

氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床评价研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱治疗病毒性或非病毒性肝损伤有效, 其能增强拉米夫定、干扰素或甘草酸类药物治疗病毒性肝炎和肝纤维化的临床疗效。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, 间接增强机体清除和抑制病毒。这些作用可能是氧化苦参碱治疗肝炎和肝纤维化的作用机制。

关键词: 氧化苦参碱; 病毒性肝炎; 肝纤维化; 临床疗效

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 12-2484-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.037

Research advances of clinical evaluation on oxymatrine for treatment of hepatic fibrosis

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Oxymatrine has clinical efficacy for the treatment of viral and non-viral liver injuries. Oxymatrine improves the clinical efficacy of lamivudine, interferon, or glycyrrhizic acid-type compounds for the treatment of viral hepatitis, and hepatic fibrosis. Except direct effects of anti-virus, anti-inflammation, and hepatoprotection, oxymatrine indirect promotes ability of body to inhibit and eliminate virus by increasing immunoregulation of patient. These may be the effective mechanism of oxymatrine for the treatment hepatitis and hepatic fibrosis.

Key words: oxymatrine; viral hepatitis; hepatic fibrosis; clinical efficacy

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^[1-14]。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和干扰素- 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型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎E抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA), 产生抗肝炎病毒的作用, 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, 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; 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, 产生抗免疫性肝损伤作用^[11-12]。氧化苦参碱的上述作用是其治疗各种肝病的药理学基础。氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床评价已被综述^[14-15], 笔者综述氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床评价, 为临床更好地应用氧化苦参碱治疗肝病提供参考。

1 治疗肝纤维化、肝硬化

应文军等^[16]报道给30例早中期肝纤维化患者

收稿日期: 2019-09-12

第一作者: 张明发(1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

肌肉注射(im)氧化苦参碱400 mg/d,治疗90 d,与20例一般保肝及对症治疗组比较,氧化苦参碱显著降低患者血清层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型胶原(Ⅲ-C)、总胆红素水平,但对Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、凝血酶原活动度和白蛋白水平无明显影响。王朝敏等^[17]给60例慢性肝炎患者(14例轻度、22例中度、19例重度、5例肝硬化)im氧化苦参碱400 mg/d,疗程3个月,结果显示患者血清肝纤维化指标HA、LN、Ⅳ-C和Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)均有降低作用,其中对中重度慢性肝炎患者肝纤维化指标的作用最为显著,由于轻度患者的这4项指标不高、而肝硬化患者又太高,氧化苦参碱虽然有降低这些指标的作用,但未能达到显著程度。

王堂明等^[18]报道81例慢性肝炎、肝硬化患者im氧化苦参碱600 mg/d,治疗6个月,随着用药时间延长,HA、PC-Ⅲ、HA、Ⅳ-C等4项指标持续显著下降,肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)复常率分别为82%、76%。李亚等^[19]报道给30例口服S-腺苷蛋氨酸的酒精性肝硬化患者加服氧化苦参碱300 mg/d、3次/d,治疗24周,与30例单用S-腺苷蛋氨酸组比较,氧化苦参碱使患者血清HA、LN、PC-Ⅲ、Ⅳ-C、ALT、AST、总胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶以及肝脏硬度值进一步降低,总有效率由83.8%提高到93.3%。

氧化苦参碱还能使肝硬化患者血清低下的总三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺素、游离甲状腺素水平升高并趋于正常^[20],也能使肝纤维化患者血清中升高到IL-6、IL-8和低下的IL-10水平趋于正常^[21]。这些也从一个侧面证明氧化苦参碱治疗肝纤维化和肝硬化有效。

2 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化、肝硬化

2.1 im单独用药

李晓清等^[22]报道20例早期肝纤维化患者im氧化苦参碱600 mg/d,治疗6个月,与18例im胸腺肽组比较氧化苦参碱组乏力减轻89.1%、纳差缓解88.1%、腹胀消失90.7%、肝肿大回缩26.3%、脾肿大回缩38.1%、肝功能复常率90.9%、HBeAg转阴率40.0%、HBV-DNA转阴率39.3%,而胸腺肽组的上述指标分别为78.8%、80.8%、72.5%、21.9%、27.8%、87.7%、38.1%、33.0%,2组间比较均无明显差异,但氧化苦参碱组显著降低HA、LN、Ⅳ-C、PC-Ⅲ水平,胸腺肽组不降低这4项指标。

吴晓荫等^[23]报道给98例经肝穿刺病理检查诊断为慢性乙型肝炎肝纤维化患者在一般保肝治疗

基础上再im氧化苦参碱400 mg/d治疗6个月,结果HBV-DNA定量显著下降,治疗3、6个月HBV-DNA转阴率分别为46%和53%;HA、LN、PC-Ⅲ水平均显著下降;肝组织病理纤维化程度由治疗前9例S1期、36例S2期、21例S3期、12例S4期明显减轻为13例S0期、25例S1期、34例S2期、19例S3、7例S4期,而54例一般保肝对照组上述指标改善均不明显。赵文莉等^[24]报道了类似结果:明显降低血清HA、LN、Ⅳ-C、PC-Ⅲ水平,HBV-DNA转阴率为54.4%、HBeAg转阴率为36.4%。孙永年等^[25]报道83例慢性乙型肝炎肝纤维化患者(轻度24例、中度20例、重度23例、肝硬化16例)im氧化苦参碱400 mg/d治疗6个月,血清HA、PC-Ⅲ、转化生长因子- β 1和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平均显著下降,其中可使轻度患者的上述指标降至正常水平。提示抑制转化生长因子和TNF分泌参与了氧化苦参碱抗纤维化作用。

孙永年等^[26]对上述患者进行过用药3个月的上述指标检测,结果与上述报道基本一致,且还显著降低血清LN、Ⅳ-C水平,说明im氧化苦参碱400 mg/d治疗3个月就能出现显著疗效。李旭红等^[27]报道42例轻度慢性乙型肝炎肝纤维化患者im氧化苦参碱400 mg/d治疗3个月,降低患者血清HA、LN、Ⅳ-C、PC-Ⅲ水平作用显著高于一般保肝对照组。高尚兰等^[28]报道42例轻中度慢性乙型肝炎肝纤维化患者im氧化苦参碱400 mg/d治疗3个月,患者血清HA、LN、Ⅳ-C水平显著下降,而一般保肝对照组无明显下降作用。真岩波等^[29]报道32例肝活检诊断为慢性乙型肝炎患者在一般保肝治疗基础上im氧化苦参碱400 mg/d治疗3个月,血清HA、LN、PC-Ⅲ、IL-6、IL-8水平降低显著优于32例一般保肝对照组;肝活检纤维化程度由治疗前8例S1期、12例S2期、9例S3期、3例S4期显著减轻为11例S0期、12例S1期、5例S2期、4例S3期、0例S4期,显示出有效的抗肝纤维化作用。王静芳^[30]报道247例慢性乙型肝炎肝纤维化患者im氧化苦参碱400 mg/d,治疗12周后血清HA、LN、Ⅳ-C、PC-Ⅲ水平由治疗前分别为(127 $\pm$ 23)、(233 $\pm$ 60)、(189 $\pm$ 60)、(206 $\pm$ 68) μ g/L显著降为(64 $\pm$ 22)、(68 $\pm$ 12)、(82 $\pm$ 16)、(146 $\pm$ 31) μ g/L。

2.2 静滴与口服给药

梁建新等^[31]报道80例在常规治疗基础上,其中40例静滴氧化苦参碱150 mg/d,另外40例静滴还原型谷胱甘肽1.2 g/d,均治疗8周,结果2组ALT、AST、总胆红素水平均显著下降,组间比较无明显差

异。然而氧化苦参碱组血清HA、LN、IV-C、PC-III以及转化生长因子、TNF水平降低和IL-10水平升高均显著优于还原型谷胱甘肽组。李军^[32]报道42例慢性乙型肝炎患者静滴氧化苦参碱400 mg/d治疗12周,血清HA、LN、PC-III水平下降明显优于40例常规治疗对照组;ALT和总胆红素的复常率分别为88.1%和85.7%,明显高于对照组的67.5%和50.0%。张静等^[33]报道84例中度慢性乙型肝炎患者在常规治疗基础上,其中42例再静滴氧化苦参碱3 g/d治疗21 d,结果血清ALT、总胆红素、HA、LN、PC-III水平和肝脏弹性值下降,以及凝血酶原活动度和T细胞CD4亚群百分数上升均显著优于常规治疗对照组。

李涛等^[34]报道100例慢性乙型肝炎患者静滴氧化苦参碱600 mg/d治疗50 d,患者血清HA、ALT、总胆红素水平显著下降,乏力缓解率为83.15%、纳差缓解率为77.78%、腹胀缓解率为73.75%。怀德过^[35]报道给252例慢性乙型肝炎患者在常规治疗基础上,其中126例再静滴氧化苦参碱600 mg/d治疗3个月,与对照组比较,在临床症状改善方面无明显差异;然而在降低ALT、总胆红素、HA、LN、PC-III、IV-C水平和升高血清白蛋白方面均明显优于常规治疗对照组;HBeAg和HBV-DNA的转阴率分别为48.4%和46.0%,均高于对照组的11.9%和15.9%;加用氧化苦参碱组中有15例伴白细胞数减少,治疗后13例恢复正常,而对照组中有14例伴白细胞数减少,治疗后无1例恢复正常。

颜寒斌^[36]报道39例慢性乙型肝炎肝纤维化患者静滴3个月氧化苦参碱600 mg/d后改为连续口服3个月氧化苦参碱200 mg、3次/d,结果血清ALT、AST、HA、LN、IV-C、PC-III水平均显著下降,但HBV-DNA转阴率仅为16.7%。张新伟等^[37]报道19例慢性乙型肝炎伴代偿期肝硬化患者静滴2个月氧化苦参碱600 mg/d后改为连续口服4个月氧化苦参碱300 mg、3次/d,结果6个月治疗结束时和随访半年时: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11.15%。申保生等^[38]报道42例慢性乙型肝炎患者静滴600 mg/d氧化苦参碱8周后改为口服200 mg、3次/d氧化苦参碱16周,结果患者血清ALT、AST、HA、LN、IV-C、转化生长因子、IL-6水平显著降低,但不影响血清白蛋白/球蛋白水平。

彭安邦^[39]报道30例慢性乙型肝炎肝纤维化患者口服氧化苦参碱200 mg/d、3次/d治疗3个月,与

30例每周3次im干扰素- γ 300万单位组比较,2组均能显著降低LN、HA、IV-C、PC-III 4项肝纤维化指标,但组间比较无明显差异;氧化苦参碱组HBeAg、HBsAg、HBV-DNA转阴率分别为3.3%、22.8%、20.0%,稍低于干扰素- γ 组的7.6%、27.8%、26.0%,即口服氧化苦参碱与im干扰素- γ 在抗肝纤维化方面疗效相近。

3 联合用药的临床疗效

氧化苦参碱与拉米夫定、干扰素或甘草酸类药物联用,能增强治疗病毒性肝炎和肝纤维化的临床疗效。

3.1 联合应用拉米夫定

黄加权等^[40]报道给80例慢性乙型肝炎患者口服拉米夫定100 mg/d,其中40例再im氧化苦参碱400 mg/d,均治疗12~24周,结果加用氧化苦参碱组除血清白蛋白升高和PC-III下降不够显著外,均显著降低ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、HA、LN、IV-C水平,其中 γ -谷氨酰转肽酶、HA、IV-C水平降低显著优于单用拉米夫定组,而单用拉米夫定组仅仅降低ALT、AST、HA、IV-C水平;加用氧化苦参碱组HBeAg、HBV-DNA的转阴率分别为47.5%和90.0%,而单用拉米夫定组分别为27.5%和85.0%。曹文智等^[41]报道120例慢性乙型肝炎患者口服拉米夫定100 mg/d,其中60例再静滴氧化苦参碱600 mg/d,均治疗6个月,2组ALT、AST、总胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶、HA、LN、IV-C、PC-III水平以及肝活检纤维化分期和炎症活动度均较治疗前显著改善,且加用氧化苦参碱组改善程度优于对照组;HBV-DNA转阴率(91.7% vs 63.3%)、ALT复常率(93.3% vs 71.7%)、总有效率(96.7% vs 70.0%)、基本治愈率(71.7% vs 36.7%)均显著高于对照组;耐药发生率(1.7%对26.7%)和并发症发生率(10.0% vs 33.3%)显著低于对照组,说明氧化苦参碱能增强拉米夫定抗纤维化作用,并能减少拉米夫定的耐药和并发症的发生。

栗仲锐^[42]报道给78例慢性乙型肝炎肝纤维化患者口服1年拉米夫定100 mg/d,其中44例在口服拉米夫定6个月后加用6个月静滴氧化苦参碱600 mg/d,结果加用氧化苦参碱组血清ALT、AST、总胆红素、球蛋白、HA、LN、PC-III、IV-C水平下降和白蛋白水平上升均较治疗前有明显差异,也较不加用氧化苦参碱组有明显差异;总有效率为93.18%,明显高于不加用组的73.53%。

徐庆杰^[43]报道给33例慢性乙型肝炎患者口服1

年拉米夫定 100 mg/d,并在前3个月静滴氧化苦参碱 600 mg/d,以后改为口服氧化苦参碱 200 mg、3次/d,与31例口服1年复方鳖甲软肝片 2 g、3次/d的对照组比较,结果氧化苦参碱联合拉米夫定组肝功能复常率(100% vs 87.1%)、HBV-DNA转阴率(96.9% vs 3.2%)、HBeAg转阴率(60.9% vs 9.7%)明显高于对照组;肝纤维化指标HA、LN、PC-III、IV-C均显著下降至正常范围,而对照组无降低。

杨青^[44]报道给86例慢性乙型肝炎患者口服6个月拉米夫定 100 mg/d,其中43例再静滴2个月氧化苦参碱 600 mg/d后改为口服4个月氧化苦参碱 200 mg、3次/d,结果加用氧化苦参碱组血清ALT、AST、总胆红素、HA、LN、IV-C、PC-III水平下降显著优于单用拉米夫定组,HBV-DNA转阴率(69.8% vs 41.9%)、HBeAg/抗-HBe转换率(48.8% vs 23.3%)显著高于单用拉米夫定组。李青春等^[45]报道60例活动性乙型肝炎肝硬化患者口服6个月拉米夫定 100 mg/d并静滴1个月氧化苦参碱 600 mg/d后,改为口服5个月氧化苦参碱 400 mg、3次/d,结果治疗1、3、6个月时血清ALT、总胆红素水平均显著下降,白蛋白水平均显著升高;HBV-DNA转阴率分别为40%、50%、60%,HBeAg转阴率分别为5%、15%、17.5%;肝纤维化指标HA、LN、PC-III水平显著下降。

王安等^[46]报道118例不同肝病患者(32例为HBV携带者、38例为慢性乙型肝炎、18例为代偿期肝硬化、30例为失代偿期肝硬化)连续6个月口服氧化苦参碱 200 mg、3次/d和拉米夫定 100 mg/d,结果4组患者血清HBV-DNA含量均显著下降,除失代偿期肝硬化患者外,HBV携带者、慢性乙型肝炎患者、代偿期肝硬化患者血清HA、LN、PC-III、IV-C水平均显著降低。

王秀清等^[47]报道给100例慢性乙型肝炎患者口服48周恩替卡韦片 0.5 mg/d,其中50例加服48周氧化苦参碱 200 mg、3次/d,结果加服氧化苦参碱组HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴率分别为78%、48%、84%均显著高于单用恩替卡韦组的46%、18%、50%,总胆红素、ALT、AST、HBV-DNA、HA、LN、IV-C、PC-III水平下降也均显著优于单用恩替卡韦组,提示氧化苦参碱能增强抗病毒药物的抗纤维化作用。

3.2 联合应用干扰素

杨清等^[48]报道将84例慢性乙型肝炎患者分成3组,其中28例隔日1次im干扰素- α 3×10^7 单位;27例先静滴氧化苦参碱 600 mg/d、1个月后改为口服3个

月氧化苦参碱 200 mg、3次/d;29例为上述剂量干扰素- α 和氧化苦参碱联用,3组疗程均为4个月,3组治疗后血清HA、LN、PC-III、IV-C水平均显著下降,但联合用药组4个肝纤维化指标降低幅度较2个单用组更为显著,2个单用组比较无差异。HBeAg、HBV-DNA的转阴率:干扰素- α 组分别为42.9%和46.4%,氧化苦参碱组分别为33.3%和40.7%;2药联用组分别为48.3%和55.2%,联合用药抗乙型肝炎病毒作用提高有限。但抗病毒有效的患者降低4项肝纤维化指标的幅度明显优于抗病毒无效的患者。

黄以群等^[49]报道在常规保肝治疗基础上给37例轻中度慢性乙型肝炎患者隔日1次im干扰素- $\alpha 2b$ 500万单位;36例口服氧化苦参碱 200 mg、3次/d;37例按上述剂量2药联用,疗程均为6个月并随访半年。治疗结束时3组肝组织学检查发现与治疗前比较,肝细胞变性、汇管区炎性细胞浸润、活化的肝星状细胞明显减少、汇管区及小叶中央静脉周围纤维化程度明显减轻,炎症活动计分和纤维化程度计分以及肝组织转化生长因子- β 的表达均显著下降;3组血清转化生长因子- β 、HA、LN、IV-C、PC-III水平均显著降低;治疗结束时和停药半年时HBeAg、HBV-DNA转阴率:干扰素- $\alpha 2b$ 组分别为43.2%和29.7%、54.9%和29.7%;氧化苦参碱组分别为30.5%和25.0%、33.3%和27.8%;联合用药组分别为67.6%和51.4%、70.3%和56.8%,以上所有指标联合用药组均显著优于2个单用组,2个单用组之间无明显差异。治疗结束时和停药半年时的ALT复常率:单用干扰素- $\alpha 2b$ 组分别为78.4%和67.6%;单用氧化苦参碱组分别为86.1%和83.3%;联合用药组分别为91.9%和86.5%,3组间无明显差异。

程凤英等^[50]报道给20例慢性乙型肝炎肝纤维化患者口服氧化苦参碱 200 mg、3次/d;20例im干扰素- $\alpha 2b$ 500万单位/d 10 d后改为隔日1次im 500万单位;30例按上述剂量2药联用,疗程均为6个月。结果3组均能显著降低血清HA、IV-C、PC-III水平,联合用药组的降低作用更为显著;症状体征消失率:氧化苦参碱组为63%、干扰素- $\alpha 2b$ 组为70%、联合用药组为87%。

可见氧化苦参碱与干扰素联用可以互相增强抗肝纤维化的临床疗效。

3.3 联合应用其他药物

李冬申^[51]报道36例轻中度慢性乙型肝炎患者im氧化苦参碱 400 mg/d并静滴复方甘草酸苷 60 mL,治疗8周后血清ALT、AST、总胆红素、HA、LN、

IV-C、PC-III水平均显著下降;总有效率和显效率分别为91.7%和83.3%;乏力、纳差、恶心呕吐、肝区不适、腹胀、皮肤巩膜黄染的改善率分别为90.9%、81.3%、86.4%、71.4%、75.0%、85.7%。宋觉非等^[52]报道40例慢性乙型肝炎患者每天静滴氧化苦参碱600 mg和复方甘草酸苷60 mL治疗4周,可以显著降低血清ALT、AST、HA、LN、IV-C、PC-III水平。

李国军等^[53]报道38例慢性乙型肝炎患者im氧化苦参碱600 mg/d同时静滴丹参注射液40~60 mL治疗12周时血清HA、LN、IV-C、PC-III水平均显著下降,ALT复常率为65.8%、HBV-DNA转阴率为65.8%、HBeAg转阴率为55.3%、抗-HBe转阳率为13.2%。邓绍荣^[54]报道125例慢性乙型肝炎肝硬化患者在常规保肝治疗基础上,每天静滴氧化苦参碱150 mg和丹参注射液20 mL,治疗2个月后降低血清HA、LN、IV-C、PC-III、ALT、AST、总胆红素水平的作用均显著优于121例常规保肝治疗对照组。

余小虎等^[55]报道30例慢性乙型肝炎肝硬化患者口服氧化苦参碱300 mg、3次/d同时口服复方丹参片3片、3次/d,治疗4~6个月后,血清HA、LN、IV-C、ALT、AST、总胆红素均显著降低,HBeAg转阴率为8/18。隋彩珍等^[56]报道将疗程延长至12个月,64例慢性乙型肝炎肝硬化患者血清HA、IV-C、PC-III水平随着用药时间延长进一步下降,其中3例进行了用药前后肝穿刺活检,2例肝组织炎症活动度由G3变为G1、纤维化程度由S3期变为S2期,另1例炎症活动度由G3变为G2、纤维化程度由S3期变为S2~S3期。

罗国庆^[57]报道80例慢性乙型肝炎患者口服6个月氧化苦参碱200 mg、3次/d和双环醇25 mg、3次/d后停用氧化苦参碱并将双环醇剂量改为25 mg、2次/d口服1个月,与70例口服6个月双环醇25 mg、3次/d后改为2次/d口服1个月比较,2组肝功能(ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶)改善无显著性差异,但联合用药组在肝纤维化指标(HA、LN、IV-C、PC-III)好转和HBeAg血清转换率(42.5% vs 27.1%)、HBV-DNA转阴率(47.5% vs 31.4%)方面明显优于单用双环醇组。

赵松林^[58]报道34例活动性乙型肝炎肝硬化患者连续3个月静滴氧化苦参碱100 mg/d和im抗肝胎盘转移因子4 mL/d,结果血清HA、LN、PC-III、ALT、AST、总胆红素水平显著降低,白蛋白水平显著升高,HBV-DNA转阴率为44.1%,肝功能Child-Pugh分级显著改善。

许扬等^[59]报道110例慢性乙型肝炎患者均静滴核糖核酸90 mg/d,其中60例再im氧化苦参碱400 mg/d,均治疗30 d,结果氧化苦参碱显著增强核糖核酸降低患者血清HA、LN、PC-III、ALT和总胆红素水平作用以及提高白蛋白与球蛋白比值的作用。

4 治疗慢性丙型肝炎肝纤维化、肝硬化

于桂琴等^[60]报道20例慢性丙型肝炎患者im氧化苦参碱600 mg/d治疗3个月,血清ALT、IV-C以及血浆可溶性IL-2受体水平均较治疗前显著下降,丙型肝炎病毒RNA(HCV-RNA)转阴率为47.1%(8/17)。宋宝君^[61]报道60例慢性丙型肝炎患者im氧化苦参碱600 mg/d治疗3个月后血清IV-C和血浆可溶性IL-2受体水平显著下降,病毒转阴率为50%,提示氧化苦参碱有抑制患者体内HCV增殖,抗肝纤维化及调节宿主免疫反应的作用。

尹明实等^[62]报道72例慢性丙型肝炎患者均im干扰素- α 1b 300万单位/d,30 d后改为隔日1次,其中36例再静滴氧化苦参碱600 mg/d,30 d后改为口服氧化苦参碱200 mg、3次/d,2组疗程均为6个月,结果加用氧化苦参碱组血清ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、HA、LN、IV-C、PC-III水平显著降低,其中降低 γ -谷氨酰转肽酶、HA、IV-C作用明显优于单用干扰素组,HCV-RNA转阴率为58.3%显著高于单用干扰素组的33.3%。陈明妃等^[63]报道76例慢性丙型肝炎患者均im干扰素- α 2b 300万单位/d,4周后改为隔日1次,其中40例再静滴氧化苦参碱600 mg/d,4周后改为im氧化苦参碱400 mg/d,疗程均为24周,加用氧化苦参碱组血清总胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶、ALT、HA、LN、IV-C、PC-III、转化生长因子- β 1在治疗结束时和24周随访时均显著低于治疗前水平,也显著低于单用干扰素组;完全应答率为55.0%、24周随访HCV-RNA或ALT再度异常的复发率为25.0%,也明显优于单用干扰素组的19.4%和58.3%,说明氧化苦参碱能增强干扰素治疗丙型肝炎的临床疗效,且疗效稳定持久。

高春燕等^[64]报道22例丙型肝炎肝硬化失代偿期患者在综合治疗基础上加用静滴氧化苦参碱600 mg/d,8周后改为口服16周氧化苦参碱200 mg、3次/d并联用2次/周sc胸腺法新1.6 mg,结果肝功能Child-Pugh分级改善率为63.6%,计分由治疗前的12.0 $\pm$ 1.8降为9.2 $\pm$ 2.4,HCV-RNA下降率为40.9%并能提高患者的生活质量。

5 结语

上述临床资料表明氧化苦参碱治疗肝纤维化、

肝硬化有效,对病毒性肝炎也有治疗效果,常与其他肝病治疗药物联用以提高疗效^[14-15]。氧化苦参碱对非病毒性肝损伤也有效,例如刘红凌^[65]报道16例药物性肝病患者在一般保肝治疗的基础上静滴氧化苦参碱600 mg/d治疗4~8周,12例治愈、3例显效、1例有效。李云华等^[66]报道82例乙型肝炎病毒标志物(HBVM)阳性肺结核患者进行常规抗结核治疗,其中42例同时口服氧化苦参碱200 mg、3次/d进行肝脏保护,与40例不加服氧化苦参碱组比较,尽管2组都明显改善肺结核症状和体征,但组间没有明显差异;治疗2、4个月时加用氧化苦参碱组的肝功能异常发生率分别为4.8%和9.5%,明显低于不加服氧化苦参碱组的22.5%和37.5%,加服组无1例因肝功能损伤停止抗结核治疗,而不加用组中有9例因肝功能损伤严重而停止抗结核治疗。郭晓冬等^[67]报道83例各类肿瘤患者每例用同一化疗方案连续进行2个周期化疗(21~28 d为1个周期),第1周期仅用化疗,第2周期化疗同时加用10 d氧化苦参碱葡萄糖注射液100 mL、2次/d进行肝脏保护,结果加用氧化苦参碱组肝功能损伤发生率为10.84%(9/83)明显低于单纯化疗组的25.30%(21/83),加用氧化苦参碱组的肝损伤程度(I度8例、II度1例)明显低于单纯化疗组(I度13例、II度6例、III度2例)。

聂红明等^[68]探讨了氧化苦参碱和苦参碱对体外肝功能异常患者血清胆碱酯酶和转氨酶(ALT、AST)活性的影响,与苦参碱抑制胆碱酯酶和ALT活性不同,氧化苦参碱浓度为2、100、1 000 mg/L时对体外血清胆碱酯酶和转氨酶活性无直接抑制作用,仅在2 mg/L浓度时与血清共育24 h时提高AST活性。由于氧化苦参碱在机体内很容易代谢成苦参碱^[69-70],临床上长时间应用氧化苦参碱也可出现患者血清胆碱酯酶活性下降。陆海英等^[71]报道48例肝炎患者静滴氧化苦参碱600 mg/d,12~28周,患者血清ALT、AST、总胆红素水平较治疗前好转,不影响血清白蛋白和前白蛋白水平,但胆碱酯酶活性下降率达到97.9%,其中79.2%患者酶活性显著下降,且随着用药时间的延长而继续下降,疗程大于3个月后,胆碱酯酶活性可稳定于较低水平,患者均未出现神经异常的副作用。停药后胆碱酯酶活性在1个月内恢复到原来水平。罗生强等^[72]将98例病毒性肝炎患者分成4组:31例静滴氧化苦参碱600 mg/d、30例口服氧化苦参碱300 mg、2次/d、7例im氧化苦参碱600 mg/d、30例应用甘草酸类制剂,

胆碱酯酶活性测定表明:氧化苦参碱静滴平均17 d酶活性开始下降,第42天降至最低值,停药后酶活性开始逐渐升高,平均62 d恢复到治疗前水平;口服组于56 d时酶活性降至最低值,停药52 d时恢复至治疗前水平;im组于112 d时降至最低值,停药71 d恢复至治疗前水平;不用氧化苦参碱组胆碱酯酶活性不被抑制。3组氧化苦参碱不影响血清白蛋白水平和凝血酶原活动度、血清补体1型受体水平和红细胞黏附功能。马艳玲等^[73]也报道患者静滴氧化苦参碱600 mg/d,3个月后改为连续口服3个月氧化苦参碱200 mg、3次/d,胆碱酯酶活性显著降低,也不影响血清白蛋白水平和凝血酶原活动度。这些生化物质与胆碱酯酶都是通过肝脏合成的,表明氧化苦参碱并不抑制肝脏的合成功能,所以氧化苦参碱不是抑制肝脏合成胆碱酯酶,而是通过代谢成苦参碱后抑制胆碱酯酶活性所致,因此应用氧化苦参碱或苦参碱时胆碱酯酶活性下降不能作为肝病病情恶化的指标。

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] 李嫚华,陈凯,张青,等. 氧化苦参碱通过促进胰腺星状细胞株中Gli2表达发挥抗胰腺纤维化作用[J]. 中草药,2018,49(13): 3069-3073.
- [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): 1466-1463.

- [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] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床评价 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1871-1880.
- [15] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱对乙型肝炎患者临床治疗药物的增效作用评价 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(8): 1292-1298.
- [16] 应文军, 高泽立, 郑瑜. 苦参素针剂治疗肝纤维化的临床研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2002, 11(3): 237-238.
- [17] 王朝敏, 贾青青, 向晓星. 氧化苦参碱治疗肝纤维化临床疗效观察 [J]. 吉林医学, 2003, 24(3): 232-233.
- [18] 王堂明, 王艳, 吴青芸. 苦参素注射液对血清肝纤维化指标的影响 [J]. 四川医学, 2003, 24(2): 146-147.
- [19] 李亚, 程丹, 柯文斌, 等. 氧化苦参碱与S-腺苷蛋氨酸联合治疗酒精性肝硬化疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(35): 3967-3968, 3971.
- [20] 梁权兴, 张保红. 氧化苦参碱对肝硬化患者血清甲状腺激素水平的影响 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(16): 167-168.
- [21] 朱金水, 朱励, 余小虎, 等. 氧化苦参碱对肝纤维化患者IL-6、IL-8、IL-10水平影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(3): 191-192.
- [22] 李晓清, 陆洋, 郑丽萍, 等. 苦参素注射液抗肝纤维化的临床疗效观察 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2001, 10(2): 187, 189.
- [23] 吴晓荫, 张洋. 氧化苦参碱治疗慢性乙肝肝纤维化的临床研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2003, 12(1): 60-61.
- [24] 赵文莉, 白宇鹏, 刘华平. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化的疗效观察 [J]. 长江大学学报: 自然科学版, 2006, 3(3): 232-235, 208.
- [25] 孙永年, 徐斌, 黄祝青, 等. 苦参素治疗对慢乙肝患者TGF- β 1、TNF- α 、HA、PcIII水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(3): 41-44.
- [26] 孙永年, 黄长形, 黄祝青. 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清TGF- β 1、TNF- α 及肝纤维化指标的影响 [J]. 武警医学, 2003, 14(9): 531-534.
- [27] 李旭红, 王崇国, 庄岳鹏. 苦参素注射液治疗肝纤维化42例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(2): 117.
- [28] 高尚兰, 周素民. 氧化苦参碱注射液对慢性乙型肝炎肝纤维化42例血清学指标的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2004, 21(3): 207-208.
- [29] 真岩波, 刘效华, 赵平. 苦参碱对乙型肝炎肝纤维化患者血清IL-6、IL-8含量的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(2): 87-88.
- [30] 王静芳. 注射用苦参素治疗肝纤维化247例 [J]. 实用医技杂志, 2007, 14(36): 4981.
- [31] 梁建新, 屈杏芬, 张鹤, 等. 氧化苦参碱在治疗慢性乙型肝炎中抗肝纤维化的作用机制 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(8): 1871-1873.
- [32] 李军. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎42例的疗效观察 [J]. 中国医学文摘: 内科学, 2006, 27(5): 447-448.
- [33] 张静, 宗红梅, 李青春, 等. 氧化苦参碱治疗中度慢性乙型肝炎42例 [J]. 陕西中医, 2014, 35(5): 515-516.
- [34] 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.
- [35] 怀德过. 苦参素在慢性乙型肝炎治疗中抗纤维化作用观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(20): 4641-4642.
- [36] 颜寒斌. 苦参素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效研究 [J]. 吉林医学, 2009, 30(15): 1672-1673.
- [37] 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.
- [38] 申保生, 宋新文. 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎患者血清细胞因子及肝纤维化指标的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 17-19.
- [39] 彭安邦, 姚育红, 谢黎明, 等. 苦参素治疗乙肝所致肝纤维化的临床观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(5): 279-280.
- [40] 黄加权, 李小丹, 张泽波, 等. 氧化苦参碱联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 [J]. 医药导报, 2003, 22(4): 233-234.
- [41] 曹文智, 侯文利, 郭小君, 等. 氧化苦参碱联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效 [J]. 河北医药, 2016, 38(1): 46-48.
- [42] 栗仲锐. 拉米夫定与苦参素联合治疗肝纤维化的临床观察疗效分析 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(8): 3991-3992.
- [43] 徐庆杰. 苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎对肝纤维化指标的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(8): 732-733.
- [44] 杨青. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(31): 7620-7621.
- [45] 李青春, 张静. 拉米夫定配伍氧化苦参碱治疗活动性乙型肝炎肝硬化60例疗效观察 [J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(9): 1257-1259.
- [46] 王安, 孟选峰, 王永红. 拉米夫定联合苦参素抗肝纤维化139例临床观察 [J]. 中国医药指南, 2009, 7(12): 212-214.
- [47] 王秀清, 韩波, 袁晓英, 等. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的有效性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7): 1494-1496, 1517.
- [48] 杨清, 邓斌, 龚作炯. α -干扰素和苦参素可以减轻慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化的程度 [J]. 基础医学与临床, 2005, 25(5): 442-445.
- [49] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 干扰素 α -2b联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(4): 259-262.

- [50] 程凤英, 王改芹. 干扰素 α -2b联合氧化苦参碱胶囊抗肝纤维化作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(16): 2090-2091.
- [51] 李冬申. 复方甘草酸苷联合氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国药房, 2005, 16(17): 1325-1326.
- [52] 宋觉非, 左芳. 苦参素联合复方甘草酸治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(10): 119-120.
- [53] 李国军, 郭西萍, 钟基大. 苦参素联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 10(4): 240-241.
- [54] 邓绍荣. 氧化苦参碱联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1114-1115.
- [55] 余小虎, 朱金水, 朱祖明. 氧化苦参碱联合复方丹参抗乙肝后肝纤维化的临床价值分析[J]. 中国临床医学, 2004, 11(6): 1006-1007.
- [56] 隋彩珍, 刘仲华. 氧化苦参碱联合复方丹参治疗慢性乙型肝炎肝纤维化64例临床观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(15): 151-152.
- [57] 罗国庆. 苦参素合百赛诺治疗慢性乙型病毒性肝炎[J]. 浙江中西医结合杂志, 2005, 15(7): 400-401.
- [58] 赵松林. 苦参素联合泰来肽治疗活动性乙型肝炎肝硬化34例[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(14): 1386-1387.
- [59] 许扬, 张红. 核糖核酸和苦参素合用对慢乙肝肝纤维化的影响[J]. 江西医药, 2002, 37(5): 365.
- [60] 于桂琴, 周小辉, 时晓桦, 等. 氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎的初步研究[J]. 四川医学, 2007, 28(6): 593-594.
- [61] 宋宝君. 氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎疗效评估[J]. 中国处方药, 2015, 13(6): 101-102.
- [62] 尹明实, 朴红心, 韩学吉, 等. 苦参素联合 α -干扰素治疗慢性丙型肝炎36例临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(4): 202-203.
- [63] 陈明妃, 朱湛华, 陈长虹, 等. 干扰素- α 2b联合苦参素治疗慢性丙型病毒性肝炎[J]. 中国基层医药, 2005, 12(4): 387-388.
- [64] 高春燕, 王立松, 李悦. 苦参素联合胸腺法新治疗丙型肝炎肝硬化失代偿期44例疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(7): 911-912.
- [65] 刘红凌. 苦参素注射液治疗药物性肝病16例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(19): 4658-4659.
- [66] 李云华, 杨鲁华, 刘同刚, 等. 苦参素在HBVM阳性肺结核患者化疗中的保护作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(5): 522-523.
- [67] 郭晓冬, 蒋霆辉, 张微微, 等. 苦参素葡萄糖注射液预防化疗性肝损伤的临床观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(5): 336-338.
- [68] 聂红明, 金树根, 李运东, 等. 苦参制剂对体外血清胆碱酯酶和转氨酶活性的影响[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(4): 67-69.
- [69] 谢明智, 周文正, 张瑛. 氧化苦参碱的代谢[J]. 药学报, 1981, 16(7): 481-487.
- [70] 蔡丽云, 吴莉莉, 于小明, 等. 氧化苦参碱在大鼠肠道的吸收与代谢机制[J]. 药学报, 2015, 50(10): 1336-1341.
- [71] 陆海英, 田庚善. 苦参素对慢性病毒性肝炎及肝硬化患者血清胆碱酯酶影响的初步观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(3): 144-145.
- [72] 罗生强, 张玲霞, 王晓峰, 等. 氧化苦参碱对胆碱酯酶影响的临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2004, 18(2): 186-189.
- [73] 马艳玲, 王玉华, 王守云, 等. 苦参素致血清胆碱酯酶下降的临床意义[J]. 河北医药, 2006, 28(3): 186-187.