

## 无环鸟苷 (Acyclovir) 治疗慢性乙型肝炎 追踪观察 (附10例报告)

熊开钧 王心禾 黄华芳 姚梦林 金慰鄂 曾令兰

(同济医科大学协和医院传染病教研室, 武汉)

张雪珍

(湖北省医药工业研究所, 武汉)

### 提 要

无环鸟苷治疗HBsAg高滴度慢性病人和携带者成人10例, 并与保肝药治疗, 情况相似成人10例对照观察, 经一年追踪, 30天间歇组6例, 停药后3个月才有3例HBeAg和DNA-P转阴, 9个月有2例回升, 一年时, 5例病毒指标与治疗前相似, 其中4例HBV-DNA阳性, 有1例全部病毒指标(包括HBV-DNA)持续转阴。

30天连续治疗4例, 病毒指标继续转阴, 以第6~9个月最好, HBsAg转阴1例, HBeAg4例全部转阴, 有2例出现-HBe, HBcAg阳性3例有2例转阴和DNA-P阳性均转阴。对照组均无转阴。10例一年观察, 3例无效, 4例病毒指标暂时转阴, 3例病毒复制指标持续转阴, 连续疗法病毒转阴时间比间歇法长。

无环鸟苷是目前用于疱疹病毒感染有效的抗病毒新药<sup>[1]</sup>, 治疗疱疹脑炎其疗效明显优于阿糖腺苷<sup>[2]</sup>, 1982年Weller<sup>[3]</sup>和Smith<sup>[4]</sup>分别报道治疗慢性乙型肝炎, 对病毒复制有暂时抑制效果。1984年我们开始对HBsAg高滴度慢性病人和病毒携带者成人10例, 进行了抗病毒治疗研究, 并与同期用保肝药、病情相似的成人10例对照, 发现连续治疗的近期效果优于间歇治疗组和对照组<sup>[5]</sup>, 经一年追踪观察, 并补做了血清HBV-DNA, 报道如下:

### 治 疗 对 象

10例(男7例, 女3例)年龄22~37岁, HBsAg、HBeAg和抗-HBc持续半年以上。

### 用药方法和观察方法

治疗组: 无环鸟苷每日15mg/kg, 均分上下午静脉滴注。30天间歇组为每月用药10

本文1986年6月23日收到,

天, 30天连续组为第2个月连续20天, 总疗程30天。

对照组: 年龄和乙肝病毒指标持续病程与治疗组相似, 只用一般保肝药如维生素和肌苷等。

观察方法: 除在无环鸟苷治疗前后观察药物反应和肝功能外, 在治疗前后重点观察HBsAg、HBeAg和抗-HBe、HBcAg和DNA-P, 停药后每3个月复查一次, 直至停药后第9个月。

### 追踪观察结果

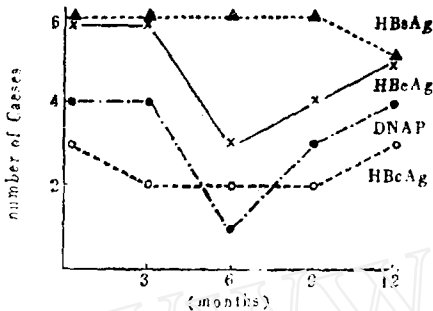


Fig 1. Dynamic changes of viral markers in 6 cases

30天间歇治疗(即每月用药10天)组6例, 治疗结束时, HBsAg几何平均值轻度下降, HBcAg 1例转阴, 而HBeAg和DNA-P无转阴。停药后3个月DNA-P和HBeAg有3例转阴, 第9个月病毒指标回升, 一年的结果, 5例病毒指标和治疗前相似, 包括HBV-DNA均阳性, 1例HBeAg由阴转阳, 却有1例全部病毒指标, 包括HBV-DNA持续转阴, 详见图1。

30天连续治疗组4例, 疗程结束时, HBeAg转阴2例, HBcAg3例阳性均转阴, DNA-P阳性4例转阴1例, 其结果比间歇组好。停药6~9个月, 除近期转阴的病毒指标仍持续阴性外, 又有HBsAg转阴1例、DNA-P转阴2例和出现抗-HBe 2例。一年的结果, 有2例HBeAg转阴后又转阳, 1例HBcAg又转阳, 而DNA-P的全部阴性, HBV-DNA阳性2例和阴性2例。见图2。

10例一年追踪观察结果, 3例无效, 4例病毒复制指标转阴后又转阳, 有3例病毒复制指标持续转阴, 初步取得令人满意的效果。

10例用维生素和肝血灵保肝药物治疗者, 经9个月观察, 其病毒复制指标均未转阴, 如图3所示。

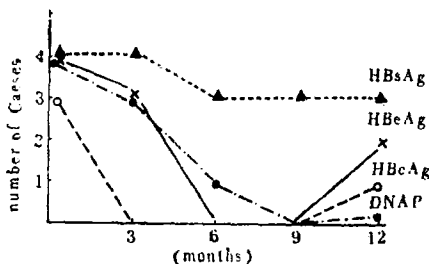


Fig 2. Dynamic changes of viral markers in 4 cases.

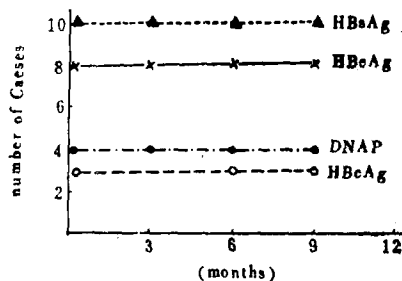


Fig 3. Changes of viral markers in control group.

### 讨 论

1. 抗病毒效应: 无环鸟苷对多种DNA病毒的复制有抑制作用<sup>[6,7]</sup>, 尤其抗疱疹病毒

增殖的效果最佳, 并发现对乙肝病毒的复制也有一定抑制作用, 1982年, Weller<sup>[8]</sup>和Smith<sup>[4]</sup>试用无环鸟苷治疗慢性乙型肝炎, 适当的剂量和疗程均见到病毒复制指标下降和转阴, 停药后多数又回升。我们用无环鸟苷治疗10例, 经追踪观察, 7例病毒指标有规律下降和转阴, HBeAg、HBcAg和DNA-P转阴, 在HBeAg转阴后有2例出现抗-HBe, 其中4例在停药6~9月, 病毒指标转阴后又转阳, 表明无环鸟苷对部分病例治疗效果是暂时的; 有3例病毒复制指标长达一年的持续转阴(包括血液HBV-DNA), 这些结果与对照组比较, 进一步证实无环鸟苷对乙肝病毒复制有抑制作用。一般认为, 血液中传染指标转阴, 就意味着传染性减少, 无环鸟苷作为乙肝病人的病原治疗和减少传染的作用, 值得深入研究。

2. 抗病毒效应与疗法的关系: 无环鸟苷抗病毒效应需要可靠的考核指标, Papale<sup>[8]</sup>以每日15mg/kg治疗非甲非乙型肝炎5例, 疗程10天, 因缺少可靠的考核指标, 难以确定其效果。Weller<sup>[3]</sup>用4种剂量治疗慢性乙型肝炎4例, 疗程5~7天, 因有可靠的考核指标, 发现5mg~7mg/kg的2例无效, 只有10mg~15mg/kg的2例均使DNA-P下降。而Smith<sup>[4]</sup>用15mg~45mg/kg三种剂量的无环鸟苷治疗慢性乙型肝炎3例, 疗程7~14天, 有规律地使DNA-P活力下降和转阴。我们除了HBeAg, 还有HBcAg、HBsAg、DNA-P和HBV-DNA更多的病毒复制指标, 证实每日15mg/kg的10天间歇疗法治疗的6例, 其效果不如同样剂量连续治疗的4例, 这4例病毒复制指标在用药后有规律地下降和转阴, 其转阴持续时间比间歇治疗组长, 追踪结果表明, 无环鸟苷治疗乙型肝炎长期优于短程, 其原因可能与药物蓄积作用有关。本组10例仅作了单剂量药代动力学研究<sup>[9]</sup>, 其半衰期2小时左右, 24小时由肾脏排出97%, 未作药物蓄积量的检测观察。Laskin<sup>[10]</sup>在10例骨髓移植病人连续用药18天, 发现第18天的高峰血液和维持血液均为第1日的2倍以上, 表明随着用药时间的延长, 肾脏排泄本药的功能逐渐下降, 药物在体内的蓄积量也就逐渐增多, 其抗病毒作用也较短程用药持久。

3. 抗病毒效应与药物抗病毒机理有关: 无环鸟苷对疱疹病毒选择性作用, 在于该病毒可诱生特殊的胸腺嘧啶核苷激酶(thymidine Kinase), 磷酸化无环鸟苷成为单磷酸无环鸟苷, 经宿主细胞Guanylat Kinase催化成为双磷酸无环鸟苷, 再经宿主细胞其他酶转化为三磷酸无环鸟苷, 此三磷酸无环鸟苷能有效地抑制病毒DNA-P活性并同时结合到病毒DNA引物-模板上(DNA primer-Template), 当无环鸟苷结合到终末链, 因其醯基缺少3'-OH基, 此模板就中止延伸以达到抑制病毒复制的作用。在单纯疱疹病毒感染的细胞内, 三磷酸无环鸟苷的浓度比未感染病毒的细胞药浓高40~100倍, 表明磷酸化的无环鸟苷易于透过细胞膜进入细胞内<sup>[7,11]</sup>是发挥抗病毒效果的关键。而乙肝病毒感染的细胞缺少或极少此酶, 宿主细胞的胸腺嘧啶核苷激酶磷酸化无环鸟苷的作用缓慢, 此药在人体内半衰期短, 短程疗法即使是大剂量, 因磷酸化速率缓慢, 未能磷酸化的大量药物不能进入受感染的细胞, 却被迅速排出体外, 以致大剂量的疗效并不优于有效的小剂量的效果<sup>[4]</sup>。体外研究表明, 三磷酸无环鸟苷, 去磷酸化(dephosphorylated)后才能通过细胞膜逸出细胞外, 从细胞内的消失率随培养基内无环鸟苷的浓度而定<sup>[11]</sup>, 长疗程给药, 由于有效血液维持时间较长, 以致进入病毒感染的细胞内药量增多和离去细胞的药量减少, 可能是长疗程优于短疗程的又一因素。

### 参 考 文 献

- [1] Nicholson K, G., 1984, *Lancet* I (8403~8405): 617, 677, 736.
- [2] SkOldenberg B et al., 1984, *Lancet* I (8405): 709.
- [3] Weller ivo et al., 1982, *Lancet* II (8266): 273.
- [4] Smith ci et al., 1982, *Amer J med* 73(1A): 267.
- [5] 熊开钧等, 1985, 中华内科杂志24: 27.
- [6] Schaeffer H.G., 1982, *Amer.J.med* 73(1A): 4.
- [7] 姚光弼等, 中华传染病杂志1985, 3: 119.
- [8] Papale sc et al., 1984, 国际病毒性肝炎文摘汇编, 上海科技情报 105页.
- [9] 熊增慧等, 1985, 中国临床药理学杂志1(3): 183.
- [10] Laskin OL et al, 1982, *Amer. J. Med.* 73(1A): 221.
- [11] Elion GB et al, 1982, *Amer.J.Med.*73(1A): 7.

## FOLLOW-UP OF CHRONIC HEPATITIS B TREATED WITH ACYCLOVIR

Xiong Kai-jun Wang Xin-he Huang Hua-fang Yao Men-lin  
Gin Wei-c Zeng Ling-lan

(Department of Infections Diseases, Xiehe Hospital,  
Tongji Medical University, Wuhan)

Zhang Xue-zhen

(Hubei Institute of Pharmaceutical Industry, Wuhan)

Ten patients with high titer HBsAg of chronic hepatitis B and carriers were treated with acyclovir and compared with inosine and so on. After one year's follow-up, six cases were treated with intermittent therapy, three patients' HBsAg and DNA-P became negative at the sixth month, two began to rise after nine months, the viral markers in 5 cases were similar to pre-treatment, HBV-DNA were positive in four cases, however, all viral markers (including HBV-DNA) were negative in one case, suggesting that spontaneous seroconversion is possible. Four cases were treated with continuous therapy, their viral markers became negative persistently during 6~9 months, one case's HBsAg and two case's HBcAg became negative and anti-HBe appeared in 2 cases. None of the control group became negative by the end of one year, among which 3 cases were infective, the viral markers turned to be negative transiently in 4 cases and persistently in 3 cases. The seroconversion period in patients with continuous therapy was longer than those with intermittent therapy.