维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)01－0118－03

乙酰半胱氨酸注射液对 40 例慢性乙型肝炎的临床疗效观察

石小枫，郭树华，吴　刚，王志毅，任　红，刘　杞

(重庆医科大学第二临床学院感染病科，重庆　400010)

【摘　要】目的：对乙酰半胱氨酸(NAC)注射液治疗慢性乙型肝炎重度的疗效进行评估。方法：选择慢性乙型肝炎重度的住院病人 40 例，采用随机、双盲、平行对照的临床试验，治疗前做常规体检，B 超、心电图等检查；给药方案：乙酰半胱氨酸 8g/d，静脉滴注，疗程 45 天，同时配合基础综合治疗，并于用药前、用药后 15 天、30 天、45 天分别抽血检查肝功能、凝血酶原时间、肾功生化、血常规等检查。结果：揭盲后 A 组(治疗组)20 例；B 组(对照组)20 例，脱落 6 例(A 组 2 例，B 组 4 例)，乙酰半胱氨酸能显著降低血清 TBIL、DBIL、ALT、AST，A 组的凝血酶原活动度改善情况明显优于 B 组。结论：乙酰半胱氨酸能明显减低患者血清总胆红素、转氨酶，改善凝血酶原活动度，试验过程中病人耐受性好，没有严重的不良反应，主要不良反应为恶心、呕吐等消化道症状，但坚持用药 2～3 天后消失，1 例出现皮肤过敏反应停药后好转。

【关键词】乙酰半胱氨酸；慢性乙型肝炎重度；临床疗效

【中国图书分类法分类号】R512.6^{+}2　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2004－07－13

The clinic study of N－acetylcysteine injection in 40 patients with chronic hepatitis B

SHI Xiaofeng, et al

(*Department of Infectious Diseases, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the efficacy of N－acetylcysteine(NAC) injection to 40 patients with chronic hepatitis B. *Methods*: This is a double blind and randomized clinical trial with parallel control. All of 40 patients were randomly divided into the NAC treatment and placebo group. Each group consisted of 20 patients. The patients in NAC group were treated with NAC injection, once a day with 8 gram for 45 days. The control group was given the placebo. Hepatic function(TBil, PTa, ALT, AST) was tested at 0 day, 15th day, 30th day, 45th day, respectively. *Results*: Before and 45 days after NAC treatment, the total bilirubin(TBil) were 441.74 ± 125.14 and 128.37 ± 108.26, respectively. In placebo group, TBil were 420.77 ± 154.34 and 181.96 ± 194.30 respectively before and 45 days after treatment. The PTa also was increased. The value were50.00 ± 5.68% and 73.50 ± 21.93% respectively at the start and end of NAC treatment, the increasing rate being 48.78 ± 45.08%. The PTa showed remarkable difference between the two groups. NAC also could decrease the level of alanine aminotransferase(ALT) and aspartic aminotransferase(AST) in serum. *Conclusion*: NAC can decrease the level of serum TBil, increase the PTa and reduce the time in hospital. NAC showed no adverse effect in the period of treament. It is effective and safe to patients with chronic hepatitis B.

【Key words】N－acetylcysteine; Chronic hepatitis B; Clinical study

乙酰半胱氨酸(N－acetylcysteine, NAC)是细胞内谷胱甘肽(GSH)的前体，能提高细胞内谷胱甘肽生物合成，近代研究证明 NAC 在体内能作为一氧化氮分子(NO)的载体发挥 NO 生理效应，促进收缩的微循环血管扩张，有效增加血液对组织氧输送和释放，纠正组织缺氧，降低多器管功能衰竭的发生[1,2]。国外将其作为药物中毒引起的急性暴发性肝衰竭(Aacute Liver Failure)的治疗药，已被英国药典(1993 年)及(1998 年)版收载，其疗效和安全性在国外临床得到认可。近年国外临床研究证明 NAC 不仅治疗醋氨酚过量所致的肝衰竭成功，对其它原因引起的肝衰竭也显示良好疗效。本文从血清总胆红素及凝血酶原活动度等主要指标方面观察了 NAC 治疗慢性乙型肝炎 40 例的疗效。

作者介绍：石小枫(1964－　)，男，副教授，博士生，主要研究方向：病毒性肝炎的免疫发病机理及治疗。教育部感染性疾病分子生物学重点实验室。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 临床资料

1.1 病例选择

1.1.1 入选标准 慢性乙型肝炎患者符合 2000 年 9 月西安中华医学全国传染病、寄生虫病学术会议乙型病毒性肝炎诊断标准，入选病例要求：170mmol/L < 血清总胆红素 < 500mmol/L、30% < 凝血酶原活动度 < 60%，患者年龄 18～60 岁，男女不限。

1.1.2 排除标准 1)孕妇或有怀孕计划的妇女；2)精神疾患者；3)双重或多种肝炎病毒感染的肝炎病例；4)肝细胞癌；5)自身免疫性肝炎；6)严重内分泌和心、肺、肾疾患；7)6 个月内使用过皮质类固醇药；8)试验期间存在可能干扰评价或影响肝炎治疗的用药情况或相关治疗；9)有酗酒史或毒瘾史；10)正在或最近 3 个月内接受试验药物治疗；11)有严重的血小板减少症(血小板 < 50×10^9/L)和/或严重的白细胞减少症(白细胞 < 3.0×10^9/L)；12)消化道溃疡史或哮喘史；13)淤胆性肝炎；14)伴有大量腹水、上消化道出血、肝性脑病等严重并发症。

1.1.3 剔除标准 试验中发现不符合入选标准者；2)未按方案用药者；3)因不良反应而中断治疗者判为无效，同时计入不良反应；4)发生其它疾病影响本实验的治疗和观察者；5)连续停药超过 3 天以上。

1.2 试验设计及统计分析

采用随机、双盲、平行(A 组和 B 组)；试验统计分析用 SAS6.0 统计软件。

1.3 病例数

40 例。

1.4 药品来源

乙酰半胱氨酸注射液，杭州民生药业集团有限公司提供。产品规格：20ml∶4g，批号 010914，保存凉暗处。对照药物：5%葡萄糖注射液，杭州民生药业集团有限公司制备，用法用量同受试药物。

1.5 给药方案

入院者按入选标准初筛，观察病情，并复查肝功能、血生化，凝血酶原时间，凝血酶原活动度，符合入选要求的病例，按来院就诊顺序依次给予相应编号的药物。因本临床研究对象均为重症患者，病情危重预后差，故试验期间每个病例均要求接受统一的综合基础支持治疗。

1.5.1 综合基础支持治疗处方为 1) Vitk：10mg + 5% ～10%葡萄糖注射液静脉缓滴，1 次/日。2)促肝细胞生长素 20mg + 10%葡萄糖液 250ml 静脉缓滴 1 次/日。3)血浆(200ml)或白蛋白(10g)1 次/隔日。用于低蛋白血症、腹水患者。4)雷尼替丁口服 150mg 3 次/日。5)根据病人情况可加用抗病毒药、抗感染药、抗肝昏迷药、止血剂、氨基酸、门冬氨酸钾、镁、免疫调节剂—胸腺肽、肠道菌群调节药。不作血浆置换。

1.5.2 试验组 乙酰半胱氨酸注射液 + 基础支持治疗：乙酰半胱氨酸 8g(40ml)，相当于 140～160mg/kg 的剂量，加入 10%葡萄糖 250ml 中静脉滴注，1 次/日，疗程 45 天。

1.5.3 对照组 安慰剂 + 基础支持治疗：安慰剂外包装与用法、用量同受试药物。

试验结束时揭盲 A 组为试验组；B 组为对照组。

1.6 观察项目及指标

临床观察，有关肝病的症状及实验室检测分别为治疗 0 天、15 天、30 天、45 天观察和记录 1 次。按标准分级量化记录。

肝功能及肾功生化：治疗 0 天、15 天、30 天、45 天各检测 1 次。出、凝血系统的检测：凝血酶原时间、凝血酶原活动度分别于治疗 0 天、15 天、30 天、45 天各检测 1 次。一般检测：1)血常规；2)尿常规；3)血糖。

1.7 疗效评价标准

血清胆红素水平、凝血酶原活动度是判断严重肝细胞损害的主要指标，故本品疗效评估以降低血清胆红素、提升凝血酶原活动度为主，兼顾血清酶的改善及肝病临床症状的缓解。

2 试验结果

2.1 入组情况

实际入选病例 40 例，A 组 20 例，B 组 20 例，两组基本情况见表 1。其人口学和疾病特征，病程等方面基本相同，无显著差异，具有可比性。在治疗中有 5 例因违背用药方案、1 例因不良反应(皮疹)而脱落，其中 A 组脱落 2 例(1 例皮疹)，B 组脱落 4 例。

统计学结果说明，两组治疗前其人口学、疾病特征、病程等方面基本相同，无显著差异，具有可比性。

2.2 疗效分析

2.2.1 乙酰半胱氨酸注射液对血清总胆红素的影响。

统计学结果说明，两组治疗前的 TBIL 无显著差异，可比性较好。治疗结束时 A 组的血清总胆红素为 128.37 ± 108.26，较 B 组的 181.96 ± 194.30 有较大程度的降低，虽两组比较 $P>0.05$，没有统计学意义，这可能与病例数较少有关，但为进一步扩大临床研究奠定了基础。

2.2.2 乙酰半胱氨酸注射液对 PTA 的影响

统计学结果说明，两组治疗前的 PTA 无显著差异，可比性较好。组间 PTA 提升率于治疗 45 天后 A 组优于 B 组，有显著差异，说明该药对于改善凝血功能有一定疗效。

维普资讯 http://www.cqvip.co

表 1 治疗前两组病人的基本情况比较

指 标	A 组	B 组	T 值	P 值
治疗前例数	20	20		
年龄(岁)$\bar{x}\pm s$	32.10±5.67	35.30±7.59	−1.511	0.1390
性别 男	17	17		
女	3	3		1.0000★
治疗前 TBilmmol/L	441.74±125.14	420.77±154.34	0.47	0.6396
DBilmmol/L	275.55±81.39	275.00±95.29	0.02	0.9846
治疗前 PT (秒)	19.40±1.23	19.65±2.06	−0.47	0.6444
PtA(%)	50.00±5.68	49.80±8.43	0.09	0.9303
治疗前 ALT IU/L	262.55±493.76	203.10±181.33	0.51	0.6178
AST IU/L	224.75±387.77	273.05±264.59	−0.46	0.6480
病程(年)$\bar{x}\pm s$	6.60±4.52	5.15±3.39	1.144	0.2599

* 卡方检验

表 2 治疗前后 TBIL 变化情况

时间	组别	例数	实测值($\bar{x}\pm s$	下降率(%)($\bar{x}\pm s$)	P 值
O	A 组	20	441.74±125.14		
	B 组	20	420.77±154.34		
15d	A 组	18	342.73±180.24	25.39±24.51	
	B 组	17	312.79±161.37	22.06±37.26	0.7575
30d	A 组	18	214.73±163.49	54.36±25.82	
	B 组	16	221.26±181.73	46.68±36.17	0.4775
45d	A 组	18	128.37±108.26	72.41±16.94	
	B 组	16	181.96±194.30	57.53±34.11	0.1285

注:下降率=(给药前−给药后)/给药前×100%

表 3 治疗前后 PTA 变化情况

时间	组别	例数	实测值(%)($\bar{x}\pm s$	提升率(%)($\bar{x}\pm s$)	P 值
O	A 组	20	50.00±5.68		
	B 组	20	49.80±8.43		
15d	A 组	18	60.72±19.05	23.03±37.42	0.6916
	B 组	17	60.00±18.29	18.46±27.74	
30d	A 组	18	68.28±21.26	37.74±41.31	0.0888
	B 组	16	61.81±15.69	18.92±16.68	
45d	A 组	18	73.50±21.93	48.78±45.08	0.0317
	B 组	16	64.81±19.63	21.02±24.36	

注:提升率=(给药后−给药前)/给药前×100%

2.2.3 乙酰半胱氨酸注射液对 ALT、AST 的影响

统计学结果说明,两组治疗前的 ALT 及 AST 无显著差异,可比性较好。但治疗后两组的 ALT 及 AST 组间下降率无明显差异(表略)。

2.3 安全性分析

本次试验中未发生严重不良事件。A 组不良反应发生率 10%,B 组 0%,不良反应主要表现为:皮疹、恶心呕吐等。减缓输液速度或停药可缓解,由此认为本药品是安全的。

3 讨 论

我国是乙型肝炎大国,感染 HBV 后易慢性化,一旦演变为重症肝炎,预后差,死亡率高,而治疗方面至今尚无突破性措施。近年国外临床研究证明 NAC 不仅治疗醋氨酚过量所致的肝衰竭成功,对其它原因引起的肝衰竭也显示良好疗效[3,4]。同时 NAC 对重型乙型肝炎患者血清 II−18、IFN−γ 和 NO 的表达有明显抑制作用,减轻肝脏损伤[5]。

血清胆红素水平、凝血酶原活动度是判断病情转归的两个重要指标,因此本文从血清总胆红素及凝血酶原活动度对 NAC 治疗慢性乙型肝炎的疗效进行评价。由于本次试验的入选病例(下转第 153 页)

维普资讯 http://www.cqvip.co

疗效差异很大;化疗无效[4]。改善预后的关键是早期发现。

参 考 文 献

[1] Torenbeek R, De - Blomjous CM, Bruin PC, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder [J]. Amer. J Surg Pathol, 1994; 18: 241 - 245.

[2] 聂 明,季天佑,何顺祥,等.膀胱肉瘤样癌 1 例[J].临床泌尿外科杂志,2002;17(2):65.

[3] 隋战胜,孙喜国.膀胱肉瘤样癌 1 例[J].临床泌尿外科杂志,2002;17(9):476.

[4] Lopez - Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. J Urol, 1998; 159: 1497 - 1503.

[5] Sekido Y, Satoh F, Usui Y. Sarcomatoid Carcinoma of the renal pevis: a case report[J]. Pathol Int, 2000; 50: 562 - 567.

[6] Rosia J 著,回允中译.阿克曼外科病理学(Ackerman's Surgical Pathology)[M].第 8 版,沈阳:辽宁教育出版社,1999;1208.

[7] Kawano R, Takeshima Y, Inai K. Alteration of p53 gene of lung carcinomas with sarcomatous transformation (spindle cell carcinoma) analysis of four cases[J]. Pathol Int, 1996; 46: 38 - 45.

[8] Peer L, Chaubert P, Hessler D, et al. Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder [J]. Cancer, 1998; 82: 1535 - 1549.

(上接第 119 页)较重,从伦理道德上对病人仅仅使用安慰剂是十分不妥的,因此,制定了一综合基础支持治疗,用于所有入组病例,在此基础上试验组加用 NAC,对照组加用安慰剂。试验结果显示:NAC 能明显改善病人的凝血酶原活动度,也能降低血清胆红素水平。虽然在治疗过程中病情可能有波动,但随着用药时间的逐渐延长,其肝功能得到明显改善。试验过程中病人耐受性好,没有严重的不良反应,主要不良反应为皮疹、恶心、呕吐等症状,但减缓输液速度,坚持用药 2~3 天恶心、呕吐会消失;1 例出现皮肤过敏反应,停药后皮疹逐渐消退。对心、血液、肝、肾功能均无影响。

参 考 文 献

[1] Issels RD, Nagele A, Eckert KG, et al. Promotion of cystine uptake andits utilization for glutathione biosynthesis induced by cysteamine acid[J]. Biocham pharmacol, 1998; (3): 7881 - 7888.

[2] Phllip Harrison, Julia Wendon, Rogor Williams. Evidence of increased guanylate cyclase activation by acetylcysteine in fulminant hepatic failure[J]. Hepatology, 1996; 5: 1067 - 1072.

[3] Holt S, Goodier D, Marley R, et al. Imrovement in renal function in hepatorenal syndrome with N - acetylcysteine[J]. Lancet, 1999; 353: 294 - 295.

[4] Jones AL, Jarvie DR, Simpson D, et al. Pharmacokinetices of N - acetylcysteine are altered in patients with chronic liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997; 11: 787 - 790.

[5] 潘红英,娄国强,童永喜,等.N - 乙酰半胱氨酸对重型肝炎患者白细胞介素的影响[J].中华肝脏病杂志,2003;11(11):656 - 657.

(上接第 131 页)

参 考 文 献

[1] Gripp S, Hilhger K, Wurm R, et al. Thymoma: prognostic factor and Treatment outcome[J]. Cancer, 1998; 83(8): 1495 - 1503.

[2] Tomiyama N, Mader N, Ellis S, et al. Invasive and noninvasive thymoma: distinctive CT features[J]. J Comput Assist Tomogr, 2001; 25: 388 - 393.

[3] Graeber GM. Tamim W. Current statue of the diagnosis and treatment of thymoma[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2000; 12: 268 - 277.

[4] Jaretzki A, Penn AS, Younger S, et al. Maximal thymectomy for myasthenia gravis patient: factor influencing outcome. Ann Thorac Surg, 1994; 57: 334 - 336.

[5] Whooleg B, Vrschel J, Antkow N, et al. A 25 - year Thymoma treatment reviw[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2000; 19: 3 - 5.

[6] Max A, Schultz A, Williseh A, et al. Autoimmunity in thymic epithelial tumors [J]. Dev Immunol, 1998, 6: 126 - 140.

[7] 林金廷,黄瑞建.重症肌无力外科治疗围术期的处理经验[J].中华胸心血管外科杂志,2002,18(13):183.