维普资讯 http://www.cqvip.com

219-222

第21卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.3
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

单磷酸阿糖腺苷加免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察

第一医院传染科 黄文祥 刘之龙 王其南 盛家琦

提 要 对90例慢性乙型肝炎进行治疗和随访。治疗I组为Ara－AMP+胸腺素;治疗II组为Ara－AMP+乙肝疫苗;第III组为对照组。治疗结束及治疗结束3个月时HBeAg阴转率:治疗I组为40%为42%;治疗II组为36.7%和48%;对照组为13.3%和12%。HBV－DNA阴转率分别为46.1%和55.8%,48%和56%及20%和24%。与对照组相比,两个治疗组HBeAg和HBV－DNA阴转率,除治疗II组在治疗结束时HBeAg阴转率外,其余均有统计学意义。治疗组两种治疗方案无显著差别。对HBsAg阴转无明显作用。两个用Ara－AMP的治疗组均未出现严重毒副反应。

关键词 单磷酸阿糖腺苷;乙型肝炎;免疫调节剂
中图分类号 R512;R620.5 R512.620.5

阿糖腺苷是一种广谱抗病毒药物。早在八十年代初,国外曾用于治疗慢性乙型肝炎,但疗效并不肯定,并且副反应较大,因此该药已在临床停止使用[1-5]。进一步研究表明慢性乙型肝炎的发病机理除与HBV在体内持续复制有关外,还与机体免疫功能异常有关。最近广东药物研究所通过改进阿糖腺苷的化学结构,研制出第二代阿糖腺苷——单磷酸阿糖腺苷(Vidarabine monophosphate简称Ara－AMP)。其副反应大大减轻,并取得较满意的临床疗效[7]。为了进一步验证该药的临床疗效,我们采用单磷酸阿糖腺苷加免疫调节剂联合治疗的方法,从1993年11月——1994年10月在我院对90例慢性乙型肝炎病进行随机对照治疗试验和随访。现将初步观察结果总结如下:

表1 治疗前各级病人的情况

	对 照 组	治疗I组	治疗II组
例数	30	30	30
性别(男/女)	24/6	25/5	26/4
年龄(岁)	34.1±8.4	31.9±10.2	33.4±9.7
病程(月)	37.3±17.8	39.4±29.4	36±21.5
CAH(例)	15	17	19
CPH(例)	3	4	3
慢性乙肝病毒携带者(例)	12	9	8
ALT(u/l)	91.4±51.9	126.5±39.4	113.1±62.8

注:部份病人由肝活检证实诊断

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 材料和方法

1.1 病例选择

全部病例均为慢性活动性肝炎、慢性迁延性肝炎和慢性乙肝病毒携带者。其HBsAg均为阳性，HBeAg连续两次以上(间隔1月)阳性，大部分患者HBV－DNA阳性，两型肝炎标志物阴性。半年内未用过抗病毒药物。共计90例，符合1990年全国肝炎会议修订的肝炎诊断标准。将90例病人随机分为3个组，其分组情况见表1。

1.2 治疗方案

治疗I组:Ara－AMP＋胸腺素，第1－5d按200mg，每日2次，肌注Ara－AMP;第6～28d按200mg，每天1次，肌注;同时肌注胸腺素10mg/d，3月为一疗程。治疗Ⅱ组，Ara－AMP用法同上。同时用乙肝疫苗，每2周1次肌注乙肝疫苗30μg，第Ⅲ组为对照组：只用一般对症支持治疗。

1.3 观察项目

分别于治疗前、治疗结束时及治疗结束后3个月，查肝功能、乙肝病毒感染标志，每次检查抽血样两次，由我院检验科专人检查。乙肝标志检查采用ELISA法，HBV－DNA采用PCR法。试剂盒场采用华美公司产品。治疗中同时观察病人的临床症状及毒副反应，包括血象及肾功等。

2 结果

2.1 近期疗效(治疗三个月结束时疗效)

2.1.1 HBsAg变化：90例病人治疗前HBsAg均为阳性，治疗结束时，仅治疗Ⅱ组有1例病人阴转。

2.1.2 肝功能的情况:(1)对转氨酶的作用，恢复正常及转氨酶下降50%以上者为有效；下降不足50%，无变化或升高者均为无效。其结果见表2。从总有效率看，治疗组似优于对照组，但经统计学检验，其差别无统计学意义。(2)对血清胆红素作用:治疗Ⅰ组，在治疗前有10例异常、治疗后6例复常，1例由正常转为异常。治疗Ⅱ组7例异常，治疗后4例复常。对照组6例异常，治疗后3例复常。三组血清胆红素复常变化较小，例数亦少，难以判断Ara－AMP对降胆红素的作用。

2.1.3 HBeAg和HBV－DNA的变化(表3):

两个治疗组HBeAg的阴转数均高于对照组，但经统计学检验发现治疗I组的差别有显著意义，治疗Ⅱ组虽无统计学意义，但其x^2值接近于3.84($P<0.05$)。两个治疗组HBV－DNA的阴转率相似，均高于对照组，亦有统计学意义。

2.1.4 治疗组的毒副作用

60例接受Ara－AMP治疗的病人，仅有一仅发生较明显的头痛，但未影响治疗，1周

表2 治疗结束时治疗组与对照组肝功异常者的治疗效果及比较

组别及肝功能	检查例数	异常		总有效		与对照组比较	
		数	率(%)	数	率(%)	x^2	P
ALT							
治疗I组	30	21	70	15	71.4	2.92	$P>0.05$
治疗Ⅱ组	30	22	73.3	16	72.7	3.3	$P>0.05$
对照组	30	18	60	8	44.4		
AST							
治疗I组	30	22	73.3	13	59.1	1.85	$P>0.05$
治疗Ⅱ组	30	23	76.7	15	65.2	2.2	$P>0.05$
对照组	30	20	66.7	9	45.0		

维普资讯 http://www.cqvip.com

表3 治疗结束时，治疗组与对照组乙肝病毒指标的变化及比较

组别及病毒指标	治疗前阳性数	阴转数	阴转率(%)	x^2	P
HBeAg					
治疗Ⅰ组	30	12	40	4.17	<0.05
治疗Ⅱ组	30	11	36.7	3.20	>0.05
对照组	30	4	13.3		
HBV－DNA					
治疗Ⅰ组	26	12	46.1	3.92	<0.05
治疗Ⅱ组	25	12	48	4.36	<0.05
对照组	25	5	20		

后逐渐缓解，其它常见的副作用为短期的轻度头晕，疲乏以及注射部位疼痛。全部接受Ara－AMP的病人均能耐受。治疗前后其肾功能和血常规均无明显改变。

2.2 远期疗效(停药3个月时)见表4

治疗结束后3个月肝功能及HBV－DNA的变化。

2.2.1 肝功能情况：由于血清胆红素异常的病例较少，未做进一步分析。治疗组病人ALT大多数维持正常，对照组亦有半数以上病人ALT正常。治疗组和对照组无统计学差别。

2.2.2 HBV感染标志：治疗组HBeAg和HBV－DNA的阴转数比治疗结束时略有增加，并且其阴转率均高于对照组。但有2例在治疗结束时HBeAg和HBV－DNA已阴转的病人，再度阳转并且出现肝功能异常及临床症状。对照组的HBV感染标志无明显变化。治疗组与对照组比较：HBeAg和HBV－DNA标志的阴转率均有显著统计学差别。

表4 治疗结束3个月时治疗组和对照组的ALT及乙肝标志比较

指标(组别)	随访例数	阴转或正常数	阴转或正常率(%)	x^2	P
HBeAg					
治疗Ⅰ组	26	12	46.2	5.61	<0.05
治疗Ⅱ组	25	12	48	6.09	<0.05
对照组	25	3	12	——	——
HBV－DNA					
治疗Ⅰ组	26	14	53.8	4.76	<0.05
治疗Ⅱ组	25	14	56	5.33	<0.05
对照组	25	6	24	——	——
ALT				2.02	>0.05
治疗Ⅰ组	26	20	76.9	1.31	>0.05
治疗Ⅱ组	25	18	72	——	——
对照组	25	14	56		

维普资讯 http://www.cqvip.com

各组HBsAg变化仍无明显。

3 讨论

阿糖腺苷是一种广谱抗病毒药物，国内外均有用此药治疗慢性乙型肝炎的报道[5]。尤其是倪洪田等[7]采用Ara－AMP与免疫调节剂联合治疗慢性乙型肝炎，取得较好疗效，与干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效接近。我们采用同样方法对60例慢性乙型肝炎患者进行治疗，并进行了严格的对照观察及随访。结果表明Ara－AMP对慢性乙型肝炎有一定的治疗效果，并且无明显毒副作用。两个治疗组HBeAg及HBV－DNA的阴转率与傅希贤等报道的结果接近，但低于倪洪田等[6]的报道。这个差别的原因可能有2个因素。其一，可能是在我们选择的治疗组中有一部份病人在治疗时，虽然乙型肝炎标志物(HBeAg、HBsAg和HBV－DNA)为阳性，但其肝功能基本正常。据报道[6]Ara－AMP对慢性乙型肝炎病毒的携带者疗效较差。其二，可能是我们观察的病例数较少，随访的时间亦较短、影响了治疗效果的观察。综上所述，我们认为，Ara－AMP加免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎的疗效还需进一步扩大临床观察，在更大的范围内采取多中心临床研究，以验证其临床疗效，尤其是远期效果。此外，由于Ara－AMP对乙型肝炎病毒的作用机理还不十分明确，也需要进一步进行研究，以便探寻更有效的治疗方案。

参考文献

1. Scullard,G.H.et al.J Infect Dis 1981;143:772
2. Yokasuka, O,et al.Gastroenterology.1985;89:246
3. Robert P,et al.Gastroenterology.1985;88:780
4. Thomas,H.C.et al.Infection.1987;15(suppl.):26
5. Hoofnagle,J.H.Am－Inertn－Med.1987;107(3):414
6. 黄自存，等.临床肝病杂志 1992;8:144
7. 傅希贤，等.中华内科杂志 1991;30:498

(收稿日期 1996－03－12)

THERAPEUTIC EFFECT OF COMBINED TREATMENT WITH VICARABINE MONOPHOSPHATE AND IMMUNOMODULATORS IN CHRONIC HEPATITIS B

Huang Wenxiang, et al

Dept. of Infectious Diseases, The First Hospital

90 patients with chronic active or chrouic persistent hepatitis type B were divided into three groups at random.Patients in group one were treated with vidarabine monophosphate(Ara－AMP) and thymosin;patients in grroup two were treated with Ara－AMP and HB vaccine.While patients in groups three served as control.By the end of 3 months after t reatment,the rates of HBeAg from positive to negative were 40%、36.7% and 13.3% in group one,group two and group three respectively,and the rates of HBV－DNA from positive to negative were 46.1%,48% and 12% in each group respectively,and negative conversion rates of HBeAg and HBV－DNA in the two treament groups were statistically significant except for the negateve conversion rates of HBeAg of group two by the end of treatment.HBsAg of three groups remained positive during the routine observation period.The Lowering of ALT and AST seemed to be same effective in group one and group two,was not statistically significant.The side effect of Ara－AMP was minor in degree,and only one patient felt severe headache.

KEY WORDS Vidarabine Monophosphate;Hepatitis B;Immunomodulators