

氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床评价研究进展

【综述】

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱多种途径给药(静脉滴注、肌肉注射或口服)治疗慢性乙型肝炎都有较好的疗效。氧化苦参碱的临床疗效与剂量和用药时间存在一定的相关性, 其中与用药时间的关系更为密切。注射给药的疗效快于口服, 因此治疗开始时可注射给药, 随后改为口服给药以持续提高疗效。氧化苦参碱除直接的抗病毒、抗炎、肝脏保护作用外, 还可通过提高患者的免疫调节作用, 间接增强机体清除和抑制病毒的能力, 这可能是其治疗乙型肝炎疗效持续稳定的作用机制。

关键词: 氧化苦参碱; 乙型肝炎; 临床评价

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)09-1871-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.032

Research advances on clinical evaluation on oxymatrine for treatment of chronic hepatitis B

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Oxymatrine has clinical efficacy for the treatment of chronic hepatitis B by multiple routes of administration (intravenous drip, intramuscular injection or oral administration). The clinical efficacy of oxymatrine has a certain correlativity with dosage and administering time, the correlation with administering time is more intimate than to dosage. Clinical efficacy of injection is faster occurrence than oral, for this reason, oxymatrine treatment keep on a steady increase in the clinical efficacy. Except direct effects of anti-virus, anti-inflammation, and hepatoprotection, oxymatrine indirectly promotes ability of body to inhibit and eliminate virus by increasing immunoregulation of patient. This may be the effective mechanism of continued steady efficacy of oxymatrine for the treatment of hepatitis B.

Key words: oxymatrine; hepatitis B; clinical evaluation

氧化苦参碱(oxymatrine)具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1-13]。动物实验已经证实氧化苦参碱通过促进肝细胞表达微小RNA-122和 α -干扰素(IFN- α), 降低植物鞘氨醇含量和抑制p38磷酸化以及下调钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白的基因和蛋白表达, 对抗肝炎病毒对肝细胞的伤害; 通过阻滞肝炎病毒吸附、进入细胞及抑制肝细胞表达和分泌乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、乙肝病毒e抗原(HBeAg)、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA), 产生抗肝炎病毒

作用, 与其他抗病毒药联用可增强抗病毒作用^[1]。氧化苦参碱通过抗氧化、抗炎作用, 上调血红素加氧酶-1表达, 下调TRL4/p38/JNK信号通路, 促进Bcl-2表达和抑制炎性细胞因子表达, 减轻肝脏的氧化应激和炎症反应, 阻滞肝细胞凋亡、肝星状细胞和成纤维细胞活化以及细胞外基质生成, 产生抗肝纤维化作用, 对多种原因引起的急慢性肝损伤产生保护作用。氧化苦参碱还可通过促进胰岛素信号转导, 改善胰岛素抵抗, 抑制肝细胞吸收长链脂肪酸和脂肪酸合成, 并加速游离脂肪酸的 β -氧化, 产生抗脂肪肝作用。氧化苦参碱还可通过促进白介素(IL)-27的分泌, 抑制Th17细胞分化和IL-17A表达, 以及促进调节性T细胞分化和IL-10表达, 产生

收稿日期: 2019-05-22

第一作者: 张明发(1946—), 男, 研究员。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

抗免疫性肝损伤作用^[11-12]。氧化苦参碱的上述这些作用是其治疗各种肝病的药理学基础。笔者综述氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床疗效和评价,为临床合理应用氧化苦参碱治疗肝病提供参考。

1 氧化苦参碱im的临床疗效

1.1 im氧化苦参碱200 mg

巢建新^[14]报道30例慢性乙型肝炎患者在一般保肝药物治疗的基础上加im氧化苦参碱200 mg,疗程60 d,在治疗15、30、45、60 d时血清丙氨酸转氨酶(ALT)复常率分别为3.3%、20.0%、50.0%、76.7%;总胆红素复常率分别为16.0%、35.7%、50.0%、78.6%,仅在治疗60 d时ALT和总胆红素复常率高于22例一般保肝药治疗对照组的50.0%和46.2%;im氧化苦参碱200 mg组的HBeAg和HBsAg转阴率分别为33.3%和6.67%,而对照组分别为18.2%和4.54%,氧化苦参碱的疗效随着用药时间延长而提高。

1.2 im氧化苦参碱400 mg

李兆欣等^[15]报道将im氧化苦参碱的剂量增大到400 mg,疗程为12周,53例乙型肝炎患者乙肝病毒标志物HBeAg、HBsAg、HBV-DNA转阴率分别达到41.5%、24.5%和43.4%,疗程总有效率为77.4%,临床症状和体征(纳差、呕吐、乏力、肝区痛、肝脾肿大、腹胀、便溏)及肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素]的改善率均随着用药时间延长而显著提高,但血清总蛋白水平、凝血酶原活动度虽然也随着用药时间延长而提高,但用药12周结束时仍未达到显著程度。加用复方甘草酸苷可进一步提高氧化苦参碱的疗效,使总有效率达到92.6%、HBeAg、HBV-DNA的转阴率分别提高到51.9%、35.2%、59.3%。白石山等^[16]报道40例慢性乙型肝炎患者im氧化苦参碱400 mg 3个月,HBeAg、HBsAg、HBV-DNA的转阴率分别为35.0%、0、38.4%,ALT和总胆红素复常率分别为80.0%和85.7%。兰晓青^[17]报道46例慢性乙型肝炎患者用药3个月的HBeAg和HBsAg的转阴率分别为36.9%和8.7%,ALT水平显著下降,加用胸腺肽注射液可使HBeAg和HBsAg的转阴率进一步提高到58.0%和14.0%、ALT水平进一步下降。张袁媛^[18]报道68例用药3个月的HBeAg和HBV-DNA的转阴率分别为30.1%和29.4%、HBeAg/抗-HBe血清转换率为19.2%,随访6个月的上述3项指标进一步分别提高到44.3%、42.6%、28.6%,HBsAg的转阴率均为0,一般保肝治疗的64例对照组上述指

标均为0。治疗1、2、3个月和随访6个月的ALT复常率分别为35.3%、47.1%、58.8%和94.1%,而对照组分别为40.6%、59.3%、56.3%和43.5%,提示氧化苦参碱在停药后有持续的后效应,使疗效继续提高。

可是程纯明等^[19]报道了不同的结果:28例用药3个月的ALT复常率和总有效率均为46.4%,停药6个月均降为28.6%;而32例口服拉米夫定100 mg 3个月组的ALT复常率和总有效率均为59.4%,停药6个月的远期疗效均为34.4%;30例氧化苦参碱联用拉米夫定组治疗3个月的ALT复常率和总有效率均显著提高到86.7%,停药6个月均降为60.0%。

王啸等^[20]报道34例慢性乙型肝炎患者im氧化苦参碱400 mg 3个月,HBeAg和HBV-DNA的转阴率和抗-HBe转阳率分别为41.2%、44.1%和26.5%,明显高于一般保肝药对照组的10.0%、13.3%、6.7%,但对HBsAg的转阴率均无影响。外周血T淋巴细胞亚群检测发现氧化苦参碱能显著提高CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺亚群百分率,降低CD8⁺的百分率,提示氧化苦参碱能调节或增强慢性乙型肝炎患者的细胞免疫功能。刘永华等^[21]报道给46例慢性乙型肝炎患者每天im氧化苦参碱400 mg,30 d后改为隔日1次im,总疗程90 d,HBeAg和HBV-DNA转阴率分别为39.1%和43.5%,显著高于52例对照组的17.3%和13.5%;其中43例ALT异常患者在氧化苦参碱治疗的1、2、3个月的复常率分别为48.8%、67.4%、76.7%,高于对照组的28.8%、46.2%、69.2%;其中22例白细胞减少患者用药后14例(63.6%)白细胞数恢复正常或有不同程度的升高,显著高于对照组的9/26(34.6%)。黄瑛等^[22]将60例应用IFN- α 后出现白细胞及血小板减少的病毒性肝炎患者均分成2组,其中30例对照组加用鲨肝醇、肌酐、利血生片,另外30例加用氧化苦参碱im 400 mg,疗程均为2周,氧化苦参碱组白细胞和血小板的复常率均达到100%,而对照组分别为43.4%和44.4%,说明氧化苦参碱能高效地对抗IFN致白细胞和血小板数降低。邹桂舟等^[23]报道42例IFN治疗组患者血清ALT、AST、HBV-DNA、HBeAg水平以及白细胞、血小板数均显著下降,另外42例加用im氧化苦参碱400 mg可显著降低HBV-DNA、HBeAg和升高白细胞和血小板数,提示氧化苦参碱可增强IFN的临床疗效,降低IFN减少白细胞数和血小板数的不良反应。

孙尚洪^[24]报道34例慢性乙型肝炎患者im氧化苦参碱400 mg,疗程3个月,总有效率73.5%;其中

肝胆湿热型 11 例总有效率 90.9%, 肝郁脾虚型 15 例总有效率 93.3%, 脾肾阳虚型 3 例仅 1 例有效, 瘀血阻络型 3 例和肝肾阴虚型 2 例均治疗无效。王邦才等^[25]报道慢性乙型肝炎患者体质量 50 kg 以下 im 氧化苦参碱 400 mg/d, 体质量 50 kg 以上 im 600 mg/d, 疗程 90 d, 治疗结束后随访 3 个月, 总有效率、HBeAg 转阴率、抗-HBe 转阳率: 肝胆湿热型 64 例分别为 60.9%、54.7%、25.0%; 肝郁脾虚型 78 例分别为 48.7%、38.5%、19.2%; 脾肾阳虚型 31 例总有效率 22.6%; 瘀血阻络型 15 例总有效率 13.3%; 脾肾阳虚型 12 例总有效率 0, 前 3 个证型组患者血清 HBV-DNA、ALT、AST 总胆红素水平均显著下降, 后 2 组均无显著性改变。

1.3 im 氧化苦参碱 600 mg

张连春等^[26]报道给 30 例慢性乙型肝炎患者连续 3 个月 im 氧化苦参碱 600 mg, 与 28 例静滴维生素 C、肌酐和口服水飞蓟制剂对照组比较, ALT 复常率 53.3%、HBeAg 转阴率 40.0%、HBV-DNA 转阴率 46.7% 均显著高于对照组的 25.0%、7.1%、7.1%。其中 19 例治疗前后进行了肝活检并采用 Knodell 计分法(HAI)作肝组织损伤程度比较, 肝细胞坏死记分由 2.80 ± 1.18 降为 2.49 ± 1.02 , 门静脉炎症记分由 2.52 ± 1.03 降为 2.08 ± 1.18 , 小叶内炎症记分由 2.02 ± 1.12 降为 1.22 ± 1.06 , 纤维化记分由 1.98 ± 0.95 降为 1.22 ± 1.02 , 提示氧化苦参碱明显减轻慢性乙型肝炎肝组织中小叶内炎症和纤维化。张玲等^[27]也观察到了类似结果。乔德荣^[28]报道 42 例慢性乙型肝炎患者 im 氧化苦参碱 600 mg 治疗 12 周, HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率分别为 44.4% 和 50.0%。

蔡雄等^[29]报道 64 例慢性乙型肝炎患者 im 600 mg 氧化苦参碱 45 d 后改为 im 400 mg 氧化苦参碱 45 d, 与 52 例 im IFN- α 3×10^7 U 组比较, 氧化苦参碱的 ALT 复常率 81.6%、总胆红素复常率 69.9%、乏力减轻率 89.1%、纳差缓解率 88.1%、腹胀消失率 90.7%、肝肿大回缩率 26.3%、脾肿大回缩率 38.1% 均稍高于 IFN- α 组的 73.3%、64.0%、78.8%、80.8%、72.5%、21.9% 和 27.8%; HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率分别为 44.1% 和 45.3% 稍低于 IFN- α 组的 46.0% 和 48.0%, 但对其中的慢性活动性乙型肝炎患者的 HBeAg 和 HBV-DNA 的转阴率, 氧化苦参碱组分别为 59.5%(25/42) 和 61.9%(26/42) 稍高于 IFN- α 组的 55.3%(21/38) 和 57.9%(22/38)。氧化苦参碱使其中 21 例白细胞数低下患者中的 13 例(61.9%)恢复正常或不同程度升高, 而 IFN- α 组仅占 12.5%(2/16, $P <$

0.05); 氧化苦参碱使 14 例血小板数低下患者中的 5 例(35.7%)有不同程度的升高, 而 IFN- α 组仅占 11.1%(1/11, $P > 0.05$)。佟皓等^[30]报道 28 例慢性乙型肝炎患者 im 氧化苦参碱 600 mg, 3 个月为 1 个疗程, ALT 复常率在治疗 3 个月时为 42.9%、6 个月时为 71.4%、12 个月时为 75.0%, 总胆红素复常率为 87.5%, 肝功能复常率随着用药时间延长而提高; 症状和体征改善的总有效率为 78.6%, HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 的转阴率分别为 35.7%、39.3%、14.3%。如果加用 IFN- α 2b 对提高氧化苦参碱的疗效作用不大。王林^[31]报道 120 例慢性乙型肝炎患者均给与维生素 C 和维生素 B₁, 其中 60 例 im 氧化苦参碱 600 mg, 另外 60 例隔日 1 次 im IFN- α 2b, 氧化苦参碱组总有效率 65%、HBeAg 转阴率 47%、HBV-DNA 转阴率 52%、ALT 复常率 70% 稍低于 IFN- α 2b 组的 75%、50%、60%、78%, 但 IFN 组中有 67% 出现发热、46% 出现白细胞与血小板减少, 而氧化苦参碱组无 1 例发热、白细胞与血小板减少的不良反应。于岩岩等^[32]报道 52 例慢性乙型肝炎患者 im 氧化苦参碱 600 mg 治疗 3 个月, HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率、抗-HBe 转阳率以及 ALT 复常率分别为 42.3%、36.5%、25.0% 和 36.5%, 停药随访 6、12 个月的总有效率分别为 40.8% 和 31.9%, 而 IFN- α 1b 组分别为 40.7%、38.9%、25.9%、27.8%、43.1% 和 43.5%, 2 组都不能使 HBsAg 转阴, 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎的疗效接近 IFN- α 1b。

栾玲等^[33]报道给 47 例慢性乙型肝炎患者 im 氧化苦参碱 600 mg, 42 例静滴阿昔洛韦 15 mg/(kg·d), 1 个月后改为阿昔洛韦片 100 mg/(kg·d), 分 5 次口服, 连用 2 个月, 2 组均治疗 6 个月, 临床症状、体征缓解率: 氧化苦参碱组 87.2% 稍高于阿昔洛韦组的 78.6%; 氧化苦参碱组 ALT、总胆红素的复常率分别为 81.5% 和 87.2%, HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 的转阴率和抗-HBe 转阳率分别为 10.6%、51.1%、53.2%、36.2% 均明显高于阿昔洛韦组的 61.9%、64.3%、4.8%、21.4%、23.8%、7.1%。马力等^[34]重复上述临床试验, 观察到与栾玲等相似的临床疗效: 氧化苦参碱组(42 例)临床症状体征的缓解率为 92.8%, ALT 和总胆红素复常率分别为 85.7% 和 88.1%, HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 转阴率和抗-HBe 转阳率分别为 9.5%、50.0%、52.4%、35.7%, 均高于阿昔洛韦组(41 例)的 78.0%、61.0%、63.4%、4.9%、21.9%、24.4%、7.3%。

陈炎等^[35]报道给 44 例 IFN- α 治疗无应答的

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者,前3个月每天 im 氧化苦参碱 600 mg,后3个月隔日1次 im 600 mg,与22例常规保肝药治疗6个月的对照组比较,治疗3个月时 ALT 复常率和病毒学应答率(完全+部分)分别为 81.8% 和 40.9%,稍高于对照组的 68.2% 和 18.1%;治疗6个月结束时,2组 ALT 复常率没有变化,但病毒学应答率氧化苦参碱组升高到 52.2%,明显高于对照组的 22.7%;停药6和12个月的 ALT 复常率分别为 77.3 和 79.5%、病毒学应答率分别为 59.0% 和 54.5%,均明显高于对照组的 45.5%、45.5%、18.1%、18.1%,提示氧化苦参碱对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者不仅有效而且疗效稳定持久。

石磊等^[36]报道120例慢性乙型肝炎患者,前30 d im 氧化苦参碱 600 mg,后60 d im 氧化苦参碱 400 mg,与116例 im IFN- α 2b 组比较:氧化苦参碱组腹胀、纳差、乏力、肝肿大、脾肿大的复常率分别为 86.4%、82.0%、88.9%、26.7%、24.0%,总胆红素、ALT、AST 复常率分别为 65.1%、75.8%、72.8%,这些数据与 IFN 组比均无明显差异。3个月治疗结束时、停药3、6、9个月的 HBeAg 转阴率分别为 51.7%、50.9%、47.2% 和 48/0%,HBV-DNA 转阴率分别为 50.0%、48.2%、46.2%、43.1% 均稍低于 IFN 组;而对其中41例白细胞数低下的患者白细胞数复常率分别为 65.9%、68.3%、70.1%、68.3%,均明显高于 IFN 组的 17% 左右。氧化苦参碱没有 IFN 引起发热、乏力等不良反应。谭林等^[37]采用与石磊等相同的氧化苦参碱剂量和用药方法,发现13例慢性乙型肝炎应用氧化苦参碱患者的 ALT 和总胆红素的复常率分别为 81.8% 和 70.0%;HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 的转阴率分别为 33.3%、46.2% 和 7.7%。

曹家麟等^[38]比较了 im 氧化苦参碱的剂量、用药时间与疗效的关系:30例慢性乙型肝炎患者 im 氧化苦参碱 400 mg 90 d 然后停药观察3个月,乏力、纳差、胁痛、腹胀、肝脾肿大的缓解率分别为 66.7% (20/30)、73.1% (19/26)、93.3% (14/15)、88.9% (16/18)、14.7% (1/7);30例 im 600 mg 90 d 然后停药观察3个月,上述症状体征缓解率分别为 73.3% (22/30)、77.8% (21/27)、100% (16/16)、83.3% (10/12)、27.1% (2/7);30例 im 600 mg 90 d 后改为隔日1次 im 600 mg 3个月,上述症状体征的缓解率分别为 86.7% (26/30)、83.3% (20/24)、100% (12/12)、100% (12/12)、62.5% (5/8),氧化苦参碱随着用药时间和剂量的增加,症状体征的缓解率也随之提高,尤其是肝脾肿大的缓解率明显提高。

尽管3组的 ALT 和总胆红素的复常率之间无明显差异,但在 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率方面:im 氧化苦参碱6个月组分别为 53.3% 和 56.7%,显著高于 im 3个月 600 mg 组(33.3% 和 36.7%) 和 im 3个月 400 mg 组(30.0% 和 36.7%)。说明氧化苦参碱的疗效与用药时间长短有关,与剂量关系不大。

2 氧化苦参碱静滴的临床疗效

李涛^[39]报道100例慢性乙型肝炎患者静滴 600 mg 氧化苦参碱 50 d,血清 ALT、总胆红素、透明质酸的水平显著降低,乏力、纳差、腹胀症状的缓解率分别为 83.2%、77.8%、73.8%。李湘平等^[40]报道42例慢性重度乙型肝炎患者静滴 600 mg 氧化苦参碱 8 周,血清 ALT、AST、总胆红素水平,HBeAg 滴度和 HBV-DNA 拷贝数下降程度明显大于40例静滴还原型谷胱甘肽组;HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率、临床总有效率分别为 28.6%、12.5%、77.5%,明显高于还原型谷胱甘肽组的 5.3%、2.5%、50.0%。周祖模等^[41]报道32例慢性乙型肝炎患者静滴 600 mg 氧化苦参碱8周的总有效率和显效率分别为 65.6% 和 21.9%;HBeAg 和 HBV-DNA 的转阴率分别为 21.9% 和 28.1%。治疗4周时血清 ALT、AST、总胆红素水平开始明显下降。加用复方甘草酸苷可进一步显著降低 ALT、AST、总胆红素水平,使 HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率显著提高到 45.4% 和 51.5%;总有效率和显效率显著提高到 90.9% 和 42.4%;但氧化苦参碱和复方甘草酸苷均不能使 HBsAg 转阴。魏春山等^[42]报道核糖核酸注射液也能增强氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的疗效。

姜梅等^[43]将124例慢性乙型肝炎患者按 ALT 水平高低分成3组(>401 U/L 组 51 例,201~400 U/L 组 41 例,<200 U/L 组 32 例),在常规治疗基础上静滴 600 mg 氧化苦参碱3个月,结果发现治疗前 ALT 水平越高疗效越好:>401 U/L 组的 HBV-DNA 转阴率 50.98%、HBeAg 转阴率 62.75%、抗-HBe 转阳率 54.90% 分别高于 201~400 U/L 组的 39.00%、41.46%、34.15% 和 <200 U/L 组的 34.38%、34.38%、21.88%,但对 HBsAg 无转阴作用。唐谦等报道^[44]150例 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者静滴 600 mg 氧化苦参碱2~3个月,ALT 复常率和 HBV-DNA 转阴率分别为 61.3% 和 29.3%,高于150例常规对症、支持治疗对照组的 30.0% 和 4.0%。盛晓燕^[45]报道在一般保肝药治疗基础上,30例慢性乙型肝炎患者静滴 1 g 氧化苦参碱3个月的血清 ALT 复常率为 37.7%、HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 的转阴率分别为

40%、40%、6.7%；30例im IFN- α 2b组分别为87.1%、56.7%、46.7%、16.7%；氧化苦参碱联用IFN- α 2b治疗30例组可产生协同效应，使上述4项指标分别显著提高到93.3%、80.0%、86.7%、20.0%。

张新伟等^[46]报道给19例慢性乙型肝炎代偿期肝硬化患者静滴600 mg氧化苦参碱2个月后改为氧化苦参碱300 mg、3次/d口服4个月，并随访半年，结果治疗6个月的应答率和随访半年的持续应答率分别为31.6%和22.2%；HBV-DNA转阴率分别为10.5%和5.6%；HBeAg转阴率分别为21.0%和11.1%。段树鹏^[47]报道63例慢性乙型肝炎患者静滴600 mg氧化苦参碱8周后改为氧化苦参碱200 mg，3次/d，口服16周，结果症状和体征的总改善率为95.24%，血清ALT、AST、总胆红素水平显著降低，HBeAg和HBV-DNA的转阴率分别为33.33%和39.68%。张希东等^[48]报道46例慢性乙型肝炎患者静滴600 mg氧化苦参碱40 d后，改为口服氧化苦参碱200 mg、3次/d，总疗程6个月，HBeAg和HBV-DNA的转阴率分别为37.0%和34.8%，随访半年分别为34.8%和41.3%，与45例IFN- α 2b治疗组的转阴率基本相同，44例2药联用组的HBeAg和HBV-DNA转阴率分别提高到59.1%和61.4%，随访半年转阴率分别维持在50.0%和52.3%。

何盛华等^[49]将77例慢性乙型肝炎患者按ALT水平高低分成3组：>5 ULN组21例、2~5 ULN组41例、<2 ULN组15例，3组均静滴600 mg氧化苦参碱1个月后改为口服200 mg，3次/d共5个月，结果>5 ULN组的ALT复常率、HBeAg转阴率、HBV-DNA有效抑制率和e抗原抗体转换率分别为81%、33%、76%和14%；2~5 ULN组的分别为78%、10%、56%和0；<2 ULN组的分别为73%、0、40%和0，治疗前ALT水平越高氧化苦参碱的疗效越好并发现多数患者在治疗3个月后有疗效。孙雪梅等^[50]报道68例免疫耐受期乙型肝炎患者静滴600 mg氧化苦参碱1个月后改为口服200 mg、3次/d共5个月，HBV-DNA的有效抑制率为73.5%、HBeAg转阴率为13.2%、HBe转阳率为7.4%。刘征波等^[51]报道50例慢性乙型肝炎患者静滴氧化苦参碱600 mg，4周后改为口服200 mg，3次/d共20周，患者血清ALT、AST、总胆红素水平显著降低，HBeAg和HBV-DNA的转阴率分别为24.0%和46.0%。

3 氧化苦参碱口服的临床疗效

3.1 口服氧化苦参碱200 mg

冯健华等^[52]报道给13例IFN治疗无应答(即

IFN耐药)的慢性乙型肝炎患者口服氧化苦参碱200 mg、3次/d，治疗12周并停药观察24周，与19例IFN耐药患者口服拉米夫定100 mg疗程52周进行比较：治疗12周时氧化苦参碱组的ALT复常率69.2%、HBeAg转阴率30.8%、HBeAg/HBeAb转换率23.1%均高于拉米夫定组的43.8%、18.8%、12.5%，但差异无显著性，但在HBV-DNA转阴率方面氧化苦参碱仅为30.8%明显低于拉米夫定组的93.8%；氧化苦参碱组停药24周上述4项指标均有不同程度的上升，分别为92.3%、46.2%、23.1%和53.8%，而不停药的拉米夫定组变化不大，分别为56.3%、18.1%、12.5%和87.5%，反而使氧化苦参碱的ALT复常率显著高于拉米夫定组，而HBV-DNA转阴率之间差异无显著性，提示氧化苦参碱口服也能抑制乙型肝炎病毒复制，而且停药后仍有持续抗病毒疗效。林昌锋等^[53]报道34例慢性乙型肝炎患者口服氧化苦参碱200 mg、3次/d治疗3个月，患者血清ALT、AST、总胆红素水平显著降低，HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴率和HBeAb转阳率分别为3%、35%、27%和29%，用药2周后患者自觉症状逐渐改善。如果加服转移因子胶囊自觉症状改善可以提前到用药3~4 d出现，ALT、AST进一步显著降低，HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴率和HBeAb转阳率分别提高到8%、61%、50%、53%。吴智宏等报道^[54]70例慢性乙型肝炎患者口服氧化苦参碱200 mg，3次/d治疗3个月，纳差、乏力、厌油症状的消失率以及ALT在用药1、2、3个月的复常率分别为100%、98.3%、84.6%和24.3%、50.0%、71.4%，与65例口服甘草酸二铵150 mg，3次/d治疗3个月组比较无明显差异，但在HBV-DNA转阴率方面，氧化苦参碱组为42.9%明显高于甘草酸二铵组的1.5%。

与冯健华等的报道不同，徐德生^[55]报道50例慢性乙型肝炎患者口服氧化苦参碱200 mg，3次/d治疗26周，HBeAg、HBV-DNA的转阴率和HBeAb的转阳率分别为42.0%、44.0%和36.0%。李光晨^[56]报道37例HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者在imIFN的基础上加服氧化苦参碱200 mg，3次/d治疗24周，在治疗12和24周时HBeAg/HBeAb转换率分别为32.4%、43.2%，HBV-DNA转阴率分别为51.3%、67.6%、均高于加服甘草酸二铵150 mg，3次/d治疗24周的10.8%、29.7%和29.7%、43.2%。靳清汉^[57]报道96例口服氧化苦参碱200 mg，3次/d治疗6个月，HBeAg和HBV-DNA的转阴率分别为39.13%和43.48%，ALT复常率为88.41%，乏力、纳差、肝区不

适的改善率分别为91.80%、92.31%、62.72%。

3.2 口服氧化苦参碱300 mg

陆伦根等^[58]报道了多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,65例慢性乙型肝炎患者口服氧化苦参碱胶囊300 mg,3次/d治疗52周并停药12周随访,HBsAg转阴率分别为1.54%和3.08%;HBV-DNA转阴率分别为43.08%和41.54%;HBeAg转阴率分别为33.33%和23.33%;HBeAg/抗-HBe血清转换率分别为31.03%和18.96%;ALT复常率分别为70.77%和60.00%;完全应答率分别为23.08%和21.54%;部分应答率分别为58.40%和47.69%。而空白胶囊安慰剂对照组依次分别为0和0;12.31%和3.08%;3.33%和1.67%;1.72%和1.72%;39.68%和31.75%;3.08%和0;44.62%和41.54%。他们以前曾经报道口服氧化苦参碱胶囊24周,HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、ALT复常率、完全应答率和部分应答率分别为38.61%、31.91%、76.48%、24.51%、57.84%,均显著高于安慰剂对照组的7.46%、6.45%、40.00%、2.99%和41.79%^[59]。说明氧化苦参碱长期治疗疗效稳定,但不能提高疗效。

秦莉^[60]给慢性乙型肝炎患者常规保肝药治疗基础上加服6个月高、低剂量氧化苦参碱,结果口服200 mg,3次/d剂量组(25例)的总有效率、HBeAg、HBV-DNA的转阴率分别为64.0%、32.0%、56.0%,低于口服300 mg,3次/d剂量组(26例)的80.0%、46.2%、76.9%,但降低ALT活性作用2剂量之间无明显差异。孙建民^[61]将179例慢性乙型肝炎患者分成4组:A组56例口服600 mg/d氧化苦参碱24周;B组42例口服900 mg/d氧化苦参碱24周;C组口服1200 mg/d氧化苦参碱8周,D组41例静滴600 mg/d氧化苦参碱8周,发现4组用药8周时血清胆碱酯酶活性显著降低的发生率分别为51.79%、61.90%、80.00%、73.17%(60例不用氧化苦参碱的对照组发生率为6.67%),可见随着氧化苦参碱剂量增大酶活性抑制发生率也在增高。A、B两组在用药16周时酶活性抑制发生率分别为64.29%和78.5%,24周时分别为78.5%和88.10%,随着时间延长发生率也不断升高。停药4、8、12、16、20、24周时胆碱酯酶活性复常率分别为52.04%、67.35%、78.57%、83.67%、86.73%、92.86%,随着时间的推移可逐渐恢复。氧化苦参碱抑制胆碱酯酶活性与患者的性别、年龄无关,也不影响凝血酶原活动度和白蛋白水平,说明氧化苦参碱不影响肝脏的蛋白合成,即不影响肝脏的胆碱酯酶合成。孙建民还报道A组44例胆碱酯

酶活性低下患者治疗24周时的症状改善率为72.73%、ALT复常率为75.00%、HBV-DNA复制有效抑制率为35.71%,B组37例酶活性低下患者治疗24周时分别为72.97%、75.68%、42.86%;A、B2组胆碱酯酶活性低下患者的ALT、AST、总胆红素水平也均显著降低,但2组之间的降低幅度无明显差异。可惜孙建民没有报道应用氧化苦参碱不发生胆碱酯酶活性显著降低患者的临床疗效,因此还不能得出氧化苦参碱对慢性乙型肝炎患者的疗效与抑制胆碱酯酶活性有关的结论。

于岩岩等^[62]采用开放、随机对照的方法,对氧化苦参碱静滴(100例600 mg,疗程2个月)、im(50例600 mg,疗程2个月)、口服(103例200 mg,3次/d,疗程3个月)治疗慢性乙型肝炎患者的疗效进行比较,以口服硫普罗宁(50例200 mg,3次/d,疗程3个月)作为对照(4组同时给与肝太乐、复合维生素B及维生素C)并随访6个月,结果氧化苦参碱静滴组用药2个月和停药6个月的ALT复常率分别为34.0%和52.0%;总胆红素复常率分别为57.6%和66.7%;HBeAg转阴率分别为26.7%和40.0%;HBV-DNA转阴率分别为42.0%和48.0%。im组依次分别为36.0%和48.0%;55.0%和55.0%;26.1%和36.1%;32.0%和38.0%,稍低于静滴组。氧化苦参碱口服组用药2、3个月和停药6个月的ALT复常率分别为34.0%、50.5%和58.2%;总胆红素复常率分别为67.6%、82.4%和73.5%;HBeAg转阴率分别为14.9%、28.7%和37.9%;HBV-DNA转阴率分别为16.5%、36.9%、38.8%。硫普罗宁组依次分别为42.0%、54.0%和38.0%;82.4%、76.5%和47.1%;9.3%、16.3%和16.3%;18.0%、18.0%和18.0%。氧化苦参碱口服抑制乙型肝炎病毒复制的疗效优于同剂量的硫普罗宁组,而且疗效稳定。口服氧化苦参碱使ALT和总胆红素复常率的能力稍强于静滴和im,但在HBeAg和HBV-DNA转阴方面的能力稍弱于静滴和im,需要口服3个月时间转阴率才能达到静滴或im2个月时的程度。

张学武等^[63]报道在氧化苦参碱静滴、im或口服治疗3个月的436例慢性乙型肝炎患者中有96例发生ALT反跳,占22.0%,其中15例(15.6%)发生病情恶化、12例总胆红素水平升高;ALT反跳幅度平均(167±68)U/L;其中146例联用拉米夫定组有17例发生ALT反跳(无1例病情恶化),占11.6%,明显低于290例不联用拉米夫定组的27.2%,其中15例病情恶化患者改用其他药物治疗预后良好;ALT反

跳发生率与治疗前 ALT 水平无关,反跳率随着治疗前 HBV-DNA 水平升高而提高,HBV-DNA $\log_{10}$ copies/mL 大于 8 时 ALT 反跳率高达 44.3%,在 5~8 时为 26.7%,小于等于 5 时为 8.3%;ALT 反跳发生于治疗 2 周时 14 例(均为静滴患者)占 14.6%,治疗 4 周时 56 例占 58.3%,8 周时 22 例占 22.9%,12 周时 4 例占 4.2%;96 例 ALT 反跳组的临床疗效高于 340 例无反跳组:反跳组的完全应答率 51.0%、持续应答率 41.7% 和恶化率 15.6% 均明显高于无反跳组的 32.6%、27.6% 和 0;反跳组的 HBeAg 转阴率和 HBeAg/抗-HBe 转换率分别为 51.0% 和 35.4%,均显著高于无反跳组的 32.6% 和 23.5%,并认为反跳组临床疗效较好可能与氧化苦参碱能诱导 IFN 产生,提高机体细胞免疫功能,从而增强抗病毒作用有关,因为 ALT 反跳发生的时间与诱生 IFN 的时间相一致。

4 氧化苦参碱提高乙型肝炎患者的免疫功能

氧化苦参碱对机体的免疫功能具有抑制和提高的双向调节作用^[8,13]。对整体来说免疫功能低下的乙型肝炎患者应用氧化苦参碱还可通过纠正免疫功能紊乱,提高机体的总体免疫力,增强对病毒的杀伤能力。董宇红等^[64]报道给 HBsAg 转基因小鼠 ip 氧化苦参碱 200 mg/kg 连续 30 d,可显著提高转基因小鼠外周血 IFN- γ 、IL-2 水平,降低 IL-4 和 IL-10 水平,提示氧化苦参碱能诱导 HBsAg 阳性小鼠体内 Th1 型细胞分泌 Th1 型细胞因子和(或)抑制 Th2 型细胞分泌 Th2 型细胞因子。顾锡炳等^[65]报道 30 例慢性乙型肝炎患者在用水飞蓟宾葡甲胺片治疗基础上加用氧化苦参碱 600 mg 静滴 1 个月后,改口服氧化苦参碱 200 mg,3 次/d,2 个月,与 31 例单用水飞蓟宾葡甲胺片 3 个月的对照组比较,加用氧化苦参碱治疗 3 个月后 CD3⁺、CD4⁺ 细胞、辅助性 T 细胞-1、细胞毒性 T 细胞及自然杀伤细胞水平均较治疗前和对照组治疗后显著升高,HBV-DNA 转阴率(30.3% 对 6.1%)、HBeAg 转阴率(24.2% 对 3.0%)也显著高于对照组,提示氧化苦参碱提高患者的细胞免疫功能也是氧化苦参碱清除和抑制患者体内乙肝病毒的机制之一。

曹文智等^[66-67]采用氧化苦参碱联合拉米夫定(静滴 600 mg 氧化苦参碱和口服拉米夫定 100 mg 治疗 6 个月)治疗 60 例慢性乙型肝炎患者,与 60 例口服拉米夫定的对照组比较,也观察到氧化苦参碱进一步提高拉米夫定的 HBV-DNA 转阴率(91.7% 对 63.3%)、HBeAg 转阴率(85.0 对 50.0%)及外周血

CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及补体 C3、C4 和 IL-2、IFN- α 、IFN- γ 水平,降低 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞、叉头状螺旋转录因子(POX3)、CD8⁺、IgA、IgG、IgM 和 IL-4、IL-10、转化生长因子- β 水平,使 HBV-YMDD 变异率(0 对 36.7%)显著降低,总有效率 96.7%、基本治愈率 71.7%、乏力改善率 86.7%、厌食改善率 88.5%、腹胀改善率 91.7%,肝区痛改善率 90.0% 均显著高于对照组的 70.0%、36.7%、68.3%、71.7%、75.0% 和 71.7%,也提示氧化苦参碱能改善患者的免疫功能紊乱,有效抑制病毒复制。该医院的王浩等^[68-69]进一步报道与治疗前比较拉米夫定加用氧化苦参碱组和拉米夫定组的外周血单个核细胞的把关受体-9(TLR9)信号通路中的 TLR9、髓样分化因子-88、IFN 调节因子-7 的基因和蛋白表达以及血清抗病毒细胞因子 IFN- γ 、IFN- α 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平均显著升高,而且加用氧化苦参碱组升高程度更为明显。姚凝^[70-71]采用 48 例慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞进行体外实验,也发现氧化苦参碱能上调单个核细胞 TLR9 和 TLR7 信号通路中 TLR9、TLR7、髓样分化因子-88、TNF 受体相关因子-6 等信号转导分子表达,从而促进大量抗病毒细胞因子 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF- α 释放,发挥机体的抗病毒作用。张静等^[72]采用 60 例慢性乙型肝炎病毒携带者的外周血单个核细胞进行体外实验,其中 30 例外周血加入 1 μ mol/L 氧化苦参碱后其成熟的树突状细胞数增多、共刺激分子 CD1a、CD80、CD86 的表达明显高于对照组,与自体淋巴细胞共育后产生的 IL-2、IFN- γ 也明显高于对照组,IL-4、IL-10 的生成与对照组无明显差异,提示氧化苦参碱增加和增强病毒携带者外周血树突状细胞的数量和活性,并促进淋巴细胞的 Th1 型细胞因子表达,不影响 Th2 型细胞因子表达。提示氧化苦参碱有望打破机体免疫耐受,清除免疫耐受期的病毒。黄以群等^[73]报道慢性乙型肝炎的严重度与患者肝组织及血清中可溶性 Fas/Fas 配体的表达强弱有关。氧化苦参碱治疗后肝组织和血清中 Fas/Fas 配体的表达显著下降,从而抑制肝细胞凋亡并发挥治疗作用。

周红燕等^[74]给 56 例慢性乙型肝炎患者静滴氧化苦参碱 600 mg,4 周后改为口服 200 mg,3 次/d,疗程 6 个月,结果 HBV-DNA 转阴率为 40.0%、HBeAg/HBeAb 转换率为 34.6%;治疗 3 个月时血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-8、IL-12、IL-18 水平达到最高,其中 19 例(33.9%)完全应答组这 5 项指标最高、7 例(12.5%)部分应答组其次、30 例(53.6%)无应答组

最低,其后逐渐降低,治疗6个月时大部分接近或低于治疗前水平。作者认为这可能与氧化苦参碱治疗后患者病情由活动期转入恢复期、肝组织炎症减轻、病毒抑制和免疫功能增强有关。陈东平等^[75]也观察到氧化苦参碱升高慢性乙型肝炎患者血清IFN- γ 和降低IL-10水平的作用。汪长生等^[76]给26例慢性乙型肝炎患者在常规保肝治疗基础上加服氧化苦参碱200 mg,3次/d,治疗3个月,观察到氧化苦参碱降低患者血清IL-6和TNF- α 、ALT和总胆红素水平的作用显著强于常规治疗组。以上这些资料表明氧化苦参碱除了直接的抗病毒、抗炎、肝脏保护作用外,还可通过提高患者的免疫调节功能,增强机体清除和抑制乙型肝炎病毒能力,间接减轻病毒性肝炎肝损伤,产生抗乙型肝炎的临床疗效。有的患者病毒学指标在停药后出现进一步改善也可能与氧化苦参碱提高了患者免疫功能有关。

5 结语

氧化苦参碱(静脉滴注、肌肉注射或口服)治疗慢性乙型肝炎都有较好的疗效。氧化苦参碱的临床疗效与剂量和用药时间之间存在一定的相关性,其中与用药时间的关系更为密切。注射给药的疗效出现快于口服,因此治疗开始时可先注射给药,随后改为口服给药以持续提高疗效。有人研究了氧化苦参碱磷脂复合物自乳化释药系统^[77],制剂技术的改进会提高其生物利用度,这是值得深入探讨的一个方向。

氧化苦参碱除直接的抗病毒、抗炎、肝脏保护作用外,还可通过提高患者的免疫调节作用,间接增强机体清除和抑制病毒的能力,这可能是氧化苦参碱治疗乙型肝炎疗效持续稳定的作用机制。氧化苦参碱具有抑制胆碱酯酶活性的作用,且随着用药时间的增加而增强,停药后胆碱酯酶活性能逐渐恢复。但对长期应用氧化苦参碱的患者,要警惕引起类似胆碱能神经兴奋的不良反应症状出现的可能。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗乙型肝炎病毒的临床药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学,2018,15(1): 1-6.
- [2] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗病毒的临床药理作用研究进展[J]. 抗感染药学,2018,15(2): 185-191.
- [3] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗菌药理作用研究进展[J]. 抗感染药学,2018,15(3): 369-374.
- [4] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗真菌和抗寄生虫药理作用研究进展[J]. 抗感染药学,2018,15(4): 553-556.
- [5] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱的镇痛作用研究进展[J]. 药物评价研究,2018,41(5): 904-911.
- [6] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱的中枢抑制和神经保护作用研究进展[J]. 药物评价研究,2018,41(10): 1916-1923.
- [7] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱的毒性研究进展[J]. 药物评价研究,2018,41(4): 682-691.
- [8] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱抗炎及其作用机制的研究进展[J]. 抗感染药学,2018,15(8): 1289-1295.
- [9] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗肉瘤药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究,2018,41(11): 2117-2122.
- [10] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗红白血病K562细胞药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究,2019,42(1): 223-229.
- [11] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱抗急性肝损伤的药理研究进展[J]. 抗感染药学,2018,15(11): 1841-1844.
- [12] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱抗慢性肝损伤的药理作用及其机制研究进展[J]. 药物评价研究,2019,42(7): 1467-1474.
- [13] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展[J]. 药物评价研究,2019,42(3): 579-585.
- [14] 巢建新. 苦参治疗慢性乙型肝炎酶退黄及HBcAg转阴的临床观察[J]. 广东药学,1999,9(3): 21-22.
- [15] 李兆欣,袁培明,于湛. 复方甘草酸苷联合苦参素治疗慢性乙型肝炎54例的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2004,4(4): 235-237.
- [16] 白石山,李秀霞,郑文艳,等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效初步观察[J]. 内蒙古医学杂志,1998,30(5): 266-267.
- [17] 兰晓青. 氧化苦参碱联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎50例[J]. 中国中西医结合消化杂志,2002,10(1): 23.
- [18] 张袁媛. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎68例疗效观察[J]. 贵州医药,2007,31(7): 633.
- [19] 程纯明,王文刚,游树东. 拉米夫定及苦参素治疗慢性乙肝的成本-效果分析[J]. 中国药业,2005,14(6): 60-61.
- [20] 王啸,董香玉,朱传安. 苦参素对慢性乙型肝炎外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 临床荟萃,2001,16(18): 841.
- [21] 刘永华,杨素霞. 苦参注射液治疗慢性乙型肝炎46例[J]. 中国中西医结合消化杂志,2002,10(3): 184.
- [22] 黄瑛,尹雪艳,王晓. 苦参素治疗 α -干扰素致白细胞降低的疗效观察[J]. 大理医学院学报,2001,10(3): 56-58.
- [23] 邹桂舟,李旭,叶珺,等. 苦参素联合干扰素对慢性乙型肝炎病毒定量的影响[J]. 安徽医药,2003,7(1): 13-14.
- [24] 孙尚洪. 慢性乙型肝炎中医证型与苦参素的疗效关系[J]. 上海医药,2002,23(12): 551.
- [25] 王邦才,贺娟,许兴国,等. 苦参素注射液对不同证型

- 慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. 中国中医药科技, 2007, 14(4): 294-296.
- [26] 张连春, 毛敬珍, 宋 政. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2002, 24(12): 730-732.
- [27] 张 玲, 马 韵, 黄绍标, 等. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎的组织病理学分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(1): 45.
- [28] 乔德荣. 苦参素注射液随机双盲治疗慢性乙型肝炎42例 [J]. 实用中医内科杂志, 1999, 13(4): 43.
- [29] 蔡 雄, 王国俊, 瞿 瑶, 等. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析 [J]. 第二军医大学学报, 1997, 18(1): 47-49.
- [30] 佟 皓, 佟玉阳, 张玉凤. 氧化苦参碱单用及联合干扰素- $\alpha 2b$ 治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2001, 30(4): 321-322.
- [31] 王 林. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效成本分析 [J]. 四川医学, 2003, 24(7): 746-747.
- [32] 于岩岩, 王勤环, 朱理琨, 等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(4): 280-282.
- [33] 栾 玲, 张经良. 苦参素治疗慢性乙型肝炎47例 [J]. 医药导报, 2003, 22(10): 692-693.
- [34] 马 力, 张经良. 苦参素与阿昔洛韦治疗慢性乙型肝炎疗效比较 [J]. 中国自然医学杂志, 2005, 7(1): 28-29.
- [35] 陈 炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 苦参素注射液治疗HBsAg阴性慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 世界感染杂志, 2003, 3(5): 392-394.
- [36] 石 磊, 石 嵩, 赵晓瑞, 等. 苦参素与干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效对比分析 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(5): 303-304.
- [37] 谭 林. 苦参素、左旋咪唑治疗慢性乙型肝炎临床观察 [J]. 蚌埠医学院学报, 2003, 28(1): 23-26.
- [38] 曹家麟, 欧阳钦. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎剂量疗程与疗效的关系 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(4): 244-245.
- [39] 李 涛, 骆成榆. 氧化苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎100例 [J]. 世界感染杂志, 2003, 3(4): 307-308.
- [40] 李湘平, 尹 桃, 侯周华. 氧化苦参碱治疗慢性重度乙型肝炎的临床研究 [J]. 医学临床研究, 2008, 25(3): 442-444.
- [41] 周祖模, 黄何清. 复方甘草酸苷注射液联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2006, 6(2): 124-125.
- [42] 魏春山, 贺 宪, 陈孝银, 等. 苦参素联合核糖核酸注射液抗HBV作用临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(10): 9-10.
- [43] 姜 梅, 殷书昇, 魏金凤, 等. 苦参素在治疗慢性乙型肝炎中的作用 [J]. 中国疗养医学, 2007, 16(10): 625-627.
- [44] 唐 谦, 独晓勤, 张京洲, 等. 苦参素治疗e抗原阴性慢性乙肝150例临床分析 [J]. 中外医疗, 2007, 17(19): 52.
- [45] 盛晓燕. 安福隆($\alpha 2b$ 干扰素)、苦参素联合治疗慢性乙型肝炎 [J]. 天津药学, 2003, 15(3): 30-31.
- [46] 张新伟, 赵 敏, 张玲霞. 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎序贯治疗临床疗效观察 [J]. 传染病信息, 2006, 19(4): 197-199.
- [47] 段树鹏. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(4): 27-28.
- [48] 张希东, 孙明忠, 李晓斐, 等. 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察 [J]. 中国药房, 2005, 16(6): 450-451.
- [49] 何盛华, 张济万, 陈 强, 等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎80例疗效观察 [J]. 四川医学, 2005, 26(10): 1090.
- [50] 孙雪梅, 范彦秋, 张京慧. 苦参素对免疫耐受期慢性乙型肝炎68例疗效分析 [J]. 中医药学报, 2011, 39(3): 132-133.
- [51] 刘征波, 谢玉桃, 沙新平, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(17): 2678-2679, 2682.
- [52] 冯健华, 高文军, 魏 嫒, 等. 苦参素胶囊治疗干扰素耐药性慢性乙型肝炎的近期疗效 [J]. 实用医学杂志, 2004, 20(5): 576-577.
- [53] 林昌锋, 罗 浩. 苦参素联合转移因子治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(21): 2796, 2798.
- [54] 吴智宏, 郭伯祺. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎70例 [J]. 福建医药杂志, 2003, 25(5): 184-185.
- [55] 徐德先. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效 [J]. 职业与健康, 2008, 24(15): 1474.
- [56] 李光晨. 苦参素胶囊联合干扰素- α 治疗HBsAg阳性慢性乙型肝炎临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(7): 1588-1589.
- [57] 靳请汉. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(4): 32-33.
- [58] 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的随机双盲对照多中心研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(10): 597-600.
- [59] Lu L G, Zeng M D, Mao Y M, et al. Oxymatrine therapy for chronic hepatitis B: a randomized double-blind and placebo-controlled multi-center trial [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(11): 2480-2483.
- [60] 秦 莉. 苦参素胶囊抗病毒治疗慢性乙型肝炎的量效关系 [J]. 中医研究, 2009, 22(7): 25-26.
- [61] 孙建民. 179例慢性乙型肝炎患者苦参素治疗过程中胆碱酯酶活性降低临床分析 [J]. 山东医药, 2007, 47(26): 81-82.
- [62] 于岩岩, 斯崇文, 曾 争, 等. 苦参素制剂治疗慢性乙型肝炎的临床试验 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(12): 843-846.

- [63] 张学武, 李旭, 胡国启, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎致转氨酶反跳的临床意义及相关因素 [J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(1): 14-17.
- [64] 董宇红, 席宏丽, 田枫, 等. 苦参素对HBsAg转基因小鼠血清Th1和Th2细胞因子水平的影响 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2004, 18(3): 277-280.
- [65] 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 等. 苦参素对慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能影响的研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 75-77.
- [66] 曹文智, 侯文利, 郭小君. 氧化苦参碱联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响 [J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3372-3374.
- [67] 曹文智, 侯文利, 郭小君, 等. 氧化苦参碱联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者血清炎性因子的影响 [J]. 河北医药, 2015, 37(23): 3591-3593.
- [68] 王浩, 高淑林, 杨晶晶. 氧化苦参碱联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者CD4⁺CD25⁺调节性T细胞及IL-10、TGF- β 水平的影响 [J]. 河北医药, 2015, 37(24): 3707-3710.
- [69] 王浩, 高淑林, 杨晶晶. 氧化苦参碱联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者TLR9信号通路的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(2): 187-190.
- [70] 姚凝. 氧化苦参碱对慢性乙型病毒性肝炎Toll样受体9信号通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(7): 28-31.
- [71] 姚凝, 王昕. 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎外周血单个核细胞Toll样受体7信号通路的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1196-1199.
- [72] 张静, 李青春, 袁西侠, 等. 氧化苦参碱对慢性HBV携带者外周血树突状细胞及细胞因子的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(3): 150-151, 155, 195.
- [73] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 苦参素对慢性乙型肝炎Fas/FasL表达的影响 [J]. 医师进修杂志, 2004, 27(6): 19-20.
- [74] 周红燕, 张波, 汪铮. 苦参素治疗慢性乙型肝炎相关细胞因子的变化 [J]. 传染病信息, 2009, 22(4): 230-232.
- [75] 陈东平, 施新珠, 刘雪芬. 苦参碱对慢性乙型肝炎患者血清IL-10和INF- γ 含量的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(17): 2308.
- [76] 汪长生, 宋近春. 苦参素胶囊对慢性乙型肝炎患者血清IL-6和TNF- α 的影响 [J]. 皖南医学院学报, 2005, 24(4): 262-263.
- [77] 王益, 李婉蓉, 杨佳佳, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物自乳化释药系统的研制 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4277-4283.