

• 临床检验研究论著 •

苏麻治疗慢性乙肝的临床研究

张名均, 陈中平, 龙彦, 方大鹏, 雷玲[△]

(重庆市九龙坡区第一人民医院检验科, 重庆 400050)

摘要:目的 观察中药苏麻治疗慢性乙肝的临床疗效。方法 收集乙肝患者(HBsAg 阳性)176 例。根据知情同意的原则分为 3 组。A 组:肝功转氨酶正常未进行任何治疗组 48 例;B 组:苏麻治疗组 87 例;C 组:抗病毒治疗组 41 例。每 3 个月为 1 疗程,测定 1 次天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和透明质酸酶(HA)、乙肝 DNA 定量、HBsAg 定量。结果 A 组:AST、ALT、HA、乙肝 DNA 定量、HBsAg 定量初次测定和 3 个疗程后测定比较差异无统计学意义($P>0.05$);B 组:初次测定和 3 个疗程后测定 AST、ALT、HA 均显著性降低($P<0.05$),而乙肝 DNA 定量和 HBsAg 定量无明显变化($P>0.05$);C 组:拉米夫定治疗前后 AST、ALT、乙肝 DNA 定量、HBsAg 定量比较差异有统计学意义($P<0.05$),而 HA 变化不明显($P>0.05$)。结论 苏麻有明显的降低转氨酶的作用,阻止肝纤维化,保肝作用明显。

关键词:苏麻; 肝炎,乙型,慢性; 丙氨酸转氨酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.17.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)17-2265-02

Clinical study on sue linen for treating chronic hepatitis B

Zhang Mingjun, Chen Zhongping, Long Yan, Fang Dapeng, Lei Ling[△]

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Municipal Jiulongpo District the First People's Hospital, Chongqing 400050, China)

Abstract: Objective To observe clinical curative effect of the traditional Chinese medicine sue linen for treating chronic hepatitis B. Methods Collected 176 cases hepatitis B(HBsAg positive) patients. Based on the principle of informed consent, the patients were divided into three groups. Group A: hepatic transaminases were normal without any treatment group($n=48$); Group B: Sue linen treatment group($n=87$); Group C: antiviral treatment group($n=41$). Every three months for a period of treatment, the concentrations of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and hyaluronic acid (HA), hepatitis B DNA quantitative and HBsAg quantitative were determined. Results Group A: AST, ALT, HA, HBV DNA quantitative and HBsAg quantitative determination were no significant difference between first and third assay($P>0.05$); Group B: determination of first and after three course of AST, ALT, HA were significantly lower($P<0.05$), and hepatitis B DNA quantitative and HBsAg there was no significant change($P>0.05$); Group C: Compared with pretherapy and post-treatment by Lamivudine AST, ALT, HBV DNA quantitative, HBsAg had statistical significance($P<0.05$), while HA had no statistical significance($P>0.05$). Conclusion Sue linen has obvious of lowering transaminase and preventing liver fibrosis.

Key words: sue linen; hepatitis B, chronic; alanine transaminase

据世界卫生组织(WHO)报道全世界 20 亿乙肝患者其中 3.5 亿慢性乙肝,我国乙肝携带者和乙肝患者 1.6 亿占人口总数的 12.3%,其中 20%~40%为慢性乙肝且慢性乙肝患者发生肝癌的机会比健康人高 100 倍^[1]。由于 HBV 的前基因组 RNA 通过反转录产生出稳定的 cccDNA,可直接持续攻击肝细胞产生免疫损伤^[2]。另外 HBV 基因能够整合入人的基因组中,使得乙肝病毒以根除^[3]。在乙肝治疗过程中病毒会发生基因变异和基因缺失,使机体产生免疫耐受使抗病毒药不能发挥作用^[4]。目前治疗乙肝的方法采用增强免疫力、抗病毒和保肝治疗^[5]。另外还有基因疫苗治疗:治疗性疫苗^[6]、iRNA^[7]和中药治疗,如苦豆子中提取的苦参素^[8]、水飞蓟宾^[9]、齐墩果酸^[10]等。中药治疗乙肝的效果明显,安全性高,其作用机制主要通过调节免疫力和保肝而达到抗病毒的作用。最近有文献报道苏麻保肝的活性部分对四氯化碳模型急性肝组织损害和 α -amanitin 造成的肝损伤治疗作用明确可靠^[11]。本文考察了苏麻治疗慢性乙肝的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 5 月至 2012 年 6 月共诊断并观

察乙肝患者 176 例,其中男 96 例,女 80 例,平均年龄 43 岁,最大 67 岁,最小 14 岁。所有病例均符合 2005 年全国肝炎会议修订的《慢性乙肝防治指南》的诊断标准^[12]。根据知情同意的原则分为 3 组。A 组:肝功正常未进行任何治疗组 48 例;B 组:苏麻治疗组 87 例(肝功转氨酶异常、DNA 正常且透明质酸酶异常 41 例;肝功转氨酶异常、透明质酸酶正常且 DNA 异常 46 例);C 组:行抗病毒治疗组 41 例(肝功转氨酶异常且 DNA 异常 22 例,肝功转氨酶正常、DNA 异常 19 例)。每 3 个月为 1 疗程,测定 1 次天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和透明质酸酶(HA)、乙肝 DNA 定量、HBsAg 定量。

1.2 方法

1.2.1 苏麻治疗 苏麻籽 1 斤,翻炒为出油为止,用干净纱布包为 4 包,每包 2.5 两左右,每包炖半个老鸭,在炖期间不时将苏麻捞起,使劲揉直至苏麻的酱汁全部炖到鸭子汤里,患者每天早晚各吃 250 mL 鸭子汤,每月至少吃两个老鸭和 1 斤苏麻,3 个月为 1 疗程,测定 1 次相应的指标,共测定 3 次。

1.2.2 抗病毒治疗 拉米夫定及保肝治疗,剂量 3 mg/kg(最大剂量 100 mg/d),3 个月为 1 疗程,测定 1 次相应的指标,共

测定 3 次。

1.2.3 测定方法 ALT,AST 采用日立 7180 全自动生化分析仪,速率法测定,试剂为迈克试剂盒。HBsAg 定量、HA 采用 E411 罗氏化学发光法,配套试剂和质控。乙肝 DNA 定量,采用 RT-PCR 技术,达安试剂盒。所有测定均在质控在控的条件下完成,保证结果的准确性。

表 1 各组治疗前、后 AST、ALT、HA 变化比较

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		HA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	48	49.3±24.9	45.2±19.8	40.3±18.7	35.1±18.6	69.4±26.8	71.3±26.5
B 组	87	204.8±89.1*	66.1±49.6	167.2±77.4*	50.3±34.7	177.9±114.1*	98.9±52.2
C 组	41	408.5±202.0*	99.6±55.7	359.3±180.6*	76.4±49.1	185.7±120.3	142.0±74.4

* : $P<0.05$,与治疗后比较。

表 2 各组治疗前、后 HBV-DNA 定量和 HBsAg 定量变化比较

组别	样本数 n	HBV-DNA [#] (copies/mL)		HBsAg(ncu/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	48	3.9±2.1	4.2±2.1	13.2±5.1	13.8±5.5
B 组	87	61.9±147.9	52.1±124.9	25.3±4.2	22.3±4.6
C 组	41	158.1±211.3*	18.8±26.3	26.7±4.4*	13.4±5.3

* : $P<0.05$,与治疗后比较。[#]:取对数值。

3 讨 论

从表 1 看出 B 组和 C 组转氨酶(ALT、AST)经三个疗程治疗后显著降低($P<0.05$)。说明苏麻与拉米夫定同样具有降低转氨酶的作用。然而拉米夫定治疗慢性乙型肝炎易产生免疫耐受而使抗病毒药不能发挥作用,它只能抑制病毒的复制,却不能清除病毒。一旦停药引起 HBVDNA 的反跳和变异^[13]。苏麻是一种有着悠久应用历史的传统中草药,苏麻籽富含多种脂肪酸、蛋白质和各种矿物质和人体必需的微量元素,无毒副作用,从文献[14]和患者观察还未发现停药出现转氨酶反跳的情况。

B 组的 HA 经苏麻治疗后明显降低($P<0.05$),而 A 组和 C 组的 HA 在治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。肝纤维化是慢性肝病共同的病理过程,阻抑或逆转肝纤维化,便可延缓或截断慢性肝病—肝硬化—肝癌的发展过程。而 HA 是反映肝纤维化的最敏感的指标,说明苏麻具有阻止肝纤维化的作用。王松涛等^[11]用苏麻喂养四氯化碳造成急性肝组织损伤的动物模型,分析了肝组织水肿变性、脂肪变性、坏死、纤维化增生四个指标,进行组织切片观察,发现水肿、脂肪变性、坏死明显减轻,无肝纤维化现象。然而 A、B 组的 HBVDNA 定量和 HBsAg 定量比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 C 组显著降低($P<0.05$)。拉米夫定通过竞争抑制 HBVDNA 聚合酶及参与新的 HBVDNA 链合成过程以终止新链合成,从而迅速显著抑制 HBVDNA 复制,使 HBVDNA 浓度下降^[15]。苏麻在抑制 HBVDNA 方面不及拉米夫定,但在阻止肝纤维化方面优于拉米夫定,而且没有任何毒副作用,多年以来,民间常以苏麻籽炖鸭子治疗肝病,值得推广。

由于患者随意性大,B 组在治疗前后 HBVDNA 定量和 HBsAg 定量没有显著性差异,但有减低的趋势。可能和患者

1.3 统计学处理 使用 GraphPad Prism5 软件进行统计分析。计算资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,双因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

各组指标治疗前后比较 见表 1、2。

观察时间较短,未认真按标准吃苏麻有关。治疗慢性乙肝是一个漫长的过程,目前没有什么方法能在短时间内将病毒清除,中药治疗本身是通过增强抵抗力、辨证施治的方法进行治疗,见效慢。在此过程中有 4 例患者表面抗原转阴,并且产生表面抗体,其至少按要求坚持了 2 年苏麻治疗。

为了进一步观察苏麻对慢性乙肝的治疗作用,只有将方法标准化,建立慢性乙肝的动物模型,提取苏麻的有效成分进行规范的药物治疗,定期对相关指标进行检测才能更具说服力。苏麻具有明显的降转氨酶的作用,阻止肝纤维化,如果结合西医治疗可能效果更佳。

参考文献

[1] Yuen MF,Tanaka Y,Fong DY,et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50(1):80-88.

[2] Starkey JL,Chiari EF,Isom HC. Hepatitis B virus (HBV)-specific short hairpin RNA is capable of reducing the formation of HBV covalently closed circular(CCC) DNA but has no effect on established CCC DNA in vitro[J]. J Gen Virol,2009,90(Pt 1):115-126.

[3] Duong A,Mousa SA. Current status of nucleoside antivirals in chronic hepatitis B[J]. Drugs Today (Barc), 2009,45(10):751-761.

[4] Zoulim F,Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues[J]. Gastroenterology,2009,137(5):1593-1608.

[5] 徐巍,苏乐群,李宏建. 乙肝治疗药物的研究进展及临床评价[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(9):737-738.

[6] 蒋正刚,王 纛,邵 杰,等. 含 HBV PreS2/S 的抗体化乙肝基因疫苗可增强乙肝病毒特异性 CTL 应答[J]. 中国免疫学杂志,2007,23(11):963-967.

[7] 张学智,山长亮,叶丽虹,等. RNA 干扰在抗乙肝治疗中的应用及其研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展,2008,35(6):631-636.

[8] 赵忠武. 苦参素和复方丹参注射液联合治疗慢性乙肝纤维化 90 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2012,10(3):76-78.

[9] 蓝明雄,谢仕伟. 中医药治疗慢性乙肝的研究进展[J]. 中国医药咨讯,2011,3(20):52-53.

[10] 昌盛,李 龙,齐墩果酸药理作用研究进展[J]. 广州化工,2011,39(14):30-32.

[11] 王松涛. 苏麻对急性肝损伤的药理作用研究及活性成分初步分离[D]. 成都:四川大学,2005.

[12] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891. (下转第 2268 页)

现一个波峰,18 三体综合征胎儿 D18S51 的 DHPLC 峰形呈现两个高低不同的波峰,其中一个波峰高度接近为另一个波峰的 2 倍。健康人 D18S1002 的 DHPLC 峰形呈现两个相等的波峰,18 三体综合征胎儿 D18S1002 呈现两个高低不同的波峰,其中一个波峰高度接近为另一个波峰的 2 倍。健康人 D18S499 的 DHPLC 峰形呈现一个波峰,18 三体综合征胎儿 D18S499 呈现两个高低不同的波峰,其中一个波峰高度接近为另一个波峰的 2 倍,见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

表 1 3 个 STR 位点的 PCR 扩增引物	
STR 位点	引物序列(上游引物下游引物)
D18S1002	D18S1002-F:CAA AGA GTG AAT GCT GTA CAA ACA GC
	D18S1002-R:CAA GAT GTG AGT GTG CTT TTC AGG AG
D18S51	D18S51-F:CAA ACC CGA CTA CCA GCA AC
	D18S51-R:GAG CCA TGT TCA TGC CAC TG
D18S499	D18S499-F:CCC AGA AAT GAG ATC AGC AAG CC
	D18S499-R:CTG CAC AAC ATA GTG AGA CCC TG

3 讨 论

三体型是人类最常见的染色体畸变类型,其中 21 三体最常见,18 三体次之。三体型的产生原因多数是细胞分裂时染色体不分离引起的。在细胞分裂进入中、后期时,如果某一对源染色体或两姐妹染色单体未分别向两极移动,却同时进入一个子细胞中,结果细胞所形成的二个子细胞中的一个将因染色体数目多出一条染色体而形成三体型。染色体不分离可发生于配子形成时的减数分裂过程中,也可发生于受精卵的卵裂早期或在体细胞的有丝分裂过程中^[5]。

18 三体综合征的临床表现为智力低下、先天性心脏病、骨骼畸形及其他畸形,也被称为多发畸形综合征^[2]。由于缺乏有效的治疗措施,因此对高危孕妇进行产前诊断,避免患儿出生,成为人们关注的焦点。18 三体综合征的产前诊断程序如下:(1)通过检测妊娠中期孕妇血清甲胎蛋白(AFP)、游离 β-HCG 进行无创性产前筛查^[6]。(2)产前筛查阳性者通过产前超声检查出胎儿解剖结构有无异常^[7]。(3)在 B 超介导下取羊水或脐血进行染色体核型分析确定。虽然染色体核型分析准确性高,但耗时长、操作繁琐。

STR 是由 2~6 个碱基对作为核心单位串联重复排列而成的一类 DNA 序列,核心序列拷贝数的不同构成了 STR 位点高度的遗传多态性,并且呈现孟德尔共显性遗传。因此,STR 位点分析可成为检测染色体数目有用的遗传标记^[8]。而 DH-PLC 是近年来才发展起来的一项新的基因技术。在柱温 50℃时,双链保持完整状态,长片段有更多的负电荷,与 DNasep 柱结合也更牢固。随着固相中乙腈(离子对/洗脱液的比值)浓度的增加,固相和桥分子烷基之间的疏水作用力减弱,短片段因结合的 TEAA 分子数目少,先洗脱下来,从而达到长短片段的分离的目的。DHPLC 对 DNA 双链片段大小的分离效率为 1%,即 100 bp 的 DNA 双链相差 1 bp 即可分离开^[4]。因此应

用 DHPLC 检测 18 号染色体上的 STR 位点,通过观测 STR 的 DHPLC 波峰数量及波峰高度可达到诊断 18 三体综合征的目的。

健康人染色体核型有两条 18 号染色体,而 18 三体综合征患者染色体核型则有 3 条 18 号染色体。研究者选用 D18S1002、D18S51 和 D18S499 3 个 STR 的均为 4bp 的重复序列,杂交率分别为 81.2%、80.2%和 71%^[3]。健康人 18 号染色体 STR 的 DHPLC 峰形应为单峰(纯合)或双峰(杂合),而 18 三体综合征 STR 的 DHPLC 峰形应为单峰(完全纯合)、双峰且其中一峰为另一峰的 2 倍(部分杂合)或三个峰(完全杂合)。本研究的结果中健康人 D18S51 的 DHPLC 峰形呈现一个波峰,说明两条 18 号染色体完全纯合;18 三体综合征胎儿 D18S51 的 DHPLC 峰形呈现两个高低不同的波峰,则说明 18 三体综合征的三条 18 号染色体中有两条纯合,另一条与其他两条杂合。健康人 D18S1002 的 DHPLC 呈现两个波峰,两条 18 号染色体为杂合状态;18 三体综合征胎儿 D18S1002 呈现两个高低不同的波峰,则说明 18 三体综合征的三条 18 号染色体中有两条纯合,另一条与其他两条杂合。健康人 D18S499 的 DHPLC 峰形呈现一个波峰,两条 18 号染色体完全纯合;18 三体综合征胎儿 D18S499 呈现两个高低不同的波峰,则说明 18 三体综合征的三条 18 号染色体中有两条纯合,另一条与其他两条杂合。结合 3 个 STR 位点的 DHPLC 波峰数量及波峰高度,即可诊断该患者为 18 三体综合征。

综上所述,DHPLC 具有灵敏度高、特异性强、简便、快捷、不需荧光标记、成本低廉等优点,可应用于 18 三体综合征的临床诊断,实现早诊断、早预防,达到优生优育的目的。

参考文献

[1] 钟红菱,郁凯明,张爱丽. 18 三体综合征 7 例临床分析及产前诊断文献复习[J]. 中国优生与遗传杂志,2000,8(1):39-40.

[2] Goc B, Walencka Z, Wloch A, et al. Trisomy 18 in neonates: prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcome[J]. J Appl Genet, 2006, 47(2):165-170.

[3] Schmidt W, Jenderny J, Hecher K, et al. Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk[J]. Mol Hum Reprod, 2000, 6(9):855-860.

[4] Xiao W, Oefner PJ. Denaturing high-performance liquid chromatography: a review[J]. Hum Mutat, 2001, 17(6):439-474.

[5] 李璞. 医学遗传学[M]. 中国协和医科大学出版社, 2000.

[6] 俞信忠, 许平, 曾艳, 等. 孕中期 21 三体综合征、18 三体综合征的产筛查与产前诊断结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(4):50-54.

[7] 孙路明, 凌梅立, 王德芬. 21 及 18 三体综合征的产前超声筛查[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(6):827-829.

[8] Adinolfi M, Sherlock J, Pertl B. Rapid detection of selected aneuploidies by quantitative fluorescent PCR [J]. Bioessays, 1995, 17(7):661-664.

(收稿日期:2013-05-17)

(上接第 2266 页)

[13] 徐玲娟,盛秀胜. 核苷(酸)类药治疗慢性乙肝患者 HBV 逆转录酶区基因耐药的变异分析[J]. 温州医学院学报, 2011, 41(5):435-438.

[14] 焦士蓉,谢贞建,李倩,等. 苏麻籽油及其粕的组成分析[J]. 中国油脂, 2008, 33(3):72-73.

[15] 孙建民,朱增红,胡庆军. 阿德福韦酯单用或联合拉米夫定治疗 YMDD 变异的慢性乙型肝炎的疗效比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(4):293-295.

(收稿日期:2013-04-08)