

大剂量核糖核酸加丹参注射液治疗慢性乙型肝炎的临床观察

高树华 张廷伟 马永林

核糖核酸(RNA)治疗肝炎和肝硬化的临床与实验研究早有报道,但大剂量使用的报道少见。我院于1994年1月~2000年2月采用大剂量RNA联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎163例,取得了较好的疗效,现总结报告如下。

资料与方法

1 临床资料 临床诊断与分型参照1990年5月上海第六次全国病毒性肝炎会议讨论修订的病毒性肝炎防治方案^①进行,所有患者乙型肝炎病毒标志物(HBVM)HBsAg及(或)抗-HBc均阳性,符合慢性乙型肝炎,其中慢性迁延性肝炎(CPH)104例,慢性活动性肝炎(CAH)193例,在CPH和CAH病例中分别有9例及5例做肝活检,病理组织学符合临床诊断。全部病例均经B超检查,部分经CT检查辅助诊断。全部病例随机分为两组。治疗组163例,其中男107例,女56例,年龄17~62岁,平均 (46.7 ± 3.0) 岁,病程1~14年,平均 (4.1 ± 1.5) 年;CAH 112例,CPH 51例,ALT (161.04 ± 52.83) $\mu\text{mol/L}$,血清胆红素(SB) (62.23 ± 54.71) $\mu\text{mol/L}$ 。对照组134例,其中男95例,女39例,年龄18~61岁,平均 (46.1 ± 5.2) 岁,病程6个月~13年,平均 (4.3 ± 2.2) 年;CAH 81例,CPH 53例,ALT (157.25 ± 65.22) $\mu\text{mol/L}$,SB (60.27 ± 52.85) $\mu\text{mol/L}$,两组资料比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2 治疗方法 治疗组采用RNA(江苏如皋生化制药厂生产,每支6mg,批号930420)60mg,丹参注射液(上海第一制药厂生产,每支2ml,3g/2ml,批号940103)20ml,分别加入10%葡萄糖注射液250ml内静脉滴注,每天1次。对照组采用甘利欣(连云港正大天晴制药有限公司生产,每支10ml,含甘草酸二铵50mg,批号1993 10061)150mg加入10%葡萄糖注射液250ml中静脉滴注,每日1次。两组疗程均为3个月。两组病例均口服复合维生素B、维生素C,每日静脉滴注支链氨基酸250ml,根据病情需要给予葡萄糖、能量合剂、利尿剂等作为基础治疗。

3 观察项目及检测方法 两组病例均于治疗前全面查体,检测ALT、AST、SB、白蛋白(A)、球蛋白(G)、HBVM等指标。治疗期间每周观察记录症状、体征变化1次,每2周复查肝功能1次,B超1次,疗程结束时检测HBVM(乙肝五项指标采用ELISA法,HBV-DNA采用PCR法),并观察药物的毒副反应。

4 统计学处理 采用 t 检验, χ^2 检验。

结 果

1 疗效标准 显效:乏力、纳差、腹胀、肝区痛消失,肝脾有所回缩,ALT、AST、SB、A、G恢复正常;有效:未达显效标准,症状明显减轻,ALT、AST、SB下降50%以上,A/G倒置减轻;无效:未达到有效标准者。

2 症状、体征疗效 治疗组乏力、纳差、腹胀、肝区痛四大症状例数依次为163、116、98、101例次,显效98、76、50、59例次,有效55、32、40、42例次,无效10、8、8、0例次,总有效率94.56%(452/478例次)。对照组四大症状例数依次为134、100、91、89例次,显效77、58、37、40例次,有效44、30、48、43例次,无效13、12、6、6例次,总有效率91.06%(377/414例次)。两组总有效率比较差异有显著性($\chi^2 = 4.123, P < 0.05$)。治疗组肝、脾肿大例数分别为87、65例次,显效43、19例次,有效24、12例次,无效20、34例次,总有效率64.47%(98/152例次)。对照组肝脾肿大例数分别为72、60例次,显效11、3例次,有效18、9例次,无效43、48例次,总有效率31.06%(41/132例次),两组治疗后比较,差异有显著性($\chi^2 = 31.573, P < 0.01$)。

3 两组患者治疗前后肝功能、血浆蛋白变化比较见表1。治疗后两组均有相似的降血清转氨酶和降黄作用,治疗组对升高白蛋白、降低球蛋白作用显著,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.01$);与对照组治疗后比较,差异亦有显著性($P < 0.01$),对照组作用不明显。

4 对HBVM的影响 治疗组HBsAg、HBeAg、HBV-DNA阳性例数依次为113、102、54例,阴转例数分别为18、37、38例,阴转率为15.9%、36.3%、70.4%。对照组HBsAg、HBeAg、HBV-DNA阳性例数依次为88、80、42例,阴转例数分别为9、6、12例,阴转

表 1 两组患者治疗前后肝功能和血浆蛋白变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT($\mu\text{mol/L}$)	AST($\mu\text{mol/L}$)	SB($\mu\text{mol/L}$)	A(g/L)	G(g/L)
治疗	163 治前	161.04 $\pm$ 52.82	111.35 $\pm$ 102.41	62.23 $\pm$ 54.71	33.67 $\pm$ 7.72	39.90 $\pm$ 7.04
	治后	40.70 $\pm$ 50.34*	52.52 $\pm$ 47.56*	20.28 $\pm$ 11.98*	39.84 $\pm$ 7.75* Δ	33.06 $\pm$ 7.61* Δ
对照	134 治前	157.25 $\pm$ 65.22	122.32 $\pm$ 88.66	60.21 $\pm$ 52.88	33.94 $\pm$ 7.06	38.59 $\pm$ 7.58
	治后	46.21 $\pm$ 41.66*	49.82 $\pm$ 21.99*	22.78 $\pm$ 15.66*	34.55 $\pm$ 6.35	37.96 $\pm$ 6.89

注 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$ 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

率为 10.2%、7.5%、28.6% 两组疗效比较, χ^2 分别为 1.38, 20.567, 16.554, 治疗组 HBeAg、HBV-DNA 阴转率明显高于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.01$), HBsAg 阴转率差异无显著性 ($P > 0.05$)。

5 毒副反应 治疗组 1 例在用药 63 天时出现全身浅表淋巴结肿大, 对照组有 2 例轻度浮肿, 未影响治疗, 疗程结束后自行消失, 未见其他严重毒副反应。

讨 论

我们于 1994 年始应用大剂量 RNA 联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎, 并与甘利欣作为对照进行了对比观察, 结果表明治疗组和对照组在改善慢性肝炎患者的乏力、纳差、腹胀、肝区痛四大症状、降低 ALT、AST、SB 有相似的较好疗效, 但治疗组在提高患者血浆白蛋白、降低球蛋白, 促进肿大的肝脾回缩, 促进 HBeAg 及 HBV-DNA 阴转等方面均明显优于对照组, 经统计学检验, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。外源性 RNA 进入体内后, 较大的分子或片断可以进入肝细胞内, 补充受损肝细胞内 RNA 含量之不足, 参与蛋白质合成, 促进肝细胞恢复, 有研究证明^[2], RNA 的保肝和促蛋白合成作用, 有利于肝细胞的再生, 故而起起到抗纤维化的作用。由于外源性 RNA 进入人体内易被 RNA 酶降解, 因此笔者认为剂量过小时真正能进入肝细胞

的 RNA 或其片断必然不足而影响疗效, 适当加大剂量是合理的, 本组大剂量应用未见明显毒副反应。丹参注射液的主要成分是丹参酮, 实验证明能显著减退实验动物肝细胞变性坏死, 改善肝脏微循环^[3], 增加肝细胞血流量, 从而改善肝小动脉痉挛所引起的肝细胞缺氧状态, 使门脉系统压力下降, 增加了肝脏氧和营养物质的供给, 促进肝细胞再生, 抑制肝纤维化, 减轻低蛋白血症, 同时丹参可增加心肌收缩力, 提高心搏出量, 增加肝动脉血流量, 促进肝内循环, 增加供氧, 改善肝细胞功能, 本组资料结果提示: 在综合治疗的基础上, 应用外源性 RNA 加丹参注射液治疗慢性乙型肝炎有显著疗效, 推测可能与 RNA 优先进入肝细胞后, 在丹参的协同下较持久地保持其信息大分子的完整性, 改善肝脏微循环及促进肝细胞正常代谢, 调整免疫功能, 协同抗肝纤维化有关。

参 考 文 献

1. 第六次全国病毒性肝炎会议讨论修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 1991;9(1):54—57.
2. 周向东, 张太和, 凌树森. RNA 抗肝纤维化的实验研究. 江苏医药 1992;18(2):7—9.
3. 王继香, 张克良. 丹参的作用与用途. 新中医 1983;11:52—53.

(收稿 2000-11-06 修回 2001-07-26)

幸林中西医临床辅助软件

〔简介〕 本软件是运用神经网络技术的大型计算机智能化诊疗软件, 已经通过中国中医诊断专业委员会组织的专家鉴定。软件以临床为中心、以诊断为重点、以中西医结合为方向, 辅助医生把握诊疗过程中的结构性互动关系, 作出迅速准确的处理。随盘附送教学软件, 深入浅出, 一学便会。

〔特征〕 全科病域(1 498 个疾病), 介入式自动辨证推理, 简单鼠标操作, 无缝式病历管理, 中英文跟随对译提示, 全面协助诊疗过程每一环节, 直至财务记账统计。

〔对象〕 医生。单机版适用于医院独立科室、社区医院、乡镇医院、诊所、药店、学校等。

〔销售〕 年费制, 现五折优惠价 580 元/年。可随时升级, 升级免费, 但需刻盘费和邮资费共 80 元/次。正版软件 100 元即寄, 可试用 1 个月。

〔服务〕 跟踪医学最新发展, 软件随时更新, 随时升级。可按用户特殊要求制作特定的诊疗内容。开办中医智能化培训班。

〔总经销〕 深圳市泰然工贸园 210 栋 3G 洛泰克实业有限公司 邮编 518040 深圳市百花一路国城花园 1—6G 幸林软件(深圳)工作站 邮编 518028 电话 0755—3792371, 2707199 E-mail: healingsoft@21cn.com