无环鸟苷抗乙型肝炎病毒复制 长短程疗法随访观察

熊开钩 王心禾 黄华芳 曾令兰 杨泽川 凌美霞

(同济医科大学协和医院 武汉430022)

张雪珍

(湖北省医药工业研究所 武汉430081)

提 要

慢性乙型肝炎病毒感染55例,随机分无环鸟苷长程组22例,短程组11 例和对照组 22 例。经一年随访观察,无环鸟苷治疗组见血槽HBoAg、DNA-P和 HBV-DNA 有规律性阴转,短程组于12个月又有部分指标阳转,长程组阴转较多,其血槽 HBoAg、 DNA-P 和HBV-DNA阴转率与 短程和对照组比较有显著性差异。一年结果四项病毒复制 指标 全部 阴转例数与对照组有显著性差异,结果表明,无环鸟苷长疗程是有较好疗效。

关键词: 无环鸟苷 病毒复制指标 乙型肝炎病毒DNA

近年,从乙型肝炎(乙肝)病毒复制与肝脏病理损害关系研究,认识到病毒复制在发病机理中的重要作用^[1,2],乙肝病毒持续复制是引起肝脏损伤和免疫功能调节紊乱的根源,是发展为慢性活动性肝炎和肝硬化的主要原因,因而抗病毒治疗受到普遍关注,尤其是病毒学和免疫学新技术的发展^[3,4],为抗病毒药物疗效考核提供了较明确的指标。 兹将无环鸟苷长、短程疗法及对照组55例,经一年定期随访结果报道如下。

病例选择、治疗和观察方法

本组55 河,男38例,女17例,年龄17~44岁,病程6个月~11年,其血清 HBsAg、HBcAg 和 把-HBc 持续阳性,部分人体血清 HBcAg、DNA-P和 HBV-DNA 阳性(其检测方法和试剂来源见《中华医学杂志》1989,69:107作者的报道),有转复酶反复波动26例,一直正常29例,随机分为三组:无环乌苷短程组11例,总疗程30天,长程组22例,总疗程60天,两组剂量均为每日 15mg/kg、均分二次,静脉输生。保肝药物组22例,为用维生素、肌苷和肝血灵等药治疗者。

在疗程结束时,停药3~6个月和12个月定期随访,检测以上血清病毒指标考核抗病毒治疗效果。

本文于1989年5 月12日收到

结 果

三组血清各项病毒指标阴转率的比较。

短程组与对照组比较,在疗程结束时,只有HBcAg阴转较多,停药6个月各项指标 阴转率均多于对照组,只有HBcAg阴转率与对照组有显著差异,并伴HBsAg阴转1例,是各项指标阴转较多的时期,至12个月HBcAg回升3例,以致各项指标阴转率与对照组 无显著差异。

长程组与对照组比较,疗程结束时HBeAg阴转显著优于对照组,停药6个月各项指标阴转开始增多,HBeAg和HBV-DNA阴转率与对照组比较差异显著,至12个月各项病毒指示阴转率逐渐增加,以致四项复制指标阴转率均与对照组有显著性差异,HBsAg阴转达2例,表职长程疗法有持久阴转效果,见表1。

表 1 三銀血清各項病毒指條期转率的比较

Table 1 Negative rate of the viral markers in three groups

	¥.	前			治毕				随	访		
				(3月)			6 (月)			18(月)		
	长	短	对	£	短	对	<u></u>	短	对	*	短	对
HBsAg	22	11	22	0/22	0/11	0/22	1/22	1/11	0/22	2/22	1/11	0/22
HBeAg	22	11	22	b 5/22	1/11	0/22	e 11/22	ь 8/11	3/22	e 16/22	3/11	4/22
НВсАд	14	7	5	* 4/14	ь 4/7	0/5	9/14	a 6/7	1/5	ь 10/14	2/7	1/5
DNA-P	19	8	10	4 10/19	a 3/8	2/10	a 12/19	5/8	3/10	ь 15/19	4/8	4/10
HBV - DNA	19	11	18	4/19	0/11	1/18	ь 9/19	2/11	2/18	ь 11/19	2/11	4/18

长,长程组 短,短程组 对,对照组 与对照组比较P值=:0.05, b<0.05, e<0.01

三组病毒指标阴转例数比较。

短程组与对照组比较.停药6个月,从治前多项指标阳性例数减少比对照组自然转变多,四项阳性从治前7例减为1例,四项全阴达2例,至12个月,四项指标阴转与对照组接近达到显著差异,而四项指标阳性又增加为4例,表明短程疗法仅有短期抗病毒复制作用。

长程组与对照组比较, 疗程结束时仅 2 例阴转, 6 个月增加为 5 例,至12个月达 7 例阴转(占31.8%),与对照组比较有显著性差异,p<0.01,且多项病毒复制指标的例数逐渐减少,其结果清楚表明,长疗程是抗乙肝病毒复制的有效疗程,见表 2。

表 2 三组据事指标阴转例数比较

Table 2 Number of negative cases of viral markers in three groups

血清指标								殖	ì	方		
	治 前			治 毕(3月)			6(月) •			12(月)		
	长	短	对	K	短	对	K	短	对	¥	短	
四项阳性*	8	7	3	б	2	2	2	1	2	0	4	2
三项阳性	10	2	10	5	2	7	4	3	5	4	1	4
二项阳性	4	2	6	6	6	12	5	2	8	1	3	9
一项阳性	0	0	3	4	1	3	6	3	6	10	1	7
四项阴性	0	0	0	2.	0	0	5 .	2.	1	70	2*	0

*血濱HBeAg、HBcAg、DNA-P和BBV-DNA 四項阳性

长。长程组、短、短程组、对、对程组

与对照组比较p值4>0、05 c<0.01

讨论

抗病毒药物临床疗效考核,由于人体各种复杂的因素,不象体外药物筛选那么单纯。血清HBeAg、HBcAg、DNA-P和 HBV-DNA 是公认的乙肝病毒复制指标,据报 80~95%HBeAg+病人的肝组织可检出复制型 HBV-DNA,当转为 Anti-HBe+时仅18%患者肝组织可检出高复制型⁽⁵⁹⁷⁾,Scotto⁽⁵⁾和Mamrison⁽⁹⁾报告血清HBeAg+、HBV-DNA+与肝组织 HBV-DNA 复制程度呈正相关关系。Yokosuka⁽³⁾用重组干扰素治疗 HBeAg*慢性肝炎20例,以血清病毒指标和肝组织 HBV-DNA 考核临床疗效、追踪观察肝细胞 HBV-DNA 消失 4 例,减少 5 例和无改变 6 例,从而可见旰组织 HBV-DNA消失或复制受到抑制者,其血清 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转或较少,反之,其血清 HBe-Ag 和HBV-DNA 持续阳性或阴后转阳。用肝活检作为临床疗效考核,一般是难以办到的,血清病毒指标的检测,虽受一定因素的影响,采用多项病毒指标的随访观察,能提高可靠性。本组对乙肝病毒持续复制 55 例,经无环乌苷长、短疗程和随机分组对照,采用多项病毒指标和随访,观察到无环乌苷治疗组、在治毕后和 6 个月内,血清多项病毒指标有规律性阴转,6 个月后短程组见到部分病毒指标回升,显示抗病毒复制作用较短,而长程组病毒指标阴转逐渐增多,显示抗病毒效应较持久,而对照组无此阴转规律出现,从而证实无环鸟苷对乙肝病毒复制有抑制作用。

长、短程疗法的临床疗效不同,Smith^[10]采用三种剂量,疗程7~14天,停药后病毒指标回升情况,45mg/kg不优于15mg/kg低剂量。Graeme^[11]以45mg/kg大剂量治疗与对照各 15 例,疗程 28 天,一年结果,虽 HBeAg、DNA-P 和 HBV-DNA 阴转多于对照组,其统计学差异并不显著。我们以15mg/kg低剂量,30天短疗程和60天长疗程与安慰剂对照组进行比较,一年随访结果表明,只有长疗程各项血清病毒复制指标阴转率和阴转人数显著优于对照性,而短程组只有病毒指标阴转率和阴转人数多于对照组,并无显著性差异,从而发现长程疗法具有持久抑制乙肝病毒复制作用,有较好的抗病毒临床疗效。本组短疗程在停药后已经阴转的病毒指标又阳转,与国外报告相似^[10],这可能与乙

肝病毒感染的细胞缺少胸昔激酶(TK)有关,人体细胞TK 酶磷酸化作用十分缓慢,短程大量给药,未能进入细胞的药物 迅速经肾脏排出体外,长程疗法,每日可补给足够有效药量^[12],可以维持较长时间有效血浓度不衰,因而进入受感染细胞的药物逐 渐增 加,有利发挥持久抗病毒复制作用,Laskin^[12]观察到第18天无环鸟苷最高血浓度和维持血浓均比第一天高 2 倍以上,可能是长程疗法有较好疗效的重要原因。

无环鸟苷抗单纯疱疹病毒有良好的作用,关键是该病毒诱生的胸苷激酶磷酸化无环鸟苷成为单磷酸无环鸟苷进入细胞,再经宿主细胞酶的催化作用形成三磷酸无环鸟苷,它既是病毒 DNA 合成的终止剂,又是DNA-P活性的抑制剂[13]。而肝 DNA 病毒感染的细胞尚缺少此酶,Hantz[14]实验证明,三磷酸无环鸟苷对人类乙肝病毒和土拔鼠肝炎病毒 DNA-P有抑制效果,Tsiquaye[15]动物模型研究,对鸭肝炎病毒复制有抑制作用,以上报道和我们临床观察结果一致显示无环鸟苷有抗乙肝病毒作用,发现长疗程有较好的疗效,可能是与宿主细胞胸苷激酶磷酸化作用有关,EBV 和 CMV 感染的细胞亦缺少此酶,却对无环鸟苷敏感,因此该药抗乙肝病毒复制机理有待进一步阐明。

多 考 文 献

- (1) 滕新策等, 1986, 中华医学杂志 66(11):645
- [2] Alexander G et al., 1986, Br Med J 292 (6525) : 915
- (3) Yokosuka O et al., 1985, Hepatology 5(5) : 728
- (4) Hyodo I et al., 1986, Gastroenterol Jpn 27 (3) : 220
- (5) Fowler MJF et al., 1986, J Hepatol 2(2):218
- (6) Malsuyama Y et al., 1985, Gastroenterol 89 (5) : 1104
- [7] Yokosuka O et al., 1985, Gastroenterol, 89:910
- (8) Scotto J et al ., 1981, Lancet 10: 765
- [9] Manrison T J et al., 1986, Hepatology 2(1):1
- (10) Smith ei et al., 1982, Amer J Med 13 (A) : 267
- [11] Graome J M et al., 1987, J Med Virology 21 : 81
- (12) Luckin O L ot al., 1982, Amer J Med 73 (1A) : 271
- [13] Elion G B et al., 1982, Amer J Med 13 (1A) : ?
- (14) Hantz O et al., 1984, Antiviral Research 4: 189
- (15) Tsiquaye K N et al., 1986, J Antimicrobial Chemotherapy 18: 233

Follow-up Observation on Antiviral Effect of Acyclovir in Chronic Hepatitis B Virus Infection

Xiong Kai-jun et al

(Xie-he hospital, Tong-ji medical university, Wuhan 430022)

three groups, the long time treatment group (LTTG) were 22 cases, the short time treatment group (STTG) were 11 cases and the control group were 22 cases. All patients have been follow-up for one year, the serum HBeAG, DNA-P and HBV-DNA turned into negative regularly in the groups treated with acyclovir at 3—6 months after treatment, but a part of viral replicative markers turned into positive again at 12 months in the STTG, the negative rate of serum HBeAG, DNA-P and HBV-DNA in LTTG has been more different than the control group, the results for one year, the negative cases of four viral markers of LTTG was supperior to one of the control, the negative rate of viral replicative markers and the negative cases suggest that the LTTG of acyclovir is an efffective therapy.

Key Words, Acyclovia

Viral replicative marker

HBV-DNA

《分子病毒学》简介

A Brief Introduction of "Molecular Virology"

《分子病毒学》是一本系统分类的分子病毒学专著,由中国预防医学科学院病毒研究所侯云德教授编著,预计1990年上半年出版。内容包括医学病毒学、兽医病毒学、尾虫病毒学、植物病毒学以及噬菌体学的主要成就,涉及38个病毒科和30个病毒组。本书共35章,其中6章为总论,27章为各论,分别就各类病毒包括亚病毒的毒粒结构、基因结构与功能、基因组的转录与调节、病毒蛋白的结构与功能、病毒繁殖机理、病毒感染的分子病理、分子流行病学、乃至病毒免疫和预防,干扰素,病毒与肿瘤等各个方面进行了系统地介绍,也包括了作者长期从事实验研究的经验,基本上概括了国内外分子病毒学家的研究成就,反映了80年代分子病毒学的新水平。本书每章有前言,说明其地位和重要性,章后有主要参考文献,以备读者查考,书后还附有分子病毒学专业术语汇编,以供初读者查阅。本书可供医学院校、农业院校、综合大学的生物学科、生化学科的教学参考,也可作为从事分子病毒学、医学和农业基因工程等生命科学的科技人员的参考书。