

· 经验交流 ·

拉米呋啶联合山豆根注射液对慢性重度乙型肝炎患者抗病毒的疗效观察^{*}

张晓红 杨绍基 梅咏予 凌小强 卢建溪 赖 菁

乙型病毒性肝炎是一种常见传染病,慢性乙型肝炎发病机制尚未完全阐明,目前认为乙型肝炎病毒(HBV)的复制表达状态和机体特殊的免疫应答状态是两个主要因素⁽¹⁾。慢性重度乙型肝炎及慢性重型乙型肝炎的发生可能与 HBV 的大量复制及免疫应答损害加重有关。因此,抑制 HBV 复制是否有利于慢性重度乙型肝炎的治疗,避免其向重型肝炎发展是个值得探讨的问题。拉米呋啶(lamivudine)是近年来新合成的口服二脱氧胞嘧啶核苷类药物,现已证实它具有很强的抑制 HBV DNA 聚合酶活性的作用⁽²⁾。山豆根注射液是一种治疗乙型肝炎的纯中药制剂,主要成分为山豆根及黄芪提取物,已在临床应用 10 余年,对 HBV 的复制有明显的抑制作用,而且长期应用无明显不良反应⁽³⁾。本研究拟采用拉米呋啶和山豆根注射液两种药物对慢性重度乙型肝炎患者做病原抑制治疗,探讨应用拉米呋啶和山豆根注射液抗病毒的疗效及安全性。

资料与方法

1 研究对象 1999 年 1 月~2001 年 2 月在我科住院的慢性乙型肝炎患者,符合 1995 年 5 月第五次全国传染病与寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎(乙型)慢性(重度)的诊断标准⁽⁴⁾;入选前 HBsAg 阳性,HBV DNA 阳性(斑点杂交法);自愿参加本试验。病例排除标准:入院时查血清 HCV、HDV、HEV-IgM、HAV-IgM 阳性者;妊娠或哺乳期的女性患者;合并恶性肿瘤或严重心、脑、肾脏疾病者;加入本研究前 3 个月内曾用过其他抗病毒药物治疗者;对核苷类药物或山豆根注射液过敏者。经上述标准筛选出 121 例作为研究对象。

本研究为开放性随机对照研究,用电脑随机数字法将入选的病例分为 3 组,研究组 43 例,男 36 例,女 7 例,年龄 19~63 岁,平均 33.2 岁,HBsAg 阳性 26

例。对照 1 组 36 例,男 31 例,女 5 例,年龄 16~54 岁,平均 32.7 岁,HBsAg 阳性 22 例。对照 2 组 42 例,男 36 例,女 6 例,年龄 17~57 岁,平均 34.5 岁,HBsAg 阳性 24 例。3 组资料比较差异无显著性,具有可比性。

2 治疗方法 研究组在目前常用的综合治疗方法(对症、支持治疗,保护肝细胞,促进肝细胞再生,抗感染,消炎利胆,防治并发症)的基础上服用拉米呋啶(由英国 Glaxowellcome 公司提供,每片 100mg),每日 100mg,并每日肌肉注射山豆根注射液(由中山医科大学附属第三医院药厂提供,山豆根、黄芪含量为 1:1,每支 2ml)4ml;对照 1 组在目前常用的综合治疗方法的基础上,每日肌肉注射山豆根注射液 4ml;对照 2 组仅用目前常用的综合治疗方法进行治疗。3 组均观察 12 周。

3 观察项目 观察 3 组患者血清生化指标:白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA)。血清学标志:用酶联免疫测定试剂检测 HBeAg/抗-HBe,斑点杂交法测 HBV DNA(定性),荧光定量 PCR 技术测定 HBV DNA(定量)。观察记录不良反应。

4 统计学方法 采用 SPSS 9.0 统计软件包进行分析。率的比较采用 χ^2 检验,均数比较采用方差分析。

结 果

治疗过程中 3 组共剔除 6 例,其中 3 例(研究组 1 例,对照 2 组 2 例)分别于治疗第 6、7、8 周病情好转,出院后失访;研究组 1 例因经济原因在治疗第 4 周病情略有好转出院;另 2 例(两个对照组各 1 例)分别在治疗第 4、6 周病情明显加重自动出院。本研究完成设计要求疗程的总例数为 115 例,其中研究组 41 例,对照 1 组 35 例,对照 2 组 39 例。

1 HBV DNA 转阴率 研究组 HBV DNA 转阴率为 70.7%(29/41 例),对照 1 组为 34.3%(12/35 例),对照 2 组为 17.9%(7/39 例)。研究组与对照 1

^{*} 广东省重点攻关项目[No. 1998(7)];

中山医科大学附属第三医院传染科(广州 510630)

表 1 治疗各时间段 HBV DNA 含量的对数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HBV DNA 含量的对数值					
		治疗前	2W	4W	6W	8W	12W
研究	41	6.14±1.14	5.00±0.84*	4.68±0.79*△	4.52±0.79*△	3.92±1.18*△	3.19±0.73*△
对照 1	35	6.42±1.28	6.01±1.17	5.91±1.09	6.31±1.05	5.47±1.10	5.21±1.25
对照 2	39	6.09±1.49	6.35±1.39	6.04±1.09	6.66±0.74	5.89±1.54	5.19±1.27

注:与对照 2 组比较,* $P<0.05$;与对照 1 组比较,△ $P<0.05$

组、对照 2 组比较,差异有显著性(χ^2 值分别为 13.4、33.1,均 $P<0.01$)。

2 HBV DNA 含量的变化 见表 1。3 组患者治疗 2 周后,HBV DNA 含量研究组与对照 2 组比较,差异有显著性($P<0.05$)。治疗 4 周后与对照 1 组比较,差异亦有显著性($P<0.05$)。

3 3 组治疗前后 HBeAg/抗-HBe 的变化 研究组 HBeAg 转阴率为 52.0%(13/25 例),对照 1 组为 42.8%(9/21 例),对照 2 组为 13.6%(3/22 例)。研究组与对照 1 组比较,差异无显著性($\chi^2=0.38$, $P=0.54$);与对照 2 组比较,差异有显著性($\chi^2=7.67$, $P=0.006$)。两个对照组比较,差异有显著性($\chi^2=4.56$, $P=0.033$)。研究组 HBeAg/抗-HBe 血清转换率为 44.0%(11/25 例),对照 1 组为 23.8%(5/21 例),对照 2 组为 9.1%(2/22 例)。研究组与对照 1 组比较,差异无显著性($\chi^2=1.82$, $P=0.18$);与对照 2 组比较,差异有显著性($\chi^2=5.85$, $P=0.02$)。两个对照组比较,差异无显著性。

4 3 组治疗前后 TBIL、ALB、GLB 及 PTA 的测定结果比较 除 TBIL 治疗 8 周时研究组(49.31 ± 27.12) $\mu\text{mol/L}$ 与对照 1 组(108.77 ± 90.09) $\mu\text{mol/L}$ 比较,及治疗 4 周时研究组(76.44 ± 61.87) $\mu\text{mol/L}$ 与对照 2 组(138.74 ± 142.34) $\mu\text{mol/L}$ 比较,差异有显著性($P<0.05$)外,其他指标比较,差异均无显著性。

5 不良反应 研究组脱发 1 例,恶心、呕吐 3 例,肌肉注射部位瘀斑 2 例;对照 1 组恶心、呕吐 2 例,肌肉注射部位瘀斑 2 例;对照 2 组恶心、呕吐 2 例。经用

Fisher 精确概率检验法比较,3 组间各项不良反应发生率均无明显差异。

讨 论

山豆根具有清热解毒、消肿止痛的作用,临床上用于治疗慢性肝炎取得较好疗效,但因其性较凉,长期应用,患者会出现头晕等不适,黄芪具有补中益气、扶正祛毒等作用,临床及药理研究显示具有增强免疫功能的作用,这两种药物配伍,既可提高治疗慢性肝炎的疗效,又可减少单用山豆根的不良反应。

本研究显示慢性重度乙型肝炎在目前常用的综合治疗基础上,加用拉米呋啶和山豆根注射液联合抗病毒治疗,可短时间内抑制患者体内乙型肝炎病毒复制,使 HBV DNA 含量下降,患者耐受性好,无严重的不良反应。

参 考 文 献

1. 姚 桢. 分子乙型肝炎病毒相关病学. 北京:中国医药科技出版社,1997:106—109.
2. Buti M, Cotrina M, Cruz-de-Castro E, et al. One year treatment with lamivudine in different hepatitis B virus related hepatic diseases. Gastroenterol-Hepatol 1999 2X(3):117—121.
3. Lai CL, Chien RN, Nancy NW, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1998;339(2):61—68.
4. 病毒性肝炎防治方案(试行). 中华传染病杂志 1995;13(4):241—245.

(收稿 2001-10-08 修回 2002-06-28)

《北京中医》2003 年征订启事

《北京中医》是中医、中西医结合综合性学术期刊,双月刊,为国际连续出版物,中国自然科学核心期刊,北京市 95 优秀期刊,由北京中医药学会、北京中西医结合学会主办,统一刊号 ISSN 1000-4599/CN11-2258/R,2003 年改为大 16 开本。本刊面向基层,注重临床实践,突出中医特色和北京地区特色,选登全国各地文章,栏目多样,编排规范,内容充实新颖,设有京都名医、老中医经验、临床报道、中药方剂、针灸经络、学术探讨、文献综述、专题笔谈、京华中医医院、疑难病研治、科研动态、短篇报道、成药研究等栏目。本刊附有英文目录,适宜各级中医、中西医结合工作者和中医爱好者阅读,欢迎广大读者订阅,国内定价每册 6.50 元,全年 39.00 元。国内代号 2-587,各地邮局订购,国外代号 BM668,中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱)订购。广告证号:京东工商广字 0083 号。当地订阅不方便者,本编辑部代办邮购。编辑部地址:北京东单三条甲七号,邮政编码:100005,电话:(010)65251589,传真:(010)65223477,电子信箱:bjTcm@pubLic3.bta.net.CN。