

氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎的初步研究

李继强¹ 李超群¹ 曾民德¹ 余祥奎² 李国钦² 范建高¹ 华 静¹ 邱德凯¹ 萧树东¹

内容提要 目的:初步探讨氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎的效果及其机制。方法:43 例慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染患者随机分为治疗组(20 例)和对照组(23 例)。治疗组给予氧化苦参碱每日 600mg 肌肉注射,对照组给予维生素类一般护肝药物,疗程均为 3 个月。结果:治疗组可统计病例 17 例中血清 HCV RNA 转阴 8 例(47.1%)、对照组可统计病例 18 例中血清 HCV RNA 转阴 1 例(5.6%),两组转阴率比较有显著性差异($P < 0.05$)。治疗组治疗第 1、2 个月末血清丙氨酸转氨酶(ALT)复常率均高于对照组(均为 $P < 0.05$),但治疗结束时两组复常率间无显著性差异。治疗组治疗后血浆可溶性白介素-2 受体(SIL-2R)水平和血清 IV 型胶原(IV-CL)水平较治疗前显著下降(分别为 $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$),对照组治疗前后 SIL-2R 和 IV-CL 水平无显著性差异(均为 $P > 0.05$)。治疗组血浆 SIL-2R 水平和血清 IV-CL 水平下降值显著高于对照组(分别 $P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论:氧化苦参碱有抑制 HCV 增殖,抗肝纤维化及调节宿主免疫反应的作用,可能成为治疗慢性 HCV 感染安全而有效的药物。

关键词 慢性丙型病毒性肝炎 氧化苦参碱 丙型肝炎病毒核糖核酸 可溶性白介素-2 受体 IV 型胶原

Preliminary Study on Therapeutic Effect of Oxymatrine in Treating Patients with Chronic Hepatitis C Li Jiqiang, Li Chaoqun, Zeng Mingde, et al Renji Hospital of Shanghai Second Medical University, Shanghai (200001)

Objective: To evaluate the efficacy of oxymatrine in treating chronic hepatitis C and its mechanism. **Methods:** Forty-three patient were divided randomly into the treated group (20 cases) and the control group (23 cases). The treated group was given oxymatrine 600 mg per day intramuscularly, and the control group was given the general liver protective agents such as vitamins. The therapeutic course of both groups was 3 months. **Results:** HCVRNA of 8 in 17 cases (47.1%) of the treated group converted to negative, while in 18 cases of the control group, the negative conversion only took place in 1 patient (5.6%), the negative conversion rate was significantly higher in the treated group than that in the control group ($P < 0.05$). The normalization rates of serum alanine transaminase (ALT) of the treated group after 1 month and 2 months treatment was higher than that of the control group, but after 3 months treatment, the normalization rates of the two groups were not different significantly. Plasma level of soluble interleukin-2 receptor and serum level of collagen type IV in the treated group were lowered significantly after treatment, but in the control group, there were no significant change, the difference between the two groups was significant ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Oxymatrine is effective in inhibiting proliferation of HCV, antagonizing liver fibrosis and regulating immune reaction of the host, so it could be a safe, effective drug in treating chronic hepatitis C.

Key words chronic hepatitis C, oxymatrine, hepatitis C virus ribonucleic acid, soluble interleukin-2 receptor, collagen type IV

丙型肝炎病毒(HCV)感染患者病毒自然清除率低,

易于慢性化。治疗慢性 HCV 感染的有效药物目前仍属干扰素,但其疗效远非理想,且价格较高⁽¹⁾。寻找有效并适合我国国情的抗 HCV 药物十分必要。从传统中草药中筛选是途径之一。近年来,苦参提取物的抗病毒作用

1. 上海第二医科大学附属仁济医院(上海 200001);2. 湖北省襄樊市中心医院

日益受到重视。苦参总碱具有抗柯萨基病毒(一种 RNA 病毒)的作用⁽²⁾。苦参提取物治疗慢性乙型肝炎,具有抑制乙型肝炎病毒(HBV,一种 DNA 病毒)复制作用⁽³⁾。同时,动物实验表明,苦参碱还有抗肝纤维化作用⁽⁴⁾。我们采用苦参提取物氧化苦参碱试验治疗慢性丙型病毒性肝炎患者,以评价其抗 HCV 及抗肝纤维化作用。

资料和方法

1 临床资料 收集慢性丙型病毒性肝炎患者 43 例,随机分成氧化苦参碱治疗组和一般护肝药物对照组。治疗组 20 例,男性 10 例,女性 10 例。对照组 23 例,男性 14 例,女性 9 例。治疗组 20 例中完成试验者 17 例,男性 7 例,女性 10 例,平均年龄 42.5 岁(13~64 岁)。对照组 23 例中完成试验者 18 例,男 9 例,女 9 例,平均年龄 44.7 岁(7~61 岁)。两组患者性别、年龄无显著性差异。43 例患者均符合下列条件:(1)抗 HCV 阳性;(2)血清 HCVR-NA 阳性;(3)排除下列病毒感染:HAV(抗-HAV-IgM 阴性)、HBV(HB_sAg 阴性)、HEV(抗-HEV-IgM 阴性)、EB 病毒(抗-EBV-IgM 阴性)和巨细胞病毒(抗-MCV-IgM 阴性);(4)自身免疫性肝病、药物性肝炎、酒精性肝病和代谢性肝病患者。8 例患者失访,其中治疗组 2 例因为长期出差,治疗组 1 例和对照组 5 例均因未按规定用药。

2 治疗方法 治疗组给予氧化苦参碱注射液(上海生化制药厂,批号 951201,规格 200mg/2ml)600mg,肌肉注射,每日 1 次。对照组给予口服维生素类一般护肝药物。治疗时间均为 3 个月,治疗期间停用其他药物。

3 检测指标及方法

3.1 血清 HCV RNA 采用 RT-PCR 法,华美生物工程公司试剂盒,批号 LY134。

3.2 血清 ALT 采用全自动生化检测仪于治疗第 1 个月末、第 2 个月末和结束时测定,>40IU/L 为异常。

3.3 血清 IV 型胶原(IV-CL) 采用 ELISA 法,日本第一株式会社试剂盒,番号 ET036。

3.4 血浆可溶性白介素-2(SIL-2R)水平 采用 ELISA 法,比利时 Innogenetics 公司试剂盒,批号 960701。

3.5 观察治疗期间不良反应。

4 统计学处理 采用 χ^2 检验和 t 检验

结 果

1 两组患者血清 HCV RNA 转阴情况 治疗组 17 例患者中 8 例 HCV RNA 转阴,转阴率为 47.1%,对照组 18 例中 1 例 HCV RNA 转阴,转阴率为 5.6%。治疗组转阴率显著高于对照组($P<0.01$)。

2 血清 ALT 复常情况 治疗组 17 例中 14 例治疗

前 ALT 异常,对照组 18 例中 15 例 ALT 异常,两组治疗前 ALT 异常率无显著性差异。治疗组于治疗第 1 个月末、第 2 个月末和结束时 ALT 复常者分别为 7 例(50.0%)、8 例(57.1%)和 6 例(42.9%),3 例血清 ALT 正常者治疗后仍保持正常。对照组治疗第 1、2 个月末和结束时复常者分别为 2 例(13.3%)、2 例(13.3%)和 5 例(33.3%),3 例血清 ALT 正常者第 2 月时有 1 例出现 ALT 异常。治疗组治疗第 1、2 个月末复常率显著高于对照组(均为 $P<0.05$),治疗结束时治疗组复常率稍高于对照组,但无显著性差异。

3 血清 IV-CL、血浆 SIL-2R 水平变化 见附表。

附表 两组患者治疗前后血清 IV-CL 和 SIL-2R 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IV-CL(mg/L)	SIL-2R(μ g/L)
治疗	治前 20	233.1 $\pm$ 196.7	4780.2 $\pm$ 2917.8
	治后 17	139.4 $\pm$ 93.3*	2639.5 $\pm$ 995.8**
对照	治前 23	209.5 $\pm$ 149.9	4675.9 $\pm$ 3289.5
	治后 18	194.9 $\pm$ 112.2	4183.4 $\pm$ 2247.3

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

治疗组治疗后血清 IV-CL 水平较治疗前显著降低($P<0.05$),对照组治疗前后比较血清 IV-CL 水平无显著性差异。治疗组治疗后血清 SIL-2R 水平较治疗前显著降低($P<0.01$),对照组治疗前后比较血清 SIL-2R 无显著性差异。

4 不良反应 17 例氧化苦参碱治疗患者 15 例诉注射局部疼痛,但能忍受。1 例治疗第 4 周时出现皮肤瘙痒,无黄疸,经对症处理症状消失。所有患者治疗结束时血常规和肾功能检查均属正常范围。

讨 论

本研究表明,氧化苦参碱治疗组 3 个月疗程 HCVR-NA 转阴率可达 47.1%,显著高于对照组,其近期疗效接近于国外重组干扰素 α -2b 之水平,提示氧化苦参碱具有清除或抑制 HCV 作用⁽¹⁾。文献报道体外实验中,苦参总碱能抑制柯萨基病毒壳核蛋白的表达,表现出直接抗病毒作用⁽⁵⁾。苦参为主药合用其他中药治疗柯萨基病毒性心肌炎,能提高 CD₄ 和 CD₄/CD₈ 值,增强 NK 活性,提高机体细胞免疫功能⁽⁶⁾。氧化苦参碱对 HCV 的作用机制有待于深入研究。SIL-2R 水平作为循环中单个核细胞,特别是 T 淋巴细胞活化的一个敏感指标,可作为评价干扰素治疗慢性 HCV 感染疗效辅助指标⁽⁷⁾。干扰素治疗后血浆 SIL-2R 水平显著下降者 HCV RNA 复常率明显降低。氧化苦参碱治疗 3 个月后血浆 SIL-2R 水平显著下降,可能亦与 HCV 被清除或抑制有关。

治疗组治疗第 1 个月末和第 2 个月末血清 ALT 复常率高于对照组,提示氧化苦参碱具有一定的降低血清 ALT 作用。然而,治疗结束时两组间血清 ALT 复常率却无显著性差异,主要是对照组自然复常率明显提高。提示氧化苦参碱有加快 ALT 正常化作用。

IV-CL 可作为判断肝纤维化活动度的指标^[8]。氧化苦参碱治疗组治疗后患者血清 IV-CL 较治疗前显著下降,提示氧化苦参碱还具有减轻肝纤维化的作用。体外实验表明,苦参的另一生物碱成分苦参碱能抑制蛋白激酶(PKC)活性,降低肿瘤坏死因子(TNF)的表达,从而表现出抗肝纤维化作用^[9]。氧化苦参碱抗肝纤维化的机制是否仅与丙型肝炎病毒受到抑制有关抑或对产生非胶原细胞有直接作用,尚不清楚。

总之,氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎具有清除或抑制 HCV 及抗肝纤维化的作用,近期疗效良好,可能成为治疗慢性丙型病毒性肝炎有效且安全、价廉的药物之一。然而,由于本研究病例较少,且疗程也较短,其远期疗效有待进一步观察,氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎的最适剂量、所需疗程、疗效影响因素、药理机制及长期应用的安全性均值得深入研究。

参 考 文 献

1. Hoofnagie JH, Di Bisceglie AM. Antiviral therapy of viral hepatitis.

In: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC(Eds). Antiviral agents and Viral Diseases of Man. 3rd ed. New York, Raven Press, 1990.

2. 刘晶星,陆德源,杨促明,等.苦参碱抗柯萨基 B 组病毒的初步研究.上海第二医科大学学报 1991;11(2):140—142.

3. 丁劲行.苦参碱提取物治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.中华内科杂志 1990;29(11):648.

4. 陈伟仲,张俊平,许青.苦参碱对大鼠实验性肝纤维化的影响.第二军医大学学报 1996;17(5):424—426.

5. 陈福祥,刘晶星,陆德源.苦参总碱体外抗柯萨基 B 病毒 3 型作用测定及其机理的初步研究.中华实验和临床病毒学杂志 1995;9(2):115—117.

6. 陈曙霞,常佩伦,包世宏,等.重症病毒性心肌炎的中西医结合治疗研究.中国中西医结合杂志 1992;12(7):398—401.

7. Jun H, Yasuhiro K, Kouzsburo Y, et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptors and effects of interferon for patients with chronic hepatitis C virus. Dig Dis Sci 1995;40(8):1837.

8. Yabu K, Kiyosawa K, Mori H, et al. Serum collagen type IV for the assessment of fibrosis and resistance to interferon therapy in chronic hepatitis C. Scand J Gastroenterol 1994;29(5):474—479.

9. 张俊平,胡振林,林文.苦参碱对巨噬细胞释放肿瘤坏死因子及其蛋白激酶 C 活性的影响.第二军医大学学报 1996;16(6):413—514.

(收稿:1997-07-21 修回:1997-12-08)

沉痛哀悼本刊编委时振声同志

中国共产党党员、著名中医肾病学家、本刊编辑委员会委员时振声教授,因病医治无效,于 1998 年 1 月 12 日不幸逝世,终年 68 岁。

时振声教授 1930 年生于江苏镇江。早年就读于前中央国医馆附设中国医学专修学校,1958 年毕业于山东大学医学院,后留学院附属医院内科工作。1959 年调至中国中医研究院,先后在西苑医院、研究生部从事临床医疗、科研和教学工作。

时振声教授为中医肾病学科的创始人之一,享受国务院政府特殊津贴。生前任中医内科博士研究生导师,国务院学位委员会学科评议组成员,国家科学技术奖励委员会特邀评审员,中国中医研究院专家委员会及学位评定委员会委员,中国中医研究院研究生部副主任,中国中医药学会肾病专业委员会副主任委员,老年病肾虚证专业委员会副主任委员,中国中西医结合学会肾病专业委员会委员,北京中医学会理事及内科专业学会委员,香港中国针灸协

会名誉顾问等职。

时振声教授是我国知名的中医肾病学家,为我国中医肾病事业的发展做出了突出的贡献,他勤于著述,发表学术论文近 300 篇及出版学术专著 10 余部。

时振声教授教书育人,身体力行,言传心授,先后为国内外培养内科肾病专业博士硕士 20 余名,并指导大批进修生、留学生,为中医肾病事业的发展培养了大批人才。时振声教授还多次应邀赴海外地区进行讲学和医疗活动,深受好评。

时振声教授担任本刊编委期间,积极支持本刊的工作,认真审稿、撰稿为提高本刊质量起了重要作用。

他的逝世是中医、中西医结合事业的重大损失,我们决心努力做好本职工作,为国家为人民多做贡献。以此来表达我们对时振声教授的深切怀念和崇高敬意。

时振声教授安息吧!

(本刊编辑部)