

·临床研究·

茵兰益肝颗粒治疗急性黄疸型病毒性肝炎的疗效及安全性研究

杨帆¹, 李学伟², 鲁俊侠², 卢诚震³, 罗欣拉¹(1. 湖北省中医院肝病科, 湖北 武汉 430061; 2. 天津市亚宝药业科技有限公司, 天津 301700; 3. 天津市传染病医院, 天津 300192)

摘要: **目的** 初步评价茵兰益肝颗粒治疗急性黄疸型病毒性肝炎(肝胆湿热、气滞血瘀证)的疗效及安全性, 为Ⅲ期临床试验提供依据。**方法** 采用多中心、随机、双盲、阳性药平行对照方法, 治疗组 60 例, 服用茵兰益肝颗粒; 对照组 60 例, 服用利肝隆颗粒; 疗程 4 周。服药后 1 周、2 周、3 周、4 周各进行 1 次访视, 观察血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的复常率, 中医证候总积分以及安全性指标。**结果** 治疗 4 周, 试验组 ALT、AST 复常率分别为 81.4 %、83.1 %, 对照组分别为 85.0 %、88.3 %, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组中医证候总积分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组不良事件发生率均为 1.7 %, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 茵兰益肝颗粒治疗急性黄疸型病毒性肝炎有效、安全, 能够恢复 ALT、AST, 改善患者症状, 疗效与利肝隆颗粒相仿, 可开展Ⅲ期临床研究。

关键词: 茵兰益肝颗粒; 急性病毒性肝炎; 肝胆湿热; 气滞血瘀; 临床试验

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)05-0519-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.024

Efficacy and Safety of Yinlan Yigan Granula in Treating Acute Icteric Viral Hepatitis

YANG Fan¹, LI Xuewei², LU Junxia², LU Chengzhen³, LUO Xinla¹(1. The Liver Disease Department of Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061 Hubei, China; 2. Tianjin Yabao Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Tianjin 301700, China; 3. Tianjin Infection Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract: **Objective** To preliminarily evaluate the efficacy and safety of Yinlan Yigan granula in treating acute icteric viral hepatitis with the syndrome of damp-heat in liver and gallbladder and with the syndrome of qi stagnation and blood stasis, thus to supply evidence for phase III clinical trial. **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, and positive-medicine paralleled controlled trial was carried out in 120 qualified patients. The treatment group had 60 cases, and was administered with Yinlan Yigan granula. The control group also had 60 cases, and was administered with Liganlong granula. The course of treatment lasted 4 weeks. An interview was made on week 1, 2, 3, 4 after medication. The normalization rate of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) was detected, and the changes in total scores of traditional Chinese medical syndromes as well as relevant safety indexes were examined. **Results** After treatment for 4 weeks, the ALT normalization rate was 81.4 % in the treatment group and was 85.0 % in the control group, and the difference between them was insignificant ($P > 0.05$). The AST normalization rate was 83.1 % in the treatment group and was 88.3 % in the control group, and the difference between them was insignificant ($P > 0.05$). The differences of the total scores of traditional Chinese medical syndromes were also insignificant between the two groups. The incidence of adverse events was 1.7% in both groups, the difference being not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Yinlan Yigan granula is effective and safe in treating acute icteric viral hepatitis through recovering the ALT and AST levels and by relieving the symptoms, and its effect is similar to that of Liganlong granula, indicating that phase III clinical trial can be developed.

Keywords: Yinlan Yigan granula; Acute icteric viral hepatitis; Damp-heat in liver and gallbladder; Qi stagnation and blood stasis; Clinical trial

收稿日期: 2013-01-21

作者简介: 杨帆, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合防治肝胆疾病、中医药标准化。Email: yfzz99@163.com。

基金项目: 国家“十二五”重大新药创制科技专项课题(2012ZX09303-001-002)。

茵兰益肝颗粒是天津传染病院临床使用多年的经验方,具有清热利湿、行气活血的功效,用于治疗急、慢性病毒性肝炎所导致的肝功能异常,现申报为中药6类新药(国家食品药品监督管理局新药临床研究批件号:2004L01157)。以湖北省中医院作为组长单位,联合中国人民解放军第302医院、首都医科大学附属北京佑安医院、山东中医药大学附属医院,开展茵兰益肝颗粒治疗急性黄疸型病毒性肝炎的Ⅱ期临床试验,初步评价其疗效及安全性,为Ⅲ期临床试验提供依据。

1 对象与方法

1.1 试验设计 采用多中心、随机、双盲、阳性药平行对照的研究方法。治疗组60例,对照组60例。受试者随机进入试验组或对照组,阳性对照药选择利肝隆颗粒,疗程4周,服药后1周、2周、3周、4周

各进行1次访视,治疗期结束后进行安全性和有效性的评价。

1.2 病例选择

1.2.1 肝胆湿热、气滞血瘀证辨证标准 参照《中药新药治疗病毒性肝炎临床研究指导原则》^[1]制定。

主症:①身目发黄、黄色鲜明;②胁肋刺痛或胀痛;③口干而苦;④脘腹胀满;⑤小便色黄;⑥舌质红、苔黄腻,或舌质紫暗,或有瘀斑、瘀点。

次症:①纳差;②困倦乏力;③大便秘结或溏泄;④烦躁易怒、时时太息;⑤皮肤瘙痒;⑥肝脾肿大;⑦肝掌、蜘蛛痣;⑧脉弦,或脉弦滑数,或脉弦涩或涩。具备主症中任何3项或主症2项和次症3项者均属本证。

1.2.2 中医证候评分标准 参照《中药新药治疗病毒性肝炎临床研究指导原则》^[1]制定,见表1。

表1 中医证候评分标准

Table 1 The scoring criteria of TCM syndromes

症候	轻度	中度	重度
主症	身目色黄	轻度的身目色黄	明显的身目色黄
	胁肋刺痛或胀痛	隐隐作痛,不影响正常工作	疼痛较重,影响生活
	口干而苦	偶觉口干苦	晨起口干苦
	脘腹胀满	有时出现,多出现在饮食后,可自行缓解	经常出现,每日累积时间在2~4h之内
	小便色黄	轻度发黄,有时仅出现在晨尿时	尿液明显呈黄色,全天基本相同
次症	纳差	食欲较差,食量减少低于1/3	食欲不佳,食量减少1/3至1/2
	困倦乏力	肢体稍倦,可坚持轻体力工作	四肢乏力,勉强坚持日常活动
	大便秘结	大便秘结,每日一行	大便秘结,排便困难,两日一行
	大便溏泄	大便稀软不成形,日行2~3次	烂便、溏便,日行4~5次或稀便日行1~2次
	烦躁易怒时时太息	偶尔情绪不稳,烦躁发怒、太息	易烦躁发怒、太息,但多数能控制
	皮肤瘙痒	偶尔瘙痒,不影响正常生活	阵发性瘙痒,时轻时重,影响睡眠生活
			剧烈瘙痒,严重影响生活睡眠

注:主症轻、中、重度分别记2,4,6分;次症轻、中、重度分别记1,2,3分。

1.2.3 纳入标准 受试者均为急性黄疸型病毒性肝炎患者,诊断符合2000年全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》制定的标准^[2]。中医辨证为肝胆湿热、气滞血瘀证;年龄18~65岁的男性或女性;血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)≥80 U·L⁻¹(正常值2倍),且ALT≤1000 U·L⁻¹(正常值25倍);血清总胆红素(TBIL)>17.1 μmol·L⁻¹,并且≤171 μmol·L⁻¹;近1周内未使用有明确护肝降酶、退黄作用的任何中药或化学药品;签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 合并其他病毒感染者;药物、酒精、自身免疫、代谢等因素所致肝炎;合并心、肾、肺、内分泌、血液、代谢及胃肠道严重原发病者;精神病患者;白细胞计数(WBC)<3.0×10⁹ L⁻¹或血小板计

数(PLT)<80×10⁹ L⁻¹;孕妇、哺乳期妇女;酗酒者或药物滥用史者;不能合作者。

1.3 试验药品及给药方法 治疗组给予茵兰益肝颗粒1袋,每天3次(天津飞鹰制药有限公司,每袋10g,批号:20040703)。对照组给予利肝隆颗粒1袋,每天3次(江西济民可信药业有限公司,每袋10g,批号:040505),均以温水送服,疗程4周。两试验药品外观包装完全相同。

1.4 合并用药 所有病例在试验期间除维生素类药物、补液治疗及必要的对症处理所用药物外,不得合并使用其他治疗病毒性肝炎和具有明确保肝降酶作用的任何药物以及影响本病疗效的各种中西药物。

1.5 观察指标及疗效判定标准

1.5.1 主要疗效指标 4 周后 ALT 的复常率, 复常率指所选指标降至正常值范围的百分比。

1.5.2 次要疗效指标 4 周后血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的复常率, 中医证候总积分变化值。

1.5.3 安全性指标 生命体征、不良事件发生率、实验室检查(血常规、尿常规、粪常规、血生化)和心电图。

1.6 统计学处理方法 采用 SAS 9.1.3 软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验, 治疗 4 周时 ALT、AST 复常率比较采用考虑中心因素的 CMH χ^2 法, 中医证候总积分比较用 t 检验。所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 将被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况 本研究计划入组 120 例, 实际入组 120 例。对照组入组 60 例、完成 52 例、未纳入符合方案集(PPS)分析 8 例; 试验组入组 60 例、剔除 1 例, 完成 57 例、未纳入 PPS 分析 3 例。剔除原因为纳入后发现不符合纳入标准, 导致未纳入 PPS 分析的主要原因为访视超出时间、合并保肝药物和失访, 试验组和对照组未纳入 PPS 分析的病例未超过总病例数 20%, 符合方案的预期要求。按照病原学分类, 对照组甲型肝炎 25 例, 乙型肝炎 22 例, 戊型肝炎 12 例, 甲乙型重叠感染 1 例; 试验组甲型肝炎 20 例, 乙型肝炎 27 例, 戊型肝炎 11 例, 甲乙型重叠感染 1 例, 两组疾病构成具可比性($P > 0.05$), 治疗前两组性别、年龄、身高、体质量均具可比性($P > 0.05$), 一般体格检查均具可比性($P > 0.05$), 肝功能检测值和中医证候总积分均具可比性($P > 0.05$)。

2.2 治疗 4 周 ALT 复常率分析 经全分析集(FAS)分析, ALT 复常率试验组为 81.4%, 对照组为 85.0%, 试验组和对照组比较无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗 4 周 ALT 复常率比较

Table 2 Comparison of normalization rate of ALT at week 4 of treatment between the two groups

组别	<i>n</i>	正常 / 例	异常 / 例	复常率 / %
对照组	60	51	9	85.0
试验组	59	48	11	81.4

2.3 治疗 4 周 AST 复常率分析 经 FAS 分析, AST 复常率试验组为 83.1%, 对照组为 88.3%, 试验组与对照组比较无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 中医证候疗效分析 经 FAS 分析, 患者经过 4 周药物治疗, 与治疗前比较, 对照组和试验组中医证候

表 3 两组治疗 4 周 AST 复常率比较

Table 3 Comparison of normalization rate of AST at week 4 of treatment between the two groups

组别	<i>n</i>	正常 / 例	异常 / 例	复常率 / %
对照组	60	53	7	88.3
试验组	59	49	10	83.1

表 4 两组治疗 4 周中医证候总积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4 Comparison of the total scores of TCM syndromes at week 4 of treatment between the two groups

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	治疗后 - 治疗前
对照组	60	17.35 $\pm$ 4.84	2.38 $\pm$ 3.31**	-14.97 $\pm$ 4.75
试验组	59	17.31 $\pm$ 6.99	2.37 $\pm$ 3.65**	-14.93 $\pm$ 6.24

注: 与同组治疗前比较, ** $P < 0.01$ 。

总积分明显减小, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 但对照组与试验组变化相当, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

2.5 安全性观察 试验组和对照组各发生 1 例不良事件, 试验组患者自觉劳累, 程度为重度, 24 h 后缓解。对照组患者自觉乏力, 纳差, 程度为轻度, 2 周后缓解。两组不良事件发生率均为 1.7%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经判断, 2 例报告不良事件均为患者疾病过程中应有的症状, 为研究者误报所致。

安全性指标中, 心电图、肾功能、血常规、尿常规和便常规有部分指标治疗前正常, 治疗后变为异常, 经研究医师判断均无临床意义。提示茵兰益肝颗粒安全性较好。

3 讨论

茵兰益肝颗粒源自天津市传染病医院名老中医临床经验方, 1974 年申报为医院制剂, 定名为利肝丸, 临床用于治疗急、慢性病毒性肝炎至今近 40 年, 为广大患者所认可^[3]。处方由茵陈、郁金、当归、连翘、丹参、板蓝根、手参、淡竹叶等药物组成, 处方药味系常用中药, 无毒副作用。其中, 茵陈苦泄下降, 性寒清热, 善清利脾胃肝胆湿热, 重用为君; 连翘、板蓝根、手参清热解毒、祛湿利胆辅以为臣; 郁金、当归、丹参三药相合既加强清热解毒的疗效, 又具有祛瘀止痛、行气活血的作用, 为佐药; 淡竹叶清热泻火、除烦、利尿, 从而引热下行为使。以上诸药, 各行君、臣、佐, 使之职责, 相互配合, 具有清热祛湿、行气活血的功效。

茵兰益肝颗粒临床前药效学研究表明, 茵兰益肝颗粒对 D - 半乳糖胺、CCl₄ 导致 (下转第 527 页)