

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观察*

□ 刘平** 胡义扬 刘成 徐列明 刘成海
(上海中医药大学肝病研究所/上海中医药大学附属曙光医院 上海 201203)
孙克伟 (湖南中医学院第一附属医院 长沙 410007)
胡德昌 尹有宽 (复旦大学中山医院 上海 200032)
周霞秋 (上海第二医科大学瑞金医院 上海 200020)
万谟彬 (上海第二军医大学长海医院 上海 200433)
蔡雄 (上海二军医大学长征医院 上海 200003)
张志清 (江苏淮安市第四人民医院 淮安 223001)
叶军 (上海市普陀区中心医院 上海 200062)
唐宝璋 (云南中医学院附属医院 昆明 650011)
周仁兴 (上海现代中医药技术有限公司 上海 200051)
贺佳 (上海第二军医大学 上海 200433)

摘要:目的:观察扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效及安全性。方法:多中心、随机、双盲、平行对照,对照药为和络舒肝胶囊,疗程24周并随访12周。结果:试验组110例,对照组106例,其中治疗前进行肝组织学检查者分别为99例和96例,治疗后作2次肝活检者分别为50例和43例。治疗后,试验组纤维化分期降低1期以上者占52%,显著高于对照组(23.3%),同时肝组织炎症活动度显著下降;试验组治疗12周、24周时的血清HA、LN、P-Ⅲ-P及Ⅳ-C含量较治疗前均显著下降,其差值均显著大于对照组;两组血清Alb、ALT、AST、GGT、ALP均有显著改善;但试验组血清ALT改善率、GGT的下降值及Alb含量的增加值均显著大于对照组。未发现有临床意义的不良反应。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。结论: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

收稿日期:2004-12-03

修回日期:2005-02-18

* 上海市医学发展基金重点研究项目(No:99ZDI001):复方319胶囊干预肝纤维化的研究,项目负责人:刘平,胡义扬。

** 联系人:刘平,教授,本刊编委,上海中医药大学副校长,研究方向:中医药防治慢性肝病,Tel:021-51322002,Email:liuliver@online.sh.cn.

24 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

一、对象与方法

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。

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)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；总胆红素 (TBiL) $\leq 54 \mu\text{mol/L}$ 。②纤维化血清学指标：a. 透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA)；b. 层粘连蛋白 (Laminin, LN)；c. Ⅲ型前胶原肽 (type - Ⅲ - procollagen, P - Ⅲ - P)；d. Ⅳ型胶原 (Type IV Collagen, IV - C)。其含量 $\geq$ 正常均值 + 2SD。③B 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，炎症程度按分级 (G₁ - G₄)；纤维化按病理分期 (S₁ - 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。

(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。

(3) 病例排除标准：① TBiL $> 54 \mu\text{mol/L}$ ，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。

(4) 病例剔除标准：未按规定用药和观察，或非

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。

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) 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。

(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。

(3) 给药方案：

①扶正化瘀胶囊：由上海现代中医药技术发展有限公司提供。规格：生药 1.60g/胶囊（冬虫夏草菌丝、桃仁、丹参、七叶胆等），批号：991220002。

②对照药品“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。规格：生药 0.93g/胶囊，处方由白术、白芍、香附（制）、当归、木瓜、三棱、莪术、鳖甲、蛭螂等主要药物组成，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、标签等完全一致的胶囊，统一按随机数编号。试验药和对照药均为每次 5 粒，每日 3 次，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。

4. 盲法原则 采用双盲法、两次揭盲。根据随机表分配药品。

5. 观察项目

(1) 疗效指标：

主要疗效指标：①肝组织病理学检查：治疗前后肝活检。参照文献^[1]1995 年《病毒性肝炎防治方案》和文献^[2]“慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度记分方案”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 (Gorden 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 2 位或 2 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-Ⅲ-P、Ⅳ-C 等。于治疗前、用药 12 周及 24 周、停药随访 12 周各检查一次。

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, 测试药盒由海军医学研究所提供, Ⅳ型胶原用 ELISA, 进口分装, 上海施高生物技术公司提供; P-Ⅲ-P 采用 RIA, 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。

次要疗效指标: ① B 超检查: 于治疗前和用药 1 周及 24 周、停药随访 12 周各检查一次。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。于治疗前和用药 6 周、12 周、18 周、24 周及停药后 12 周各检查一次。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、治疗结束时各检查一次。

(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一次。

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 $0.2 \times 1.5\text{cm}$ 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值的 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 $85.5\mu\text{mol/L}$ 者, 应停药并更改方案, 疗程已达一个半月者, 列入无效病例。

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) 近期疗效判断标准: ①肝组织纤维化疗效判断: a. 显效: 肝组织学纤维化分期较治疗前下降 ≥ 2 期; b. 有效: 肝组织学肝纤维化分期较治疗前下降 1 期; c. 无效: 疗程结束后, 未达到上述标准者。②肝纤维化血清学指标疗效判断: a. 显效: 治疗后血清 Ⅳ-C、HA、LN 及 P-Ⅲ-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 $\geq 30\%$ 。b. 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%。c. 无效: 疗程结束后, 未达到上述标准者。③血清 ALT 活性改善的疗效判断: a. 显效: ALT 复常; b. 有效: 较治疗前基线值降低 50%。c. 无效: 疗程结束后, 未达到上述标准者。

(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、中医证候等, 与疗程结束时比较。以稳定和 unstable 统计。①稳定: a. 血清纤维化指标上升 $\leq 20\%$; b. ALT 上升 $\leq 20\%$; ②不稳定: 上升值大于稳定标准者。

(3) 统计分析: ①数据库用 Epi info 软件双份输入。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)。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。

a. 可比性分析: 试验前两组数据的比较, 采用 χ^2 检验、t 检验和非参数统计方法。b. 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。c. 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。d. 统计分析软件应用美国的 SAS 统计分析软件 6.12 版。④第二次揭盲: 统计分析完成后, 公布各试验组的具体药物。

二、结 果

1. 观察病例的一般情况

(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, 其中脱落 6 例, 实际完成病例

数 216 例,脱落率为 2.7%。所有人组病例均符合入组条件审核,无剔除病例。

(2) 脱落病例情况: 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,故作为脱落病例,未列入疗效统计。

(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(见表 1)。血液及尿液常规、ECG 均正常。两组治疗前活检肝组织炎症及肝纤维化分期及分级均无显著差异。

2. 临床疗效分析

(1) 两组治疗前后肝组织病理学改变:

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)治疗后作二次肝活检。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 1~4a 期;试验组 G 与 S 均值均为 2.40;对照组 G 与 S 均值均为 2.14。治疗前两组间 G 和 S 比较, $P > 0.05$ 。(见表 2)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 3、表

4。② 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 5。

(2) 血清纤维化指标改变: 治疗前两组血清 HA、LN、P-III-P、IV-C 含量均值无显著差异。试验组治疗 12 周起上述各项指标较治疗前均有显著下降。而对照组仅 HA 在治疗第 12 周较治疗前有显著下降(见表 6)。

按所设计的肝纤维化血清学指标疗效判断标准,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, $P < 0.001$ 。见表 7。

(3) 两组治疗前后肝功能指标变化情况: 治疗前两组肝功能各项指标均无显著差异。两组白蛋白含量在治疗 6 周后均有显著上升并持续稳定。但试验组治疗第 18 周、24 周血清白蛋白含量的升幅显著大于对照组;对照组治疗后球蛋白较治疗前明显升高。两组 ALT、AST、GGT 活性在治疗 6 周后有显著下降。与治疗前比较,ALT、GGT 下降幅度在各个时间点、AST 在第 18 周时,试验组显著大于对照组。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。试验组治疗后各时间

表 1 治疗前两组基础情况比较

组别(n)	性别 男/女	年龄 岁($\bar{x} \pm s$)	婚姻 未/已	体重(kg)	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。

表 2 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)	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			

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。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 ($P < 0.01 \sim 0.05$)。两组肝功能变化见表 8。

按血清 ALT 活性的疗效判定标准, 两组显效、有效率无统计学差异。但试验组总有效率显著高于

表 3 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(n)					治疗后(n)					P 值
	G1	G2	G3	G4	均数	G1	G2	G3	G4	均数	
试验组 50	5	25	15	5	2.40	18	20	11	1	1.9	0.001
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 4 治疗前后活检肝组织肝纤维化(S)分期比较

组别(n)	治疗前(n)						治疗后(n)						P 值
	S0	S1	S2	S3	S4	均值	S0	S1	S2	S3	S4	均值	
试验组 50	0	8	23	10	9	2.40	1	23	14	9	3	1.80	0.001
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						

表 5 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)	

表 6 两组治疗前中后血清 HA、LN、P-Ⅲ-P、Ⅳ-C 含量变化($\bar{x} \pm s$)

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

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

表 7 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)	

两组疗效比较采用考虑中心效应的 CMH 方法,统计量为 QCMH。

对照组(见表9)。

(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, $P<0.05\sim 0.01$;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10。

(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%、118.18/8.42%、12.84%/13.33%,两组比较, $P>0.05$ 。均未见明显的抗乙肝病毒作用。

(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及中医证候等进行观察,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11。

4. 安全性指标变化

表8 两组治疗前后肝功能变化(试验组110例,对照组106例; $\bar{x}\pm s$)

项目	组别(N)	治疗前	治疗6W	治疗12W	治疗18W	治疗24W
Alb(g/L)	试验组	40.1±5.2	42.6±5.0*	43.2±4.7*	43.3±4.3**	43.5±5.7**
	对照组	41.0±5.9	42.6±5.3*	43.3±5.3*	42.8±4.9*	43.1±5.2*
Glo(g/L)	试验组	30.1±6.4	29.8±6.1	30.8±6.5	31.3±5.7	31.3±5.8
	对照组	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	116.0±74.6	57.5±56.0**	50.9±39.0**	50.1±43.6**	49.4±41.2**
	对照组	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	78.4±59.3	55.5±47.7*	54.2±47.4*	46.2±29.2**	48.2±35.0*
	对照组	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	92.0±71.4	75.3±64.9*	67.9±75.8*	67.4±70.1*	56.4±51.8***
	对照组	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	100.6±38.2	96.4±47.3**	100.3±52.2	97.9±47.1	93.5±38.8**
	对照组	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	17.8±7.9	15.8±5.9*	15.9±6.4*	15.5±9.5**	15.5±5.8**
	对照组	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	5.9±5.5	4.7±3.0*	4.6±3.0**	4.5±2.5**	4.6±2.7**
	对照组	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9 两组改善血清ALT活性疗效分析及比较

组别(n)	显效例数(%)	有效例数(%)	无效例数(%)	总有效率(%)
试验组(110)	64(58.2)	16(14.5)	30(27.3)	72.7*
对照组(106)	54(50.9)	9(8.5)	43(40.6)	59.4

注:组间比较,* $P<0.05$ 。

(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) 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。

(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%。

三、讨 论

肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化所必经的病理过程,寻找阻止、延缓甚至逆转肝纤维化的药物,是肝病研究急待解决的问题。

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“瘀血内结,正气虚弱”的认识和以前的经验方、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,调节免疫功能氨基酸平衡等综合治疗效果。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理为: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 TGFβ1 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

表 10 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($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	治疗前	治疗 12W	治疗 24W
肝门脉主干(mm)	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(mm)	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(mm)	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,* , $P < 0.01$; * * , $P < 0.05$; 两组同期测定值与治疗前差值组间比较,##, $P < 0.01$

表 11 两组随访结果稳定率(%) 的比较

组别	稳定例/随访总例(稳定率%)				
	HA	LN	P-Ⅲ-P	Ⅳ-C	ALT
试验组	18/29(62.07)	29/34 (85.29)	14/29 (48.28)	30/34 (88.24)	49/50 (98.00)
对照组	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。

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。

1. 扶正化瘀胶囊可有效减轻慢性乙型肝炎患者肝组织纤维化

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。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。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。

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-Ⅲ-P与IV-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IV-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-Ⅲ-P、IV-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、IV-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IV-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IV-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IV-C、HA、LN及P-Ⅲ-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 $\geq 30\%$ 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. 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、Glo、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周试验组活性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。虽都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。

四、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-Ⅲ-P、IV-C4 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

- 1995 年 5 月北京第五次全国传染病寄生虫病学术会议讨论修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志, 1995, 13(4): 241 ~ 247.
- 王泰龄, 刘霞. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度记分方案. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 195 ~ 197.
- 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. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(10): 588 ~ 592.
- 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. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(8): 459 ~ 462.
- LIU P, Liu C, Xu LM, et al. Effects of Fuzheng Huayu 319 recipe on liver fibrosis in chronic hepatitis B. W J of Gastroenterology, 1998, 4(4): 348 ~ 353.
- Liu P, Liu CH, Liu C, et al. Serun Pharmacological Study about Effects of FuZheng Huayu Recipe on Hepatic Stellate Cell Proliferation and Collagen Synthesis in Rats. CJIM, 1998, 4(3): 118 ~ 122.
- 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. 肝脏, 2002, 7(4): 254 ~ 255.
- 刘平, 刘成. 扶正化瘀 319 方抗肝纤维化的实验研究. 中药药理与临床研究进展 (第四册, 周金黄, 王建华 主编), 军事医学科学出版社, 1996: 314 ~ 321.
- 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 I 型胶原及转化生长因子 $\beta 1$ 表达的影响. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(7): 412 ~ 414.
- 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. 上海中医药大学学报, 2002, 16(1): 37 ~ 41.
- Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, et al. Comparison of serum 7S fragment of type IV collagen and serum cetral triple-helix of type IV collagen for assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral liver disease. J Hepatol, 1996, 24: 148 ~ 154.
- Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, et al. Clinical significance of serum hyaluronan in patients with chronic viral liver disease. J Gastroenterol Hepatol, 1996, 11: 459 ~ 465.
- 村胁义和, 生田裕次郎, 三村宪一等. 经过观察における肝纤维化マ-カ-の有用性. 肝胆胰, 2002, 44(5): 633 ~ 642.
- 王宝恩. 肝纤维化的诊断与严重程度评估. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 193 ~ 194.

(责任编辑: 许有玲)

中医术语规范化的重要性

一个学科,如果术语不规范,概念模糊,就会造成学科理论体系的混乱,对于学科自身发展会产生障碍。也很难登上国际学术舞台,甚至使其科学性遭到怀疑。中医术语的规范化是中医药学一项重要的基础性系统工程。“证”是中医学一个很重要的术语,虽然“证”与“症”、“征”已有较为明确的区别,但近 50 年来,中医学界对“证”、“证候”概念的内涵,一直存在不同的认识,这种认识的差异直接导致中医病证的命名、分类、诊断标准的不统一。使得长期以来各临床和研究单位开展的临床、实验研究结果很难相互交流和取得共识,也就很难推动中医证研究的进步。这种现状直接导致尽管政府和相关部门对中医药相关领域投入了大量的人力、财力、精力,但投入与产出不成比例,造成了严重的资源浪费。此外,20 多年来,计算机在中医药领域中的应用不断拓展,取得了不少成绩,但在名老专家诊疗系统、方药数据库等方面出现不少问题,而名词术语不规范是其重要原因之一。

中医术语规范化是中医药学制定行业标准(如中药材质量标准、中医疗效评价标准等)、学科规范、建立我国医学科技基本条件平台(如科技数据共享、自然科技资源共享、科技文献资源建设与共享服务等)的基础性工作,对于中医药知识的传播,国内外医药交流,学科与行业间的沟通,中医药科技成果的推广使用和生产技术的发展,中医药书刊和教材的编辑出版,特别是对中医药现代化、国际化都具有十分重要而深远的意义。由于中医术语形成的特殊性,中医术语规范成为中医现代化、国际化的关键问题之一,应当引起中医药行业的高度重视。

(文 摘)

diseases of coronary heart disease. Conclusion: b13 and b23 in the differential genes lead to or participate in lipo-metabolism and the formation of high-viscosity, high polymeric and high-concentration states of blood from different ways and means and are involved in the formation of endothelial damage and arteriosclerosis due to the secretion of inflammatory cell factors and the regulation of cell apoptosis. They are closely related to the pathological change of the blood-stasis diseases of coronary heart disease.

Key Words: coronary heart disease, blood-stasis disease, linkage of symptoms and diseases, relevant genes, differential display, reverse Northern, sequence of clone

Study on Relationship of Dialectic Pharmacodynamics between Disease due to Deficiency of Blood and Blood-tonifying Drug Radix Paeoniae Alba

Yang Zuyi, Liu Rongmin and Cheng Jia (Institute of Tumours of Sichuan Province, Chengdu 610041)

Pei Jun, Wan Deguang and Hu Rong

(School of Materia Medica, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Chengdu 610075)

Objective: To explore the relationship of dialectic pharmacodynamics between the disease due to the deficiency of blood and blood-tonifying drugs via the comparison of blood concentration of paeoniflroin, the main component of Radix Paeoniae Alba for blood-tonifying drugs, in the body of mice which are healthy and suffer from the disease of blood deficiency respectively. **Method:** To establish models of animals suffering from the disease due to blood deficiency and divide experimental animals into blank control group, control group (healthy mice) and experimental group (model of animals contracting the disease due to blood deficiency), among which mice of control group and experimental group are forced to fill the extracts from Radix Paeoniae Alba into their stomach and then the technology of high performance liquid chromatography is used to test and compare the difference of concentration of paeoniflroin in the blood of the mice at different time. **Result:** The average concentration of paeoniflroin in the blood of the mice of experimental group is $116.52 \pm 5.28 \text{ ng}/\mu\text{l}$ while that of the mice of control group is $41.49 \pm 2.86 \text{ mg}/\mu\text{l}$, assuming remarkable difference between the two groups ($p < 0.001$) and that of the former is notably higher than that of the latter when at 60 min and 90 min. **Conclusion:** the concentration of paeoniflroin in the blood of the mice suffering from the disease due to blood deficiency proves higher than that of healthy mice and this shows that there exists the relationship of dialectic pharmacodynamics between the disease due to blood deficiency and blood-tonifying drug Radix Paeoniae Alba.

Key Words: disease due to blood deficiency, blood-tonifying drug, dialectic pharmacodynamics

Multi-centrally Clinical Trial of Fuzhenghuayu (Strengthening Healthy Qi to Solve Stagnation) Capsules on Liver Fibrosis Caused by Chronic Hepatitis B

Liu Ping, Hu Yiqang, Liu Cheng, Xu Leiming and Liu Chenghai (Shuguang Hospital, Institute of Liver disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Shanghai 201203)

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 135

Sun Kewei, (Hospital Affiliated to Hunan Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007)

Hu Dechang and Yin Youkuan (Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032)

Zhou Xiaqiu (Rejin Hospital, The Second Shanghai University of Medical Sciences, Shanghai 200020)

Wan Mobin (Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433)

Cai Xiong (Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003)

Zhang Zhiqing (The Fourth People's Hospital, Huaian Municipality, Huaian 223001, Anhui Province)

Ye Jun (Central Hospital of Puto District, Shanghai 200062)

*Tang Baozhang (Hospital Affiliated to Yunnan Institute of Traditional Chinese Medicine,
Kunming 650011, Yunnan Province, China)*

Zhou Renxing (Shanghai Modern Chinese Medicine and Technology Corporation Ltd, Shanghai 200051)

He Jia (The Second University of Military Medical Sciences, PLA, Shanghai 200433)

Objective: To observe the efficacy and safety of Fuzhenghuayu (strengthening healthy Qi to solve stagnation) Capsules in liver fibrosis caused by chronic hepatitis B. **Method:** Trials of multi-center, randomization, double blindness and parallel control (with Heluoshugan <regulating collaterals to sooth liver> Capsules as control medicine) are conducted in patients suffering from liver fibrosis caused by Chronic hepatitis B in 24 weeks and followed by 12-week visit. **Result:** 110 cases of the experimental group and 106 cases of the control group have been placed into the trial, among which 99 cases and 96 cases went through the examination of liver biopsy before treatment and 50 cases and 43 cases recieved twice the examination of liver biopsy after treatment respectively. And after treatment 52% of those in the experimental group has decreased more than 1 stage in the staging score of liver fibrosis, which is notfably higher than that of those in the control group (23.3%) and the index of their hipatic inflammation activity has lowered down remarkably as well. In comparison with the pretreatment the contents of HA, LN, P-Ⅲ-P and IV-C of those in the experimental group have significantly gone down and the rate of their difference is greater than those in the control group. The serum Alb, ALT, AST, GGT and ALP of the testees in the two groups have been greatly improved, but the improvement rate of ALT, the drop-out value of GGT and the increase value of Alb of the testees in the experimental group are much higher than those of the testees in the control group respectively. No untoward effect with clinical significance has emerged. After 12 week's withdrawal of treatment appears little difference of serological parameters and the stability rate of ACT between the two groups. **Conclusion:** Fuzhenhuayu Capsule is a Chinese medicine which can be able to treat chronic hepatitis B safely and efficaciously.

Key word: Fuzhenhuayu Capsule, Chronic hepatitis B, liver fibrosis

A Discussion Concerning Establishment of Weight in Assessing TCM Effectiveness of Complex System by Method of Stratification

Tao Jialin, Zhao Yunan, Wang Xiaolei, Xing Dongming and Du Lijun (Tsinghua University, Beijing 100084)

136 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]