

泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响

沈效军

沈效军, 东台市人民医院感染科 江苏省东台市 224200
 沈效军, 副主任医师, 主要从事慢性乙型病毒性肝炎诊疗的研究。

作者贡献分布: 本文主要由沈效军写作完成。

通讯作者: 沈效军, 副主任医师, 224200, 江苏省东台市康复西路2号, 东台市人民医院感染科. shenxiaojun@163.com

电话: 0515-85253901

收稿日期: 2015-04-22 修回日期: 2015-05-11

接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B

Xiao-Jun Shen

Xiao-Jun Shen, Department of Infection, the People's Hospital of Dongtai City, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Shen, Associate Chief Physician, Department of Infection, the People's Hospital of Dongtai City, 2 Kangfu West Road, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China. shenxiaojun@163.com

Received: 2015-04-22 Revised: 2015-05-11

Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To observe the effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B.

METHODS: One hundred and two chronic severe hepatitis B patients treated at the People's Hospital of Dongtai City were randomly divided into either a study group ($n = 52$) or a

control group ($n = 50$). The control group was given oral famciclovir alone, and the study group was additionally given intravenous oxymatrine on the basis of oral famciclovir. Clinical efficacy, liver function and improvement of T lymphocyte subsets in peripheral blood were compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate for the study group was 75%, significantly higher than that (60%) for the control group ($\chi^2 = 0.128$, $P < 0.05$). After treatment, the indexes of liver function were significantly better in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Hepatitis B virus DNA (HBV DNA) level, rate of negative conversion of hepatitis B virus e antigen (HBeAg), and the indexes of hepatic fibrosis were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3, CD4, and CD4⁺/CD8⁺ lymphocyte subsets were significantly increased in the study group compared with the control group ($P < 0.05$), although there was no significant difference before treatment ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Famciclovir combined with oxymatrine can improve clinical efficacy, prevent the development of liver fibrosis, and improve T lymphocyte subsets in peripheral blood in patients with chronic severe viral hepatitis B.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Famciclovir; Oxymatrine; Chronic severe hepatitis B; Clinical effect; T lymphocytes

■背景资料

慢性重型乙型病毒性肝炎发病机制较为复杂, 目前研究发现该病是多种因素共同作用导致的, 其中乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 持续复制是引起疾病进展的主要因素。由于存在大量HBV会引起多个器官发生功能性损害甚至衰竭, 在病理上体现为大面积肝细胞病变和肝脏坏死, 因此临床治疗的主要手段为抗HBV治疗。

■同行评议者

阴赅宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

■ 相关报道

苦参素的主要成分为苦参碱, 该药主要是从中药苦豆子中提取的生物碱, 临床证实苦参素具有抑制HBV、预防肝脏纤维化的作用; 此外该药还能显著提高机体免疫力, 提高T淋巴细胞的水平。

Shen XJ. Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2961-2965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2961.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2961>

摘要

目的: 观察泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型病毒性肝炎的临床疗效, 及对T淋巴细胞亚群的影响。

方法: 选择东台市人民医院收治的102例慢性重型乙型病毒性肝炎患者, 将患者随机分为研究组52例和对照组50例; 对照组常规治疗基础上口服泛昔洛韦, 研究组在对照组基础上静脉滴注苦参素, 对比两组患者的临床疗效、肝功能以及外周血T淋巴细胞亚群改善情况。

结果: 研究组总有效率为75.00%, 显著高于对照组(60.00%), 两组相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 0.128, P < 0.05$); 研究组治疗后各肝功能指标显著优于对照组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus DNA, HBV DNA)、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴转率、各肝纤维化指标均显著低于对照组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前两组患者CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺相比差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后研究组CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺显著升高, 与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而对照组治疗前T淋巴细胞亚群无明显变化($P > 0.05$)。

结论: 泛昔洛韦联合苦参素能够提高抗HBV DNA的能力, 显著提高患者疗效, 防止肝纤维化的发展, 有助于改善患者预后, 值得临床推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 泛昔洛韦; 苦参素; 慢性重型乙型病毒性肝炎; 临床疗效; T淋巴细胞

核心提示: 本文通过对临床慢性重型乙型病毒性肝炎患者采用口服泛昔洛韦和静脉滴注苦参素的联合治疗, 观察泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型病毒性肝炎的情况, 及该联合治疗对T淋巴细胞亚群的影响。

沈效军. 泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2961-2965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2961.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2961>

0 引言

慢性病毒性乙型肝炎是指感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)半年以上, 病毒没有得到彻底清除, 体内HBV潜伏或引起肝炎所导致的疾病^[1]。该病病情严重, 且并发症较多, 临床死亡率高, 严重威胁人类的健康。慢乙型肝炎的发病机制复杂, 目前尚无特效的治疗药物; 而单一药物治疗临床疗效并不明显。泛昔洛韦(Famciclovir)是核苷类药物, 能够有效抑制慢乙病毒的复制和转染, 是临床常用的乙型肝炎治疗药物。本研究采用泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型HBV型肝炎, 取得了满意的效果, 现将治疗经验总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-03/2013-09东台市人民医院收治的102例患者作为研究对象, 所有患者均为HBV DNA阳性的慢性重型病毒性肝炎, 男67例, 女35例, 年龄19-73岁, 平均年龄37.3岁±11.8岁; 其中重型肝炎早期31例、中期58例、晚期13例。纳入标准^[2]: (1)所有患者均符合2000年全国病毒性肝炎(西安)会议制定的诊断标准^[3]; (2)临床表现为乏力、食欲不振等; (3)确诊为慢乙型肝炎且病史≥6 mo; (4)凝血酶原活动度(prothrombin activity prothrombin time activity, PTA)低于40%, 血清总胆红素(total bilirubin, TBil)>171.1 μmol/L; (5)6 mo内未使用过抗病毒相关药物。排除标准^[4]: (1)伴有其他肝炎病毒感染的患者; (2)合并有心、肾、脑及糖尿病的疾病; (3)PTA低于15%及TBil>850 μmol/L。将符合研究标准的患者按照随机数指标法分为研究组52例和对照组50例, 两组患者在性别构成、年龄、病史等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。泛昔洛韦(山东罗欣药业股份有限公司, 0.25 g/片), 苦参素(南京圣和药业有限公司, 0.6 g/支), 苦参素片(北京四环科宝制药有限公司, 0.1 g/片)。血液生化分析相关仪器及试剂由日立公司提供, 荧光定量PCR检测相关分析仪和试剂盒均由

表 1 两组患者临床疗效对比

分组	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
研究组	52	21(40.38)	18(34.62)	13(25.00)	75.00 ^a
对照组	50	11(22.00)	19(38.00)	20(40.00)	60.00

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 治疗前后两组患者肝功能改善情况对比

分组	n	时段	TbIL(μ mol/L)	ALT(U/L)	PTA(%)
研究组	52	治疗前	375.6 \pm 104.2	548.3 \pm 169.7	32.7 \pm 7.9
		治疗后	173.7 \pm 96.2	57.3 \pm 31.3 ^{ac}	58.3 \pm 17.6 ^{ac}
对照组	50	治疗前	368.7 \pm 136.7	531.3 \pm 146.8	30.9 \pm 8.3
		治疗后	257.3 \pm 89.4 ^a	97.5 \pm 38.5 ^a	41.6 \pm 11.4 ^a

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. TbIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; PTA: 凝血酶原活动度.

应用要点

泛昔洛韦是喷昔洛韦(Penciclovir)的6-脱氧衍生物的二乙酰酯,他可以通过直接抑制HBV DNA多聚酶及cccDNA的产生,从而抑制HBV DNA的复制.

美国罗氏公司提供.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予维生素K、丹参、门冬氨酸钾镁等保肝治疗, 对照组在此基础上给予泛昔洛韦, 1片/次, 3次/d, 总疗程3 mo. 研究组在对照组基础上加用苦参素, 1支/次, 溶于200 mL葡萄糖溶液, 静脉滴注, 1次/d, 治疗6 wk后改用苦参素片, 每次口服2片, 3次/d, 治疗3 mo为一个疗程.

1.2.2 观察指标: 每位患者均于治疗前后对血液生化、肝功能、肝纤维化指标以及HBV DNA、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴转情况进行检测: (1)血液生化采用全自动生化分析仪进行检测; (2)HBV DNA采用荧光定量PCR法检测; 当HBV DNA定量低于 5×10^2 copy/mL时为阴转; (3)凝血酶原时间采用Coatron1800全自动血凝仪检测; (4)采用放射免疫法患者血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、III型前胶原肽(procollagen-III-peptide, PCIII)等肝纤维化指标进行检测; (5)采用酶偶联免疫吸附法对患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群进行检测.

1.2.3 疗效评价: 显效: 患者临床症状明显改善或消失、PTA及肝功能恢复正常; 有效: 临床症状明显好转, PTA及肝功能未恢复正常, 但较治疗前提高50%以上; 无效: 未达到上述标准或恶化; 其中总有效率 = 显效率 + 有效率^[5].

统计学处理

所有研究数据均采用SPSS17.0统计学软件包进行统计分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 独立样本采用t检验分析样本间的差异, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 治疗后研究组总有效率为75.00%, 对照组为60.00%, 研究组显著高于对照组, 组相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 0.128$, $P = 0.024$)(表1).

2.2 治疗前后两组患者肝功能改善情况对比 治疗后两组患者TbIL、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)均显著降低, PTA明显升高, 与治疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 其中研究组治疗后各肝功能指标显著优于对照组, 组间相比差异亦有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 治疗后两组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况对比 治疗后研究组HBV DNA、HBeAg阴转率均显著高于对照组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

2.4 治疗前后两组患者血清肝纤维化指标变化情况对比 治疗后两组患者HA、LN、PCIII均显著降低, 与治疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 其中研究组各肝纤维化指标又明显低于对照组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

2.5 两组患者外周血T淋巴细胞变化情况对

同行评价

本文写作规范，选题较有价值，逻辑性强，研究方法科学，数据真实可靠。

表 3 治疗后两组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况对比 [n(%)]

分组	n	HBV DNA阴转率	HBeAg阴转率
研究组	52	19(36.54)	24(46.15)
对照组	50	9(18.00)	5(10.00)
χ ² 值		8.665	32.358
P值		0.003	0.000

HBV DNA: 乙型肝炎病毒DNA; HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原.

表 4 治疗前后两组患者血清肝纤维化指标变化情况对比(mean ± SD)

分组	n	时段	HA(mg/mL)	LN(mg/mL)	PCIII(ng/mL)
研究组	52	治疗前	641.5 ± 158.6	168.4 ± 59.7	317.6 ± 165.8
		治疗后	247.5 ± 107.4 ^{ac}	128.5 ± 37.3 ^{ac}	125.4 ± 33.6 ^{ac}
对照组	50	治疗前	638.6 ± 134.7	165.8 ± 57.3	311.5 ± 163.6
		治疗后	397.8 ± 93.1 ^a	141.5 ± 37.4 ^a	213.7 ± 67.4 ^a

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 对照组. HA: 透明质酸; LN: 层黏蛋白; PCIII: III型前胶原.

表 5 两组患者外周血T淋巴细胞变化情况对比

分组	n	时段	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组	52	治疗前	34.7 ± 7.8	19.1 ± 8.5	25.3 ± 9.4	0.71 ± 0.49
		治疗后	67.4 ± 10.5 ^a	42.5 ± 11.6 ^a	25.9 ± 8.7	1.63 ± 0.62 ^a
对照组	50	治疗前	33.8 ± 7.5	19.3 ± 7.7	25.9 ± 7.5	0.73 ± 0.47
		治疗后	34.1 ± 6.8	20.7 ± 8.4	26.2 ± 8.9	0.75 ± 0.41

^aP<0.05 vs 对照组治疗后.

比 治疗前两组患者CD3、CD4、CD8、CD4⁺/CD8⁺相比差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后研究组CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺显著升高, 与对照组相比差异具有统计学意义(P<0.05), 而对照组治疗前后T淋巴细胞亚群无明显变化(P>0.05)(表5).

3 讨论

慢性重型乙型病毒性肝炎发病机制较为复杂, 目前研究发现该病是多种因素共同作用导致的, 其中HBV持续复制是引起疾病进展的主要因素. 由于存在大量HBV会引起多个器官发生功能性损害甚至衰竭, 在病理上体现为大面积肝细胞病变和肝脏坏死, 因此临床治疗的主要手段为抗HBV治疗. 泛昔洛韦是喷昔洛韦(Penciclovir)的6-脱氧衍生物的二乙酰酯, 他可以通过直接抑制HBV DNA多聚酶及cccDNA的产生, 从而抑制HBV DNA的复制^[6].

唐建涛等^[7]采用泛昔洛韦治疗重型慢乙型肝炎患者, 结果显示所有患者均对泛昔洛韦有良好的耐受性, 其中HBV DNA阴转率为44.4%, 38.9%的患者临床症状明显改善; 且早期治疗的疗效明显优于晚期治疗者. 崔洪岭等^[8]对肝移植后复发慢乙型肝炎的患者采用泛昔洛韦进行治疗, 75%的患者在治疗后4 wk内血清HBV DNA水平明显降低, 3 mo后HBV DNA水平平均比基线下降78.9%, 半年后下降91.5%. 但是也有报道称单用泛昔洛韦疗效欠佳, 如邵升等^[9]对6例肝移植后复发HBV感染的患者进行为期12 mo的泛昔洛韦治疗, 结果无1例患者痊愈, 4例患者血清ALT接近正常水平, 仅有1例肝脏组织学有所改善, 因此该作者认为单用泛昔洛韦治疗肝移植后HBV感染者疗效不佳. 而大量相关报道多采用泛昔洛韦联合其他药物治疗, 并取得一定效果.

苦参素的主要成分为苦参碱, 该药主要从

中药苦豆子中提取的生物碱, 大量基础研究^[10,11]证实苦参素具有抑制HBV、预防肝脏纤维化的作用; 此外该药还能显著提高机体免疫力, 提高T淋巴细胞的水平。Li等^[12]对苦参素的机制进行研究发现, 该药保护肝脏的机制可能与其抑制肿瘤坏死因子释放、稳定肝脏细胞膜及降低免疫反应有关。顾锡炳等^[13]也发现采用苦参素治疗慢乙型肝炎患者, 患者HBeAg阴转率明显高于对照组(46.3% vs 7.5%), 该作者认为其抗病毒作用可能与抑制柯萨奇病毒有关。在本研究中, 我们采用泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型肝炎, 结果发现研究组总有效率为75.00%, 显著高于对照组(60.00%), 这与向冬梅等^[14]报道相同, 说明两组联合能显著提高慢乙型肝炎的临床疗效; 且患者HBV DNA、HBeAg阴转率显著升高。由于苦参素能够抑制间质细胞的活性, 从而降低肝星状细胞转化为肝纤维母细胞, 有效缓解干细胞的损伤, 能够有效缓解肝纤维化和肝硬化的发展。

慢乙型肝炎的发生及发展与机体免疫功能异常有关, 两次损伤学说认为^[15]慢乙型肝炎主要是CD8⁺细胞介导的肝细胞毒作用导致的肝损伤, 因此有学者提出慢乙型肝炎患者CD4⁺/CD8⁺比值失调可能与其发病有着密切关系。在本研究中, 研究组治疗后CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺显著升高, 且CD4⁺/CD8⁺比值逐渐趋于正常, 说明两种药物联合能够纠正慢乙型肝炎患者的异常免疫功能, 预防肝组织进一步坏死, 有助于改善患者的预后; 但是其具体作用机制尚需要进一步研究。

总之, 泛昔洛韦联合苦参素能够提高抗HBV DNA的能力, 显著提高患者疗效, 防止肝纤维化的发展, 有助于改善患者预后, 值得临床推广应用。

4 参考文献

- Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saito S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1022-1029 [PMID: 22370817 DOI: 10.1007/s00535-012-0561-8]
- Harvey SB, Zhang Y, Wilson-Grady J, Monkkonen T, Nelsestuen GL, Kasthuri RS, Verneris MR, Lund TC, Ely EW, Bernard GR, Zeisler H, Homoncik M, Jilma B, Swan T, Kellogg TA. O-glycoside biomarker

- of apolipoprotein C3: responsiveness to obesity, bariatric surgery, and therapy with metformin, to chronic or severe liver disease and to mortality in severe sepsis and graft vs host disease. *J Proteome Res* 2009; 8: 603-612 [PMID: 19055479 DOI: 10.1021/pr800751x]
- 成军. 第十次全国病毒性肝炎与肝病学术会议纪要. 中华传染病杂志 2001; 19: 53-55
- Fan CL, Wu YJ, Duan ZP, Zhang B, Dong PL, Ding HG. Resting energy expenditure and glucose, protein and fat oxidation in severe chronic virus hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4365-4369 [PMID: 18666327 DOI: 10.3748/wjg.14.4365]
- 赵国荣, 艾碧琛. 乙型肝炎疗效评价标准现状及分析. 湖南中医药大学学报 2009; 29: 76-79
- Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, Higuchi M, Inokuchi K, Jyo K, Koga H, Komai A, Maruta K, Mashiko T, Mihara T, Miyahara H, Miyasato M, Muto K, Nagase K, Nagata M, Sakihama H, Tanahashi T, Ueda A, Yamakawa K, Ohata C, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol* 2012; 39: 902-908 [PMID: 22670895 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01584.x]
- 唐建涛, 张志刚, 马国静, 马国静, 柴振平. 泛昔洛韦临床研究进展. 临床合理用药杂志 2011; 4: 157-158
- 崔洪岭, 胡文杰, 封飞, 刘景妨. 干扰素 α 、泛昔洛韦和薄芝糖肽注射液联合治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 321-322
- 邵升, 陈大志, 孙文英, 单士光. HBV DNA阳性患者肝移植后HBV再感染的预防和治疗体会. 中国现代医学杂志 2001; 11: 71-72
- 万妮妮, 苏尊玮, 廖宗琳. 苦参素氯化钠注射液联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎58例疗效观察. 重庆医学 2009; 38: 1268-1269
- Liu XX, Sun SQ, Wang YJ, Xu W, Wang YF, Park D, Zhou HM, Han HY. Kinetics and computational docking studies on the inhibition of tyrosinase induced by oxymatrine. *Appl Biochem Biotechnol* 2013; 169: 145-158 [PMID: 23160948 DOI: 10.1007/s12010-012-9960-9]
- Li M, Zhang X, Cui L, Yang R, Wang L, Liu L, Du W. The neuroprotection of oxymatrine in cerebral ischemia/reperfusion is related to nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (nrf2)-mediated antioxidant response: role of nrf2 and hemeoxygenase-1 expression. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 595-601 [PMID: 21532144 DOI: 10.1248/bpb.34.595]
- 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 朱银芳, 丁虹, 张波, 徐月琴, 吴杭源. 苦参素对慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫影响的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2009; 23: 288-291
- 向冬梅, 郑晓航, 王秋颖. 阿德福韦酯胶囊单用及其与扶正化瘀胶囊联用治疗慢乙肝的临床疗效. 中国临床药理学杂志 2010; 26: 810-812
- Bayard F, Godon O, Nalpas B, Costentin C, Zhu R, Soussan P, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S, Michel ML. T-cell responses to hepatitis B splice-generated protein of hepatitis B virus and inflammatory cytokines/chemokines in chronic hepatitis B patients. ANRS study: HB EP 02 HBSP-FIBRO. *J Viral Hepat* 2012; 19: 872-880 [PMID: 23121366 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01611.x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

