

对照组相比均有明显减少或下降,说明抑郁模型大鼠活动能力降低、对新鲜环境的好奇程度(探究能力)降低、对奖赏的反应性下降,此表现与抑郁症患者的快感缺失、兴趣丧失、情绪消沉和食欲改变等症状十分相似。实验结果表明,本实验抑郁大鼠模型基本模拟了抑郁症的临床表现,模型制作是成功的。

柴越汤用药组及其拆方小柴胡汤组和越鞠丸组均可以减缓抑郁模型大鼠的体重下降,增加模型大鼠在敞箱实验中水平活动与垂直活动次数和提高动物对糖水的偏爱性,与模型组相比均有统计学意义($P<0.01$),提示柴越汤及其拆方小柴胡汤和越鞠丸与氟西汀一样均能够改善抑郁模型大鼠的行为,可在一定程度上说明柴越汤具有抗抑郁作用。但小柴胡汤改善抑郁模型大鼠的行为的程度不及柴越汤和越鞠丸,也一定程度上说明小柴胡汤抗抑郁作用在短期内效果不及柴越汤和越鞠丸。

本实验结果显示,抑郁模型组大鼠下丘脑的 5-HT、NE 含量与正常对照组相比均明显降低($P<0.001$),说明抑郁模型组大鼠出现了单胺类神经递质的紊乱。对 5-HT、NE 的影响,各给药组与模型组相比差异均有统计学意义($P<0.001$),说明氟西汀、柴越汤及其拆方小柴胡汤、越鞠丸均可提高抑郁模型大鼠下丘脑 5-HT、NE 的含量。柴越汤组、越鞠丸组和氟西汀组相比,作用相近($P>0.05$),但与小柴胡汤组比较差异有统计学意义($P<0.01$),说明小柴胡汤短期内提高下丘脑 5-HT、NE 含量不及柴越汤、越鞠丸、氟西汀明显。结果提示,柴越汤及其拆方均能与氟西汀一样提高抑郁模型大鼠下丘脑的 5-HT、NE 含量,从而改变抑郁模型大鼠的行为。提示单胺类神经递

质 5-HT、NE 的变化与抑郁症的发病相关,进一步印证了多种胺代谢障碍假说。柴越汤及其拆方均可以升高下丘脑单胺类神经递质 5-HT、NE 的含量,改善大鼠的抑郁状态,但以柴越汤改善的最为明显。

参考文献:

- [1]Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study [J]. Lancet,1997,349:1436-1442
- [2]Timonen M, Liukkonen T. Management of depression in adults[J].BMJ,2008,336(7641):435-439
- [3]夏军,叶慧,周义成,等.慢性应激大鼠抑郁模型的建立及其有效性的探讨[J].华中科技大学学报:医学版,2005,34(4):493-495
- [4]王建醒,周丽,徐华锋,等.慢性应激大鼠抑郁模型的建立及其评价[J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(6):644-646
- [5]郁廖宇.抑郁障碍生化与慢性应激动物模型的建立及行为学评价[J].广西医科大学学报,2008,25(4):596-598

课题项目:

河南中医学院研究生创新基金重点资助课题,课题编号:2010YCX004。

作者简介:

张保伟(1964-),通讯作者,河南滑县人,医学博士,教授,硕士生导师,主要从事经方治疗疑难杂病临床与科研工作。

编辑:赵玉娟 编号:EA-12050319(修回:2012-11-07)

白茅根煎剂联合干扰素和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的临床研究

Clinical study on treating chronic hepatitis C with the cogongrass rhizome decoction combined with interferon and ribavirin

邱荣仙¹ 王晓东² 何雄志¹ 叶向阳¹ 林国贤¹ 黄庆华¹ 胡震霆¹ 黄晓刚¹

(1.莆田学院附属医院,福建 莆田,351100; 2.温州医学院附属医院,浙江 温州,325000)

中图分类号:R512.6⁺3 文献标识码:A 文章编号:1674-7860(2012)21-0005-04 证型:IBD

【摘要】目的:观察白茅根煎剂联合聚乙二醇干扰素 α -2a(PEG-IFN α -2a,派罗欣)和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的抗病毒疗效并探讨其机理,同时观察白茅根煎剂对抗病毒治疗不良反应的影响。方法:将100例基因1b型慢性丙型肝炎患者随机分为两组,治疗组40例、对照组60例,对照组仅予以聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗,治疗组在对照组治疗基础上辅以白茅根煎剂治疗。比较各组在治疗过程中快速病毒学应答(RVR)、完全早期病毒学应答(cEVR)、治疗结束时病毒学应答(ETVR)、持续病毒学应答(SVR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)指标及不良反应。结果:治疗组与对照组比较,治疗组ETVR、SVR及血清ALT指标恢复情况均优于对照组($P<0.05$),治疗组不良反应较对照组轻($P<0.05$)。结论:白茅根煎剂联合聚乙二醇干扰素、利巴韦林治疗慢性丙型肝炎在提高SVR率、护肝降酶、减轻不良反应方面较单纯应用聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗具有更好的疗效。

【关键词】丙型肝炎;白茅根煎剂;干扰素;利巴韦林;不良反应;中药

【Abstract】 Objective: To observe the clinical effects and mechanism of cogongrass rhizome decoction combined with PegIFN α -2a

(Pegasys) and ribavirin in treating patients with chronic hepatitis C. Meanwhile, the adverse effects of IFN and ribavirin were observed. Methods: Patients with chronic hepatitis C were divided into two groups: treated group (40 cases) and control group (60 cases), who were all treated with PegIFN α -2a and Ribavirin. Cogongrass rhizome decoction was only applied in the treated group. Rapid virological response (RVR), complete early virological response (cEVR), end treated virological response (ETVR), sustained viral response (SVR), alanine transaminase (ALT) and adverse effects were observed respectively. Results: After treatment, the incidence of cEVR, SVR and The hepatic functional restoration in the treated group were higher than that of the control group ($P<0.05$), adverse effects were less severe than those in the control group, the difference was significant ($P<0.05$). Conclusion: For patients with chronic hepatitis C, Cogongrass rhizome decoction plus PegIFN α -2a and ribavirin therapy are more effective than PegIFN α -2a combining ribavirin therapy in the improvement of SVR, liver protection and release of some adverse effects.

【Keywords】 Hepatitis C; Cogongrass rhizome decoction; Interferon; Ribavirin; Adverse effect; TCM

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2012.21.002

病毒性丙型肝炎 (Viral Hepatitis C) 是一种主要经血液传播的疾病, 丙型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus, HCV) 慢性感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化, 部分患者可发展为肝硬化, 甚至肝细胞癌, 对患者的健康和生命危害极大, 已成为严重的社会和公共卫生问题^[1]。干扰素联合利巴韦林是公认治疗慢性丙型肝炎的有效药物, 部分患者经治疗可获得 SVR, 达到治愈的目的, 但干扰素不良反应明显, 包括前期的类流感样症状, 贯穿整个治疗过程的乏力、纳差、消瘦等慢性疲劳综合征的表现, 以及骨髓抑制等, 造成部分患者因此而中断治疗, 达不到抗病毒的目的。近年来, 我们在临床实践中发现, 白茅根煎剂在护肝降酶、提高治愈率、减轻不良反应方面对治疗慢性丙型肝炎具有良好的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

100 例慢性丙型肝炎基因 1b 型患者为莆田学院附属医院和温州医学院附属医院的慢性丙型肝炎初治患者, 男 42 例, 女 58 例, 年龄 16~65 岁, 平均 (49.2 ± 10.6) 岁。发现慢性丙型肝炎感染时间平均 (2.2 ± 1.2) 年, 基本特征符合《2004 年中国慢性丙型肝炎防治指南》制定的诊断标准^[1], 本研究入组标准: ①ALT 反复或持续异常; ②血清抗-HCV 阳性, HCV RNA 阳性 ($>4.2 \times 10^2$ copy/ml), HCV 基因 1b 型; ③患者依从性好, 定期复查血常规、肝功能、甲状腺功能、HCV RNA 等。剔除标准: ①合并 HBV、HDV、HIV 感染; ②失代偿性肝硬化; ③自身免疫性疾病、严重精神性疾病患者, 特别是抑郁症、恶性肿瘤、甲状腺疾病、有吸毒或酗酒史; ④血红蛋白: 男 <130 g/L, 女 <110 g/L; ⑤筛选前 6 个月用过抗病毒药、免疫调

节剂、细胞毒药物或类固醇激素; ⑥妊娠及哺乳妇女。

1.2 试剂及仪器

抗-HCV 检测采用抗-HCV (ELISA) 第三代试剂盒, 由厦门新创生物工程公司提供; HCV RNA 定量检测: 采用实时荧光定量 PCR 法 (RT-PCR), 上海科华生物工程股份有限公司产品, 仪器是 Roche 公司 lightcycle 全自动 PCR 仪。HCV 基因型检测: 采用 QIAGEN 试剂盒, 美国 PTC-240 基因扩增仪, 北京金维智公司测序。

1.3 治疗方法

将符合标准的基因 1b 型慢性丙型肝炎患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组 40 例, 对照组 60 例, 治疗前两组患者的年龄、性别、HCV RNA 定量、ALT 水平等一般情况经统计学分析, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具可比性。见表 1。两组均给予聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗, 聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μ g, 皮下注射, 每周 1 次, 利巴韦林, 每天 1000mg, 分 3 次口服, 早上、中午各 300mg, 晚上 400mg, 疗程 48 周。治疗组在应用联合抗病毒的同时应用白茅根煎剂。药品聚乙二醇干扰素 α -2a 由上海罗氏公司生产, 利巴韦林由四川美大康药业公司生产。白茅根煎剂方药组成: 白茅根 20g, 茯苓 10g, 茵陈 10g, 炙黄芪 10g, 甘草 4g, 每日 1 剂, 按常规水煎成约 600~800ml 溶液, 分早晚 2 次分服。临床上可针对治疗过程中的不良反应进行中药加减, 如: ①发热、头痛、肌肉关节酸痛、皮疹: 连翘、防风、柴胡、蝉衣。②贫血、血小板减少、粒细胞减少、脱发、体重减轻: 黄精、太子参。③恶心、纳差等消化道症状: 中药为苍术、厚朴、神曲、炒麦芽。④失眠、抑郁等精神神经症状: 中药为郁金、酸枣仁、夜交藤。以上方药根据临床具体情况辨证加减 2~3 味^[2]。

表 1 治疗前两组病人一般情况比较

组别	年龄 (岁)	性别		HCV RNA (log copy/ml)	ALT	体重指数 (BMI)
		男	女			
治疗组 (n=40)	48.3 $\pm$ 11.2	17	23	5.2 $\pm$ 1.7	65.3 $\pm$ 16.8	20.5 $\pm$ 2.3
对照组 (n=60)	49.6 $\pm$ 12.7	25	35	5.5 $\pm$ 1.6	68.2 $\pm$ 20.3	20.3 $\pm$ 2.8

注: 两组比较, $P>0.05$ 。

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能, HCV RNA, 抗病毒治疗应答指标判定标准

参照 2004 年《丙型肝炎防治指南》，包括快速病毒学应答（RVR）、完全早期病毒学应答（cEVR）、治疗结束时病毒学应答（ETVR）、持续病毒学应答（SVR）。

1.4.2 安全性指标

包括血常规、血糖、甲状腺功能、肾功能等。

1.4.3 不良反应

①血液和淋巴系统异常：淋巴结肿大、贫血和血小板减少；②分泌异常：甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进；③精神和神经系统异常：记忆力障碍、味觉改变、感觉异常、感觉迟钝、震颤、情感障碍、情绪改变、神经过敏、攻击意识、性欲减退、阳痿；④眼部异常：视物模糊、眼干、眼部炎症、眼痛；⑤心脏异常：心悸；⑥呼吸、胸部和纵膈异常：上呼吸道感染、咽痛、鼻炎、鼻咽炎、鼻窦充血、肺充血、胸部紧缩感、劳累性呼吸困难、鼻出血；⑦胃肠道异常：胃炎、腹胀、口干、口腔溃疡、牙龈出血、牙龈炎、唇炎、便秘；⑧皮肤和皮下组织异常：皮肤疾病、皮疹、湿疹、牛皮癣、荨麻疹、光过敏反应、多汗、盗汗；⑨骨骼肌、结缔组织和骨骼异常：骨痛、背痛、颈部疼痛、肌肉痉挛、肌肉无力、骨骼肌疼痛；⑩全身异常和注射局部反应：流感样疾病、不适、嗜睡、寒颤、潮热、虚弱、单纯疱疹、胸痛。将各个系统不良反应症状分为 4 级，无显著症状者计 0 分；症状较轻仅偶尔出现者计 1 分；症状时轻时重或反复出现者计 2 分；症状持续出现且较重者计 3 分。分别以 0、1、2、3 表示，一个系统出现两种不良反应分数相加，上述各个系统积分之和即为临床不良反应症状积分。如治疗过程发现罕见或孤立的不良事件，停用聚乙二醇干扰素和利巴韦林并

临床观察。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件分析，计量资料采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 分析，所有统计学意义定为 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 HCV RNA 阴转率比较

两组 RVR 及 ETVR 比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组 cEVR 及 SVR 比较，治疗组高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 2。

2.2 两组 ALT 复常率比较

治疗组 40 例患者治疗前 ALT 异常为 28 例，对照组 60 例患者治疗前 ALT 异常为 43 例，治疗后两组大部分患者 ALT 逐渐趋于正常，比较两组治疗 4 周、12 周、24 周、48 周治疗及结束后 24 周时 ALT 复常率，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 3。

2.3 不良反应症状积分

两组患者在治疗开始后，大部分可出现发热、肌肉酸痛、头痛、乏力等类流感样症状，其中发热一般在 2 周后消失，而其它症状，如：肌肉酸痛、头痛、乏力症状等，可持续较长时间或整个治疗过程。两组症状积分差异在入院时无统计学意义，治疗 4 周时症状积分升高，在 12 周时症状积分达到最高，在 24 周时症状积分下降。治疗组与对照组症状积分比较，治疗组症状积分低于对照组，两者相比差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 4。

表 2 两组患者 HCV RNA 阴转率比较 [n (%)]

组别	例数	RVR	cEVR	ETVR	SVR
治疗组	40	25 (62.5)	36 (90.0)	36 (90.0)	32 (80.0)
对照组	60	40 (66.7)	46 (76.7)	50 (83.3)	36 (60.0)
χ^2		0.007	4.862	0.886	4.412
P		0.933	0.027	0.359	0.049

表 3 两组患者 ALT 复常率比较 [n (%)]

组别	治疗前 ALT 异常	治疗 4 周 ALT 正常	治疗 12 周 ALT 正常	治疗 48 周 ALT 正常	停药 24 周 ALT 正常
治疗组	28	22 (78.6)	26 (92.9)	27 (96.4)	26 (92.9)
对照组	43	19 (44.2)	30 (70.0)	32 (74.4)	31 (72.1)
χ^2		8.217	5.426	4.387	4.619
P		0.004	0.020	0.036	0.032

表 4 两组患者治疗前后不良反应症状积分比较

组别	治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 36 周	治疗 48 周	治疗后 24 周
治疗组 (n=40)	8.9±2.3	14.3±3.8	18.9±4.9	16.2±6.7	13.0±4.7	9.6±4.1	3.8±2.7
对照组 (n=60)	8.8±2.1	22.9±5.0	25.4±5.0	19.4±5.1	16.1±6.0	13.8±5.3	5.1±2.9
F	0.29	3.92	0.43	2.57	3.45	2.00	1.02
P	0.59	0.05	0.50	0.11	0.07	0.16	0.32
t	0.28	-9.15	-6.38	-2.77	-2.74	-4.05	-2.16
P	0.78	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.03

3 讨论

丙型肝炎呈世界性分布,大多数国家的 HCV 感染率为 1%~2%^[3],1992 年调查我国丙型肝炎病毒感染的感染率约为 3.2%^[4],福建省 HCV 调查结果显示 HCV 标准化流行率为 3.99%^[5]。笔者所在课题组于 2006 年在莆田市某村庄丙型肝炎高发流行病学调查,选择 HCV 感染比较集中的某一自然村作为调查点,调查并抽取血样 1050 份,调查结果显示该村抗-HCV 阳性率高达 28.86%。临床工作中还发现,莆田市沿海岸线周边的部分自然村、海岛也有较高 HCV 感染率。对丙肝感染者血样本进行基因分型,基因型检测结果表明基因 1b 型是莆田市 HCV 感染的优势株,与国内多数地区的基因型分布基本一致^[6]。众多的一般人群 HCV 感染,为临床研究丙型肝炎特别是中医药治疗丙型肝炎研究工作提供了世界上独一无二的病例资源。

慢性丙型肝炎属西医病名,祖国医学无慢性丙型肝炎病名的记载,但根据发病规律应归属于中医学“疫毒、胁痛、黄疸、瘕积、虚损、肝瘟”等病证的范畴^[7]。目前我国还没有制定出丙型肝炎的中医分型标准,已有学者通过临床观察研究丙肝临床症候学,为建立丙肝辨证分型标准提供客观依据。陈建杰等认为其病因主要为湿毒之邪侵袭人体,进而入营血,损及肝脏。辨证本病为本虚标实之证,实则与热毒湿癖有关,虚主要为脾肾亏虚^[8]。近年来,干扰素联合利巴韦林是公认治疗慢性丙型肝炎的有效药物,但干扰素不良反应明显,使部分患者因此而中断治疗^[9]。因此一些医家提出采用干扰素联合中药治疗慢性丙型肝炎,认为中药可以调节免疫,有利于病情稳定,减轻干扰素所致粒细胞下降等不良反应^[10-11]。

本课题组长期临床观察发现,本病多数以正虚症状为主,邪实症则次之。从病因病机分析,本病由湿热疫毒所致。丙肝病毒犹如藏于体内之伏邪,如身体强壮,正气旺盛则不会出现任何临床症状,一旦年老正气衰弱,或过度劳倦,或感受其它邪气,使脏腑气机失调,藏于体内的湿热疫毒就会由血及气,以致枢机阻滞,出现一系列临床症状。根据本病所表现的症状和病因病机,本课题组参照山西中医学院附属医院魏中海教授应用白茅根煎剂治疗慢性乙型肝炎的经验^[12],应用以扶正为主,兼以祛邪的白茅根煎剂治疗慢性丙型肝炎,收到良好的效果。白茅根煎剂的方义为:益气健脾、渗湿利尿、生津补虚;其特点是:补不耗阴、泻不伤正、补中有泻、泻中兼补、平补平泻。本方所用药物多为甘、平、无毒之品,适合于长期服用,方中白茅根补中益气,生津液,利小便,除痰血,兼有解毒之功。《本经》中曰:白茅根“主劳伤虚羸,补中益气,除瘀血、血闭寒热,利小便。”《纲目》曰:白茅根“止吐衄诸血,伤寒哕逆,肺热喘急,水肿,黄疸,解酒毒。”本方用为君药;方中茯苓益脾和胃,又能渗湿利尿,炙黄芪补中益气,又可利水消肿,二者有助茅根益气、祛湿之功,共为臣药;方中茵陈清湿热,退黄疸,并可除湿疮痒,为佐药;甘草和诸药,解万毒,缓肝急、养肝体以柔肝用,还可治虚弱食少,为使药。诸

药合用,共奏益气健脾、清热祛湿、和血养肝之功。

研究表明,白茅根煎剂联合聚乙二醇干扰素及利巴韦林治疗慢性丙型肝炎,患者 EVR、SVR 率及血清 ALT 复常率均优于对照组,差异有统计学意义,治疗组不良反应发生率低于对照组,患者耐受性更好,差异有统计学意义。说明白茅根煎剂对聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者的疗效具有良好的影响,能在护肝降酶、减轻不良反应、提高治愈率方面体现中药的优势,值得临床上进一步研究和探讨。

致谢:衷心感谢由中国医院协会主办、上海罗氏制药有限公司协办的“中国农村丙肝阳光计划”项目对莆田市丙型肝炎防治的大力支持和帮助。感谢首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所提供丙型肝炎基因分型数据。

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[J].中华肝脏病杂志,2004,12(4):194-198
- [2]常占杰,李京涛.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[J].中国肝脏病杂志(电子版),2009,1(2):24-27
- [3] Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C:geographic differences and temporal trends[J].Semin Liver Dis,2000,20(1):1-16
- [4] Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population, Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China,1992 [J].International Hepatology Communications,1996,5:62-73
- [5]李凌奇,何家鑫,赵莉莱,等.福建省五型病毒性肝炎流行特征[J].中华流行病学杂志,1998,12(2):89-92
- [6]林国贤,黄庆华,刘福星,等.莆田市某村庄丙型肝炎高发流行病学调查[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2009,13(4):409-414
- [7]杜正光,赵文霞.慢性丙型肝炎中西医诊治研究[J].河南中医,2011,31(3):240-243
- [8]陈建杰,王灵台,任进余,等.补肾冲剂治疗慢性丙型肝炎的临床研究[J].中国中西医结合消化杂志,2001,9(6):334-336
- [9]唐淑芬,邱荣仙.不同干扰素抗病毒治疗慢性丙型肝炎的观察与护理[J].中国医学创新,2011,8(33):82-83
- [10]张如坤,张红.干扰素联合苦参碱治疗慢性丙型肝炎临床疗效观察[J].江西医药,2002,7(2):126-127
- [11]杜伟,张航,孙守才.采用加味甘露消毒丹联合干扰素 α -2b 治疗慢性丙型肝炎 28 例[J].陕西中医,2007,29(9):1115-1117
- [12]魏中海.白茅根煎剂治疗乙型肝炎表面抗原阳性的临床疗效观察[J].中医药研究,1992,4:30-31

基金项目:

莆田市科技计划资助项目(2010S10-3)。

编辑:王艳娟 编号:EA-12080369(修回:2012-11-12)