

# 苦参素治疗慢性乙型肝炎 312 例

张学武, 胡国启, 李春玉, 周 敏

张学武, 安徽医科大学附属医院感染病科 安徽省合肥市 230022  
张学武, 胡国启, 李春玉, 周敏, 界首市人民医院感染病科  
安徽省界首市 236500

张学武, 男, 1963-09-10 生, 安徽省临泉县人, 2002 年安徽医科大学硕士生, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎的临床研究, 发表论文 25 篇。

项目负责人: 张学武, 236500, 安徽省界首市, 界首市人民医院感染病科。  
jsxyxk@sina.com

电话: 0558-3170445 传真: 0558-4823808

收稿日期: 2004-10-18 接受日期: 2004-11-22

## Effect of Oxymatrine on chronic hepatitis B: an analysis of 312 cases

Xue-Wu Zhang, Guo-Qi Hu, Chun-Yu Li, Min Zhou

Xue-Wu Zhang, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 236000, Anhui Province, China  
Xue-Wu Zhang, Guo-Qi Hu, Chun-Yu Li, Min Zhou, Department of Infectious Diseases, Jieshou People's Hospital, Jieshou 236500, Anhui Province, China

Correspondence to: Xue-Wu Zhang, Department of Infectious Diseases, Jieshou People's Hospital, Jieshou 236500, Anhui Province, China.  
jsxyxk@sina.com

Received: 2004-10-18 Accepted: 2004-11-22

### Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and safety of Oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B.

**METHODS:** Patients treated with Oxymatrine ( $n = 203$ ) or with the combination of Oxymatrine and Lamivudine ( $n = 109$ ) were retrospectively studied. The therapeutic response and the affecting factors were analyzed.

**RESULTS:** Of the 312 patients, complete response (CR) rate, sustained response (SR) rate and exacerbation (EB) rate were 36.5%, 32.4% and 8.0%, respectively. The CR and SR rates of the patients with baseline ALT < 1 334 nkat/L (upper normal limit), 1 334 nkat/L  $\leq$  ALT < 3 335 nkat/L, 3 335 nkat/L  $\leq$  ALT < 6 670 nkat/L and ALT  $\geq$  6 670 nkat/L were 21.4%, 33.8%, 39.7% and 59.5%, 14.3%, 31.6%, 38.5% and 47.6%, respectively ( $P = 0.0012$  and  $0.0027$  for CR and SR, respectively); The CR and SR rates of the patients with HBV DNA <  $10^8$  copies/L,  $10^8$  copies/L  $\leq$  HBV DNA  $\leq$   $10^{11}$  copies/L, and HBV DNA >  $10^{11}$  copies/L were 57.9%, 37.4% and 26.5%, 50.0%, 28.9% and 8.2%, respectively ( $P = 0.0262$  and  $0.0070$  for CR and SR, respectively). The highest response occurred 6 months after treated with Oxymatrine, and further treatment did not yield higher response rate. The treatment with the

combination of Oxymatrine and lamivudine led to higher CR, SR rates and lower EB rate than with Oxymatrine alone (46.8%, 41.3%, 1.8% vs 31.0%, 27.6%, 11.3%,  $P = 0.0048$ ,  $0.0020$ ,  $0.0009$ , respectively).

**CONCLUSION:** Oxymatrine is safe and effective in the treatment of chronic hepatitis B. The response rates are positively correlated with base-line ALT level, but negatively correlated with HBV DNA level before treatment. Combination with lamivudine can increase the response rate and reduce the exacerbation rate.

**Key Words:** Oxymatrine; Lamivudine; Chronic hepatitis B; Response

Zhang XW, Hu GQ, Li CY, Zhou M. Effect of Oxymatrine on chronic hepatitis B: an analysis of 312 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(3):317-320

### 摘要

**目的:** 探讨苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效、安全性及影响应答反应的相关因素。

**方法:** 采取回顾性分析方法, 对 203 例单独接受苦参素治疗与 109 例接受苦参素联合拉米夫定治疗的慢性乙型肝炎患者的临床资料进行回顾性分析, 观察应答反应情况及影响应答反应的相关因素。

**结果:** 312 例患者完全应答率(CR)为 36.5%, 持续应答(SR)率 32.4%; 恶化率 8.0%; 基线 ALT < 1334 nkat/L、1 334 nkat/L  $\leq$  ALT < 3 335 nkat/L、3 335 nkat/L  $\leq$  ALT < 6 670 nkat/L 及 ALT  $\geq$  6 670 nkat/L 的患者 CR 和 SR 分别为 21.4%, 33.8%, 39.7% 及 59.5% 和 14.3%, 31.6%, 38.5% 及 47.6% ( $P = 0.0012$  和  $0.0027$ ); HBV DNA <  $10^8$  copies/L、 $10^8$  copies/L  $\leq$  HBV DNA  $\leq$   $10^{11}$  copies/L 及 HBV DNA >  $10^{11}$  copies/L 的患者完全应答和持续应答率分别为 57.9%, 37.4% 及 26.5% 和 50.0%, 28.9% 及 8.2% ( $P = 0.0262$  和  $0.0070$ ); 苦参素治疗乙肝疗程以 6 mo 时应答反应率最高, 延长疗程应答率进一步提高有限; 联合拉米夫定治疗的患者完全应答和持续应答率分别为 46.8% 和 41.3% 高于单用苦参素的 31.0% 和 27.6% ( $P = 0.0048$  和  $0.0020$ ), 而恶化病例发生率明显低于单用苦参素组 (11.3% vs 1.8%,  $P = 0.0009$ )。

**结论:** 苦参素治疗慢性乙型肝炎有肯定的疗效, 应答反应随基线 ALT 水平的升高而升高, 而与治疗前 HBV

DNA水平呈负相关;苦参素单用治疗乙肝部分病例可发生病情恶化,联合拉米夫定治疗可提高应答反应率并降低恶化病例的发生率。

**关键词:** 苦参素; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎; 应答

张学武, 胡国启, 李春玉, 周敏. 苦参素治疗慢性乙型肝炎312例. 世界华人消化杂志 2005;13(3):317-320  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/317.asp

## 0 引言

随着拉米夫定的问世,抗病毒治疗已渐成为慢性乙型肝炎治疗的主流.然而,IFN- $\alpha$ 对中国人慢性乙型肝炎的低应答反应及较多的不良反应、拉米夫定治疗过程中致耐药变异的发生及停药后肝炎的复发已成为乙型肝炎抗病毒治疗进一步推广的瓶颈.慢性乙型肝炎的治疗急需探讨新的手段及方案.近年来,国内苦参素制剂随着生产工艺的改进,氧化苦参碱的提纯度已达98%以上,其抗乙型肝炎病毒的效应已被越来越多的基础研究与临床研究<sup>[1-18]</sup>所证实.我们自1999年以来开展了拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的系列研究,取得了一定的临床疗效<sup>[8-10]</sup>,但缺乏系统、长期的疗效总结.现对几年来在我院接受苦参素治疗并有完整纪录的312例患者的临床资料进行回顾性分析,以探讨苦参素治疗慢性乙型肝炎的有效性、安全性以及影响应答反应的相关因素。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 1999-10/2003-12 我院接受苦参素或与拉米夫定联合治疗的慢性乙型肝炎患者,诊断符合2000年西安会议标准,年龄12-60岁;ALT>667 nkat/L(正常值上限),TBil<85.5 mmol/L, HBeAg阳性,HBV DNA阳性或定量>  $1 \times 10^6$  copies / L;治疗前6 mo内未用抗病毒及免疫调节治疗;有完整纪录312例,男201例,女111例;年龄12-60(平均 $28 \pm 16$ )岁;轻度128例,中度112例,重度32例,代偿性肝硬化40例。

**1.2 方法** 所有病例均接受苦参素(宁夏博尔泰力公司生产的苦参素注射液400-600 mg, im, qd, 或苦参素胶囊200-300 mg, po, tid)治疗,3 mo为1个疗程;其中109例患者同时接受拉米夫定(100 mg, po, qd)联合治疗;治疗前或治疗过程中ALT>3335 nkat/L、TBil>34.2 mmol/L的患者加用甘利欣、茵栀黄、护肝片、肝泰乐等保肝对症治疗.分别于治疗前、治疗1 mo、疗程结束、及随访过程中每3 mo复查一次ALT, TBil;治疗前、治疗及随访过程中每3 mo复查一次HBeAg/抗HBe, HBV DNA(PCR定性或免疫荧光定量).完全应答(complete response, CR):

HBeAg, HBV DNA阴转, ALT正常;部分应答(partial response, PR):HBeAg, HBV DNA一项阴转,或肝功能正常;无应答(nonresponse, NR):HBeAg, HBV DNA均未阴转,肝功能未复常但也未见恶化;恶化(exacerbation, EB):至少满1个疗程后HBV DNA定量无明显下降(降低低于2个对数级),而ALT反跳达6 670 nkat/L或为基线水平的3倍以上,并排除治疗过程中ALT暂时的升高;持续应答(sustained response, SR):达完全应答的患者随访6 mo时仍保持完全应答。

**统计学方法** 采用SPSS12.0 进行处理,计数资料用 $\chi^2$ 检验,显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

CR114例,占36.5%;PR152例,占48.7%;NR16例,占5.1%;EB25例,占8.0%.SR101例,占32.4%.以治疗前ALT水平分为4组,应答反应不同(表1).治疗前有HBV DNA定量者179例,HBV DNA低水平组(HBV DNA  $\leq 10^8$  copies/L)、中水平组( $10^8 < \text{HBV DNA} \leq 10^{11}$  copies/L),高水平组(HBV DNA  $> 10^{11}$  copies/L)完全应答率及持续应答率有差异(表2)。

表1 基线ALT对应答反应的影响

ALT水平(nkat/L)	n	CR(%)	SR(%)	EB(%)
-1334	56	12(21.4)	8(14.3)	1(1.8)
1334-				
3335-	136	46(33.8)	43(31.6)	5(3.7)
3335-	78	31(39.7)	30(38.5)	12(15.4)
6670-	42	25(59.5)	20(47.6)	6(14.3)
$\chi^2$		15.8612	14.1839	14.8302
P		0.0012	0.0027	0.0020

表2 HBV DNA水平与应答的关系

HBVDNA水平 (copies / L)	n	CR(%)	SR(%)	EB(%)
$-10^6$	38	22(57.9)	19(50.0)	2(5.3)
$10^6$ -	107	40(37.4)	31(28.9)	11(10.3)
$10^{11}$ -	34	9(26.5)	3(8.2)	8(23.5)
$\chi^2$		7.2860	14.6496	6.3229
P		0.0262	0.0007	0.0424

联用拉米夫定(OML)组CR, SR, EB分别为46.8%(51/109), 41.3%(45/109), 和1.8%(2/109), 而单用苦参素(OM)组分别为31.0%(63/203), 27.6%(56/203)和11.3%(23/203), 差异均有非常显著性意义( $P = 0.0048, 0.0020, 0.0090$ ).接受1个疗程治疗的98例, 2个疗程的148例, 3个疗程的60例, 4个疗程的6例.应答反应以2个疗程为佳(表3)。

表3 苦参素疗程与应答反应的关系

疗程	n	CR(%)	SR(%)	EB(%)
1个	98	31(31.6)	26(26.5)	13(13.3)
2个	141	66(46.8)	63(44.7)	10(7.1)
3个	62	14(22.6)	10(16.1)	2(3.2)
4个	15	3(20.0)	2(13.3)	0(0.0)
$\chi^2$		14.4591	23.1502	11.9123
P		0.0023	0.0000	0.0077

有25例患者病情发生恶化, 4例联合用药的患者在发生病情恶化后均停用苦参素, 继续用拉米夫定治疗并加用古拉丁或甘利欣等保肝及对症处理, 21例接受苦参素治疗的患者均停用苦参素, 在使用古拉丁或甘利欣等保肝及对症处理的基础上, 16例改用拉米夫定治疗, 9例未再使用其他抗病毒药物或免疫调节药物。所有病例肝功能分别在2~16 wk后复常; 用拉米夫定者有13例(65.0%)、未用其他抗病毒药物者有2例(40.0%)分别在恶化后的0.25~1 a内后出现了完全应答。其他不良反应和副作用有: 32例患者治疗2~4 wk出现ALT一过性升高, 分别超过基线水平333~2 000 nkat/L(最高达5 202 nkat/L), 经保肝对症治疗, 多在2 wk内下降; 另外部分病例出现注射部位疼痛、硬结形成、口苦、上腹部不适、腹泻等, 均较轻微, 无1例因此而终止治疗。

### 3 讨论

苦参素作为抗HBV治疗的药物之一, 近年来已在慢性乙型肝炎的治疗中得到了广泛的应用, 其抗病毒作用与干扰素- $\alpha$ 相近。本结果显示, 苦参素单用或联用拉米夫定治疗慢性乙型肝炎完全应答率达36.5%, 持续应答率为32.4%, 只有5.1%的病例对治疗无应答, 表明苦参素治疗慢性乙型肝炎具有一定的作用。但另有8.0%(单用苦参素者高达11.3%)的患者接受苦参素治疗后出现病情恶化, 尽管这部分病例经对症治疗或换用其他抗病毒药物治疗后, 病情都得到控制, 未发生进行性恶化或死亡, 而且出现病情恶化的病例对随后的拉米夫定治疗应答反应良好(CR: 65.0%), 即使不使用抗病毒治疗, 也有40.0%的患者发生了HBeAg的阴转, 但也提醒我们在使用苦参素治疗慢性乙型肝炎时应严密观察, 充分考虑到病情加重的可能。苦参素在治疗慢性乙型肝炎的过程中, 也会出现暂时性的ALT升高的现象, 其发生机制多认为因接受治疗后, 患者机体发生了特异性的抗HBV免疫应答。恶化病例具有以下特点: (1) 多在治疗后8~12 wk发生; (2) HBV DNA不下降或下降小于 $2 \log_{10}$ ; (3) ALT升高明显, 且多伴有TBIl升高, 患者可出现明显的临床症状; (4) 多发

生于ALT基线水平较高( $ALT \geq 5-6 \ 670 \text{ nkat/L}$ )的病例; (5) 联合拉米夫定治疗可降低恶化病例的发生率; (6) 进一步积极治疗远期预后较好。这种恶化病例的发生机制尚不甚明了, 可能与以下几方面的因素有关: (1) 部分乙肝患者可能存在对苦参素原发耐药的病毒株, 其恶化与病程中病情自然波动有关。联用拉米夫定的患者发生率明显降低支持这一点, 但另一方面本组资料只有5.1%的患者对治疗无应答, 而恶化率高达8.0%, 又不支持对苦参素耐药的假说; (2) 苦参素对免疫功能的影响。多数研究认为苦参素对免疫功能有抑制作用, 但这方面的研究结果存在着矛盾<sup>[3, 19-20]</sup>; (3) 个人特异性体质。高作文 *et al*<sup>[11]</sup> 曾报告2例慢性乙型肝炎患者在接受苦参素注射液治疗后肝功能损害加重并出现黄疸, 但其发生时间较早分别在用药后3~7 d内发生, 其中1例第2次用苦参素后当日即出现恶心、呕吐、胸闷, ALT及TBIl明显上升。作者认为首先应考虑抗病毒引起的肝细胞损害, 其次应考虑病情的自然演变或与个人特异性体质有关。

影响苦参素应答反应的因素有治疗前ALT水平、HBV DNA水平、疗程和联合用药。治疗前高ALT、低HBV DNA水平是影响苦参素治疗慢性乙型肝炎的主要因素, 治疗前低水平的HBV DNA与治疗后的完全应答率增高相关, 这与Chen *et al*<sup>[21]</sup>的结论一致; 随基线ALT升高, 完全应答率及持续应答率都相应升高( $P = 0.0012$ 和 $0.0027$ ), 至ALT大于6 670 nkat/L时, 完全应答率及持续应答率分别达59.5%和47.6%, 只是高基线水平的ALT也与治疗后病情恶化直接相关( $P = 0.002$ ); 本文结果也表明, 苦参素治疗慢性乙型肝炎完全应答反应以6 mo时为最高, 随疗程进一步延长, 应答反应进一步提高的程度有限, 也就是说苦参素治疗慢性乙型肝炎以6 mo为1个疗程较为理想。Chen *et al*<sup>[4]</sup>用苦参素治疗以包含完整HBV基因组的4.2 kb基因片段制成乙肝的转基因小鼠, 研究发现200 mg/kg的剂量和20 d的疗程可使HBsAg, HBcAg及Dane颗粒在免疫组织化学检测中消失, 增加剂量或延长疗程并不能获得更好的疗效。本结果与此研究不谋而合。

联合抗病毒治疗是目前乙型肝炎治疗研究的新方向, 在众多的联合方案诸如拉米夫定+泛昔洛韦、IFN- $\alpha$ +病毒唑、IFN- $\alpha$ +单磷酸阿糖腺苷、IFN- $\alpha$ +泛昔洛韦、拉米夫定+IFN- $\alpha$ 、拉米夫定+苦参素、IFN- $\alpha$ +苦参素、IFN- $\alpha$ +阿德福韦、拉米夫定+阿德福韦等中, 临床应用较多的是IFN- $\alpha$ 、拉米夫定、苦参素三者之间两两联用, 尤以IFN- $\alpha$ +苦参素<sup>[15]</sup>、拉米夫定+苦参素两种方案在临床应用最为广泛。自张学武 *et al*<sup>[8]</sup>在2001年首次报告拉米夫定联合苦参素治疗乙型肝炎以来, 近年来该方案已得到广泛的

认可, 发表的临床报告文章逐年递增, 二者联用的方式有: (1) 开始即联用, 拉米夫定续用至停药<sup>[8, 14]</sup>; (2) 先用苦参素治疗, 待ALT升高时加用拉米夫定; (3) 先用拉米夫定, 出现拉米夫定耐药时加用苦参素<sup>[10, 13]</sup>; (4) 先用拉米夫定, 至停药前1-3 mo加用苦参素, 以防止拉米夫定停药后肝炎的发生<sup>[17]</sup>. 本结果进一步证实了该方案的疗效, 联合组完全应答率、持续应答率分别为46.8%和41.3%, 而单用苦参素组仅为31.0%和27.6%, 差异有非常显著的统计学意义( $P = 0.0048$ ,  $0.0020$ ), 更为重要的是联合治疗组恶化率仅为1.8%, 而单独用药组为11.3%( $P = 0.009$ ), 说明联用拉米夫定能显著地降低苦参素治疗慢性乙型肝炎时恶化病例的发生率. 综上所述, 苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效肯定, 副作用小, 值得临床推广应用; 联用拉米夫定可有效地降低恶化病例的发生率.

#### 4 参考文献

- 1 蔡雄, 王国俊, 翟瑶, 樊成辉, 张瑞祺, 徐文胜. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎的临床疗效分析. 第二军医大学学报 1997;18:47-49
- 2 李继强, 陈紫恒, 曾民德, 陆伦根, 邱德凯, 茅益民, 范竹萍, 华静. 氧化苦参碱抗乙肝病毒的体外实验研究. 中华消化杂志 2001;21:550-552
- 3 Dong Y, Xi H, Yu Y, Wang Q, Jiang K, Li L. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1299-306
- 4 Chen XS, Wang GJ, Cai X. Inhibition of hepatitis B virus by oxymatrine in vivo. *World J Gastroenterol* 2001;7:49-52
- 5 Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Wan MB, Li CZ, Chen CW, Fu QC, Wang JY, She WM, Cai X, Ye J, Zhou XQ, Wang H, Wu SM, Tang MF, Zhu JS, Chen WX, Zhang HQ. Oxymatrine therapy for chronic hepatitis B: A randomized double-blind and placebo-controlled multi-center trial. *World J Gastroenterol* 2003;9:2480-2483
- 6 于岩岩, 斯崇文, 曾争. 苦参素制剂治疗慢性乙型肝炎的临床试验. 中华内科杂志 2001;40:843-846
- 7 Yu YY, Wang QH, Zhu LM. A clinical research on oxymatrine for the treatment of chronic hepatitis B. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2002;10:280-281
- 8 张学武, 周敏, 胡国启. 拉米夫定联合博尔泰力治疗慢性乙型肝炎临床研究. 临床肝胆病杂志 2001;17:165-166
- 9 张学武, 周敏, 胡国启. 博尔泰力治疗乙型肝炎活动性肝硬化的临床研究. 中西医结合肝病杂志 2002;12:141-143
- 10 张学武, 周敏, 胡国启. 博尔泰力治疗拉米夫定耐药性乙型肝炎的临床研究. 临床肝胆病杂志 2003;19:106-107
- 11 高作文, 张瑞琪, 缪晓辉. 苦参素注射液致慢性乙肝患者肝功能损害加重2例. 药物不良反应杂志 2002;2:120-121
- 12 李忠, 杨丽, 张平, 姜波, 许红萍. 拉米夫定与苦参素联合序贯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. 遵义医学院学报 2003;26:371-372
- 13 方广强, 甄中锋. 氧化苦参碱联合胸腺肽治疗拉米夫定所致YMDD变异后的慢性乙型肝炎疗效观察. 传染病信息 2002;15:139-140
- 14 周和龙, 杨小铭, 何生松, 朱华斌, 黄华芳. 拉米夫定单用或联合苦参素治疗慢性乙型肝炎. 医药导报 2003;22:845-847
- 15 郭西萍, 杜亚平, 钟基大, 李国军. 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 中国抗感染化疗杂志 2001;1:89-97
- 16 邹桂舟, 李旭, 叶珏, 叶英, 李鸿宾. 苦参素联合干扰素对慢性乙肝病毒定量的影响. 安徽医药 2003;7:13-14
- 17 季瑜, 唐家槐. 苦参素缓解拉米夫定停药反跳效果观察. 现代中西医结合杂志 2004;13:776-777
- 18 Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Fang JY, Song YL, Shen ZH, Cao AP. Inhibitory effect of oxymatrine on serum hepatitis B virus DNA in HBV transgenic mice. *World J Gastroenterol* 2004;10:1176-1179
- 19 孙永年, 龚守军, 黄祝青. 苦参素对慢性乙型肝炎血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6、白介素-8的影响. 中国综合临床 2003;19:908-909
- 20 甘建和, 朱翔, 赵卫峰, 罗二平. 苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 苏州医学院学报 2001;21:698-699
- 21 Chen YX, Mao BY, Jiang JH. Relationship between serum load of HBV-DNA and therapeutic effect of oxymatrine in patients with chronic hepatitis B. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2002;22:335-336

编辑 潘伯荣 审读 张海宁