维普资讯 http://www.cqvip.com

第6卷第3期 1991年9月
中国病毒学 VIROLOGICA SINICA
Vol.6 No.3 Sept.1991

病毒唑及其与干扰素联合对慢性乙型肝炎抗病毒效应观察

黄华芳 熊开钧 何生松 李 瑗
王 萍 蔡淑清 曾令兰 王心禾

（同济医科大学协和医院传染病教研组，武汉430022）

提 要

本文报道了病毒唑及其与干扰素联合对23例慢乙肝近、远期抗病毒效应观察结果，并与12例未经抗病毒治疗的慢乙肝作对照（Ⅲ组），其中病毒唑与干扰素联合组（Ⅰ组）12例，病毒唑组（Ⅱ组）11例。近期HBeAg、DNAP及HBV·DNA阴转率，Ⅰ组分别为（41.6%、55.5%及28.5%，Ⅱ组45.4%、100%及33.3%，Ⅲ组8.3%、16.6%及8.3%。远期HBeAg及DNAP阴转率在Ⅰ组分别为70%、83.7%。Ⅱ组60%、100%，Ⅲ组8.3%，50%。综合抗病毒效应，近期有效率在Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组分别为50%、72.7%及16.6%。远期则分别为70%、55.5%及8.3%。无一例出现毒副反应。均完成疗程。上述结果提示病毒唑及其与干扰素联合对慢乙肝均有一定抗病毒效应，联合应用并不优于单一用药，但毒副反应也未见加重，而且病毒唑药源较方便，使用较安全，值得进一步研究。

关键词： 病毒唑 干扰素 慢乙肝 抗病毒效应

国内外对慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究均较重视，对干扰素研究较深入，其他抗病毒药物，如阿糖腺苷、无环鸟苷研究也不少，我们在研究干扰素、无环鸟苷对慢性乙型肝炎（简称"慢乙肝"）抗病毒效应基础上，于1985年7月到1990年6月先后用病毒唑及其与干扰素联合治疗慢乙肝23例，其中20例先后进行半年以上追综观察，现报道如下：

材料与方法

一、病例选择 慢乙肝（均为慢性迁延型肝炎，简称"慢迁肝"）共23例，均经乙肝三系检查具有：HBsAg、HBeAg及抗HBC三项阳性者，部分伴有DNAP或HBV-DNA阳性，其中男性11例，女性12例，年龄最小19岁，最大32岁，平均28岁，病程均在半年以上，最长8年，其中20例进行治后半年以上追综观察，并有9例（均属Ⅰ组）进行肝穿，报告为4例慢性小叶性肝炎，5例慢性持续性肝炎。

对照组12例，同期慢迁肝患者，具有HBsAg，HBeAg及抗-HBC三项阳性、未经抗病毒治

本文于1990年12月4日收到，1991年元月14日修回。

维普资讯 http://www.cqvip.com

疗，也进行相隔3、6、12个月后复查。

二、剂量与疗程

（一）病毒唑与干扰素联合治疗组（简称Ⅰ组），1.病毒唑：系天门制药厂提供、15毫克/公斤体重/日计，每日最大剂量不超过800毫克，加入10%葡萄糖液中静脉滴注，隔日一次，共48天为一疗程。

2. 纯化干扰素：0.5×10^6IU隔日一次肌肉注射×2周，后改为0.25×10^6IU隔日一次肌肉注射×8周，合计10周为一疗程。

（二）病毒唑组（简称Ⅱ组）：病毒唑来源、剂量同上，仅疗程60天（60次）。

（三）对照组（简称Ⅲ组）仅给予肌苷，肝血宁、肝必复、VitBco等一般护肝治疗。

三、检测项目：乙肝三系（均用ELISA法、目测法、系同一试剂盒、同一实验室、同一人操作）。及肝功能在治疗前、中、后各复查一次，血DNAP及HBV·DNA（^{32}P探针由武汉病毒所提供），治疗前后各查一次，血常规10—15天复查一次。

结 果

一、从HBV各项指标来观察抗病效应：

（一）近期效应：详见表一。

表1 各组对慢乙肝近期抗病毒效应比较

Tab.1 The recent antiviral effect in patients with chronic hepatitis B in the different groups

分组 Groups	HBeAg 阳性例数 Positive cases	HBeAg 阴转例数 Negative cases	HBeAg 阴转率% Negative rate%	HBeAg(b) 阳性例数 Positive cases	HBeAg(b) 阴转例数 Negative cases	HBeAg(b) 阴转率% Negative rate%	DNAP 阳性例数 Positive cases	DNAP 阴性例数 Negative cases	DNAP 阴性率% Negative rate%	HBVDNA 阳性例数 Positive cases	HBVDNA 阴性例数 Negative cases	HBVDNA 阴性率% Negative rate%
Ⅰ组 Group Ⅰ	12	0	0	12	5	41.8	9	5	55.5	7	2	28.5
Ⅱ组 Group Ⅱ	11	1	9.0	11	5	45.4[a]	2	2	100.0[a]	3	1	33.3
Ⅲ组 Group Ⅲ	12	0	0	12	1	8.3	6	1	16.8	12	1	8.3

a：指Ⅱ组与Ⅲ组对比，$P<0.05$

b：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组1、3、1例抗-HBe阳转

由上可见Ⅰ、Ⅱ组之间各项HBV指标阴转率差别不大，并经统计学处理无明显差异。Ⅰ组与Ⅲ组之间则Ⅰ组HBeAg、DNAP、HBV、DNA阴转率均高于Ⅲ组，但统计学处理无显著差异。Ⅱ组与Ⅲ组之间则Ⅱ组HBeAg、DNAP阴转率高于Ⅲ组，并且具有统计学上意义（$P<0.05$）。

（二）追综观察：详见表二，Ⅰ组12例中10例进行治后追综观察，其中6个月3例，一年6例，一年九个月1例；Ⅱ组11例中10例进行治后追综观察，其中半年1例，一年5例，二年4例；Ⅲ组也进行治后6—12个月复查。

a：指Ⅰ、Ⅱ组分别与Ⅲ组对比，$P<0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2　各组对慢乙肝近期抗病毒效应比较

Tab.2　The followed-up antiviral effect in patients with chronic hepatitis B in the different groups

分组 Groups	HBsAg 阳性例数 Posia-tive cases	HBsAg 阴转例数 Negati-ve cases	HBsAg 阴转率% Negat-ive rate%	HBeAgb 阳性例数 Posit-ive cases	HBeAgb 阴转例数 Negati-ve cases	HBeAgb 阴转率% Negati-ve rate%	DNAP 阳性例数 Posti-ive cases	DNAP 阴转例数 Negati-ve cases	DNAP 阴转率% Negati-ve rate%	HBV-DNA 阳性例数 Posit-ive cases	HBV-DNA 阴转例数 Negati-ve cases	HBV-DNA 阴转率% Negati-ve rate%
Ⅰ组 Group Ⅰ	10	1	10.0	10	7	70.0a	7	6	83.7	5	1	20.0
Ⅱ组 Group Ⅱ	10	1	10.0	10	6	60.0a	2	2	100.0	2	0	0
组Ⅲ Group Ⅲ	12	0	0	12	1	8.3	6	3	50.0	12	2	16.6

b：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组各有3、2、1例抗－HBC阳转

由此可见Ⅰ、Ⅱ组之间各项HBV指标阴转率差别不大，并经统计学处理无显著差异，Ⅰ、Ⅱ组分别与Ⅲ组比较均现HBeAg阴转率高于Ⅲ组，并具有统计学上意义（$P<0.05$）。Ⅰ、Ⅱ组并各有1例在治后一年仅抗-HBC-项阳性，余均阴性。

二、综合抗病毒效应：

以HBeAg、DNAP、HBV·DNA三项复制指标综合观察其阴转情况分别为3^+、2^+、1^+及全阴、以仅1^+及全阴为综合抗病毒效应有效率、三项复制指标均阴转为全阴率，详见表三、四。

（一）近期综合抗病毒效应、见表三

表3　各组近期综合抗病毒效应比较

Tab.3　The recent synthetical antiviral effect in the different groups

分组 Groups		3^+ 3Positive	2^+ 2Positive	1^+ 1Positive	全阴 Negative	有效率% Valid rate%
Ⅰ组 Group Ⅰ	治前(12) Pre-treatement	4	8	0	0	
	治后(12) Post-treatment	3	3	4	2	50.0(6/12)
Ⅱ组 Group Ⅱ	治前(11) Pre-treatment	0	5	6	0	
	治后(11) Post-treatment	1	2	5	3	72.7(8/11)
Ⅲ组 Group Ⅲ	治前(12) Pre-treatment	6	6	0	0	
	治后(12) Post-treatment	5	5	2	0	16.6(2/12)

由上可见近期有效率Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组分别为50%(6/12)、72.7%（8/11）及16.6%（2/12），其中Ⅱ组有效率明显高于Ⅲ组，经统计学处理具有显著差异（$p<0.01$），全阴率分别为16.6%（2/12），27.2%（3/11）及0%各组之间统计学上无显著差异。

（二）远期综合抗病毒效应，见表四。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表4 各组远期综合抗病毒效应比较

Tab.4 The followed-up synthetical antiviral effect in the different groups

分组 Groups		3+ 3Positive	2+ 2Positive	1+ 1Positive	全阴 Negative	有效率 Valid rate%
Ⅰ组 GroupⅠ	治前(10) Pre-treatement	3	7	0	0	70.0(7/10)
	治后(10) Post-treatment	0	4	4	3	
Ⅱ组 GroupⅡ	治前(9) Pre-treatment	0	5	4	0	
	治后(9) Post-treatment	1	3	1	4	55.5(5/9)
Ⅲ组 GroupⅢ	治前(12) Pre-treatment	6	6	0	0	
	治后(12) Post-treatment	4	7	1	0	8.3(1/12)

由上可见远期有效率Ⅰ、Ⅱ组与Ⅲ组分别为70%（7/10），55.5（5/9）及8.3%（1/12），经统计学处理，Ⅰ、Ⅱ组有效率与Ⅲ组之间均有显著差异（$p<0.05$），全阴率则分别为30.8%（3/10）、44.4%（4/9）及0%各组之间经统计学处理则仅Ⅱ组全阴率与Ⅲ组之间有显著差异（$p<0.05$）。

三、肝功能改变(以ALT为例说明之)

（一）Ⅰ组：共查12例，治后ALT增高共7例(58.3% 7/12)。

（二）Ⅱ组：共查11例，治后ALT增高共3例（27.2% 3/11）。

两组ALT增高例数经统计学处理无显著差异（$p>0.05$）。

四、毒副反应：两组病人在治程中均无特殊不适，血象方面无论红细胞、血色素或白细胞或血小板计数治疗前后均无显著变化，均顺利完成疗程。

讨 论

病毒唑又名三氮唑核苷，是一种广谱的抗病毒药物，对抗流感病毒、流行性出血热病毒均有过有效的报导，但对乙肝病毒的抗病毒效应结果则报道不一[1][2]，结合我科曾有报道[3]及本文结果来看拟讨论三个问题：

一、无论单一病毒唑或病毒唑与干扰素联合对慢乙肝均有一定抗病毒效果，本文Ⅰ、Ⅱ组近远期DNAP转阴率分别达55%及80%以上，HBeAg转阴率分别达40%及60%以上，并显著高于Ⅲ组（8.3%），$p<0.05$，近远期综合抗病毒效应有效率均在50%以上，而Ⅲ组均在20%以下，这不是自然转阴，而是药物作用所致。近有报道应用2215细胞进行抗乙肝病毒药物筛选认为病毒唑对HBsAg及HBeAg有明显抑制作用。

二、病毒唑、干扰素联合对慢乙肝抗病毒效应并不优于单一病毒唑组，从近、远期抗病毒效应中(表1—4)可以观察到，并与姚氏[4]体外试验观察病毒唑与干扰素联合对HSV-1仅有相加作用，非协同作用的结果相近，这也与Zuckerman[1]在两只HBV感染

维普资讯 http://www.cqvip.com

的黑猩猩中注射α-干扰素与三氮唑核苷联合与单用干扰素相同的结果相近，也可能与Ⅰ组病毒唑总剂量（最高38.4g）及总疗程（48天）比Ⅱ组(分别为48g、60天)少些短些有关，这情况与干扰素、无环鸟苷联合对慢乙肝抗病毒效应相比，疗效则有所不及，如1985年Schalm[5]曾经报道无环鸟苷联合干扰素治疗乙肝5例，取得全部病毒复制指标转阴的良好效果，我们报道[6]无环鸟苷与干扰素联合治疗8例，近期HBeAg阴转6例（75%、6/8）半抗-HBe转阳5例，较本文Ⅰ组（41.6%）为高，但与干扰素、阿糖腺苷联合对慢乙肝抗病毒效应相比，疗效并不差，而且副反应轻，如Smith[7]认为干扰素加阿糖腺苷联合应用对慢乙肝是较好的方法，也仅44%，病人DNAP持久消失，Chiaramonte[8]等报道32例经干扰素和/或阿糖腺苷治疗乙肝6—48月随访，在12例呈Ⅰ、Ⅱ型反应中仅一例疗效稳定而持久，而本文Ⅰ组治后一年综合抗病毒效应全阴率达30%，有效率达50%以上，因此还是可取的。

三、从本文结果来看，不论单一病毒唑组或病毒唑干扰素联合组均无明显毒副反应也无发生贫血或粒细胞减少，肝功能影响也不大，无一例出现黄疸，虽然Smith[9]认为动物实验大剂量可能出现体重减轻、食欲减退、贫血、致畸等副作用，而大白鼠口服耐受量可达30mg/kg/日应用两年，也有报道[10]，干扰素与病毒唑治疗4例在疗程结束后均有体重减轻现象，其中一例出现黄疸，经护肝治疗后痊愈出院，本组无此现象，故认为无论单一病毒唑或与干扰素联合应用均较安全，联合用药并不加重毒副反应。

总之，通过23例病毒唑及其与干扰素联合对慢乙肝抗病毒效应观察，认为本药具有一定抗病毒效应，药物来源方便，使用较安全，值得进一步研究。

参考文献

〔1〕黄祯祥编：1986，病毒性肝炎研究进展，第1版，北京科技出版社　第247—250页。
〔2〕邬祥惠，1985，新药与临床，4(2)：25。
〔3〕黄华芳等，1989，实验和临床病毒学杂志，3(3)：85。
〔4〕姚铜青，1985，第五次全国干扰素会议，临床级Namalva细胞干扰素，第50页。
〔5〕Schalm et al, 1985 *Lancet*, Ⅱ(8451)：358.
〔6〕熊开钧等，1987，病毒学杂志，3：17。
〔7〕Smith et al, 1982, *JAMA*, 247(16)：261.
〔8〕Chiaramonte et al, 1982, Hepato. Gastroentcrol, 29：13.
〔9〕Smith et al, 1980, Ribavirin：A broad spectrum antiviral agenr, Academic Press, New York pp96.
〔10〕杨钟铃等，1988，全国干扰素会议第一届乙肝临床讨论会汇编，第143页。

维普资讯 http://www.cqvip.com

The Observation on the Antiviral Effect of Ribavirin and Combining with Interferon in Patients with Chronic Hepatitis B

Huang Hua-fang et al

(Department of Infectious Disease, Union Hospital, Tongji Medical University, Wuhan 430022)

In this paper, the recent and followed-up antiviral effect was observed in 23 patient with chronic hepatitis B. Among them, the group of ribavirin combining with interferon (Group I) was 12 cases, and the group of ribavirin (Group II) was 11 cases. The contrast group, who was treated without antivial drugs, was 12 cases. The recent negative percentage of HBeAg, DNAP, HBV DNA was 41.6%, 55.5%, 28.5% in group I, 45.5% 100%, 33.3% in group II, and 8.3%, 16.6% 8.3% in the contrast group. The followed-up negative percentage of HBeAg, DNAP was 70%, 83.7% in group I, 60% 100% in group II, and 8.3%, 50% in the contrast group. From the synthetical antiviral effect, the recent valid rate in group I, II and contrast was 50%, 72.1% and 16.6%, the followed-up valid rate was 70%, 55.5% and 8.3% respectively. No side-effect appeared. All patients finished the course. The results suggested that there was antiviral effect in the treatment of ribavirin and combining with interferon in patients with chronic hepatits B, the combining treatment wasn't dominant, the side-effect wasn't emphatic. The origin of ribavirin is easy to obtain. The treated methods are safe. It is worth studying furter.

Key words: Ribavirin Interferon Chronic hepatitis B Antiviral effect