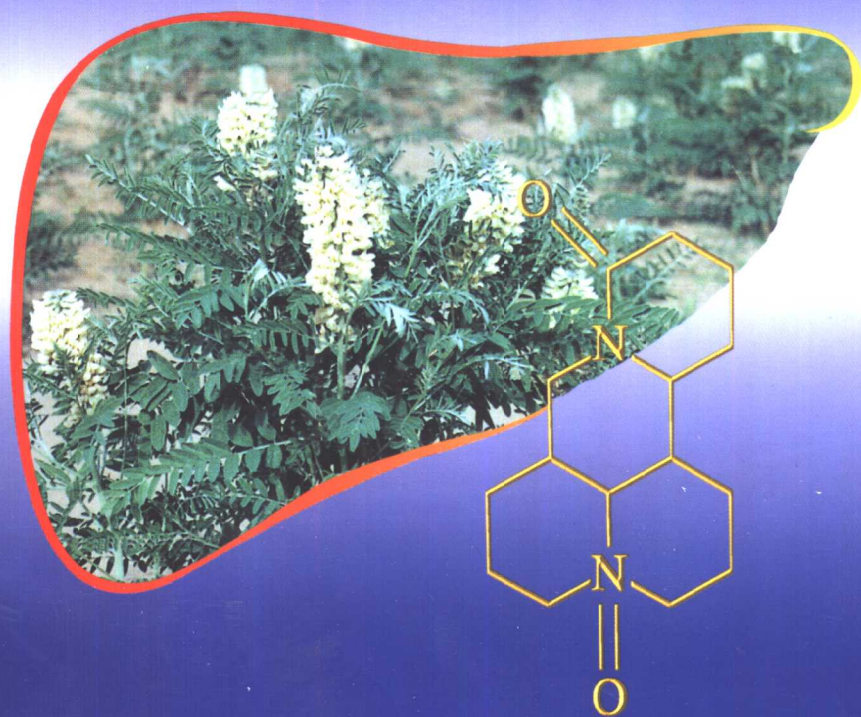


氧化苦参碱治疗 病毒性肝炎的基础与临床

主编 王国俊



第二军医大学出版社

氧化苦参碱治疗病毒性肝炎 的基础与临床

王国俊 主 编

第二军医大学出版社

内 容 提 要

本书主要介绍作者近年来采用氧化苦参碱治疗慢性病毒性肝炎研究的最新成果。书中包含了治疗慢性病毒性肝炎的临床经验,以及许多实验研究和临床研究结果的新发现,并对新发现和存在的问题提出了自己的观点,进行了深入的分析讨论。全书共11章23节。

临床研究表明,氧化苦参碱对慢性乙型肝炎治疗与 α 干扰素比较有类似疗效而具有更多优点,对慢性丙型肝炎也有良好疗效。氧化苦参碱具有直接抗乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒作用;能抑制胶原活动度,防治肝纤维化;能阻断某些因素诱导的肝细胞异常凋亡;对实验性急性胰腺炎和暴发型肝衰竭有明显治疗价值;对多种肿瘤的防治亦有重要应用前景。同时,作者还对氧化苦参碱和苦参碱的药理作用和研究进展进行了系统回顾;对慢性病毒性肝炎的治疗现状和抗肝纤维化治疗研究进展也进行了全面介绍。本书重点在临床应用。内容新颖,文字简洁,有大量的第一手研究资料和实验彩色照片,为本书的特点。重要研究论著附于书后,供进一步研究者参阅并特约国内知名专家予以述评。本书可供内、儿科及感染科医师参考。

图书在版编目(CIP)数据

氧化苦参碱治疗病毒性肝炎的基础与临床/王国俊主编. - 上海:第二军医大学出版社,2001.11

ISBN 7-81060-196-2

I. 氧… II. 王… III. ①抗病毒药,氧化苦参碱-临床应用②病毒性肝炎-药物治疗法 IV. R978.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 067792 号

氧化苦参碱治疗病毒性肝炎的基础与临床

主 编 王国俊

责任编辑 单晓巍 陆义群

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

上海第二教育学院印刷厂印刷

开本:850×1168 1/32 印张:9 彩插:6 字数:240 千字

2002 年 6 月第 1 版 2002 年 6 月第 1 次印刷

印数:1~3 000

ISBN 7-81060-196-2/R·139

定价:20.00 元

氧化苦参碱治疗病毒性肝炎 的基础与临床

主 编 王国俊

副主编 蔡 雄 王俊学

编著者 (以姓氏笔画为序)

王 兵 王国俊 王晓今 王俊学

甘乐文 向晓星 李继强 宋 健

陈小松 陈伟忠 陈萦昶 姜鲁宁

徐文胜 谢渭芬 蔡 雄 魏立民

序

慢性乙型肝炎是我国的常见病和多发病。我国约有乙型肝炎病毒(HBV)感染者 1.5 亿,其中需要治疗的患者在 3 000 万~4 000 万人。这些病人由于长期的 HBV 感染,免疫功能紊乱,肝纤维化不断加重,有向肝硬化和原发性肝癌发展的趋势。目前慢性乙型肝炎的治疗,仍旧是一项非常棘手、十分艰巨的任务。

治疗慢性乙型肝炎的药物很多,但这些药物由于疗效、价格和不良反应等问题,使其临床应用受到一定的限制。我国的中医药是一个伟大宝库。近几年有关氧化苦参碱(苦参素)在慢性乙型肝炎的治疗中的作用受到了肝病学界的广泛关注。氧化苦参碱主要来源于中药苦豆子,是我国仅有的几种分子结构完全清楚的中药提取物之一。第二军医大学长征医院王国俊教授等和科研人员密切合作,多年来致力于氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的基础和临床研究,证实氧化苦参碱对 HepG2.2.15 细胞和 HBV 转基因小鼠的 HBV 抗原表达有直接的抑制作用;对肝纤维化有一定的抑制和治疗作用;对多种因素诱导的肝细胞异常凋亡有阻断效果;在慢性乙型肝炎患者的治疗中,有一定的保肝和退黄效果,并对 HBV 标志物有类似 α 干扰素的治疗效果;对重症肝炎患者亦可能有一定的治疗效果。同时,上海第二医科大学仁济医院发现氧化苦参碱对慢性丙型肝炎也有较好的临床疗效。另

外,氧化苦参碱对急性胰腺炎、哮喘和抑制肿瘤细胞诱导的血管内皮细胞新生等方面亦可能有治疗作用。氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的疗效已得到国内同行的认可,其制剂博尔泰力已被中华医学会重点推广工程委员会认定为“九五”期间治疗慢性乙型肝炎的重点推广工程药物。

本人有幸先睹《氧化苦参碱治疗病毒性肝炎的基础与临床》一书,阅毕,甚感欣慰。该书作者多年来一直从事病毒性肝炎的诊断与治疗工作,有丰富的临床经验,尤其对氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎方面进行了大量深入细致的基础和临床研究,有许多首创的发现和独到的见解。现在,他们将氧化苦参碱治疗肝病方面的有关理论和临床经验进行了系统的整理与总结,编纂成一部对广大肝病治疗工作者和感染科医师大有裨益的专著。我很高兴为此书作序,并向全国同行推荐此书,期望对氧化苦参碱在基础和临床方面的研究能够更加深入下去,以丰富病毒性肝炎的治疗手段,为全世界的肝炎病人造福。

刘庚吉

北京大学第一医院
2001年9月于北京

前 言

乙型病毒性肝炎是世界范围的公共卫生问题,我国的形势更为严峻。中国是病毒性肝炎的高发地区,慢性乙型肝炎病毒(HBV)携带者约有 1.5 亿,其中慢性乙型肝炎患者有 3 000 万~4 000 万人。慢性肝炎患者中尚有 16%为丙型肝炎,而且 HBV 和慢性丙型病毒(HCV)的混合感染亦较常见。已知 HBV 和 HCV 感染均易导致肝硬化,并且是原发性肝癌的最主要的危险因素。另外,临床上还广泛存在与 HBV 及 HCV 感染相关的许多棘手问题。在已发展至肝硬化或原发性肝癌患者的肝脏中,仍然存在活动性炎症病变。其主要原因是在病程早期缺乏有效的抗病毒治疗。 α 干扰素是目前治疗慢性乙型肝炎和丙型肝炎疗效较好的药物,但由于价格昂贵,不良反应较多,且须对病例进行严格选择,故在我国广泛应用尚有一定的难度。

研究开发新的有效的治疗慢性乙型和丙型肝炎的药物是一个亟待解决的问题。祖国医药学是一个伟大宝库。多年来,人们对其中治疗慢性肝炎的药物进行了大量的研究,并取得了一定的成果。1995 年以来,我们与感染病和肝病学界同道共同应用苦参素(氧化苦参碱)注射液治疗慢性乙型肝炎。近期疗效显示,慢性乙型肝炎患者血清 HBeAg 和 HBV DNA 阴转率分别为 44%和 45%左右,与 α 扰素疗效相似,且具有一定的优点,这使我们很受鼓舞。在此基础上,第二军医大学附属长征医院感染科与兄弟单位协作,对氧化苦参碱进行了深入的基础研究和临床观察,发现氧化苦参碱具有明确的抗乙型肝炎

病毒作用;能抑制肝脏胶原活动度,而起到防治肝纤维化的作用;可阻断多种因素诱导的肝细胞异常凋亡;对实验性肝衰竭和急性胰腺炎均有明显的治疗作用;可抑制多种炎症介质的释放;可抑制几种肿瘤细胞的生长和转移,临床治疗重型肝炎患者亦有一定疗效。以上结果提示,氧化苦参碱有重要且广泛的临床应用前景。上海市消化病研究所应用氧化苦参碱治疗慢性丙型肝炎亦取得较好的临床疗效。以上部分实验结果与临床总结资料受到中华医学会专家论证委员会的高度评价。1998年已将博尔泰力(苦参素)注射液定为“九五”期间我国治疗病毒性肝炎的重点推广工程药物。

我们的部分研究论文虽已发表或在国际及全国学术会议上交流,但仍然不断有各地同道和病家垂询,为了便于参考,在临床工作之余,我们编写了这本小册子,并将主要的研究论著附于书后,同时约请国内知名专家予以述评。我国著名的感染病学家和肝病学家田庚善教授也在百忙中拨冗为本书作序。在此我们对本书出版予以热情支持和帮助的专家和其他同道以及第二军医大学出版社,一并致以诚挚的感谢。最后,我们还要对本书出版给予大力支持的上海绿谷伟业生态工程有限公司表示衷心的感谢。

由于时间仓促,疏漏之处在所难免。本书亦有抛砖引玉之意,恳请国内同道批评指正,并将氧化苦参碱在基础理论和临床实践方面的研究工作更加深入地开展下去。

王国俊

第二军医大学长征医院

2001年8月1日于上海

目 录

第一章 概 论	(1)
第二章 氧化苦参碱及苦参碱的药理作用概况	(7)
第三章 氧化苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎的研究	(12)
第一节 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的现状	(12)
第二节 氧化苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎的研究	(23)
第三节 氧化苦参碱对乙型肝炎病毒转基因小鼠 乙型肝炎病毒抗原表达影响的研究	(33)
第四节 乙型肝炎病毒感染动物模型建立 的研究进展	(39)
第五节 乙型肝炎病毒转基因小鼠与乙型病毒性肝炎的 相关研究	(44)
第四章 氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎的研究	(60)
第一节 丙型病毒性肝炎病毒的复制	(60)
第二节 丙型病毒性肝炎的发病机制	(62)
第三节 丙型病毒性肝炎防治展望	(63)
第四节 氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎 的初步研究	(67)
第五节 氧化苦参碱抗丙型肝炎病毒的 体外实验研究	(70)
第五章 氧化苦参碱在治疗重型肝炎中的初步研究	(73)
第一节 重型肝炎治疗现状	(73)
第二节 氧化苦参碱对肝损害的保护作用	(77)
第三节 氧化苦参碱对实验性小鼠暴发型肝衰竭 的保护作用	(80)
第四节 氧化苦参碱对重型肝炎和重度黄疸 慢性肝炎的疗效初步观察	(83)
第六章 氧化苦参碱防治肝纤维化的实验研究	(87)

第一节	肝纤维化的诊断和治疗现状	(87)
第二节	细胞因子在肝纤维化过程中的作用	(104)
第三节	氧化苦参碱对大鼠慢性肝损伤及肝 纤维化的研究	(112)
第四节	氧化苦参碱对成纤维细胞增殖及Ⅲ型前 胶原 mRNA 及 TGF- β_1 表达的研究	(117)
第五节	转化生长因子- β 在肝纤维化方面 的研究进展	(121)
第七章	氧化苦参碱对肝细胞凋亡的影响	(127)
第一节	肝细胞凋亡在病毒性肝炎发病中的作用	(127)
第二节	氧化苦参碱对肝细胞凋亡影响的实验研究	(131)
第八章	氧化苦参碱及苦参碱对病毒性肝炎 患者免疫功能的影响	(141)
第九章	氧化苦参碱治疗慢性病毒性肝炎 的其他问题探讨	(150)
第十章	氧化苦参碱在其他疾病中的应用研究	(158)
第一节	氧化苦参碱治疗急性胰腺炎的初步研究	(158)
第二节	氧化苦参碱治疗支气管哮喘作用机制的研究	(161)
第十一章	苦参型生物碱抗肿瘤作用的研究进展	(167)
参考文献		(184)
附录:已发表的重要论文及专家述评		
氧化苦参碱对乙型肝炎病毒转基因小鼠乙肝 抗原表达的影响		(209)
氧化苦参碱体外抗乙型肝炎病毒作用		(215)
氧化苦参碱对小鼠暴发性肝衰竭的保护作用		(222)
苦参素注射液治疗慢性乙型病毒性肝炎的 临床疗效分析		(227)
氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎的初步研究		(233)

氧化苦参碱及甘草甜素对小鼠肝细胞凋亡的影响·····	(239)
氧化苦参碱对肿瘤坏死因子诱导的人 LO 肝	
细胞凋亡的影响·····	(244)
氧化苦参碱对大鼠肝纤维化的影响·····	(251)
氧化苦参碱对肿瘤诱导血管内皮细胞	
增殖的抑制作用·····	(257)
氧化苦参碱对肝癌细胞诱导血管内皮	
细胞增殖的抑制作用·····	(265)
氧化苦参碱对成纤维细胞增殖及Ⅲ型胶原	
mRNA 表达的影响 ·····	(272)

第一章 概 论

氧化苦参碱(oxymatrine)是从中药苦豆子中提取的一种生物碱,分子式为 $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2O$,其相对分子质量为 282。临床常用的氧化苦参碱制剂有博尔泰力(苦参素)注射液等几种,含氧化苦参碱超过 98%,其他还有极少量的槐果碱、槐胺碱、槐啶碱等几种生物碱。目前氧化苦参碱注射液生产的国家标准是由宁夏药物研究所制订的。

苦豆子(*Sophora alopecuroides* L.)为豆科槐属植物,别名苦甘草、苦参草、苦豆根及西豆根。我国约有 12 种,集中分布于北方的荒漠地区,尤以宁夏、甘肃、青海、新疆及内蒙古为多。全株味极苦、性寒,具有清热解毒、抗菌消炎作用,民间用其根治喉痛、咳嗽、痢疾及湿疹等。我国药典 1977 年版已将“苦豆草片”加以收载,主治痢疾及肠炎。早在 20 世纪 30 年代初,就有前苏联的科学家已开始研究,我国的研究则始于 1972 年。国内外研究的重点均放在生物碱上。目前国内自苦豆子植物中提取、分离、鉴定的生物碱主要有氧化苦参碱、苦参碱、槐果碱、槐胺碱、槐啶碱、金雀花碱、*N*-甲基金雀花碱和苦豆碱等几种生物碱。在药理学方面,国内 20 世纪 70 年代主要研究了苦豆草煎剂、苦豆草干浸膏、苦豆草总生物碱及生物碱单体苦豆碱、槐啶碱及槐果碱的药理作用,尤其以槐果碱的研究较为详细,发现其具有平喘、抗菌、消炎和抗肿瘤等作用。近 10 余年对氧化苦参碱及苦参碱的研究较多,但主要限于实验研究。其中有氧化苦参碱对小鼠实验性肝损伤保护作用的观察;对小鼠微粒体药物代谢酶的诱导作用研究;对 I~IV 型变态反应的抑制作用研究;氧化苦参碱对淋巴细胞增殖的影响及抗心律失常的实验研究等。过去本药临床主要用于过敏性皮肤病及由于放疗及化疗引起的白细胞减少症的治疗。自 1994 年上海市传染病医院实验发现氧化苦参碱有抗麻鸭乙型肝炎病毒作用以来,上海市

多家医院协作采用氧化苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎均取得良好疗效。

1996年12月由卫生部指定的原上海医科大学华山医院、北京佑安医院等完成40例随机、双盲验证及其他有关药效学、不良反应方面的基础论证工作。1998年2月24日卫生部批准氧化苦参碱为国家治疗慢性乙型病毒性肝炎的五类新药。

1998年8月中华医学会重点推广工程专家委员会认证决定将博尔泰力苦参素(氧化苦参碱)注射液治疗慢性病毒性肝炎列为重点推广工程项目,在全国推广使用。近几年苦参素(氧化苦参碱)注射液在治疗病毒性肝炎方面的主要进展如下。

一、氧化苦参碱具有直接抗乙型肝炎病毒作用

(一)氧化苦参碱可抑制 HepG 2.2.15 细胞表达 HBsAg、HBeAg 及 HBV DNA

上海长征医院采用 HBV 基因转染的 HepG2.2.15 细胞株为研究对象,观察不同浓度氧化苦参碱作用不同时间对细胞培养上清中 HBsAg 及 HBeAg 水平的影响及其细胞毒性,计算氧化苦参碱对 HBV 抗原的抑制率及治疗指数(TI),并同阿昔洛韦(无环鸟苷)相比较,综合评价氧化苦参碱的体外抗 HBV 效果。研究发现,氧化苦参碱在 50~2 000 $\mu\text{g/ml}$ 浓度范围内呈剂量相关性抑制 HepG 2.2.15 细胞分泌 HBsAg 及 HBeAg,且随着药物作用时间的延长,氧化苦参碱对 HBsAg 及 HBeAg 的分泌抑制率逐渐增强,在药物作用第 20 d,对 HBsAg 及 HBeAg 的分泌抑制率最高,可分别达到 93% 及 63%。氧化苦参碱虽有一定的细胞毒性,但对 HBsAg 及 HBeAg 的治疗指数分别达到 63 及 6.2。阿昔洛韦对 HBsAg 及 HBeAg 虽也有较高的抑制率,在 1mg/ml 浓度时,作用于细胞 20 d,对 HBsAg 及 HBeAg 的抑制率分别达到 96% 及 60%,但显示出较高的细胞毒性,其抑制 HBV 的治疗指数明显低于氧化苦参碱。实验证明,氧化苦参碱可抑制 HepG 2.2.15 细胞分泌 HBsAg 及 HBeAg,其细胞毒性低,治疗指数高,提示直接抑制乙型

肝炎病毒活动为氧化苦参碱抗 HBV 作用机制之一。

采用 PCR-ELISA 法定量检测 HepG 2.2.15 细胞的培养上清中的 HBV DNA 含量,并计算氧化苦参碱对 HBV DNA 的抑制率。研究发现,氧化苦参碱浓度为 1 000mg/ml 时,抑制率最高达 79.6%。以上结果表明,氧化苦参碱具有直接的抑制乙型肝炎病毒 HBV DNA 复制作用。

(二)氧化苦参碱可抑制乙型肝炎病毒转基因小鼠抗原的表达

上海长征医院以 HBV 全基因组转基因小鼠 ICR(TgN,HBV 1.2copy)为动物模型,采用 ELISA、免疫组织化学和电子显微镜等方法检测不同剂量氧化苦参碱治疗不同时间小鼠肝脏内 HBV 抗原含量的变化,研究氧化苦参碱的抗 HBV 作用。结果表明,氧化苦参碱能降低 HBV 转基因小鼠肝脏内 HBsAg、HBeAg 及 HBcAg 含量,且对两者作用一致,氧化苦参碱 200 mg/kg 治疗 30 d 时,6 只小鼠肝脏内 HBsAg 及 HBcAg 均转阴,但随着治疗时间延长重又出现阳性表达,这可能与转基因小鼠处于免疫耐受状态有关。

二、氧化苦参碱能抑制肝脏胶原活动度和防治肝纤维化

上海长征医院采用四氯化碳(CCl_4)造成大鼠慢性肝损伤肝纤维化模型,同时采用氧化苦参碱防治,并动态观察血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、透明质酸(HA)、肿瘤坏死因子($\text{TNF-}\alpha$)水平以及肝脏组织病理变化,通过计算机图像分析系统,分析肝内纤维组织增生情况。结果表明,氧化苦参碱治疗组血清 ALT、Ⅳ-C、HA、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平和肝组织内炎症活动度以及纤维组织增生程度均低于模型组,且大剂量治疗组又低于小剂量治疗组,表明氧化苦参碱有减轻肝脏炎症活动度、抑制肝内胶原合成及抗肝纤维化作用。

上海长征医院以 NIH3T3 成纤维细胞为靶细胞,应用 MTT 法、RNA 印迹法、Northern blot 杂交及免疫细胞化学技术,研究发现当氧化苦参碱浓度大于 62.5 $\mu\text{g/ml}$ 时,成纤维细胞增殖活性受到明显抑制,并呈剂量依赖性。受抑制的细胞体积小、细胞质少,

大多呈梭状或圆形,细胞核小,处于核分裂期细胞少。氧化苦参碱并能明显抑制成纤维细胞 III 型前胶原 mRNA 及转化生长因子(TGF- β 1)的表达,提示以上发现可能是氧化苦参碱抑制肝纤维化的机制之一。

三、氧化苦参碱可阻断肝细胞异常凋亡

上海长征医院采用撤除苯巴比妥钠(PB)诱导的肝细胞凋亡的实验模型,研究氧化苦参碱及甘草酸对肝细胞凋亡的影响,以肝体质量比、肝脏 DNA 含量、肝组织病理改变及原位细胞凋亡 TUNEL 标记为指标,观察氧化苦参碱 150 mg/kg 及甘草酸 50 mg/kg,腹腔注射对撤除苯巴比妥钠后引起的小鼠肝细胞凋亡影响。结果发现,模型组小鼠肝体质量比及肝脏 DNA 含量分别回落 16.3% 及 32.4%,甘草酸组小鼠肝体质量比及肝脏 DNA 含量分别回落 16.1% 及 28.9%;氧化苦参碱组小鼠无明显回落。组织学检查及凋亡细胞 TUNEL 标记显示,模型组及甘草酸组小鼠肝细胞出现典型凋亡样改变,TUNEL 标记阳性,而氧化苦参碱组小鼠肝组织未见明显凋亡改变。实验结果表明,氧化苦参碱可阻断撤除苯巴比妥钠诱导的小鼠肝细胞凋亡,而甘草酸对其无影响。

四、氧化苦参碱对实验性小鼠肝衰竭的保护作用以及对临床治疗重型肝炎和重度黄疸性慢性肝炎的疗效观察

上海长征医院采用内毒素(LPS)和 D-氨基半乳糖(GalN)致小鼠产生暴发性肝衰竭,同时分组以氧化苦参碱治疗观察。结果表明,氧化苦参碱治疗组小鼠血清 ALT 及 TNF- α 水平明显低于模型组,肝组织损害程度及 Fas、FasL 表达强度均较模型组轻。经细胞凋亡原位末端标记法检测以及透射电子显微镜观察,氧化苦参碱对肝衰竭早期的肝细胞凋亡有明显抑制作用。提示氧化苦参碱可能通过下调 TNF- α 水平及抑制 Fas、FasL 表达,从而阻断 LPS 所致肝细胞异常凋亡及坏死。

临床上,上海长征医院应用博尔泰力(苦参素)注射液治疗重型肝炎和重度黄疸性慢性肝炎 16 例。其中慢性重型肝炎 6 例,亚

急性重型肝炎 2 例,慢性肝炎重度 8 例。治疗结果发现,与对照组比较,氧化苦参碱治疗组血清胆红素和凝血酶原时间改善均有明显作用,重型肝炎并发症的发生比例有所下降,表明氧化苦参碱对重型肝炎及重度黄疸型慢性肝炎均具有一定疗效。

五、氧化苦参碱治疗慢性肝炎取得良好疗效

上海长征医院采用氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎 64 例,与 α 干扰素 300 万 u 治疗慢性乙型肝炎 52 例比较,氧化苦参碱组 ALT 复常率 81.6%,胆红素复常率 69.9%,干扰素组分别为 73.7%和 64.0% ($P > 0.05$)。氧化苦参碱组 HBeAg 阴转率 44.4%,HBV DNA 阴转率 45.3%;干扰素组分别为 48.0%和 51.9% ($P > 0.05$)。氧化苦参碱组中慢性活动性肝炎(CAH)患者 HBeAg 及 HBV DNA 阴转率分别为 61.0%和 61.9%,而慢性迁移性肝炎(CPH)患者分别为 15.4%和 15.4%,慢性活动性肝炎伴早期肝硬化(CAH+LC)患者分别为 11.1%和 11.15%,表明治疗病例的选择对疗效有直接影响。氧化苦参碱治疗患者除注射部位轻度疼痛外,未见其他不良反应。本组合并有白细胞及血小板降低的慢性乙型肝炎患者,经过氧化苦参碱治疗后约 1/3 患者白细胞和血小板恢复正常,或有不同程度提高,同时发现氧化苦参碱治疗组血清 III 型胶原、IV 型胶原及透明质酸水平较治疗前均有显著下降,表明氧化苦参碱治疗慢性肝炎时,同时具有抑制胶原活动度和抗肝纤维化作用。

上海仁济医院采用氧化苦参碱治疗慢性丙型肝炎 17 例 600 mg/d,肌肉注射,治疗 3 个月后 8 例 HCV RNA 阴转,转阴率为 47.1% (8/17),高于对照组 5.6% (1/18);肝功能中 ALT 复常率第 1、2 个月末亦高于对照组;血清可溶性白介素-2 受体(SIL-2R)水平和血清 IV 型胶原(IV-CL)水平较治疗前显著下降。结果表明,氧化苦参碱有抑制 HCV 增殖、抗肝纤维化和调节宿主免疫的作用。

六、其他方面

氧化苦参碱具有抗过敏、抗炎作用,能调节免疫和升高白细胞。近年有研究发现,氧化苦参碱和苦参碱有抗过敏作用,可抑制炎症介质的释放,可调节小鼠和大鼠腹腔肥大细胞组胺释放,可有效抑制 IgE 交联及组胺、白三烯等介质释放,并具有稳定细胞膜作用。另有报道,氧化苦参碱 100 mg/kg 可提高肝微粒体细胞色素 P450 含量,可激活细胞膜上的腺苷酸环化酶,从而提高细胞内 cAMP 水平。剂量为 100 mg/kg 的氧化苦参碱对大鼠有强烈的利胆作用。这种作用可能同升高细胞内钙离子水平有关。氧化苦参碱对免疫系统细胞增殖的影响与细胞状态密切相关。氧化苦参碱升高白细胞及抑制自身免疫作用可应用于自身免疫性肝炎及白细胞和血小板减少症的治疗。

上海长征医院 采用大剂量 caerulein 皮下注射诱导大鼠急性胰腺炎模型,并用氧化苦参碱治疗。结果发现大鼠血清淀粉酶活力和胰腺组织病理改变较对照组有明显改善,并能显著降低血清和胰腺内炎性细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平,与生长抑素 (somatostatin) 治疗组相比较无显著差别。

上海长征医院研究发现,氧化苦参碱对肺癌、胃癌和肝癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖具有抑制作用,表明氧化苦参碱有可能成为防治肿瘤转移的治疗药物。

(王国俊)