

編號：CCMP90-RD-101

## 丹梔逍遙散於慢性 B 型肝炎的治療效果 及對拉美芙錠的助益 (2-2)

許金川

國立台灣大學醫學院

### 摘 要

慢性 B 型肝炎可引起肝硬化、肝癌並死亡。在亞洲尤其是台灣其罹患率甚高，一般 B 型肝炎是由垂直感染或水平感染。慢性感染病人尤其是病毒複製嚴重者常會進展到嚴重的肝傷害。最近 LAMIVUDINE 在治療 B 型肝炎提供了不錯的療效，但抗藥性及停藥後的復發仍未能克服。

本研究自 89 年元月 1 日迄今共收錄 120 位病人，其中：A 組為服用中藥組，B 組為服用 LAMIVUDINE，C 組為中藥加 LAMIVUDINE，D 組吃安慰劑。A 組 30 人男女比率：22/08，B 組 30 人男女比率：22/08，C 組 30 人男女比率：24/06，D 組 30 人男女比率：28/02。基準期 HBV DNA 濃度 A 組：1143.86 ± 1572.77，B 組：928.68 ± 1563.06，C 組：1039.67 ± 1515.98，D 組：804.6 ± 1022.55。基準期 GPT 數值 A 組：163.83 ± 95.29，B 組：155.63 ± 83.64，C 組：161.80 ± 79.25，D 組：134.93 ± 65.06。治療 32 週 HBV DNA 消失比率 A 組：06/26 + 4，B 組：21/30，C 組：23/30，D 組：05/23 + 7。治療 52 週 HBV DNA 消失比率 08/23 (7 人中斷)，B 組：20/30，C 組：20/30，D 組：04/23 (9 人中斷)。治療 52 週 GPT 恢復正常比率 A 組：10/25，B 組：19/30，C 組：22/30，D 組：8/23。而再治療後追蹤半年後 GPT 仍正常的 A 組：09/22 (8 人中斷)，B 組：5/25 (5 人中斷)，C 組：12/28 (2 人中斷)，D 組：9/17 (13 人中斷)，而 HBV DNA 消失比率為 A 組：6/22，B 組：6/25，C 組：12/28，D 組：3/17。

本研究顯示在治療期間，中藥組與安慰組在肝功能及 HBV DNA 消失比率上無太大差異，而 B 組與 C 組也沒太大不同，但在治療結束後追蹤半年肝功能正常比率 C 組明顯優於 B 組，(P=0.072) 而 HBV DNA 消失比例上 C 組也優於

B 組 (p:0.094) 雖未達統計上意義但若將病人數增加可降低 P 值因此值得做大型研究來確認療效。

關鍵詞：干安能、慢性 B 型肝炎、中西醫結合治療

Number : CCMP90-RD-101

# **Therapeutic effects of Kami-Shoyo-San on chronic hepatitis B: used alone or in combination with Lamivudine**

Jin-Chuan Sheu

National Taiwan University College of Medicine

## **ABSTRACT**

Chronic HBV infection cause cirrhosis, liver cancer and death .The disease is endemic in Asia especially Taiwan, where the virus is transmitted from mother to newborn or between close contacts in early childhood. Chronically infected persons with viral replication are at highest risk for progressive liver disease.

Recently, Lamivudine, an oral nucleoside analogue, has shown promise for the treatment of chronic hepatitis B. But the drug resistance and rebounding after discontinue are not overcome yet.

In Taiwan there are so many people search for help from traditional medicine. But there is no definitive effectiveness report. So we choose the most effective herb drug and most effective medicine-Lamivudine for this study.

From Jan 1st 2000 to thirtieth Nov 2001. There are more than 600 patients visited our OPD. And we had enrolled 120 patients that meet our criteria. group A (Herb Drug group) 30 patients. group B (Lamivudine) 30 patients. group C (Herb drug plus Lamivudine) 30 patients. group D (Placebo group) 30 patients.

Among these group, the baseline HBV DNA concentration was  $1143.86 \pm 1572.77$  in group A,  $928.68 \pm 1563.06$  in group B,  $1039.67 \pm 1515.98$  in group C,  $804.6 \pm 1022.55$  in group D. And the base line ALT level of these groups were  $163.83 \pm 95.29$ ,

155.63 ± 83.64, 161.80 ± 79.25, 134.93 ± 65.06 respectively. During the therapeutic period, the HBV DNA clearance rate of 52 weeks were 8/25 in group A (five are drop out), 20/30 in group B, 20/30 in group C, 04/23 in group D (seven are drop out). the rate of ALT level returned to normal were 10/25 in group A, 19/30 in group B, 22/30 in group C, 08/23 in group D. After treatment these patients had been follow up for six months, and the rate of ALT remain in normal limit were 9/22 in group A, 5/25 in group B, 12/28 in group C, 9/17 in group D. mean while the HBV DNA clearance rate was 6/22 in group A, 6/25 in group B, 12/28 in group C, 3/17 in group D.

As the result showed, group A and group D didn't have much difference, and Group B and group C had the similar effect. But while the medicine had discontinued, We found the liver function remain in normal was higher in group C than in group B. (p =0.072) And the HBV DAN clearance rate is higher in group C than in group B also (p=0.094) So this study had some promising to do large clinical trail, to increase the case number Maybe that can decrease p value and had some statastic meaning .

Keywords: Lamivudine, Chronic hepatitis B, Current medicine and traditional medicine combine therapy

## 壹、前言

慢性 B 型肝炎的治療在最近十年來有相當的進展。目前效果最好的是 Lamivudine，Lamivudine 已獲美國 FDA 通過，我國衛生署也已核准上市。每日口服 Lamivudine 100mg 連續一年有 41%~72% 慢性 B 型肝炎患者之血清 ALT 值會恢復正常。但只有 16%~17% 患者有血清 e 抗原陰轉，其副作用甚少，但抗藥性 B 型肝炎病毒產生率每年約為 16%~32%，此則頗為棘手。

在台灣其實有不少人，轉向中醫求診，其療效如何最近也有一些報導，在台南市立醫院陳明豐醫師等以自己開發的小柴胡加減方治療 B 型肝炎，發現單獨使用其有效率（HBeAg 消失）雖不及干擾素（35% vs 50%），但合併使用的卻可提高至 65%，且 HBeAb 之出現率也從干擾素單獨使用的 25% 提高到干擾素與中藥合用的 45%。在同一家醫院李純青醫師等報告了以加味小柴胡與干擾素治療慢性 C 型肝炎皆可降低 ALT & AST，但在 PCR 的檢驗中只有干擾素有陰性反應（6/20），且僅有一例 HCVAb 呈陰性反應。不過本研究很可惜並未做中藥與干擾合用的結果。在此還值得一提的是陳明豐醫師的研究方法中分析了中醫治病的辨證分型而後將小柴胡湯加減，自創了小柴胡湯加減方，此舉是否有助於提高療效，也給我們提供了一些參考。

因此本研究重點乃將目前治療 B 型肝炎中最有效的一些西藥，再加上由中醫辨證分型取最多症狀的一些族群約略的與 B 型肝炎做統合。病患除了有對照組，以中藥治療及以西藥治療外，還多了一組同時使用中藥及西藥，除可比較中藥與西藥的療效外，還可藉此評估兩者共用是否中藥可提昇西藥的療效，並加以討論及分析。

## 貳、材料與方法

### 一、病人：

年齡在 16 歲與 70 歲之間，性別不拘，血清 B 型肝炎表面抗原陽性反應達 6 個月以上，肝功能在正常值 2 倍與 10 倍之間。願填寫同意書的病人皆可參加，且 HBV DNA 要陽性。其他如懷疑有肝癌，血清 HCV Ab 陽性，有肝性腦病變，食道靜脈瘤出血、腹水或六個月內曾接受過肝炎治療（如干擾素，Lamivudine 等）。免疫調節劑等。T-Bil > 2.5，PT 延長 3 秒以上，alb < 3.5g/dl，NAN > 1:160 以上，高於正常上限兩倍以上。Creatinine 有其他重大疾病者（如惡性腫瘤，嚴重心肺疾病，不易控制的糖尿病、酗酒…）或已懷孕婦女或進行其他物之臨床試驗者均排除在外。總計在這期間共收錄 120 位病人，男性 96 人，女性 24 人。

### 二、研究設計與步驟

病人共分四組，A 組服用丹梔逍遙散（一次 4g，一天三次），B 組服用 Lamivudine，C 組服用丹梔逍遙散加 Lamivudine（用法同 A、B 組，但需相隔半小時），D 組服用澱粉（一次一粒，一天三次）。

### 三、療效評估：

以 HBV DNA 定量做為療效參考（委託保吉生化學股份有限公司檢驗，機型 HYBRID CAPTURE II microplate luminomete DML 2000）另仍追蹤 B 型肝炎抗原抗體及 GOT、GPT 做為療效指標。另外加測 CBC 做為有無副作用評。試驗期間並記錄藥物不良反應及不良事件。

### 四、統計分析：

主要評估項目以 Fisher's exact test 分析，次要評估項目以 Fisher's exact test 及 Wilcoxon rank-sum test 分析。

## 參、結果

- 一、A 組 30 人男女比率：22/08  
B 組 30 人男女比率：22/08  
C 組 30 人男女比率：24/06  
D 組 30 人男女比率：28/02
- 二、基準期 HBV DNA 濃度 A 組： $1143.86 \pm 1572.77$   
基準期 HBV DNA 濃度 B 組： $928.68 \pm 1563.06$   
基準期 HBV DNA 濃度 C 組： $1039.67 \pm 1515.98$   
基準期 HBV DNA 濃度 D 組： $804.6 \pm 1022.55$
- 三、基準期 GPT 數值 A 組： $163.83 \pm 95.29$   
基準期 GPT 數值 B 組： $155.63 \pm 83.64$   
基準期 GPT 數值 C 組： $161.80 \pm 79.25$   
基準期 GPT 數值 D 組： $134.93 \pm 65.06$
- 四、治療 12 週 HBV DNA 消失比率 A 組：2/27  
治療 12 週 HBV DNA 消失比率 B 組：19/30  
治療 12 週 HBV DNA 消失比率 C 組：21/30  
治療 12 週 HBV DNA 消失比率 D 組：2/26
- 五、治療 12 週 GPT 消失比率 A 組：6/27  
治療 12 週 GPT 消失比率 B 組：15/30  
治療 12 週 GPT 消失比率 C 組：15/30  
治療 12 週 GPT 消失比率 D 組：7/26
- 六、治療 32 週 HBV DNA 消失比率 A 組：06/26+4  
治療 32 週 HBV DNA 消失比率 B 組：21/30  
治療 32 週 HBV DNA 消失比率 C 組：23/30  
治療 32 週 HBV DNA 消失比率 D 組：05/23+7
- 七、治療 32 週 GPT 恢復正常比率 A 組：07/26+4  
治療 32 週 GPT 恢復正常比率 B 組：21/30  
治療 32 週 GPT 恢復正常比率 C 組：23/30  
治療 32 週 GPT 恢復正常比率 D 組：08/23+7
- 八、治療 52 週 HBV DNA 消失比率 A 組：08/25+5  
治療 52 週 HBV DNA 消失比率 B 組：20/30

治療 52 週 HBV DNA 消失比率 C 組：20/30

治療 52 週 HBV DNA 消失比率 D 組：04/23+76

九、追蹤 52 週 GPT 恢復正常比率 A 組：10/25

追蹤 52 週 GPT 恢復正常比率 B 組：19/30

追蹤 52 週 GPT 恢復正常比率 C 組：22/30

追蹤 52 週 GPT 恢復正常比率 D 組：8/23

十、追蹤 24 週 GPT 恢復正常比率 A 組：9/23

追蹤 24 週 GPT 恢復正常比率 B 組：5/25

追蹤 24 週 GPT 恢復正常比率 C 組：12/28

追蹤 24 週 GPT 恢復正常比率 D 組：9/19

十一、追蹤 24 週 HBV DNA 消失比率 A 組：6/23

追蹤 24 週 HBV DNA 消失比率 B 組：6/25

追蹤 24 週 HBV DNA 消失比率 C 組：12/28

追蹤 24 週 HBV DNA 消失比率 D 組：3/19

十二、YMDD 出現比率

A 組：0/25

B 組：2/30

C 組：1/30

D 組：0/23



表一

組別	HBeAg		52 週 ALT		52 週 HBV DNA		76 週 ALT		76 週 HBV DNA		中斷者		附註
	治療前	治療後	正常	不正常	正常	不正常	正常	不正常	正常	不正常	52 週	76 週	
A	陰性 11	陰性 9	4	5	3	6	3	5	3	5	2	3	<b>HBeAg (+) :</b> seroconversion (52) BvsC:3/18 vs 9/22 P=0.096
	陽性 19	陽性 13	4	9	2	11	3	9	2	10	3	4	
		陰性 3	2	1	3	0	2	1	1	2			
B	陰性 12	陰性 12	7	5	10	2	1	8	1	8	0	3	<b>HBeAg (-) :</b> ALT normal (76) BvsC: 1/9 vs 6/8 P=0.008 HBV DN Anormal (76) BvsC: 1/9 vs 5/8 P=0.027
	陽性 18	陽性 15	10	5	8	7	3	11	4	10		1	
		陰性 3	2	1	2	1	1	1	1	1		1	
C	陰性 8	陰性 8	5	3	6	2	5	3	6	2	0	0	<b>Total:</b> ALT normal (76) BvsC :5/25vs12/28 P=0.072 HBV DNA Normal (76) BvsC :6/25vs12/28 P=0.089 統計方法：X <sup>2</sup> 卡方檢定
	陽性 22	陽性 13	9	4	7	6	3	8	3	8		2	
		陰性 9	8	1	7	2	4	5	3	6		0	
D	陰性 10	陰性 7	2	5	1	6	2	4	1	5	3	4	統計方法：X <sup>2</sup> 卡方檢定
	陽性 20	陽性 9	0	9	0	9	2	5	0	7	4	6	
		陰性 7	6	1	3	4	5	1	2	4		1	

表二、葯物不良反應

ADR / 組別	感冒	疲倦	失眠	腹瀉	腰痠	腹脹	便秘	耳鳴	易扭傷	性能力減低	車禍	葯有怪味
A	6	1	3	2	3	0	0	0	1	0	0	1
B	5	0	2	3	1	2	0	0	0	0	0	0
C	5	0	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0
D	3	1	1	3	0	0	1	0	1	0	1	0
總計	19	2	8	8	4	2	2	1	2	1	1	1

## 肆、討論

本研究中與中藥 (A 組) 對照的是安慰組 (D 組) 在治療 52 週後, 肝功能恢復正常者 A 組有 10 人, 而 D 組有 8 人並無差別, 而 HBV DNA 消失比率 A 組有 8 人, B 組有 4 人。停藥後追蹤半年, 肝功能仍正常者 A 組有 9 人 D 組也有 9 人, 但 HBV DNA 消失者 A 組有 6 人 D 組只有 3 人, 雖然無統計上意義 ( $p=0.27$ ) 但每組病人數若是 120 人且在比例上結果仍相同的話 P 值為 0.030 即有統計上意義, 這說明就算沒有辨証分型, 丹梔逍遙散仍可能有部份療效。

若將中藥組 (A 組) 與西藥組 (B 組) 對照 A 組降低肝功能及使 HBV DNA 消失的效果在治療期間明顯差於 B 組 (52 週 GPT 正常 10VS19, 52 週 HBV DNA 正常 8VS20) 但若停藥後, 半年卻毫不遜色 (GPT 正常 9VS5, HBV DNA 正常 6VS6) 顯示停藥後, 西藥組確有病人復發可能, 而中藥組的情況則較少, 但在急性期我們卻也不建議病人只服用中藥因為抑制病毒的比率太低且機轉尚不清楚, 因此仍不建議使用。

而西藥組 (B 組) 與中西藥合併使用 (C 組) 是本研究的重點, 在治療期間, 兩者肝功能恢復正常比率 (19VS22) 與 HBV DNA 消失比率 (20VS20) 均無差異但在停藥後追蹤半年時發現 C 組的肝功能恢復正常者多於 B 組 (B: 5 位、C: 12 位) ( $p=0.072$ ), 而 HBV DNA 消失比率 C 組也較好 (B: 6 位、C: 12 位) ( $p=0.089$ ), 因此若將並人數增加到每組 60 人且此比率仍不變的話 p 值即為 0.017 而達到統計上的意義。若再仔細檢驗發現若將病人分為兩部份, 一為 HBeAg 陰性者, 一為 HBeAg 陽性者, 在治療結束時 C 組有較 B 組達到較高的 seroconversion (B vs C: 3/18 vs 9/22  $P=0.096$ ) 若在 HBeAg 陰性患者中停藥後, ALT 持續正常者 C 組也較高 (B vs C: 1/9 vs 5/8  $P=0.027$ ) 且 HBV DNA 維持正常比例更高 (B vs C: 1/9 vs 6/8  $P=0.008$ ) 這說明了兩藥合用有較好的功效, 在停藥後也能維持較久的效果。因此值得做大型或多中心研究以確定療效。

本研究中疑似藥物不良反應方面, 以感冒最多為 19 人, 失眠及腹瀉其次各有 8 人其他詳細資料請見表一。

本研究治療期間, 共有 12 人中斷其中 A 組 5 人、D 組 7 人, A 組中有 3 人認為療效不佳而中斷, 另有 2 人因肝功能升至正常 20 倍以上因此建議其中斷, 而 D 組中有 3 人因肝功能惡化而建議中斷, 另有 2 人因認為效果不佳而中斷, 有 2 人因認為參加研究不方便而中斷。在追蹤期間, A 組增加 3 人而 D 組增加 5 人中斷原因是沒拿藥沒在治療因此不來。在 B 組及 C 組病人中治療期間均無人中斷而追蹤期間 B 組有 3 人因肝功能超過 200 而決定續服干安能而中斷

有 2 人因住處改變而中斷，而 C 組有 2 人因聯絡不便而中斷。

至於病毒的變異 (YMDD) 部份因 B 組有 2 人，而 C 組有 1 人，因病人數太少而無分析的意義。

## 伍、結論與建議

本研究當初是用矩陣研究設計 (factorial design) 來訂出這四組方向的，但因礙於研究經費，因此每組只能有 30 人以統計學來看除非兩組療效相差達 35% (如一組 50% 另一組為 85%) 這樣才有可能有統計意義，而干安能 (Lamivudine) 在肝功能超過五倍病人中有 65% 的抑制效果，但中藥或中藥加西藥不可能達到 100% 因此我們原本就預期沒有辦法有統計上的意義。因此我們的重點放在是不是能降低 YMDD 的變異性或停藥後能讓肝功能復發的比率下降，在仔細整理後，我們發現對 HBeAg 陰性患者來看，C 組有較好的肝功能持續穩定效果且達統計上的意義 (B vs C: 1/9 vs 5/8 P=0.027) 且其 HBV DNA 維持正常的比率也較高且也有統計上的意義 (B vs C: 1/9 vs 6/8 P=0.008) 而對 HBeAg 陽性病人而言在治療期間也有較高的 seroconversion (即由 HBeAg 陽性較為 HBeAg 陰性) B vs C: 3/18 vs 9/22 P=0.096 雖未達統計上的意義但病人數增加或許就有意義。

由於病例數不多，因此 YMDD 的降低無法看出來但降低停藥後的復發果然有較好的效果因此以中藥加西藥來治療在停藥後似乎仍有幫忙，但真相如何，可能需要更大型研究來驗證及探討。

## 誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP90-RD-101 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

## 陸、參考文獻

1. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-68.
2. Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, et al. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996; 24: 714-717.
3. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263
4. Chien RN, Liaw YF, Arkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999;30:770-774
5. 東漢張仲景著，金匱要略，清吳謙等編醫宗金鑑，卷二十二金匱要略注，p.688-689 立得出版社。
6. 明薛己著，薛氏醫案，P201（北京），中國醫藥出版社，1997。
7. 陳明豐，中西醫結合治療慢性 B 型肝炎，一九九九年國際中醫藥學術研討會會序及論文集，p.39-45。
8. 李純青等，以加小柴胡及干擾素治療慢性 C 型肝炎之臨床療效評估，一九九九年國際中醫藥學術研討會，會序及論文集，p.109-116。
9. 危北海主編，中醫脾胃學說，p368-378，北京出版社 1993。

