

华蟾素治疗慢性乙型肝炎病毒携带者 临床研究

临沂医学专科学校肝病研究所(山东 276002)

徐向田 荆培棠¹ 李永华² 尹清溪³

郭振亚⁴ 王春英⁵ 陆金山⁶ 杨本宏⁷ 田庚善⁸

内容提要 采用华蟾素治疗慢性乙型肝炎病毒(HBV)携带者 147 例,每日肌肉注射 4 ml,30 天为 1 疗程,用药 1~3 个疗程。结果治疗组 HBsAg、HBeAg、PHSA-R、DNAP 阴转率分别为 21.09%、38.89%、63.64%、50%,明显高于对照组(143 例,以维丙肝、山豆根或甘草甜素治疗)的 2.1%、10.87%、33.33%及 7.7%($P < 0.001 \sim 0.02$)。抗-HBs、抗-HBe 的阳转率前者为 19.29%及 23.45%,亦明显高于后者的 4.26%及 7.14%($P < 0.001$)。表明华蟾素对 HBV 复制有较明显的抑制作用。

关键词 乙型肝炎病毒 慢性携带者 华蟾素 治疗学

对慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的治疗仍为当前之难题,寻找和筛选有效抗 HBV 或免疫调整药物是乙型肝炎(乙肝)治疗的一个途径^①。慢性 HBV 感染与 HBV 在肝内持续复制及机体免疫功能紊乱有关。华蟾素(Cinobufotalin)是从我国传统中药材野生中华大蟾蜍阴干全皮中提取的,有扶正固本、提高免疫功能的作用^②。我们自 1988 年 12 月开始进行预初试验,配对观察了华蟾素对 HBV 的抑制作用取得一定疗效^③。进一步采用多中心临床对照试验方法共观察 290 例,现将其报告如下。

资料和方法

一、病例选择 所选样本均为 HBsAg(滴度 1:64 以上)、HBeAg(目测明显阳性, P/N > 3)连续两次阳性、病程 ≥ 6 个月,均无任何临床症状或体征,肝功能正常。孕妇、有心脏病疾患或有严重慢性病者不选入。采用随机配对分组方法,选用性别、年龄相差 < 10 岁的患者

随机配对,治疗组 147 例,男 91 例,女 56 例;对照组 143 例,男 89 例,女 54 例。

二、治疗方法 治疗组给华蟾素(安徽淮北生化制药厂出品,批号 890160、900105)4 ml(每 ml 含生药 0.5 g),肌肉注射,每日 1 次。对照组任选以下一种疗法:(1)维丙肝 80 mg,肌肉注射每日 1 次;(2)北豆根 5 片,每日 3 次口服;(3)甘草甜素片 2 片,每日 2 次口服。以上两组均 30 天为 1 疗程,一般治疗 1~3 个疗程。治疗组 147 例中,完成 1 个疗程者 147 例,2 个疗程者 131 例,3 个疗程者 102 例;对照组 143 例完成 1、2、3 个疗程者分别为 143、138、108 例。

三、观察项目

1. HBV 血清标志物变化 乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗-HBs)、乙肝 e 抗原(HBeAg)、乙肝 e 抗体(抗-HBe)、乙肝核心抗体免疫球蛋白 M(抗-HBcIgM)、多聚白蛋白受体(PHSA-R)、脱氧核糖核酸多聚酶(DNAP),于治疗前、治疗 1 个月、2 个月、3 个月以及治疗毕 3 个月、6 个月分别取血采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测。试剂由上海市传染病院或上海生化所提供。

2. 肝功能变化 血清丙氨酸转换酶

1. 山东临沂地区人民医院; 2. 安徽阜阳地区第二人民医院; 3. 安徽宿县地区人民医院; 4. 山东鄄城县人民医院; 5. 蒙阴县人民医院; 6. 临沂地区运输总公司医院; 7. 安徽淮北生化制药厂; 8. 指导者,北京医科大学

(ALT)、黄疸指数(II)、麝香草酚浊度试验(TTT)、总蛋白(TP)和白蛋白(A)、球蛋白(G)等于治疗前、治疗0.5个月、1个月、2个月、3个月及治疗后3个月、6个月各检测1次。

3. 毒副反应 密切观察患者用药期间和用药后的各种不良反应。

结 果

一、疗效判断标准 (1)显效: HBsAg 于治疗后阴转, HBeAg、抗-HBcIgM、PHSA-R 三项中两项于治疗毕阴转。(2)有效: 除 HBsAg 未阴转外, 其它同上, 或抗-HBs、抗-HBe 中一项阳转。(3)无效: 未达上述标准者。

二、两组慢性 HBV 携带者用药后 HBV 复制指标变化 见表1。表中所列5项 HBV 复制指标中除抗-HBcIgM 外, 其余指标阴转率治疗组均高于对照组, 二者差异非常显著 ($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。

表1 用药后 HBV 复制指标阴转率
两组比较 [例(%)]

项目	治疗组		对照组	
	阳性数	阴转数(%)	阳性数	阴转数(%)
HBsAg	147	31(21.09)*	143	3(2.10)
HBeAg	144	56(38.89)*	138	15(10.87)
抗-HcIgM	12	9(75.00)	9	7(77.78)
PHSA-R	11	7(63.64)**	6	2(33.33)
DNAP	10	5(50.00)**	13	1(7.70)

注: 与对照组相比, * $P < 0.001$, ** $P < 0.05$ 。下同

三、两组慢性 HBV 携带者抗-HBs 和抗-HBe 阳转情况 见表2。治疗组抗-HBs 和抗-HBe 阳转率均高于对照组 ($P < 0.001$)。

表2 用药后抗-HBs 和抗-HBe 阳转率
两组比较 [例(%)]

项目	治疗组		对照组	
	阳性数	阳转数(%)	阳性数	阳转数(%)
抗-HBs	140	27(19.79)*	141	6(4.26)
抗-HBe	145	34(23.45)*	140	10(7.14)

四、不同疗程华蟾素治疗对慢性 HBV 携带者的疗效 见表3。应用华蟾素者 HBsAg 和 HBeAg 阴转率在完成1~3个疗程时均高

于对照组 ($P < 0.01$)。综合评价治疗组疗效高于对照组, 但未发现其疗效随疗程递增。见表4。

表3 不同疗程对两组 HBsAg 和 HBeAg
阴转率的影响 [例(%)]

分组	疗程	HBsAg		HBeAg	
		阳性数	阴转数(%)	阳性数	阴转数(%)
治 疗 组	1	147	31(21.09)*	144	56(38.88)*
	2	131	30(22.90)*	130	50(38.46)*
	3	102	17(16.66)*	102	33(32.35)*
对 照 组	1	143	3(2.09)	138	15(10.87)
	2	138	3(2.17)	134	13(9.70)
	3	108	1(0.93)	106	7(6.60)

表4 不同疗程对 HBV 复制影响的综合评价 (例)

分组	疗程	总例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治 疗 组	1	31	3	14	14	54.84**
	2	25	3	11	11	56.00**
	3	6	0	3	3	50.00**
对 照 组	1	30	0	9	21	30.00
	2	15	0	6	9	40.00
	3	15	0	3	12	20.00

五、随访结果 山东临沂地区医院随访33例, 结果在3~5个月时治疗组 HBeAg 阴转率为50%(7/14), 高于对照组的20%(3/15); 至5~11个月时, 前者仍为50%(2/4), 高于后者的20%(1/5)。安徽阜阳地区第二医院随访16例, 于3~6个月时治疗组 HBeAg 阴转率为62.5%(10/16), 但对照组失访。

六、副反应

1. 对心脏的副反应 对华蟾素组20例患者进行心电图监测, 发现1例男性患者出现I度房室传导阻滞, 经加用ATP、辅酶A治疗1周后, 心电图恢复正常。

2. 对肝功能的影响 治疗组与对照组相比, 无降酶退黄疸作用, 但不会诱发肝功能损害。

3. 过敏反应 1例女患者在肌肉注射华蟾素4ml 10min后出现呼吸困难、头晕、恶心, 立即给异丙嗪25mg肌肉注射, 1h后上述症状缓解, 6h后症状消失。另发现荨麻疹1例,

此2例均停用华蟾素治疗。

讨 论

对慢性HBV感染迄今尚无特效药物。其感染机制初步认为与机体免疫功能紊乱,尤其是细胞免疫功能低下或缺陷及HBV在肝内持续复制有关。因此,目前对慢性HBV携带者的治疗主要是抗病毒或免疫调节治疗。华蟾素为蟾蜍制剂,近年研究发现其具有强心、升高白细胞、抗过敏、抗呃逆作用,还有纠正心衰和呼吸衰竭作用,但其突出作用是通过免疫调整发挥抗癌效力。最近关钧等研究发现华蟾素对小鼠肝癌细胞DNA和RNA的生物合成有抑制作用,其抑制作用随剂量的增大而提高^[4]。有调查证实全世界约有3亿HBV携带者,这部分感染者是慢性肝炎、肝硬化、肝癌发病的高危人群。本研究应用华蟾素旨在调整HBV携带者免疫功能,抑制HBV复制,以达防治肝炎、肝硬化及肝癌之目的。

本研究发现,华蟾素对慢性HBV携带者的HBV复制指标有明显影响。治疗组HBsAg、HBeAg、PHSA-R和DNAP的阴转率均显著高于对照组,前者抗-HBs和抗-HBe的阳转率亦高于后者,两组差异非常显著。这表明华蟾素对HBV复制有明显的抑制作用,且能提高机体对HBV的特异性体液免疫水平。

在应用华蟾素不同疗程的对比分析中发现,在第2疗程时HBsAg、HBeAg的阴转率

较高,但至第3疗程则降低,这可能系部分病例没有坚持用药至第2疗程而出现的偏差。

本研究中随访49例,治疗组3~6个月时HBeAg阴转率最高,6个月后开始下降,提示华蟾素近期疗效较好。至于华蟾素治疗慢性HBV携带者的远期疗效及其抑制HBV增殖、增强免疫功能的确切机理,尚有待进一步深入研究。

虽然华蟾素经实验证明其毒性小,刺激性和致敏性均符合制剂要求,但在本研究中仍发现有心律失常(1例)、过敏反应(1例)和荨麻疹(1例)等。华蟾素治疗慢性HBV携带者54.84%有效,但仍有45.16%的患者对该药无反应。因此,将华蟾素与其他抗病毒药物或免疫调整药物联用,有可能会提高疗效^[5]。另外,根据HBV和爱滋病毒在病原学上的相似性,设想用华蟾素治疗艾滋病也可能有效。

(本文承蒙王子骥、顾长海、何南祥、舒昌杰教授和王国申、李元斋、邹鲁贤主任医师审修,谨谢!)

参 考 文 献

1. 田庚善,病毒性肝炎研究的现状与展望,中华医学杂志 1990; 70(11): 603.
2. 徐向田,等,华蟾素临床应用进展,实用中西医结合杂志 1993.
3. 徐向田,等,华蟾素治疗慢性乙肝病毒携带者疗效观察,临床医学 1990; 10(4): 169.
4. 关 钧,等,华蟾素抗肿瘤作用机理的初步探讨,蚌埠医学院学报 1993.
5. 徐向田,等,病毒性肝炎综合防治,第1版,天津:天津科技出版社,1992: 171.

· 书 讯 ·

北京农业大学书店竭诚为本刊读者服务

本店经营医药卫生及有关农业各类图书,备有书目,函索即赠。现介绍几种图书供选购:脚部按摩治百病 2.50 元,新编儿科临床手册 6.00 元,新编常用药物手册 8.90 元,新编内科诊疗手册 16.00 元,新编外科临床手册 22.00 元,新编诊疗常规 25.00 元,常见内科疾病中西医结合诊疗 7.20 元,偏方大全 6.60 元,家庭推拿按摩 2.30 元,周易与中医学 12.50 元,实用针灸选穴手册 3.70 元,中华名医方剂大全 26.00 元,用药需防药害 3.80 元,简明临床药物处方手册 4.80 元,中国针灸学概要 10.00 元。购书汇款请写:北京海淀区北京农业大学书店邮购部,邮编 100094,邮购费按书价加收 15%;书名、册数写在汇款单“附言”上。

medicated-bath was observed. It showed a higher level of the rheumatoid factor (RF) titre, immunoglobulin (Ig) G, M, A and CD4 cells, but the CD8 cells was obviously lower before the treatment. Clinical data indicated that the medicated-bath had significant effective rate. In order to elucidate the mechanism of the medicated-bath upon rheumatoid arthritis the RF titre, Ig level, complement C₃, 3H-TdR incorporated with lymphocytes transformation and CD3, CD4, CD8 cell level were assayed. Results showed that RF titre decreased after the bath and the negative transforming rate reached 70.6%, Ig level obviously dropped as well as the number of CD4 cells while CD8 cell level increased. The transforming stimulation index of lymphocyte cells obviously decreased. All of the above mentioned showed that there was a higher concentration of the enhancing factor of interleukin-2 (IL2-EF) involved in lymphocyte culture of rheumatoid arthritis patients. They suggested that the Tibetan medicated-bath had an immunomodulating effect on rheumatoid arthritis patients through increasing the level of CD8 cells and reducing CD4 cells.

Key words rheumatoid arthritis, Tibetan medicated-bath, immunomodulating effect

(original article on page 467)

Positive Modulating Action of Shengmaisan (生脉散) with *Astragalus Membranaceus* on Anti-Tumor Activity of LAK Cells

Zhao Tie-hua (赵铁华), et al

Chengde Medical College, Chengde (067000)

Enhancing the anti-tumor activity of LAK cells is one of problems which are expected to be solved in tumor clinic at present. The effects of Shengmaisan with *Astragalus membranaceus* (SMAM) on anti-tumor activity of LAK cells with the ³H release assay were studied. The LAK cells taken from 43 persons showed obvious killing activity to acute leukemia cells from 8 patients in different types. The results showed that the activity of LAK cells could be enhanced markedly by the synergic action of SMAM in proper concentration (100 µg/ml) with IL-2. The effect of ginsenoside with appropriate concentration (10 µg/ml) was slightly better than that of SMAM. The treatment for malignant tumor using SMAM assisting LAK cells could replace the application of some cell factors which were expensive and toxic at present.

Key words Shengmaisan, *Astragalus membranaceus*, LAK cells, cytotoxicity

(original article on page 471)

Clinical Study on Cinobufotalin in Treating Chronic Hepatitis B Virus Carriers

Xu Xiang-tian (徐向田), et al

Linyi Medical School, Linyi (276002)

In a preliminary study, carriers of hepatitis B virus were treated with Cinobufotalin, a preparation from toad, for 1–3 course of treatment. Results indicated that negative conversion rate was markedly higher in the treated groups (21.09%, 38.89%, 63.64% and 50%) than that of control groups (2.1%, 10.87%, 33.33% and 7.7% $P < 0.001$). By the end of treatment, positive conversion rate of anti-HBs and anti-HBe were also markedly higher in the former (19.29% and 23.45%) than that in the latter (4.26% and 7.14% $P < 0.001$). During the follow-up of 3–6 months, the positive rate of HBeAg in treated group (50%) raised as compared with the control group (20% $P = 0.08$). The results