

[文章编号] 1007-7669(2013)-05-0386-03

## 黄芩苷联合干扰素治疗慢性乙型肝炎 50 例

宋新文, 申保生, 王宏伟

(新乡医学院第一附属医院 感染疾病科, 河南 卫辉 453100)

[关键词] 黄芩苷; 干扰素  $\alpha$ -2b; 肝炎, 乙型, 慢性

[摘要] 目的 研究黄芩苷联合干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床效果。方法 96 例慢性乙型肝炎患者随机分为黄芩苷联合干扰素治疗组 (50 例) 和干扰素治疗组 (46 例), 黄芩苷联合干扰素治疗组采用黄芩苷联合干扰素  $\alpha$ -2b 治疗, 干扰素治疗组仅给予干扰素  $\alpha$ -2b, 治疗 6 个月后观察丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、透明质酸 (HA)、Ⅲ型胶原 (C-Ⅲ)、层黏连蛋白 (LN) 以及 HBV DNA 和 HBeAg 转阴率变化。结果 干扰素治疗组患者血清 ALT、AST、HA、C-Ⅲ 水平较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 黄芩苷联合干扰素治疗组患者血清 ALT、AST、HA、C-Ⅲ、LN 水平较治疗前及干扰素治疗组治疗后均明显下降 ( $P < 0.01$ ); 黄芩苷联合干扰素治疗组 HBeAg 和 HBV DNA 转阴率均明显高于干扰素治疗组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 黄芩苷和干扰素联用能够抗炎、抗肝纤维化及促进 HBeAg 和 HBV DNA 转阴。

[中图分类号] R512.6

[文献标志码] A

## Baicalin combined with interferon for treating 50 patients with chronic hepatitis B

SONG Xin-wen, SHEN Bao-sheng, WANG Hong-wei

(Department of Infection Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui HE-NAN 453100, China)

[KEY WORDS] baicalin; interferon alfa-2b; hepatitis B, chronic

[ABSTRACT] AIM To study the efficacy of baicalin combined with interferon for treating patients with chronic hepatitis B (CHB). METHODS Ninety-six patients with CHB were randomly divided into baicalin combined with interferon alfa-2b treated group ( $n = 50$ ) and interferon alfa-2b treated group ( $n = 46$ ). The serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), hyaline acid (HA), collagen type Ⅲ (C-Ⅲ), laminin (LN), HBeAg and HBV DNA were measured before and after treatment. RESULTS After treatment, the serum levels of ALT, AST, HA and C-Ⅲ in interferon alfa-2b treated group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). And the serum levels of ALT, AST, HA, C-Ⅲ and LN in baicalin combined with interferon alfa-2b treated group were significantly reduced, and lower than those in interferon alfa-2b treated group ( $P < 0.01$ ). The negative transformed rates of HBeAg and HBV DNA in baicalin combined with interferon alfa-2b treated group were significant higher than those in the interferon alfa-

[收稿日期] 2012-06-26

[接受日期] 2013-03-29

[作者简介] 宋新文, 男, 副主任医师, 硕士研究生, 主要研究病毒性肝炎发病机制, E-mail: sxwhnwz@yahoo.com.cn

2b treated group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). CONCLUSION The combination of baicalin and interferon alfa-2b could improve the sera negative transformed rate and protect liver cells from inflammation and prohibitive liver fibrosis.

我国是乙型肝炎的高发区。乙型肝炎易慢性化迁延不愈, 抗病毒是慢性乙型肝炎(CHB)治疗的重要手段。 $\alpha$ 干扰素是目前临床常用的抗乙型肝炎病毒(HBV)的药物。黄芩苷(baicalin)是唇形科植物黄芩的有效成分之一, 具有清热解毒、抑菌抗炎、抗变态反应和抑制HBV复制等作用。本研究观察了黄芩苷联合干扰素 $\alpha$ -2b对慢性乙型肝炎患者肝功能、肝纤维化指标、HBeAg和HBV DNA转阴率方面的影响, 以探讨其对CHB的疗效。

#### 资料和方法

**仪器与试剂药品** 多功能全自动生化分析仪(日立7600-110型), SA-695B型智能放免R测量仪(上海核所日环光电仪器有限公司), 实时荧光定量PCR仪DA7600型(中山大学达安股份有限公司), Biorad450酶标仪(奥地利2010型)。黄芩苷胶囊(批号: 20100502, 规格: 0.25 g, 江西普众药业有限公司), 重组人干扰素 $\alpha$ -2b注射液(批号: RE100402A, 规格: 500万IU, 天津华立达生物工程有限公司)。透明质酸(HA)、C-型胶原(C-)、层黏连蛋白(LN)(购自于北京北方生物技术研究所), HBV DNA(中山大学达安股份有限公司)。

**研究对象** 96例慢性乙型肝炎患者均为我科门诊或住院患者。随机分为黄芩苷联合干扰素治疗组和干扰素治疗组。黄芩苷联合干扰素治疗组50例, 男29例, 女21例, 平均年龄( $32 \pm 5$ )岁。干扰素治疗组46例, 男26例, 女20例, 平均年龄( $31 \pm 6$ )岁。两组年龄、性别、病程及肝功能无显著差异( $P > 0.05$ )。诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[1]</sup>。

**治疗方法** 黄芩苷联合干扰素治疗组给予黄芩苷胶囊口服, 每次0.5 g, 每日3次, 疗程六个月, 同时给予干扰素 $\alpha$ -2b 500万IU, 皮下注射, 每周3次, 疗程六个月; 干扰素治疗组单给予干扰素 $\alpha$ -2b治疗。治疗期间不用其他抗病毒药和免疫调节剂。

**观察项目** CHB患者分别在治疗前和治疗六个月后抽清晨空腹血10 mL, 分离血清保存 $-70$ ℃冰箱

备检。应用多功能全自动生化分析仪检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、HA、C-及LN检测采用放射免疫分析法(RIA)。乙肝五项采用Biorad450酶标仪ELISA法检测, HBV DNA采用PCR法检测, HBV DNA  $< 500$  copies  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>作为HBV DNA(-)的标准。操作严格按说明进行。

**统计学处理** 用SPSS 13.0软件分析, 计量资料采用随机分组 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 认为有显著差异。

#### 结 果

各组血清ALT、AST、HA、C-、LN比较 干扰素治疗组治疗后血清ALT、AST、HA、C-水平低于治疗前, 有显著差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), LN水平低于治疗前, 但无显著差异( $P > 0.05$ ); 黄芩苷和干扰素 $\alpha$ -2b联合治疗组患者血清ALT、AST、HA、C-、LN水平明显低于治疗前及单用干扰素治疗后, 有显著差异( $P < 0.01$ ), 见表1。

两组患者HBV DNA和HBeAg转阴率比较 治疗六个月后干扰素治疗组HBV DNA转阴率为33%(15/46), HBeAg转阴率为22%(10/46); 黄芩苷联合干扰素治疗组HBV DNA转阴率为64%(32/50), HBeAg转阴率为42%(21/50)。经 $\chi^2$ 检验, 黄芩苷联合干扰素治疗组HBV DNA和HBeAg转阴率在治疗六个月后均明显优于干扰素治疗组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

#### 结 论

黄芩苷为黄酮类化合物, 是唇形科植物黄芩的有效成分之一, 具有清除氧自由基、超氧阴离子自由基, 抑菌抗炎、抗病毒、抑制细胞异常凋亡及抗变态反应等多种功能<sup>[2-6]</sup>。研究显示黄芩苷对流感病毒、人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒及HBV等多种病毒具有抑制作用。体外实验表明<sup>[7]</sup>: 黄芩苷能显著抑制2.2.15细胞HBsAg、HBeAg的表达, 对HBV的复制具有明显抑制作用。同时其能降低大鼠肝纤维化模型肝脏线粒体

表1 黄芩苷联合干扰素及单用干扰素治疗前后血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、透明质酶 (HA)、IV型胶原 (C- ) 及层黏连蛋白 (LN) 比较

指标	干扰素组 (n = 46)			联合治疗组 (n = 50)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
ALT/U	284.2 ± 43.1	91.3 ± 31.2	192.9 ± 31.4 <sup>e</sup>	287.4 ± 42.5 <sup>d</sup>	58.2 ± 21.3	244.9 ± 33.8 <sup>ef</sup>
AST/U	211.5 ± 39.8	79.4 ± 28.6	132.1 ± 25.6 <sup>e</sup>	204.7 ± 37.5 <sup>d</sup>	41.4 ± 17.2	163.3 ± 26.9 <sup>ef</sup>
HA/ng·L <sup>-1</sup>	269.4 ± 93.3	168.1 ± 82.8	101.3 ± 59.2 <sup>e</sup>	279.1 ± 92.3 <sup>d</sup>	87.5 ± 46.3	191.6 ± 62.6 <sup>ef</sup>
C- /ng·L <sup>-1</sup>	285.9 ± 99.4	212.7 ± 86.5	73.2 ± 34.6 <sup>b</sup>	282.1 ± 97.8 <sup>d</sup>	144.4 ± 58.3	137.7 ± 54.2 <sup>ef</sup>
LN/ng·L <sup>-1</sup>	140.6 ± 45.2	129.9 ± 38.2	10.7 ± 3.4 <sup>a</sup>	141.1 ± 45.7 <sup>d</sup>	84.2 ± 29.7	56.9 ± 17.2 <sup>ef</sup>

经 *t* 检验: 与治疗前比较, <sup>a</sup>*P* > 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.05, <sup>c</sup>*P* < 0.01, 与干扰素组比较, <sup>d</sup>*P* > 0.05, <sup>e</sup>*P* < 0.01

脂质过氧化物丙二醛的含量, 通过其抗脂质过氧化作用而抑制肝星状细胞活化, 减少  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达和 I 型胶原的分泌, 具有抑制肝纤维化的作用。黄芩苷还可通过下调 mtp53 的表达和上调 Bax/Bcl-2 比值诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡<sup>[8]</sup>。

$\alpha$  干扰素是一种广谱抗病毒、抗肿瘤及免疫调节剂, 对 CHB 具有确切的长期疗效<sup>[9,10]</sup>。其与细胞膜上特异受体相结合后诱导合成抗病毒蛋白, 通过激活细胞内 2'-5' 寡核苷酸合成酶催化寡核苷酸合成, 进而激活内源性核酸内切酶, 导致病毒 mRNA 裂解, 从而抑制肝炎病毒的复制, 同时可增强自然杀伤细胞、巨噬细胞裂解病毒感染细胞的功能, 增强淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性, 起到免疫调节作用<sup>[11]</sup>, 目前被认为是治疗 CHB 的首选药物之一。本研究显示单用干扰素治疗 CHB, 六个月后 ALT、AST、HA 和 C- 与治疗前相比下降, 有显著差异, 且在 HBV DNA 和 HBeAg 转阴率方面有一定的疗效。但有研究显示单用干扰素疗效并不理想, 且易复发, 联合用药已成为 CHB 治疗的新出路<sup>[12]</sup>。

本研究中黄芩苷联合干扰素治疗 CHB 患者, 六个月后 ALT、AST、HA、C- 和 LN 与治疗前及单用干扰素治疗后相比有显著差异, 说明黄芩苷与干扰素联合应用能有效减轻肝脏炎症, 改善和恢复肝脏功能, 具有抑制肝纤维化的作用, 可显著提高 CHB 的临床疗效。同时, 黄芩苷联合干扰素治疗组 HBeAg、HBV DNA 阴转率明显高于单用干扰素治疗组, 提示黄芩苷和干扰素两者联合应用, 可显著提高抗 HBV 的疗效。

#### [参考文献]

[1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙

型肝炎防治指南 (2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19 (1): 13-24.

- [2] 季莉莉, 盛雨辰, 王峥涛. 黄芩苷对单核 THP-1 细胞趋化功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(6): 422-425.
- [3] SAWICKA E, SREDNICKA D, DLUGOSZ A. Baicalin inhibits free radicals processes initiated by chromium ions[J]. Acta Pol Pharm, 2010, 67(6): 706-709.
- [4] KIM SJ, MOON YJ, LEE SM. Protective effects of baicalin against ischemia/reperfusion injury in rat liver[J]. J Nat Prod, 2010, 73(12): 2003-2008.
- [5] SRINIVAS NR. Baicalin, an emerging multi-therapeutic agent: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and considerations from drug development perspectives[J]. Xenobiotica, 2010, 40(5): 357-367.
- [6] 雷 芳. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 中国药业, 2010, 16(15): 87-90.
- [7] CHENG Y, PING J, XU HD, *et al.* Synergistic effect of a novel oxymatrine - baicalin combination against hepatitis B virus replication, alpha smooth muscle actin expression and type collagen synthesis *in vitro*[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12 (32): 5153-5159.
- [8] 孟 璐, 张学武, 李正禄. 黄芩苷诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡及对相关蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2212-2213.
- [9] 张惠蓉, 于 萍, 于淑丽. 干扰素  $\alpha$ -2a 水剂联合阿昔洛韦治疗慢性乙型肝炎[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(1): 60-61.
- [10] CORNBERG M, JAROSZEWICZ J, MANNS MP, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2010, 56(4): 451-465.
- [11] ATAN Ö, AKSU G, ÖZGENÇ F, *et al.* Determination of intracellular Th1/Th2 type cytokines in lymphocytes of chronic hepatitis B patients treated with interferon - alpha [J]. Turk J Gastroenterol, 2010, 21(4): 401-410.
- [12] BHATTACHARYA D, THIO CL. Review of hepatitis B therapeutics[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(10): 1201-1208.