

苦参素联合拉米夫定治疗乙型肝炎早期肝硬化33例

宋健, 钟慧闽, 朱寿美, 姚萍, 杨杰

背景资料
目前临床上可选择的防治肝纤维化药物不多, 基础及临床研究表明苦参素具有保肝、退黄、抗乙肝病毒及一定的抗肝纤维化作用。

宋健, 钟慧闽, 朱寿美, 姚萍, 杨杰, 中国人民解放军第401医院消化内科 山东省青岛市 266071
作者贡献分布: 此课题由宋健, 钟慧闽共同设计; 研究过程由宋健, 钟慧闽, 朱寿美, 姚萍, 杨杰完成; 数据分析、总结、论文写作由宋健, 钟慧闽完成。
通讯作者: 钟慧闽, 266071, 山东省青岛市, 中国人民解放军第401医院消化内科. bella@sina.com
电话: 0532-83970047
收稿日期: 2007-12-11 修回日期: 2008-02-16

Therapeutic efficacy of oxymatrine combined with lamivudine in treatment of early cirrhosis after chronic hepatitis B: an analysis of 33 cases

Jian Song, Hui-Min Zhong, Shou-Mei Zhu, Ping Yao, Jie Yang

Jian Song, Hui-Min Zhong, Shou-Mei Zhu, Ping Yao, Jie Yang, Department of Gastroenterology, the 401 Hospital of Chinese PLA, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Correspondence to: Dr. Hui-Min Zhong, Department of Gastroenterology, the 401 Hospital of Chinese PLA, Qingdao 266071, Shandong Province, China. bella@sina.com
Received: 2007-12-11 Revised: 2008-02-16

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic effect of oxymatrine combined with lamivudine on early cirrhosis after chronic hepatitis B.

METHODS: A total of 65 patients with early cirrhosis after chronic hepatitis B were included in this study, 33 of which received oxymatrine and lamivudine, and the rest of which only received lamivudine, serving as controls. Liver function, serum markers of liver fibrosis including procollagen type III (PC III), hyaluronic acid (HA), laminin (LN), and type IV collagen (IV-C) as well as HBV DNA were detected at 0, 3, 6, and 12 mo. At the same time, Child-Pugh scores were evaluated. Liver pathological examination was also done at the end of therapy.

RESULTS: Liver function (ALT and TBIL) was improved in combined group in comparison

with that in control group ($t = 2.267, 2.256$; both $P < 0.05$). The levels of serum PC III, HA, LN and IV-C were decreased significantly after 12-mo treatment in both groups, and the effects in combined group were significantly superior to those in control group ($t = 2.358, 2.367, 2.236, 2.217$; all $P < 0.05$). The quantification of HBV DNA in combined group was significantly lower at 6 and 12 mo than that in control group ($t = 2.235, 2.326$; both $P < 0.05$). The liver pathological changes such as necrosis of liver cells and infiltration of inflammatory cells in portal areas were lessened obviously after 12-mo treatment in both groups ($t = 136, P < 0.05$; $t = 144.5, P < 0.01$).

CONCLUSION: Oxymatrine can not only improve liver function, lessen inflammation and enhance anti-viral effect of lamivudine, but also delay the progression of early cirrhosis after chronic hepatitis B.

Key Words: Oxymatrine; Lamivudine; Hepatitis B; Cirrhosis

Song J, Zhong HM, Zhu SM, Yao P, Yang J. Therapeutic efficacy of oxymatrine combined with lamivudine in treatment of early cirrhosis after chronic hepatitis B: an analysis of 33 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(10): 1124-1127

摘要

目的: 探讨苦参素联合拉米夫定治疗乙型肝炎早期肝硬化的临床疗效。

方法: 随机选择65例代偿期乙型肝炎早期肝硬化患者, 苦参素联合治疗组33例, 拉米夫定对照组32例, 观察第0、3、6和12月肝功能、Child-Pugh评分、肝纤维化指标(PC、HA、LN、IV-C)和HBV DNA定量, 并行肝穿病理检查。

结果: 苦参素联合组在疗程结束时, 肝功能(ALT、TBIL)均较对照组明显好转($t = 2.267, 2.256, P < 0.05$); 两组4项肝纤维化指标(PC、HA、LN和IV-C)均较治疗前明显下降, 组间比较联合组较对照组下降更为明显, 差异显著($t = 2.358, 2.367, 2.236, 2.217, P < 0.05$)。乙肝病

同行评议者
闻勤生, 教授, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院消化内科

毒定量第6和12月联合组较对照组明显减少, 有显著差异($t = 2.235, 2.326; P < 0.05$). 治疗后两组肝细胞坏死、汇管区炎细胞浸润分级均较治疗前明显减轻($t = 136, P < 0.05; t = 144.5, P < 0.01$).

结论: 苦参素具有改善肝功能、减轻肝脏炎症及增强拉米夫定的抗病毒作用, 减轻或延缓肝肝硬化的进展.

关键词: 苦参素; 拉米夫定; 乙型肝炎; 肝硬化

宋健, 钟慧闻, 朱寿美, 姚萍, 杨杰. 苦参素联合拉米夫定治疗乙型肝炎早期肝硬化33例. 世界华人消化杂志 2008; 16(10): 1124-1127

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1124.asp>

0 引言

我国肝硬化的主要病因是慢性乙型肝炎, 其持续活动是肝硬化逐渐加重的主要因素. 及时有效地控制乙型肝炎的慢性活动, 是延缓和阻止肝硬化进展的重要手段, 对乙肝后早期肝硬化及早进行抗病毒及抗纤维化治疗具有重要的意义. 目前由于可选择的抗肝纤维化药物较少, 苦参素联合拉米夫定应用于乙型肝炎早期肝硬化的治疗报道并不多. 本研究应用苦参素治疗乙型肝炎早期肝硬化, 并观察其临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 2002-06/2005-06我院门诊代偿期乙型肝炎肝硬化患者65例, 两组治疗前Child-Pugh评分均为A级, 伴轻度脾大, 无腹水、出血、肝性脑病等病史. 随机分为苦参素(江苏正大天晴药业公司)联合组和拉米夫定(葛兰素史克公司)对照组, 其中苦参素联合组33例, 男性25例, 女性8例, 年龄为 $42.5 \pm 12.6(28-51)$ 岁; 拉米夫定对照组32例, 男性24例, 女性5例, 年龄 $42.3 \pm 15.6(25-57)$ 岁. 临床诊断符合2000-09(西安)中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[1]. 排除标准: 肝功正常, 乙肝HBV DNA定量小于 1×10^3 .

1.2 方法

1.2.1 给药: 两组均采用谷光甘肽等一般保肝治疗的基础上, 应用拉米夫定100 mg po 1次/d, 疗程为12 mo, 联合组再联合应用苦参素胶囊0.2 g po 3次/d, 治疗期间两组未采用其他抗肝纤维化及抗病毒治疗.

1.2.2 观察指标: 两组治疗前及治疗后3、6、12

mo均抽血行肝功能化验及HBV DNA定量检测, 并进行Child-Pugh评分; 用药前及用药后12 mo分别进行肝纤维化指标四项(LN、HA、PCIII、IV-C)检测; 用药前后进行肝穿病理学检查.

统计学处理 所有资料行正态分布检验, 呈正态分布的计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 差异比较采用 t 检验, 等级资料采用秩和检验, 所有统计学分析均应用SPSS12.0软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝功及Child-Pugh评分变化: 治疗前联合组ALT、TBIL、ALB及Child-Pugh评分与对照组相比无显著性差异. 组内比较: 治疗后12 mo联合组ALT、TBIL及Child-Pugh评分明显降低, 差别有显著性($t = 2.910, 2.915, 2.085, P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$); 对照组治疗后仅ALT明显降低(3、6、12 mo时的 $t = 2.150, 2.325, 2.152$; 均 $P < 0.05$), 两组白蛋白水平治疗前后均无显著变化. 组间比较: 治疗结束时联合组较对照组ALT、TBIL明显降低, 差异显著($t = 2.267, 2.256$; 均 $P < 0.05$, 表1).

2.2 两组患者治疗前后肝纤维化指标变化: 治疗前两组患者血清肝纤维化四项指标水平均较正常值明显增高, 但组间比较无显著差别. 治疗12 mo后, 两组肝纤维化指标均明显下降, 差别显著(对照组中PCIII、HA、LN、IV-C的相应的 $t = 2.756, 2.803, 2.789, 2.812$; 联合组中 $t = 3.125, 3.236, 3.105, 3.203$; 均 $P < 0.01$); 治疗后两组间比较苦参素联合组纤维化指标下降均明显, 差别显著(PCIII、HA、LN、IV-C相应的 $t = 2.358, 2.367, 2.236, 2.217$; 均 $P < 0.05$, 表2).

2.3 两组患者治疗前后HBV DNA改变情况: 两组患者治疗前HBV DNA定量无明显差异, 治疗后3 mo两组HBV DNA定量均较治疗前明显减少, 差别显著(对照组、联合组 $t = 2.680, 2.756$; 均 $P < 0.01$). 治疗后6、12 mo两组HBV DNA定量均较治疗前明显减少, 差别显著(对照组 $t = 2.682, 3.230$, 联合组 $t = 2.682, 3.230$; 均 $P < 0.01$); 组间比较苦参素联合治疗组乙肝病毒定量减少更为明显, 差别显著(两组6、12 mo时比较相应 $t = 2.235, 2.326$; 均 $P < 0.05$, 表3).

2.4 肝脏组织病理学改变: 两组患者各有10例在治疗前及治疗后12 mo进行肝脏穿刺病理学检查, 两组治疗前镜下观察均可见肝细胞坏死、汇管区炎细胞浸润及纤维间隔内炎症. 对照组

研发前沿
慢性乙型肝炎肝硬化的防治主要是抗乙肝病毒及抗肝纤维化治疗, 前者主要是干扰素及核苷类似物, 后者目前尚无理想的药物, 基因治疗及肝脏干细胞移植是目前研究的热点.

应用要点
本研究发现苦参素能增强拉米夫定的抗乙肝病毒作用,且苦参素与拉米夫定联合应用具有协同抗肝纤维化的作用。

表 1 联合组和对照组治疗前后肝功能及Child-Pugh评分变化

分组		ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	Child-Pugh评分
拉米夫定对照组	治疗前	90.5 \pm 38.6	44.6 \pm 13.8	32.8 \pm 2.1	9.5 \pm 1.4
	治疗后 3 mo	65.9 \pm 13.7 ^a	38.5 \pm 10.7	33.5 \pm 2.7	8.8 \pm 1.6
	6 mo	57.5 \pm 8.6 ^a	34.3 \pm 6.8	32.7 \pm 1.9	8.5 \pm 1.5
	12 mo	64.6 \pm 6.7 ^a	35.2 \pm 5.6	33.3 \pm 2.5	8.9 \pm 1.8
苦参素联合组	治疗前	95.6 \pm 45.2	45.3 \pm 15.2	32.6 \pm 2.5	9.7 \pm 1.2
	治疗后 3 mo	37.5 \pm 12.5 ^b	18.5 \pm 5.8 ^b	33.8 \pm 2.1	8.2 \pm 1.3
	6 mo	35.2 \pm 7.8 ^b	16.7 \pm 6.2 ^b	33.5 \pm 1.7	8.0 \pm 1.5
	12 mo	32.7 \pm 5.3 ^{bc}	15.2 \pm 5.7 ^{bc}	36.8 \pm 2.3	7.2 \pm 1.4 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

表 2 两组治疗前后肝纤维化指标 (mean \pm SD, μ g/L)

分组		PC III	HA	LN	IV-C
拉米夫定对照组	治疗前	268.5 \pm 82.5	336.7 \pm 128.2	256.3 \pm 89.8	226.3 \pm 109.5
	治疗后	163 \pm 76.6 ^b	186.5 \pm 56.5 ^b	142.7 \pm 65.6 ^b	126.7 \pm 56.6 ^b
苦参素联合组	治疗前	288.2 \pm 112.6	375.8 \pm 112.2	269.5 \pm 105.2	243.8 \pm 115.6
	治疗后	105.6 \pm 53.8 ^{ab}	112.8 \pm 46.5 ^{ab}	107.5 \pm 45.7 ^{ab}	86.5 \pm 45.7 ^{ab}

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.01$ vs 治疗前。

表 3 两组治疗前后HBV DNA定量变化 (mean \pm SD, copies/L)

分组	拉米夫定对照组	苦参素联合治疗组
治疗前	5.27 $\times 10^9 \pm 439$	5.52 $\times 10^9 \pm 537$
3 mo	4.65 $\times 10^8 \pm 423^b$	3.75 $\times 10^8 \pm 465^b$
6 mo	4.52 $\times 10^8 \pm 328^b$	6.22 $\times 10^7 \pm 489^{ab}$
12 mo	2.15 $\times 10^7 \pm 545^b$	1.28 $\times 10^6 \pm 425^{ab}$

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.01$ vs 治疗前。

炎症分级G3级3例, G2级4例, G1级3例, 联合组G3级4例, G2级3例, G1级3例, 无显著性差异($t = 108.5$, $P > 0.05$)。治疗后肝细胞坏死、汇管区炎症细胞浸润及纤维间隔内炎症均较治疗前明显减轻, 对照组G3级0例, G2级2例, G1级6例, G0级2例; 联合组G3级0例, G2级1例, G1级4例, G0级5例, 治疗前后比较对照组差别显著($t = 136$, $P < 0.05$), 联合组差别非常显著($t = 144.5$, $P < 0.01$), 治疗后两组间比较差别不显著($t = 121$, $P > 0.05$)。另观察到肝内纤维化增生均有所减轻。

3 讨论

乙肝后肝硬化是乙型肝炎病毒引起肝损伤, 进一步引起肝纤维化并逐渐加重的结果, 如早期进行干预性治疗可阻止或延缓肝硬化的发生。

干预性治疗主要包括两方面: 病因治疗和抗肝纤维化治疗。抗病毒治疗是治疗乙肝肝硬化的重要方面。拉米夫定是目前首选的核苷类抗乙肝病毒药物, 可使HBeAg和HBV DNA阴转^[2-3]。苦参素注射液是从中药苦豆子的根苦参中提出来的有效成份, 98%以上为氧化苦参碱, 具有抗炎、调节免疫功能、阻断肝细胞的凋亡、清除自由基等作用, 在改善肝功能及抗乙肝病毒方面已证实有较好的疗效^[4-5]。在动物实验中发现苦参素有抗肝纤维化作用^[6]。本研究从临床上进一步观察了苦参素联合拉米夫定治疗乙肝后早期肝硬化的作用。

本研究结果显示苦参素联合组肝功ALT、TBIL、Child-Pugh评分均较对照组明显好转, 说明苦参素联合治疗能更好的改善肝功能。肝硬化或肝纤维化的血清标志物有LN、PCIII、HA、IV-C等, LN为基底膜中特有的非胶原性结构蛋白, 与肝纤维化活动程度及门静脉压力呈正相关; PCIII反映肝内III型胶原合成, 血清含量与肝纤维程度一致; HA为基质成分之一, 由间质细胞合成, 可较准确灵敏地反映肝内已生成的纤维量及肝细胞受损状况, 有认为本指标较之肝活检更能完整反映出病肝全貌; IV-C为构成基底膜主要成份, 反映基底膜胶原的更新率, 含量

增高可较灵敏反映出肝纤过程, 是肝纤的早期标志之一^[7-8]。本研究两组LN、HA、PCIII、IV-C均较治疗前明显下降, 并且组间比较四项肝纤维化指标联合组较对照组下降更为明显, 差异显著, 提示苦参素具有促进四项肝纤指标下降的作用。另外乙肝病毒定量第6和12月时联合组较对照组有显著差异, 提示苦参素可增强拉米夫定的抗乙肝病毒作用。疗程结束后两组患者病理检查显示肝细胞坏死、汇管区炎细胞浸润均较治疗前明显减轻, 差别显著, 但治疗后两组间比较差别不显著, 另观察到肝内纤维化增生均有所减轻。

总之, 苦参素具有改善肝功能、减轻肝脏炎症、增强拉米夫定的抗乙肝病毒作用, 拉米夫定具有一定的抗肝纤维化作用, 与文献报道一致^[9-11]。苦参素与拉米夫定联合用药抗肝纤维化作用更为明显, 两者合用能起到协同作用。苦参素抗肝纤维化作用可能与下列因素有关: 增强拉米夫定抗病毒作用, 抑制肝星状细胞激活及成纤维细胞增殖以及直接抑制其胶原的合成, 通过抑制间质细胞、肝细胞对TGF- β 分泌, 使细胞外基质合成减少和分解增加, 降低血清LN、PCIII、IV-C和HA起到抗纤维化作用^[12-16]。鉴于苦参素具有保肝、抗乙肝病毒及抗肝纤维化的作用, 并且在治疗过程中未出现明显不良反应, 因此苦参素联合拉米夫定可应用于乙肝后早期肝硬化的防治, 远期疗效有待进一步评价。

4 参考文献

- 中华医学会传染病与寄生虫分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病学杂志 2001; 19: 56-62
- 拉米夫定临床应用专家组. 2003年拉米夫定临床应用专家共识. 中华传染病杂志 2003; 21: 301-304
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531
- 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
- 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
- Song J, Wang LL, Zhu L, Zhong HM, Yao P. Effects of oxymatrine on procollagen metabolism and its gene expression in experimental fibrotic rats. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003; 11: 697
- Tsukamoto T, Yamamoto T, Ikebe T, Takemura S, Shuto T, Kubo S, Hirohashi K, Kinoshita H. Serum markers of liver fibrosis and histologic severity of fibrosis in resected liver. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 777-780
- 丁红兵, 陈永鹏, 冯筱榕, 刘定立, 吴爱单, 章廉. 慢性乙型肝炎肝纤维化分期与血清肝纤维化标志物的相关性分析. 中华肝脏病杂志 2001; 9: 78-80
- Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, Schoonhoven R, Brenner DA, Fried MW. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35: 749-755
- Yang C, Xiao YH, Guan XQ, Yuan Z. A study on the clinical and pathological efficacy of lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004; 12: 364-367
- Maxwell PR, Flisiak R. Changes in serological biomarkers of liver function and connective tissue turnover in chronic hepatitis B during lamivudine therapy. *Biomarkers* 2005; 10: 475-484
- 朱樑, 宋健, 张兴荣, 沈建伟, 张贤康. 苦参素对成纤维细胞增殖、形态学及转化生长因子 β 1的影响. 中国新药与临床杂志 2000; 19: 461-463
- Zhao P, Li HW, Lou M, Cheng YQ, Lan Y, Fu JL. IFN or oxymatrine in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2004; 18: 80-82
- Yu Y, Si C, Zeng Z, Wang Q, Zhou X, Zhang Q, Huang Z, Zhang L, Qiao G. A clinical trial of oxymatrine in treating chronic viral hepatitis type B. *Zhonghua Neike Zazhi* 2001; 40: 843-846
- Wu XN, Wang GJ. Experimental studies of oxymatrine and its mechanisms of action in hepatitis B and C viral infections. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 12-16
- Cheng Y, Ping J, Xu HD, Fu HJ, Zhou ZH. Synergistic effect of a novel oxymatrine-baicalin combination against hepatitis B virus replication, alpha smooth muscle actin expression and type I collagen synthesis in vitro. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5153-5159

名词解释

苦参素: 又名氧化苦参碱, 是从中药苦豆子的根中提出来的有效成份, 98%以上为氧化苦参碱, 具有抗炎、调节免疫、抗肿瘤和清除自由基等作用。

同行评价

本文内容新颖, 结构合理, 对临床具有较强的指导价值。

编辑 李军亮 电编 郭海丽