

# 氧化苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效 及其与 HBV 负荷的关系探讨

陈燕熙<sup>1</sup> 茅佰元<sup>1</sup> 江建华<sup>1</sup> 施建华<sup>1</sup> 李继强<sup>2</sup>

**内容提要** 目的 研究氧化苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效及其与 HBV 负荷的关系。方法 44 例慢性乙型肝炎患者 随机分为治疗组(给予氧化苦参碱和一般护肝药物)23 例,对照组(仅给予一般护肝药物)21 例。以聚合酶链反应(PCR)法定量测定血清 HBV 水平,分析不同疗效与不同血清 HBV 负荷的关系。结果 氧化苦参碱肌肉注射慢性乙型肝炎 3 个月(0.4g/d),HBVDNA 及 HBeAg 转阴率均为 43.47%,明显优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后 HBVDNA 定量水平从  $10^{6.83 \pm 1.27}$  copy/ml 降至  $10^{3.35 \pm 3.08}$  copy/ml,治疗后 HBeAg 转阴的患者,其治疗前血清 HBVDNA 定量水平( $10^{6.30 \pm 1.42}$  copy/ml),明显低于未转阴者( $10^{7.23 \pm 1.23}$  copy/ml)。结论 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎有效,治疗前血清 HBVDNA 水平较低者疗效较好。

**关键词** 氧化苦参碱 慢性乙型肝炎 乙型肝炎病毒 聚合酶链反应

**Relationship between Serum Load of HBV-DNA and Therapeutic Effect of Oxymatrine in Patients with Chronic Hepatitis B** CHEN Yan-xi, MAO Bai-yuan, JIANG Jian-hua, et al Haimen Municipal Epidemic Prevention Station, Jiangsu (226100)

**Objective :** To study the relationship between serum load level of HBV-DNA and therapeutic effect of oxymatrine in patients with chronic hepatitis B. **Methods :** Forty-four patients of chronic hepatitis B were divided into two groups, the treated group was treated with oxymatrine 0.4 g/d by intramuscular injection for 3 months, the control group was treated with some liver protecting agents to estimate the therapeutic effect. The serum level of HBV-DNA was determined by quantitative polymerase chain reaction (PCR) before and after treatment. **Results :** The seroconversion rate of HBV-DNA and HBeAg in the treated group was 43.47% and 43.47% respectively, which was obviously better than those in the control group respectively ( $P < 0.05$ ), the quantity of HBV-DNA decreased after treatment from  $10^{6.83 \pm 1.27}$  copy/ml to  $10^{3.35 \pm 3.08}$  copy/ml. Among them, in patient with HBeAg negative conversion, the pretreatment quantity of HBV-DNA was  $10^{6.30 \pm 1.42}$  copy/ml, while in those with no HBeAg negative conversion, it was  $10^{7.23 \pm 1.23}$  copy/ml, the difference was significant. **Conclusion :** Oxymatrine is effective in treating chronic hepatitis B. The therapeutic effect is better for patients with lower quantity of serum HBV-DNA.

**Key words** oxymatrine, chronic hepatitis B, hepatitis B virus, polymerase chain reaction

近年来,氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎有效已经临床验证<sup>(1,2)</sup>,并且逐渐得到广泛应用,但对影响其疗效的诸多因素缺乏研究报道。本研究试图通过定量聚合酶链反应检测慢性乙型肝炎患者的血清 HBVDNA 含量,探讨患者血清中 HBV 负荷与氧化苦参碱疗效间的关系。

## 资料与方法

### 1 研究对象 慢性乙型肝炎患者共 44 例。全部

1. 江苏省海门市卫生防疫站(江苏 226100); 2. 上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

入选病例 HBsAg 及 HBeAg 持续阳性 0.5 年以上,HBVDNA 阳性,治疗前 3 个月内 ALT 反复异常,入选时 ALT 为 80~400U/L。所有病例随机分为治疗组和对照组,治疗组 23 例,男 19 例,女 4 例,年龄 20~58 岁,平均  $(39.2 \pm 11.2)$  岁。对照组 21 例,男 18 例,女 3 例,年龄 21~62 岁,平均  $(38.6 \pm 12.6)$  岁。以上病例均排除以下情况:合并丙型肝炎、急性甲型及戊型肝炎、孕妇或哺乳期以及有怀孕计划的育龄患者;血清白蛋白  $< 35\text{g/L}$ ,总胆红素(TBIL)  $> 34.2\mu\text{mol/L}$ ; 6 个月内接受过免疫调节剂或抗病毒药物治疗。

2 治疗方法 治疗组给予氧化苦参碱注射液(上海第一生化药业公司生产,批号 991012,每支 2ml,含

氧化苦参碱 200mg/支),每日肌肉注射 1 次,每次 4ml,连续 3 个月,同时服用益肝灵(上海复星朝晖药业有限公司生产,每片含水飞蓟宾 38.5mg,批号:981120)、维生素 C、护肝片(含柴胡、茵陈、板蓝根、五味子、猪胆粉、绿豆,黑龙江省五常葵花药业有限公司生产,批号:199810193)等。对照组仅给予维生素 C、益肝灵、护肝片等一般护肝药物。

### 3 检测指标与方法

3.1 TBIL、ALT 和 AST 测定 采用半自动生化仪检测。

3.2 乙肝病毒标志物(HBV<sub>ms</sub>)测定 采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂为上海科华公司产品。

3.3 HBVDNA 定性定量测定 采用聚合酶链反应(PCR)法,试剂为上海复星实业有限公司产品。

4 统计学处理 采用 *t* 检验。

## 结 果

1 两组患者治疗前后肝功能及 HBVDNA 定量的变化 见表 1。ALT、AST 两组治疗后均降低( $P < 0.01$ );治疗组治疗后 HBVDNA 定量亦降低( $P < 0.01$ );且 ALT、HBVDNA 与对照组治疗后比较差异有显著性( $P < 0.01$ )。

表 1 两组治疗前后肝功能及 HBVDNA 定量变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别例数		TBIL( $\mu$ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBVDNA 定量 ( $10^6$ copy/ml)
治疗 23	治前	18.26 $\pm$ 3.24	189.3 $\pm$ 96.3	126.1 $\pm$ 61.6	6.83 $\pm$ 1.27
	治后	15.25 $\pm$ 3.12	53.2 $\pm$ 29.3*	41.3 $\pm$ 26.1*	3.35 $\pm$ 3.08*
对照 21	治前	17.35 $\pm$ 3.45	153.3 $\pm$ 63.6	136.5 $\pm$ 76.7	6.19 $\pm$ 1.54
	治后	15.41 $\pm$ 3.21	95.7 $\pm$ 71.8* $\Delta$	53.7 $\pm$ 29.3*	5.86 $\pm$ 2.22 $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与治疗组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

2 两组肝功能复常率的比较 治疗组 TBIL、ALT、AST 的复常率分别为 100%(3/3 例)、69.6%(16/23 例)、69.6%(16/23 例),对照组依次为 100%(3/3 例)、52.4%(11/21 例)、47.6%(10/21 例),两组比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。治疗组治疗后 ALT、AST 复常例数均为 16 例,其中 14 例是 ALT、AST 同步恢复,9 例同时伴有 HBeAg 转阴。

3 两组 HBeAg、HBVDNA 转阴率的比较 治疗组的 HBeAg、HBVDNA 的转阴率均为 43.5%(10/23 例)。对照组均为 14.3%(3/21 例)。两组 HBeAg、HBVDNA 的转阴率比较差异有显著性( $P < 0.05$ )。

4 治疗前 HBVDNA 定量水平与 HBeAg 转阴的关系 治疗组氧化苦参碱治疗后 HBeAg 转阴者,其治疗前 HBVDNA 定量水平( $10^{6.30 \pm 1.42}$  copy/ml)明显低于未转阴者( $10^{6.23 \pm 1.23}$  copy/ml),两者比较差异有显

著性( $t = 1.82, P < 0.05$ )。

5 治疗前 HBVDNA 定量水平与 ALT 复常的关系 治疗组氧化苦参碱治疗后 ALT 复常者,其治疗前 HBVDNA 定量为  $10^{6.78 \pm 1.35}$  copy/ml,未复常者  $10^{7.40 \pm 0.89}$  copy/ml,两者比较差异无显著性( $t = 0.95, P > 0.05$ )。

6 治疗后 HBVDNA 转阴与治疗前 ALT 的关系 治疗组治疗后 HBVDNA 转阴者,治疗前 ALT 为 ( $206.7 \pm 96.5$ ) U/L,未转阴者为 ( $175.8 \pm 98.8$ ) U/L,两者比较差异无显著性( $t = 0.75, P > 0.05$ )。

## 讨 论

氧化苦参碱是从中药苦参中提取的一种有效成分。蔡雄等<sup>[1]</sup>报道氧化苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎,血清 HBeAg、HBVDNA 的转阴率分别为 44.4%、45.3%,与我们的结果相近。已知血清 HBVDNA 负荷与干扰素治疗效果有关,血清 HBVDNA 水平较低者,干扰素疗效较好。但未见氧化苦参碱的疗效与 HBV 负荷间关系的报道,我们的研究结果显示,氧化苦参碱治疗后慢性乙型肝炎患者血清 HBVDNA 定量水平降低,HBeAg、HBVDNA 定性的转阴率优于对照组,说明氧化苦参碱对 HBV 有抑制其复制的作用。仔细分析治疗组不同治疗效果的病例之血清 HBV 负荷,治疗前 HBVDNA 定量低水平的患者,其 HBVDNA 定量水平明显下降,HBeAg 转阴的患者治疗前 HBVDNA 定量水平也明显低于未转阴者。因此,使用氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎时,应选择 HBVDNA 定量水平较低的患者。至于 ALT 的复常率与治疗前 HBVDNA 定量水平之间,治疗前 ALT 水平与 HBVDNA 转阴之间不存在相关,可能 ALT 异常更多反映了机体与病毒相互作用的结果而并不单纯与病毒负荷有关。目前,有关氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的机理尚不完全明确,王俊学等<sup>[3]</sup>认为,氧化苦参碱可以抑制 HBVDNA 复制及表达,其机制究竟是通过免疫调节作用还是直接作用于 HBV 有待于进一步深入研究。

(本研究实验室部分工作由南通医学院消化病研究室承担,致谢!)

## 参 考 文 献

1. 蔡雄,王国俊,瞿瑶.氧化苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎疗效分析.第二军医大学学报 1997;17(1):47—49.
2. 李继强,李超群,曾民德,等.氧化苦参碱治疗慢性丙型肝炎的初步研究.中国中西医结合杂志 1997;17(3):149—150.
3. 王俊学,王国俊.苦参碱及氧化苦参碱的药理作用及临床应用.肝脏 2000;2(2):116—117.

(收稿 2001-06-11 修回 2001-09-20)