积分。肝脏血清生化指标测定(ALT、AST、ALB、TBil)以及血常规、尿常规,肾功能,腹部B超等安全性指标测定。抗病毒疗效判定包括早期病毒学应答(EVR)、治疗结束时病毒学应答(ETVR)、持续病毒学应答(SVR)、生物化学应答。干扰素不良反应包括:流感样症候群、骨髓抑制等。

1.2.5 统计方法 研究数据按均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用独立样本 t 检验。以上资料由SPSS 11.0完成,检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后血清生化指标改善情况见表2

2.2 治疗后抗病毒疗效的比较见表3

2.3 两组干扰素不良反应的比较见表4

3 讨论

3.1 中西医结合治疗的抗病毒疗效及其机理 本临床研究显示两组治疗结束时病毒学应答(ETVR)

和持续病毒学应答(SVR)比较,益气养肝方组较干扰素组稍高,ALT下降缓慢,但ETVR差异无显著统计学意义($P > 0.05$),SVR差异有统计学意义($P < 0.05$),24周与48周时生化应答差异均有

表4 两组治疗后不良反应比较

不良反应	治疗组 [例 (%)]	对照组 [例 (%)]
发热	29 (96.7)	28 (93.3)
肌肉关节酸痛	23 (76.7)	24 (80.0)
血小板减少	3 (10.0) *	11 (36.7)
粒细胞减少	5 (16.7) *	13 (43.3)
头痛	4 (13.3)	3 (10.0)
脱发	0 (0.0)	1 (3.3)
体重减轻	15 (50.0) #	26 (86.7)
恶心	1 (3.3)	3 (10.0)
心动过速	2 (6.7)	3 (10.0)

注: *与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), #与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)

表2 两组治疗前后生化指标改善情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		生化指标			
			ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μ mol/L)	ALB (g/L)
治疗组	30	治疗前	118.43 \pm 37.20	89.93 \pm 32.91	27.58 \pm 9.41	36.92 \pm 2.16
		治疗后	27.60 \pm 10.16 # Δ	26.00 \pm 8.13 # Δ	23.09 \pm 6.77*	37.11 \pm 1.92
对照组	30	治疗前	109.77 \pm 32.35	78.63 \pm 33.88	26.59 \pm 9.73	37.31 \pm 2.83
		治疗后	47.73 \pm 14.36*	35.07 \pm 12.82*	20.50 \pm 6.28*	36.96 \pm 1.99

注: *与治疗前比较差异具有显著统计学意义($P < 0.05$), #与治疗前比较差异具有显著统计学意义($P < 0.01$), Δ 与对照组治疗后比较差异具有显著统计学意义($P < 0.05$)

表3 两组治疗后抗病毒疗效比较

组别	例数	病毒学应答 [例 (%)]			生化应答 [例 (%)]	
		EVR	ETVR	SVR	24周	48周
治疗组	30	15 (50.00)	23 (76.67) *	21 (70.00) #	23 (76.67) #	20 (66.67) *
对照组	30	16 (53.33)	20 (66.67)	14 (46.67)	14 (46.67)	11 (36.67)

注: *与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), #与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)

统计学意义($P<0.05$)。提示益气养肝方组作用缓慢、持久,随着时间推移能够增强和稳■持续病毒学应答及生化应答。

结合当前中药抗丙型肝炎病毒实验研究^[3-6],益气养肝方联合干扰素、利巴韦林增强和稳■SVR的可能机制为:①中药抑制HCV吸附于靶细胞如肝细胞、淋巴细胞等;②中药改变机体细胞内环境,使HCV不能利用细胞中的合成酶和蛋白进行HCV结构基■的mRNA转录;③实验研究表明某些中药如■草、黄芪等能诱导机体产生干扰素样物质,从而发挥或增强抗病毒疗效;④中药可提高干扰素受体表达量,增强IFN与靶细胞膜上的特异性IFN-R结合,减少抗干扰素抗体的产生;⑤中药通过免疫调控作用,使杀伤性T细胞、NK细胞及细胞■子等识别并杀伤受感染的靶细胞,从而使病毒含量减少。

3.2 中药对干扰素和利巴韦林不良反应的影响 应用干扰素治疗慢性丙型肝炎的不良反应轻重不一,在第1周尤为明显,大多为一过性,对症处理即可,但临床上亦存在部分患者的不良反应症状严重并且持久,经对症治疗和减少干扰素剂量均不能缓解,有时甚至还可诱发或出现其他并发症,从而严重影响患者的生活质量,其中很大一部分患者是■为干扰素的不良反应而被迫放弃了抗病毒治疗。相对于慢性乙型肝炎,慢性丙型肝炎

的抗病毒药物■前只局限于干扰素和利巴韦林。所以,应该从我■情出发,积极探索和寻求能提高抗病毒疗效、减少不良反应的中西医结合的方法,这样既可以提高患者的生活质量,增强患者战胜疾病的信心,又可以对疾病的预后、转归起到重要影响。本研究显示治疗组血小板减少、粒细胞减少、体重减轻均较对照组轻,差异有统计学意义($P<0.05$),其他不良反应如发热、肌肉关节酸痛、头痛、脱发等两组比较无明显差异,提示益气养肝方对干扰素不良反应如骨髓抑制和体重减轻的发生有一定缓解作用。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[S]. 中华传染病杂志,2004,22:131-136.
- [2] 高歌,艾■胜. 使用计算机随机分组与随机抽样的方法及应用[J]. 中国卫生统计,2002,19:48-49.
- [3] 唐智敏,彭萌,詹春娇,等. 以丙型肝炎病毒体内感染裸鼠模型筛选20种常用清热解毒类中药[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23:447-448.
- [4] 徐如棠译,黄欣校. 人参养荣汤对HCV吸附的抑制作用[J]. 国外医学中医中药分册,1997,19:43-44.
- [5] 齐元富译. 人参养荣汤对丙型肝炎病毒感染的淋巴细胞的影响[J]. 国外医学中医中药分册,1998,20:30-31.
- [6] Dou J, Chen Q, Wang J. Inhibition effect of Chinese herbal medicine on transcription of hepatitis C virus structural gene in vitro[J]. World J Gastroenterol,2005,11:3619-3622.

收稿■期: 2009-04-28