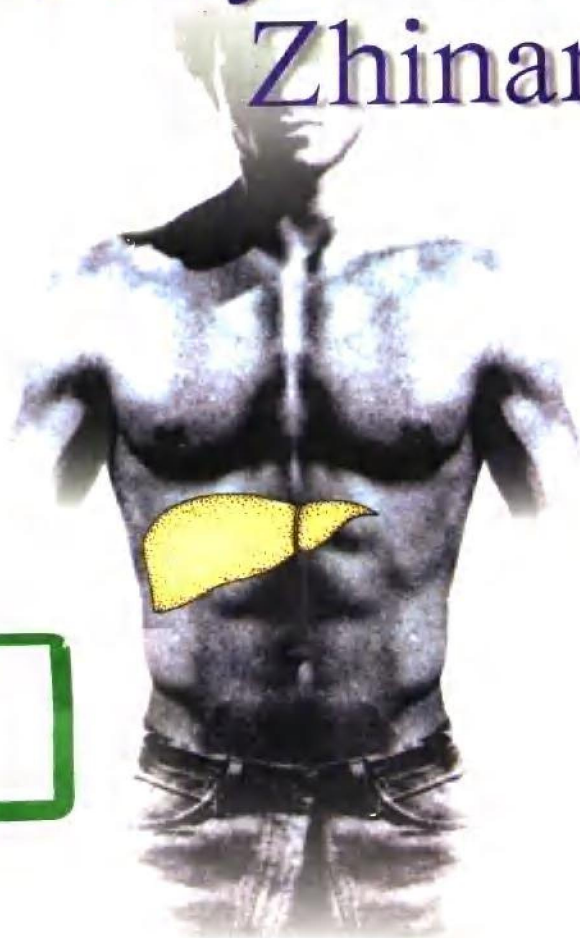


● 曾庆通 刘世焯 编著

肝炎治疗指南

Ganyan Zhiliao
Zhinan



6

重庆大学出版社

98
R512.6
34

✓

肝炎治疗指南

曾庆通 刘世煊 编著

XH 91.06



重庆大学出版社



3 0003 4755 3

内 容 提 要

该书介绍了肝炎的种类、病因,肝炎的主要症状和体征,肝炎的诊断、治疗肝炎的中西药物。本书根据作者多年的研究和实践,提出了与传统的单纯保肝治疗迥异的中西医结合、标本兼治而以治本为主的治疗方法,并介绍了作者研制的经临床证明,效果良好的植化复方一保肝扶正丸的临床病例及效果。

本书对预防和治疗肝炎,为广大读者和医药卫生工作者开拓思路,深入探索,研究将有较好的作用。

肝 炎 治 疗 指 南

曾庆通 刘世煊 编著

责任编辑 彭 宁

*

重庆大学出版社出版发行

新 华 书 店 经 销

重庆电力印刷厂印刷

*

开本:850×1168 1/32 印张 6.625 字数:140 千

1998年1月第3版 1998年1月第1次印刷

印数:60001—65000

ISBN 7-5624-1692-3/R·129 定价:12.50元

前 言

病毒性肝炎为常见的传染病,分甲、乙、丙、丁、戊、己、庚等近十型。甲型、戊型和己型肝炎有自愈性,不需特殊治疗,乙、丙、丁、庚可变为慢性,有可能转变为肝硬化、重型肝炎和肝癌,危害很大,其中乙型肝炎又为我国病毒性肝炎的主要流行型。党和政府对此十分关心,肝炎的防治被列为我国重点科技攻关项目之一。

众所周知,国内外对慢性肝炎还没有特效药物和特效疗法,并且至今仍未取得重大的突破性进展。其原因可能是药物研制、临床治疗、病员的认识与配合、人们的思路与方法不完全符合事物发展变化的客观规律。

根据近年来对肝炎病理研究的报道,各型肝炎致病机理各有不同。尤其乙型肝炎的发病机理较为复杂,在其发病过程中,存在着过敏与免疫的多种因素,不是单纯的肝脏局部病变,而是多系统病变的综合征候群。

纵观国内外肝炎药物的研究方法,不外乎从以下几方面考虑问题:1. 认为肝炎是由肝炎病毒引起的,试图用抗病毒化疗剂,如用干扰素之类药物解决问题;2. 认为肝炎与免疫学有关,采用免疫调节剂,如用人参多糖、云芝胞内多糖、胸腺因子D之类药物医治疾病;3. 认为保护肝脏极重要,应用抗肝损伤药物,如马洛替酯“Malotilate”之类药物进行治疗。尽管从多方面进行努力,终因对慢性肝炎的致病机理未搞清楚,因而治疗进展是很有限的。

重庆市第三人民医院主任药师曾庆通和内科副主任医师刘世煊根据多年的临床药学实践与临床工作的体会,结合临床病理,对慢性肝炎采取联合用药,即在加强局部保肝治疗的同时,联合应用扶正固本的植化成分药物。新组成的植化复方制剂,在药理上概括了对肝、胆、胃、肠、骨髓、血液、肾脏等疾病的治疗和免疫系统、内

分泌系统方面的调节的作用。另一方面,根据病毒寄生在宿主细胞内的特点,目前还未找到在体内能直接抑制或杀灭肝炎病毒的理想药物,单纯依靠药物治疗亦很难奏效。病人必须遵循饮食卫生标准,调整生活与工作的关系,适当工作、合理休息和参加适宜的锻炼,以及积极配合治疗等方面的自身调养原则,在局部和整体上对疾病都加强宏观控制,以利于逐步恢复,进而达到痊愈。

应广大读者要求对肝炎治疗一书的内容作了较大的修改和补充。对治疗肝炎的中西药物,新的药物设计和治疗方案,病毒性各型肝炎最新的理论、诊断、治疗及有关问题等作了较详细的介绍。为广大读者和医药、临床医师开拓思路,深入探索,提高医疗质量,更好地为广大病员治病,也许会有有一定的帮助。如有不妥之处,可来信指教。

编著者

1996 年 11 月

目 录

前 言

第一章 病毒性肝炎的主要致病机理与各类治疗肝炎

的药物..... 1

第一节 概述..... 1

第二节 肝炎用药选介..... 8

一、抗肝损伤药物(护肝西药)..... 8

二、中草药及其植化成分药物..... 26

第三节 调节免疫反应药物..... 43

一、人参与人参茎叶皂甙..... 44

二、人参根多糖..... 55

三、黄芪..... 56

四、云芝肝泰..... 67

五、植物血凝素(植物血球凝集素)..... 67

六、转移因子..... 68

第四节 国内研究抑制乙型肝炎抗原药物概况..... 69

第二章 药物与治疗方案设计..... 71

第一节 治疗乙型肝炎的药物设计..... 71

一、概述..... 71

二、典型病例..... 75

三、应用保肝扶正丸 I、II 号药物的疗效..... 78

四、对比分析..... 82

五、结果..... 84

第二节 乙型肝炎与艾滋病的比较..... 86

第三章 病毒性肝炎	90
第一节 甲型病毒性肝炎(HAV)	90
第二节 乙型病毒性肝炎(HBV)	95
第三节 丙型病毒性肝炎(HCV)	132
第四节 丁型病毒性肝炎(HDV)	136
第五节 戊型病毒性肝炎(HEV)	141
第六节 己型和庚型病毒性肝炎(HFV 和 HGV)	142
第七节 重型病毒性肝炎的治疗	143
第八节 重型病毒性肝炎合并症及其治疗	148
第九节 肝炎病毒变异	177
第十节 慢性肝炎的分类:诊断、分级与分期	179
第十一节 病毒性肝炎防治方案	183
第十二节 五种病毒性肝炎比较	196
第十三节 干扰素治疗慢性病毒性肝炎的合理应用	197
第十四节 肝纤维化发病机理、诊断及治疗	200

第一章 病毒性肝炎的主要致病机理 与各类治疗肝炎的药物

第一节 概 述

近年来,随着医学和药学的进步,很多传染病已经能够防治。但是,病毒性肝炎至今仍然是危害最大的一种常见传染病。本病发病率高,特别是在亚洲、非洲和南欧地区,乙型肝炎病毒携带者高达 15%~20%。当今世界,约有 2.5 亿以上的乙型肝炎病毒携带者,我国占 1 亿左右。肝癌与乙型肝炎有密切联系,每年全世界估计有 25 万人死于肝癌,我国约有 10 万人死于肝癌。

病毒性肝炎分为甲型、乙型、丙型、丁型、戊型、己型、庚型等十型。甲型、戊型和己型肝炎有自愈性,不需特殊治疗,乙、丙、丁、庚型目前在治疗上尚无重大突破,严重危害人民的健康。乙型和丙型肝炎易转化为慢性肝炎的,特别是乙型肝炎,发展为慢性肝炎以后,若得不到及时的、有效的治疗,肝炎病毒持续感染可使 4.2% 的病人逐渐演变成肝硬化,使 0.75% 的病人演变成肝癌,使 2.6% 的病人演变成重型肝炎。慢性乙型肝炎迄今尚无特效药物和特效疗法,一般仅能改善症状或肝功能,并不能达到治愈。由此可见,本病病程迁延,经久不愈,严重影响工作、生活,对人民的健康危害极大。

人们应当知道,病毒性肝炎由于自身免疫功能的原

因,急性乙肝转为慢性者仅为10%左右,急性丙肝约30%~50%可以转为慢性,肝炎由急性转为慢性之后才是真正难治之症。慢性乙肝的病理变化非常复杂,与免疫功能关系密切,是免疫系统为主的全身性疾病,其病变时有缓解,时有恶化,所以,对于其治愈的标准有严格的要求,并非用药治疗后,症状一时缓解或消失就是治愈。

但近年来,在全国各地报纸杂志上,不断出现乙肝克星、祖传治肝病神医等夸大报道和虚假广告宣传,使不少人上当受骗。延误治疗使病情恶化。

针对这种情况,我们对肝炎的致病原因进行了分析研究,以便对症下药,遏制肝炎的继续发展、恶化,有利于对肝炎的治疗,控制它的传染范围。

(1)由肝炎病毒感染所引起的慢性疾病,目前在体内还没有可以直接抑制或杀灭肝炎病毒的理想药物。病毒是以核酸为核心,以蛋白质为外壳组成的没有细胞结构的微小颗粒,寄生在宿主细胞内,因此抗病毒药物作用于病毒的代谢,往往对宿主细胞也有损害,即对机体有不能耐受的毒性。这就是寻找治疗肝炎抗病毒药物的困难所在。

(2)如前言所述,纵观国内外药物的研究方法,不外乎从以下几个方面考虑问题:①认为肝炎是由肝炎病毒引起的,试图用抗病毒化疗剂,如干扰素之类药物解决问题;②认为肝炎与免疫学有关,采用免疫调节剂,如人参多糖、云芝胞内多糖、胸腺因子D之类药物医治疾病;③认为保护肝脏极重要,应用抗肝损伤药物,如用马洛替酯“Malotilate”之类药物进行治疗。尽管从多方面进行努力,终因对慢性肝炎的致病机理未搞清楚,因而治疗进展是

很有限的。

肝炎治疗要取得重大进展,求是创新势在必行。求是就是必须掌握肝炎发病的全貌。根据近年来对肝炎病理的研究,各型病毒性肝炎致病机理不同,尤其乙型肝炎的发病机理较为复杂,肝外症候很多。据肝穿刺病理组织学检查资料证明,少数乙型肝炎无症状带毒者,虽然血液内有大量病毒及肝内有大量病毒复制,而肝组织学的光镜检查不完全正常,说明病毒仅是致病的一部分原因。肝炎的发病机理是:急性病毒性肝炎转变为慢性的主要原因,与机体的细胞免疫状态有关。凡细胞免疫功能低下者,或由于抑制性 T 淋巴细胞功能缺陷,乙型肝炎抗原(HB_{Ag})多持续存在,及乙肝病毒前 C 基因, S 基因变异和病毒 DNA 与肝细胞 DNA 整合等。使肝炎易于向慢性演变。肝炎转变为慢性之后,在其发病过程中存在着过敏与免疫的多种因素。肝炎的免疫反应以细胞免疫为主,常出现 Sjögren 氏综合症(口眼干燥和关节炎综合症)的重叠综合症,提示机体免疫功能紊乱或恶化,同时常伴有多种类型的变态反应,因而病程中常见各种过敏性皮疹(如荨麻疹、结节性红斑、成片的毛细血管扩张等)、肾小球肾炎(血尿、蛋白尿等)、关节炎、鼻衄、齿龈出血、白细胞减少、血小板减少等肝外体征;此外还导致血浆前白蛋白合成减少,使尿锌排泄增加,易出现急性锌缺乏,影响维生素 A 的利用、运输及维持正常浓度,引起眼部的并发症,最常见的是暗视适应障碍(夜盲症)和强光闪耀后正常视力恢复障碍(闪光盲症)。我国在研究重型肝炎的药物治疗时,注意了病毒复制、免疫复合物、肝细胞坏死等病因,使病死率大幅度下降,疗效居于世界前列,说明上述病因是

客观存在的。已经查明白细胞减少、血小板减少,病毒(包括肝炎病毒)感染是致病的原因之一。此外,肝炎的肝外表现又与内分泌失调有着密切的关系,如肝炎及肝硬化患者,由于脂化功能减低,致使有些内分泌代谢的中间产物,如原胆烷醇酮、孕酮等(致热物质)在肝脏中不能正常脂化,使这类致热物质积留于血液中而引起低热或高热。慢性肝炎、肝硬化患者常见蜘蛛痣、肝掌,这是由于血中雌激素浓度升高而产生的现象。肝病期间出现睾丸萎缩、男子女性乳房、甲状腺囊肿、囊性乳腺病、卵巢囊肿、多毛症、功能性子宫出血、子宫肌瘤、月经衍期、重少间经、甚至不孕,还有肾上腺功能低下,临床上突出表现为色素沉着(很象阿狄森氏病),偶见肾上腺皮质功能亢进者,患者呈满月脸,痤疮、向心性肥胖、紫纹(很象柯兴氏综合症),均与内分泌失调相关。

表 1-1 慢性病毒性肝炎临床变化

类别	主要症状及体征			生化指标等	免疫学指标	内分泌学指标	其他
指标类别	乏力	纳差	肝区痛	鼻衄	G、P、T Zn、T、T T、T、T	HBsAg 抗-HBs HBeAg	低热
		恶心					过敏性皮疹
		或	肝脏肿大	牙龈出血	血小板减少 白细胞减少 血浆前白蛋白合成减少	抗-HBC -IgM DNA-P	蜘蛛痣
		腹胀		肾脏损害	白合成减少	HBV-DNA	肝掌
		力	腹泻	黄疸	急性缺锌	³² P 探针	
病变类别	精神病变	胃、肠病变	肝、胆病变	骨髓、血液、肾脏病变	免疫功能失调	内分泌失调	其他肝外病变

作者根据该病的主要症状和体征、生化指标、免疫学指标、其它肝外病变,将乙型肝炎的临床变化归纳为表 1-1。

从上表可见,病理变化是十分复杂的。该病除消化系统病变之外,还有免疫系统及内分泌系统功能失调,更重要的还有骨髓、血液、肾脏损害病变以及因代谢紊乱而产生的精神病变——乏力。显然,慢性乙型肝炎不是单纯的肝脏局部病变,属于多系统病变的综合症候群,突破了通常列为消化系统疾病的范畴。很可能消化系统病变是标,用一般保肝和对症治疗能收到显效或有效,而骨髓、血液、肾脏损害病变及免疫功能紊乱和内分泌失调才是病的本质,用各种保肝和对症疗法,不能收效。目前国内外已经生产和正在研制的肝炎治疗药物:合成药——肝乐、肝泰乐、肌苷、阿卡明、联苯双酯、聚肌胞、无环鸟苷、6-去氧无环鸟苷、Malotiate(马洛替酯)、四氢黄烷醇、联苯醛酮等;生化药——核苷、复合氨基酸、辅酶 A、ATP、干扰素等;植化药物——齐墩果酸、葫芦素 BE、黄芩甙、垂盆草甙、虎杖蒽醌、水飞蓟素等;调节免疫反应药物——人参茎叶皂甙、人参根多糖、香菇菌多糖、云芝肝泰、羧甲基茯苓多糖、溶菌素、植物血凝素、转移因子、胸腺素 D 等,它们都不具备全面控制肝炎病理变化的药理作用。中草药复方粗制剂——肝必复、健肝灵胶囊、逍遥丸、肝喜乐、强力宁注射液、参三七注射液、山豆根注射液、三草注射液、肝得明、赶黄草片、胚胎素、肝复能、碧云砂乙肝灵、滋肝舒、乙肝素、护肝素、乙肝丸、乙肝扶正胶囊、乙肝解毒胶囊等,处方组成不一定符合病变要求,即使处方组成合理,由于受多种因素的影响,内在质量很难稳定,疗效难于保持一致。上述药物药理和病理之间出现宏观失控,是

肝炎治疗无法取得重大进展的根本原因。

(3)从药物研制的思路与方法上发现,目前国内外在研制保肝药物与评价其作用时,多以肝脏毒性化合物(四氯化碳、扑热息痛、硫代乙酰胺、乙醇、乙硫氨酸、半乳糖胺、乳清酸、鬼笔碱、鹅膏素等)作为肝脏病实验模型(见表 1-2)

这种方法目前国内外仍通用,但其研究成果中部分对肝炎有一定疗效,对病毒性慢性肝炎则无治愈指标的药物。此法对病毒性慢性肝炎治疗药物的筛选,动物模型与临床病变之间的显著差异并未引起人们的重视,人们仅着眼于局部保肝治疗,忽略了肝炎的病变整体,偏离了临床病变,药理和病理之间宏观失控,这就难于达到治愈疾病的目的。

治疗肝炎尽管没有特效药物和特效疗法,但中药与西药相比较,许多专家认为中药的疗效比西药好。国际肝病学会主席、美国的波珀教授认为,国际上目前对慢性乙型肝炎的治疗进展不大,现有的干扰素等药物对于抑制乙肝病毒有一定效果,但仍不满意,中药在治疗方面有很大的前景。日本学者浅野宏认为,西方医学对肝炎病患者没有特效药物,而中药中则有不少对肝炎病患有效的药物,已经开始在中药中寻求治疗肝炎药物的研究,但是他们的研究思路与方法仍然没有变化,同样只注意肝脏局部治疗,而忽略了整个病变的重要因素。我国在中药中研制成功的治疗肝炎药物,实际上也存在类似情况。尽管中药在治疗方面有很大的前景,但是只承认中药有用,在研制治疗药物过程中,而不认真吸取中医辩证施治的整体学说,“废医存药”同样不能解决宏观失控的问题。

表 1-2 肝脏药理学中使用的肝脏毒性化合物分类

肝脏毒性的机理	毒 素	急 性 损 伤	慢 性 损 伤
代谢活化成毒性代谢物	烯 丙 醇	门静脉周围坏死	纤维化,硬变 纤维化,硬变,肝癌 纤维化,硬变,肝癌
	溴 苯	小叶中心坏死	
	四 氯 化 碳	脂肪变性,小叶中心坏死	
	二甲基亚硝胺	同上	
	扑 热 息 痛	小叶中心坏死	
干扰代谢途径	硫 代 乙 酰 胺	中度脂肪变性,小叶中心坏死	纤维化,硬变,肝癌
	酒 精	脂 肪 变 性	脂肪变性,小叶中心坏死
	乙 硫 氨 酸	脂 肪 变 性	纤维化,硬变,肝癌
	半 乳 糖 胺	中度脂肪变性,弥散性坏死	纤维化,硬变,肝癌
改变细胞膜	乳 清 酸	脂 肪 变 性	
	重 金 属	坏 死	
	鬼 笔 碱	坏 死	
	鹅 膏 素	坏 死	

(4)对慢性肝炎治疗法尚无定论,据临床药理学和临床治疗学的记载,当前国内外对慢性肝炎没有特效药物和特效疗法,一般治疗为对症或辅助性的,而且主张在治疗过程中用药不宜过多,疗程不宜过长,以免加重肝脏代谢的负担,影响病变的恢复。不难想象,本病如此复杂、难治,治疗用药既非特效,疗程又短,怎能治愈慢性肝炎呢?广大患者因病程迁延,经久不愈,四处就医,收效不大,在

配合治疗上不知所措,这是很自然的。所以,要改变慢性乙型肝炎难以治愈的现状,应从思路与方法学方面来一次大的变革,并且很有必要进行这方面的探讨,改变这种现状。

第二节 肝炎用药选介

一、抗肝损伤药物(护肝西药)

1. 保护肝脏对糖的代谢及血糖的调节

葡萄糖(右旋糖)

Glucosum(Dextrose)

$\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{CHO} \cdot \text{H}_2\text{O}$

〔性状〕 无色结晶或白色结晶性或颗粒性粉末,无臭,味甜,易溶于水,在乙醇中微溶。供注射用的葡萄糖,其纯度必须在99%以上,完全符合药典要求。

〔作用与用途〕 营养药。能增加人体能量,并具有解毒利尿作用。由于肝内有足够糖原贮备,可防止毒素对肝脏的损害。对肝炎病人给予足量的糖,可起到增加糖原贮备,保肝去毒的作用。在静脉注射补糖后,血糖升高,减少肝细胞糖原分解,使其保持足量的贮备,另外还抑制肝脏糖原合成,使肝脏酶系统得到休息,有利于细胞的恢复。补糖途径,有人认为口服比注射好,因为口服后门静脉吸收后即到肝脏,路程短,而静脉注射要经体循环后才至肝脏,不但路程长,而且被分散到全身各脏器和肌肉,到达肝脏时数量就很少。也有人认为肝内糖原沉积的速度主要取决于血糖的浓度,因此静脉注射补糖即提高了血糖

浓度,加快了肝糖原的转化贮存。实际应用常根据病情选择决定,患者在住院治疗时以选用静脉注射者较多。葡萄糖对肝炎只能起到辅助治疗的作用。

〔用法与用量〕 静脉注射或滴注:一次 5~50g,一日 10~100g。

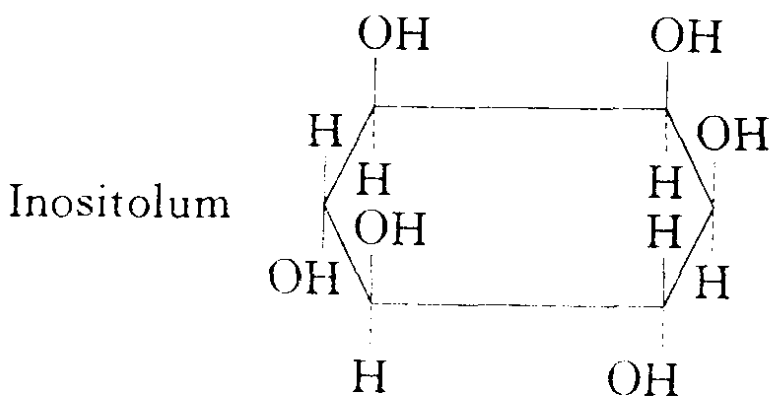
2. 保护肝脏对脂类的代谢

肝脏参与对脂质的利用,同时脂质的代谢紊乱也能引起肝脏病变,如肝细胞脂肪浸润,甚至脂肪肝,这就需要服用祛脂药物,以保护肝脏。有用下列药物者:

(1)胆硷

能促使磷脂合成,加速脂肪运转,祛脂保肝。现在临床也用复方胆硷胶囊预防脂肪肝,治疗慢性肝炎和早期肝硬化,但其疗效实属可疑。

(2)肌醇(环己六醇)



〔性状〕 白色结晶或结晶性粉末,无臭,味甜,水溶液无旋光性。在水中易溶,在乙醇中微溶,在氯仿或乙醚中不溶。其纯度不低于 98%。

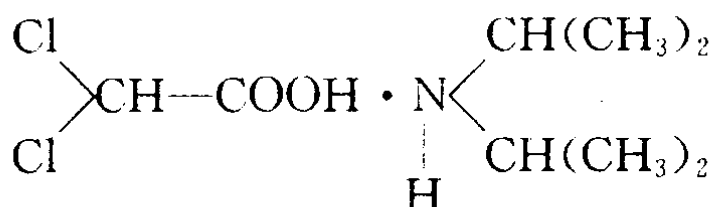
〔作用与用途〕 维生素类药及降血脂药。可用作趋脂药,能促进肝脏和其他组织中的脂肪代谢,防止脂肪在肝脏中存积,由于它与脂肪酸、磷酸等结合成肌醇磷脂,而发挥类似胆碱的作用。可作肝脏病患的辅助治疗剂,用

于治疗脂肪肝、早期肝硬化等。

〔用法与用量〕 口服：一次 0.5~1.0g，一日 1.5~3.0g。

(3) 肝乐

Diisopropylamini Dichloroacetas (DADA)



〔性状〕 白色结晶性粉末，味微苦，在水、乙醇或氯仿中易溶，在乙醚中略溶，在石油醚中几乎不溶。其纯度不低于 98%。

〔作用与用途〕 在化学结构上具有 4 个供应机体合成胆碱所需的甲基。可能有解毒、改善肝功能和抗脂肪肝的作用。有用于急、慢性肝炎、脂肪肝及一般肝功能障碍的。

〔用法与用量〕 口服，一次 40mg，一日 3 次；肌肉注射：一次 40~60mg，一日 1 次，20 天为一疗程。

(4) 维丙胺(维丙肝)

Diisopropylamini Ascorbas

