

影响叶下珠对乙型肝炎病毒疗效的因素探讨

南京军区南京总医院中医科 (210002) 李 华*

摘 要 综述影响叶下珠对乙型肝炎病毒疗效的若干因素,表明叶下珠抗乙肝病毒有效,不同的病例选择以及叶下珠的亚种、产地、使用方法乃至复合用药均可影响疗效。

关键词 叶下珠 乙型肝炎病毒 疗效

自 1988 年 Thyagarajan^[1]报道苦味叶下珠 *Phyllanthus amarus* L. 治疗病毒性乙型肝炎可使 59% 的乙肝患者乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 转阴后,各地争相实验、临床研究,但结果差异较大。究其原因,与病例选择及叶下珠不同亚种、产地、使用方法乃至复合用药等有关,笔者就此作一综述。

1 病例选择与疗效

Thyagarajan 等^[1]观察 HBsAg 携带者 78 例,实验组 (40 例)给予苦味叶下珠干粉胶囊 600 mg/d 口服,对照组 (38 例)给予等剂量乳糖胶囊口服,疗程均为 30 d。结果实验组有 59% (22/37) 的 HBsAg 消失 (3 例失访),而对照组仅有 4% (1/23) 的 HBsAg 消失 (15 例失访)。可见,苦味叶下珠清除 HBsAg 的作用十分显著,但乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 的存在可降低这种作用。关于叶下珠对 HBeAg 阳性者疗效不佳的问题,国内亦有类似报道。周杰等^[2]用苦味叶下珠胶囊 400 mg 口服,每日 3 次,疗程 4~8 周,治疗 HBsAg、HBeAg 和抗乙型肝炎核心抗原 (HBe) IgM 三项同时阳性者 22 例,结果仅 1 例 HBsAg 和 HBeAg 同时阴转,并出现抗 HBe,而且在随访过程中 (3 个月内),HBsAg、HBeAg 再度出现阳性。洪德庆等^[3]采用随机、双盲对照法,观察 HBsAg 阳性者 113 例,实验组 (58 例)口服苦味叶下珠糖衣片 500 mg,每日 3 次,疗程 3 个月;对照组 (55 例)口服安慰剂,外型、剂量、服法、疗程同实验组。结果两者有非常显著性差异 ($P < 0.01$)。作者认为,苦味叶下珠对血清 HBsAg 的转阴有效,其疗效与携带者的 HBsAg 滴度呈负相关,即低滴度者疗效好,高滴度者疗效差;对 HBeAg 阳性者疗效差,因为 HBeAg 阳性者绝大多数 HBsAg 滴度高。任进余等^[4]认为苦味叶下珠主要是有助于 HBeAg 阴性者清除 HBsAg,疗效反应国内多低于国外。原因是目前西方国家乙型肝炎病毒 (HBV) 多为后天

感染,患者免疫功能多正常,单纯 HBsAg 阳性或“小三阳”患者多,故疗效较好;而我国多为先天或围产期感染,大量患者为无症状乙肝病毒携带者 (ASC) 或乙型慢迁肝 (CPH)、“大三阳”患者多,多数患者处于免疫耐受状态,故疗效较差。Blumberg 等^[5]报道用苦味叶下珠治疗 30 只急、慢性土拨鼠乙型肝炎病毒 (WHV) 感染的土拨鼠,其中 24 只血清中 WHV 标志物明显下降或被清除,总有效率 80%。从感染时间角度来看,该药对感染 3 个月以上的动物 W HBsAg 清除效果较差,但也可使病毒标志物水平下降。作者认为,苦味叶下珠可能具有较强的抗 HBV 和 WHV 作用,特别适宜于治疗新近感染者或病毒低复制状态的携带者。王灵台等^[6]报道用苦味叶下珠胶囊治疗 65 例 CPH 和 11 例 ASC,疗程为 3 个月。结果 HBsAg、HBeAg、DNAp 和抗 HBeIgM 转阴率分别为 10.8%、62.9%、41.7% 和 66.7%。除 HBsAg 以外,其它各项标志物的转阴率均以 CPH 为优。

2 叶下珠种类与疗效

叶下珠属在全世界有 600 多个亚种,我国有 33 种、4 变种,主要分布于长江以南地区^[7]。苦味叶下珠、泰勒叶下珠对肝炎病毒有显著抑制作用,普通叶下珠亦有一定作用。但与苦味叶下珠极为相似的 *P. fraternus*、*P. debilis* 两种印度产叶下珠却无抗病毒作用。我国的珠子草临床报道均介绍为苦味叶下珠,首先由张美义等^[8]于 1989 年在云南元江峡谷内发现,并经美国植物分类学家 Webster 教授鉴定,确认与 Thyagarajan^[1]报道者相同,1992 年在云南西双版纳人工栽培获得成功。朱宇同等^[9]收集了国内 6 个不同品种叶下珠属植物,将药物干粉用国外通用的 60℃ 水浸 2 h 提取方法,在 2.2.15 细胞上进行实验研究,发现所有叶下珠提取物对 2.2.15 细胞分泌的 HBsAg 或 HBeAg 均有程度不等的抑制作

* Address: Li Hua, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing.
李 华 医学硕士,副主任医师,从事肝胆、神经、风湿疾病的中西医结合诊治研究,公开发表医学论文 30 多篇。

用,其中以苦味叶下珠最为明显。

3 叶下珠产地与疗效

苦味叶下珠喜湿、喜温,生长平均温度 20℃ 左右,以疏松、肥沃、排水良好的红砂壤为好。由于产地不同,其有效成分的量甚至质也发生一些变化。例如美国塔拉哈西的叶下珠主要有效成分之一叶下珠次素含量甚少^[10]。经鉴定我国珠子草即为苦味叶下珠,但即使同为苦味叶下珠,云南产优于广西产,广西产优于江西、湖南、广州等地产品^[4]。王灵台等^[6]报道用苦味叶下珠胶囊治疗 CPH 和无症状乙肝病毒携带者 ASC,发现广西产苦味叶下珠转阴率高于江西产苦味叶下珠。陈压西等^[11]应用重庆麻鸭乙型肝炎动物模型进行了不同产地叶下珠 *P. urinaria* 的抗鸭乙型肝炎病毒疗效观察,均为 10 g/kg,每日早晨空腹灌胃,疗程为 1 个月。结果,广西叶下珠、云南叶下珠能使鸭血清中鸭乙型肝炎动物脱氧核糖核酸滴度明显下降,而重庆叶下珠无此作用。

4 叶下珠使用方法与疗效

4.1 剂型:苦味叶下珠的水浸出液、氯仿或己烷或醇提取物、全草干燥粉末及煎剂均有抑制甚至灭活乙肝病毒的能力^[12]。一般认为,全草粉末较之其他剂型不易丢失有效成分,而叶下珠的多种化学成分有可能从不同角度发挥生物活性作用。例如煎煮不能提取部分有效成分诸如木脂素类^[4],而木脂素具有抗病毒、抗肿瘤、保肝降酶等多种作用。诸福明^[13]用福建产叶下珠治疗乙型肝炎病毒标志阳性病例 75 例,按每天 50 g 用量分别制成冲剂、煎剂,与聚肌胞针剂作对照,疗程为 3 个月,结果 HBsAg 阴转率 3 组分别为 4.2%、4.3% 和 3.6%,无明显疗效;对 HBeAg 的阴转率 3 组分别为 62.5%、28.5% 和 5.9%,叶下珠冲剂组、煎剂组与对照组相比均有显著性差异,冲剂优于煎剂。

4.2 给药途径:就患者而言,目前为止均使用口服方法,因为药物经肠道容易吸收。在动物则腹腔注射效果较好,而皮下注射及静脉注射效果较差。Venkateswaran 应用鸭乙型肝炎动物模型,发现同一苦味叶下珠全草浸液腹腔注射有显效,而静脉注射无效^[4]。Venkateswaran 等^[14]给 5 只长期 WHV 携带土拨鼠皮下注射苦味叶下珠浸出液 0.5 mL (相当于干重 9 mg),连续 12 周,结果无效,而改用等剂量腹腔注射,结果其中 2 例 W HBsAg 滴度有显著性下降。

4.3 剂量:在一定范围内,剂量与疗效呈正相关。有人做体外实验发现 2.5 mg/mL 苦味叶下珠的水提

取物对 W HBsAg、HBsAg 与其相应抗体结合的抑制率分别为 45% 和 43%,增加 1 倍剂量后,抑制率达 61% 和 63%^[15]。纪徐淮^[16]利用 HBV 自然整合的人肝癌细胞株 PLC/PRF/5 体外模型,证明苦味叶下珠水浸出液的较高浓度 (4 mg/mL) 对细胞外 HBsAg 含量有明显的降低作用,而较小剂量 (< 1 mg/mL) 对 HBsAg 的降低作用不大。米志宝等^[17]采用鸭乙型肝炎动物模型对叶下珠等进行了抗嗜肝 DNA 病毒效果评价,结果发现叶下珠不同剂量组 (2 000、1 000 和 500 mg/kg) 均显示出不同程度的抑制作用,在剂量为 2 000 mg/kg 时,抗 DHBV 效果较强,而在 500 mg/kg 时效果较弱。

4.4 疗程:目前多数学者认为,要想使苦味叶下珠治疗乙肝取得较好疗效,疗程宜延长,该药尚未发现因长期服用出现明显毒副作用。张金龙等^[18]用浙江叶下珠按 1:3 比例煎成汤剂,给乙肝患者服用 3 个月,每日 2 次,每次 30 mL,结果患者的 HBsAg 阴转率与对照组相比无显著性差异,但 HBeAg 阴转率差异明显。100 例慢性乙肝患者经治疗 1、2、3 个月时, HBeAg 阴转率分别为 34% (28/82)、42.7% (35/82) 和 52.4% (43/82),抗 HBe 阳转率分别为 20%、30.6% 和 48.2%,表明苦味叶下珠治疗乙肝患者有一定疗效,且疗程与疗效成正比。Thyagarajan^[19]则认为 HBeAg 阳性至少要经过苦味叶下珠治疗 6 个月以上 (剂量为 500 mg,每日 3 次) 的长期治疗后,才能获得较好的结果。

4.5 复合用药:龙修仪在苦味叶下珠全草粉中加入一些名贵中药,制成复方胶囊治疗乙肝病毒标志物阳性者 (112 例),与单味苦味叶下珠 (86 例)、肝泰乐 (49 例) 相对照,结果 HBsAg 阴转率 3 组分别为 62.5% (70/112)、40.7% (35/86) 和 4.1% (2/49), HBeAg 阴转率分别为 58% (29/50)、36.7% (18/49) 和 0% (0/30)。作者认为,按中药组方及配伍原则制成复方制剂后,可提高 HBsAg 和 HBeAg 的清除率^[4]。米志宝等^[17]采用鸭乙型肝炎动物模型对福建叶下珠、虎杖、五味子、复方 (上述三药之和) 进行了抗病毒效果观察,发现抗病毒作用强度依次为复方组、叶下珠组、虎杖组和五味子组。陈压西等^[11]应用重庆麻鸭乙型肝炎动物模型进行了广西叶下珠及其合用环丙沙星的抗鸭乙型肝炎病毒疗效观察,叶下珠为 10 g/kg,每日早晨空腹灌胃,环丙沙星为 5 mg/kg 肌肉注射,每日 1 次,疗程为 1 个月。结果发现合用组的血清脱氧核糖核酸阴转率明显高于单用组

(下转第附 18 页)

圣喜牌血栓心脉宁胶囊简介

脑梗死属中医“中风”范畴,冠心病属中医“胸痹”范畴,中医学认为“血瘀内阻,血行不畅,气机不通,故而百病丛生”。

“圣喜”牌血栓心脉宁胶囊由白求恩医科大学研制,敦化市华康药业有限公司生产。是以祖国医学“通则不痛,痛则不通”、“气为血之帅,气行则血行”的理论为基础,根据现代科研技术研制而成的高效抗血栓药物,主攻血瘀,消除内阻,扩张血管,改善循环,达到溶解血栓,血行畅通的目的。经过近 10 年临床总结,市场销售信息反馈其主要特点概述如下:

1 组方精良,名贵药材科学配伍

精选道地名贵药材麝香、蟾酥、牛黄、丹参、川芎、人参等活血化瘀、行气止痛、养血滋阴药物组成,能气血兼顾,以化瘀为主,理气为辅,养血益阴,能祛瘀不伤正,理气不耗阴,升降同用,调达气机。

2 疗效确切,临床应用安全

临床用于治疗脑血栓及其后遗症、冠状动脉硬化性心脏病、心绞痛、脉管炎、糖尿病等血栓合并症,具有降脂、降压、降低血液粘度功效,对脑血栓、冠心病、心绞痛等有预防作用。

3 采用先进工艺,提高产品质量

在生产中,控制溶媒加入量,提高产品质量的稳定性;采取强制循环动态提取,确保有效成分煎出;采用低温减压干燥,保证药品有效成分含量。

4 信誉度较高

“圣喜”牌血栓心脉宁胶囊自 1992 年投放市场以来,以其确切的疗效,可靠的质量,良好的服务,已被广大消费者认可,销售额连年增长,截止 1999 年末单一品种累计销售额 8 200 万元,被列为国家首批中药保护品种,吉林省首批名牌产品,吉林省知名医药产品,国家基本药物,收载于《中成药》部颁标准第十八册,于 1998 年通过 ISO 9002 质量体系认证。

敦化市华康药业有限公司是吉林省重点医药企业,公司本着“取材自然、服务人类”的宗旨,开发科技含量更高、疗效更确切、竞争力更强的新产品并推向市场,以一流的营销服务为人类健康事业做贡献。

敦化市华康药业有限公司

厂址:吉林省敦化市丹江街 10 号

电话:0433-6260057

传真:0433-6260602

邮编:133700

(2000-05-28 收稿)

(上接第附 16 页)

($P < 0.05$)。纪徐淮^[16]发现苦味叶下珠与 Ara-A 合用后产生协同抑制 HBsAg 作用,抑制作用在给药后 48 h 时最明显。在乙肝的治疗过程中,病情容易复发。其复发原因虽不清楚,但肝细胞内对 HBV 专属性的共价环合 DNA 汇合有重要的影响。而适当的联合用药,可能是清除其共价环合 DNA 及避免其耐药性生成的理想选择^[19]。

综上所述,苦味叶下珠对乙肝病毒标志物阳性者有效,其中血清 HBsAg 和 HBeAg 的滴度水平低、病程较短者,尤其是 HBeAg 阴性者疗效确切;疗效与苦味叶下珠的亚种、产地关系较大;就剂型而言,以全草粉末疗效最佳;给药途径,迄今为止患者均为口服,动物则以灌胃或注射,而腹腔注射优于皮下注射及静脉注射;在一定范围内,剂量、疗程与疗效成正比;制成复方制剂或与其它中西药联用,有可能减少复发机会及避免耐药性生成。

参考文献

1 Thyagarajan S P, Subramanina S, Thirunalasundari T, et al.

Lancet, 1988, 1: 764

- 2 周杰,潘抗桓.新医学,1991,22(9):470
- 3 洪德庆,阚凤珊,李建树,等.江苏医药,1994,20(8):430
- 4 任进余,李彩东,陈义.国外医学·中医中药分册,1995,17(2):11
- 5 Blumberg B S, Millman I, Venkateswaran P S, et al. Vaccine, 1990, 8(suppl): S86
- 6 王灵台,何燕,任家滩,等.中西医结合肝病杂志,1992,2(2):6
- 7 李秉滔.植物分类学报,1987,25:371
- 8 张美义,向万明,邹静,等.中国中药杂志,1992,17(5):259
- 9 朱宇同,方宏勋,容秉培,等.广州中医药大学学报,1998,15(增刊):63
- 10 唐智敏,聂广,王伯祥.中西医结合肝病杂志,1992,2(4):44
- 11 陈压西,郭树华,张定凤,等.中国中西医结合杂志,1995,15(4):225
- 12 雷波,武跃,王雪明.中国中药杂志,1996,21(5):314
- 13 诸福明,张嘉祺,张孝秋,等.中西医结合肝病杂志,1992,2(2):10
- 14 Venkateswaran P S, Millman I, Blumberg B S. Proc Uatl Acad Sci U S A, 1987, 84(1):274
- 15 唐智敏,聂广,王伯祥.中西医结合肝病杂志,1992,2(4):44
- 16 纪徐淮.中国中药杂志,1993,2(1):23
- 17 米志宝,张习坦,陈鸿珊,等.中西医结合肝病杂志,1994,4(4):24
- 18 张金龙,何文南,叶平,等.中西医结合肝病杂志,1992,2(1):8
- 19 Thyagarajan S P, Jayaram S, Valliammai T, et al. Lancet, 1990, 336:949

(1999-09-08 收稿)