

膦甲酸治疗乙型肝炎临床应用进展

赵文丽(北京 100017 解放军 305 医院)

膦甲酸(也译为磷甲酸, phosphonformic acid, PFA)是一种小分子广谱抗病毒药物, 可有效治疗巨细胞病毒(CMV)^[1]、单纯疱疹病毒感染^[2]和人类免疫缺陷感染^[3]。在临床使用的主要是其钠盐(Foscarnet, 膦甲酸三钠, 简称膦甲酸钠), 现已广泛用于抗病毒感染。目前国内对膦甲酸的使用主要集中在治疗器官移植后巨细胞病毒(CMV)感染^[4~7]以及治疗乙型肝炎病毒感染两个方面。我们试对其在治疗乙型肝炎病毒感染的临床应用方面做一综述, 探索讨论膦甲酸的抗病毒机理, 以期临床合理应用提供参考。

1 抗病毒机理

膦甲酸钠作为一种特异性 DNA 聚合酶的非竞争性抑制剂^[8], 通过选择性抑制病毒 DNA 聚合酶而实现抗病毒作用^[9,10]。膦甲酸钠是一种结构简单的焦磷酸类似物, 在核苷三磷酸聚合过程中, 与病毒多聚酶的焦磷酸盐解离部位结合, 从而阻止 3'-5'-磷酸酯键的产生, 切断病毒 DNA 的合成。与核苷类药物不同, 它不涉及细胞和病毒的胸腺嘧啶激酶, 也不需被激活, 故对核苷类似物类药物(如无环鸟苷)耐药的病毒菌株仍具有较好的抑制作用^[11~13]。

陈湘红等^[14]以鸭乙型肝炎病毒(DHBV)静脉感染雏鸭为模型, 分组腹腔注射膦甲酸钠 250mg/kg、125mg/kg、62.5mg/kg 及生理盐水, 观察治疗后鸭血清中 DHBV 及 DHBsAg 的动态变化, 并检测肝、肾、脾及胰中 DHBV DNA 的分布, 提取肝脏中超螺旋 DNA(SCDNA)检测膦甲酸钠对 DHBV DNA 复制的影响。结果表明最大剂量 250mg/kg 膦甲酸钠, 每日 2 次, 治疗 21 天, 对 DHBV 感染鸭血清中 DHBsAg、血清及肝、肾中 DHBV DNA 都有抑制作用, 对脾、胰中 DHBV DNA 抑制不明显。冷静等^[15]采取同样动物模型, 腹腔隔日注射 200~400mg/kg 膦甲酸钠共 6 周, 给药期间分别取血清和肝组织以斑点杂交和 Southern blot 试验检测乙型肝炎病毒 DNA。结果显示用药过程中血清病毒 DNA 滴度有一过性下降, 但肝内仍存在病毒复制。

乙型肝炎病毒属于 DNA 病毒, 但其 DNA 复制却具有逆转

录的特点, 即首先由病毒 DNA 双链上转录下一条正链相关的 RNA 链, 由此 RNA 链再逆转录出 DNA 的一条单链, 然后再以此负链为模板, 合成 DNA 的另一条正链, 最终形成完整的病毒 DNA 双链。从鸭动物模型上我们可以看出膦甲酸并不能清除乙肝病毒, 仅仅能抑制病毒的复制, 虽然起效快, 但不能根本解决问题, 可以出现反跳现象。膦甲酸的这些特点决定了它在临床上似乎应该是个辅助用药, 而非主药。

2 临床疗效观察

冯善丞等^[16]报导用膦甲酸注射液治疗乙肝患者 17 例, 治疗方法为 2500mg 静滴(2h 输完)q12h, 疗程 28d。治疗前 HBsAg(+)17 例, HBeAg(+)12 例, HBV DNA(+)13 例, 治疗结束时 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 分别有 1 例(5.9%)、7 例(58.3%)、10 例(76.9%)转阴。不良反应发生率 42.9%, 大多较轻, 主要为纳差、恶心、腹胀、乏力等消化道及全身症状。

张珍武等^[17]报导用 Amplisensor 定量 PCR 技术考核短期静脉注射膦甲酸钠治疗慢性乙型肝炎的疗效, 治疗方法为膦甲酸钠 2.4g 加入 5% 葡萄糖注射液 100ml 稀释后静脉滴注, bid, 疗程 28d, 同时用常规护肝药物。结果 22 例患者中有 14 例血清 HBV DNA 水平在治疗结束时有不同程度的下降, 12 例 HBeAg 阳性患者中有 3 例转阴。未发现明显的不良反应。

张瑞祺^[18]等报导用膦甲酸注射液治疗乙肝患者 47 例, 治疗方法为 3g 静滴(1.5~2h 输完), 每日 2 次, 间隔约 6h, 连续使用 15 天。结果显示, 47 例患者中 42 例 HBV DNA 水平下降, 以第一周明显, 第二周 19 例反跳; 13 例 HBV DNA 转阴, 其中 5 例在用药 1 周后即转阴; 30 例 HBeAg 阳性患者中, 2 例出现血清转换, 1 例为弱阳性。

我国是乙型肝炎的高发区, 乙型肝炎病毒感染者数以亿计, 乙肝患者数以千万计。目前对乙肝的治疗大多采用保守疗法, 以保肝、护肝为主, 药物治疗也局限于使 HBeAg 转阴, 尚未发现使 HBsAg 转阴的真正有效药物。从以上具有代表

意义的临床疗效观察报导中,我们可以发现膦甲酸也未能打破僵局,使 HBsAg 转阴,这一点与基础研究相符。而以上所报导的均为近期疗效,远程疗效堪忧。但从临床疗效观察报导中我们也可以乐观地看出:在有活跃病毒复制的乙肝患者中,膦甲酸的作用是有价值的,膦甲酸具有明显和快速的抑制乙肝病毒复制、降低病毒量的作用,且不良反应轻微(主要是肾毒性^[19],但国内未见报导)可考虑作为抗病毒习惯疗法的首程用药或联合用药的选择之一。

3 药物联用

杨志勇^[20]等比较了膦甲酸钠与干扰素联用和单用干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效。选择慢性乙型肝炎患者 61 例,分为联合组 23 例和干扰素组 38 例;联合组用膦甲酸钠 4.8g 静滴,qd,疗程 1 月,合并用干扰素 $\alpha-1b300$ 万单位,im,隔日一次,疗程 3 个月;干扰素组单用干扰素。结果:治疗 3 个月后联合组和干扰素组对慢性乙肝患者血清 HBeAg/抗-Hbe 转换率分别为 47.8%和 28.9%;对血清 HBV DNA 的转阴率分别为 69.5%和 34.2%;对 HBV 前 C 区基因野生株与突变株总转阴率分别为 69.6%和 36.8%;联合组对慢性乙肝患者的 ALT 的复发率及 HBsAg 滴度的降低均强于干扰素组。

许道忠^[21]等比较了膦甲酸钠与膦甲酸钠联合胸腺肽治疗慢性乙肝的疗效。选择 HBV DNA、HBeAg 皆为阳性的慢性乙肝患者 39 例,分为 A 组 21 例,B 组 18 例:A 组膦甲酸钠+10%GS100ml12h 泵入,1/d,连用 28d;B 组在 A 组基础上联用胸腺肽每日 20mg 肌肉注射,连用 28d。治疗结束时 A、B 两组 HBeAg 转阴率分别为 38.1%、66.7%;HBV DNA 的转阴率分别为 47.6%、72.2%;治疗结束后 3 个月 HBeAg 转阴率分别为 47.6%、66.7%;HBV DNA 的转阴率分别为 52.4%、77.8%;治疗结束 6 个月后 HBeAg 转阴率分别为 42.9%、61.1%;HBV DNA 的转阴率分别为 42.9%、72.2%。B 组 HBeAg、HBV DNA 的转阴率明显高于 A 组。

雷春亮^[22]等观察了膦甲酸钠及其与贺普丁(拉米夫定)联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎的疗效。选择慢性乙型肝炎患者(CHB)130 例,其中膦甲酸钠、贺普丁组各 50 例,联合治疗组 30 例。用药方法为膦甲酸钠组:膦甲酸钠 2.4g+5%葡萄糖注射液 150ml 静脉点滴,每日 2 次,共 2 周,然后每日 1 次,共 4 周,总疗程 42d;贺普丁组:贺普丁 0.1g,每日 1 次,疗程 1 年;联合治疗组:先用膦甲酸钠 42d,方法同膦甲酸钠组,然后用贺普丁 0.1g,每日 1 次,疗程 1 年。结束后随访 1 年。结果:(1)联合治疗组治疗 9、12 月时与膦甲酸钠、贺普丁单用组比较 ALT 下降明显($P<0.001$)。(2)HBeAg 转阴率膦甲酸钠组与联合治疗组优于贺普丁组,9、12 月时联合治疗组 HBeAg 转阴率更高。(3)HBV DNA 转阴率联合治疗组与贺普丁单用组明显优于膦甲酸钠组。

乙肝病毒不断复制是导致慢性乙型肝炎进展的根本原因,患者肝功能持续损害,影响其预后,严重者迁延不愈可发展为肝硬化甚至肝癌。阻止病毒复制是治疗的关键。目前尚无特效治疗方法与药物。可以采用干扰素、拉米夫定、胸

腺肽、苦参素等,但各药物均有一定的优缺点。干扰素价格贵,副作用大;拉米夫定对 HBV DNA 的抑制作用效果好,副作用小,但单一应用其 HBeAg 转阴率低,而且易出现 YM-DD 变异,临床疗效难以巩固。因此,联合抗病毒治疗应当成为目前临床提高疗效的重点研究课题。从膦甲酸的药物联用中我们可以看到膦甲酸与干扰素、拉米夫定、胸腺肽等都具有良好的协同作用,在抗病毒机制上互补,在疗效上互利,在临床使用上具有广阔的开发前景。

参考文献

- 1 Drew-WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. Clin Infect Dis,1992;Feb 14(2):608.
- 2 Sharm Safrin, et al. Foscarnet for acyclovir-resistant mucocutaneous HSV. J Infect Dis,1990;6(6):40.
- 3 Burns J. Effect of foscarnet therapy on infection with HIV in patients with AIDS. J Infect Dis,1988;158(4):158.
- 4 任吉忠,朱有华,闵志廉,等. 膦甲酸钠治疗巨细胞病毒感染的临床观察. 肾脏病与透析肾移植杂志,2000;9(1):28.
- 5 唐雅望,张玉海. 膦甲酸钠在肾移植术后临床应用的初步研究. 中国新药杂志,2000;9(5):337.
- 6 秦茂权,陈虎,江岷,等. 国产膦甲酸钠治疗异基因外周血干细胞移植后受者巨细胞病毒抗原血症的临床观察. 中国新药杂志,2000;9(5):339.
- 7 任吉忠,闵志廉,朱有华. 膦甲酸钠用于巨细胞病毒感染静止期与活动期的效果对比. 中华器官移植杂志,1999;20(1):37.
- 8 Eriksson B, Oberg B. Characteristics of herpesvirus mutants resistant to phosphonoformate and phosphonoacetate. Antimicrob Agents Chemother,1979;15:758.
- 9 Chrisp P, Clissold SP. Foscarnet: A review of its antiviral activity pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. Drugs, 1991;41(1):104.
- 10 Crumacker CS. Mechanism of action of foscarnet against viral polymerases. AJM. 1992;92(suppl A):2A~7S.
- 11 Oberg B. Antiviral effects of phosphonoformate(PFA, foscarnet sodium). Pharmac Ther,1989;40:213.
- 12 Safrin S, Crumacker C, Chatis P et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med,1991;325(8):551.
- 13 薄潜,尹冀源. 膦甲酸钠治疗复发性生殖器疱疹的疗效观察. 黑龙江医学,2001;25(6):442.
- 14 陈湘红,陈鸿珊. 膦甲酸钠在鸭体内对鸭乙型肝炎病毒的抑制作用. 中华实验和临床病毒学杂志,1997;11(3):277.
- 15 冷静,彭韬,徐秉栋. 膦甲酸钠抗鸭乙肝病毒作用的研究. 江苏医药,1994;20(6):292.
- 16 冯善丞,张木森,姜素椿,等. 膦甲酸治疗慢性乙、丙型肝炎近期疗效观察小结. 中国抗生素杂志,1998;23(1):67.
- 17 张珍武,蔡淑清,叶进,等. 膦甲酸钠抗乙肝病毒的近期疗效. 中国新药杂志,2000;9(11):788.
- 18 张瑞祺,缪晓辉,蔡雄,等. 膦甲酸钠抗乙型肝炎病毒近期疗效

观察. 解放军医学杂志, 2002; 27(3): 265.

19 卢文宁, 黄宇. 膦甲酸的肾毒性. 药物不良反应杂志, 2002; 4(1): 26.

20 杨志勇, 张冬平, 刘腊香. 膦甲酸钠联合干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效, 2000; 9(11): 790.

21 许道忠, 王静飞. 小剂量膦甲酸钠联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎临床观察. 华北煤炭医学院学报, 2001; 3(6): 697.

22 雷春亮, 范慧敏, 高洪波. 膦甲酸钠联合贺普丁抗病毒治疗慢性乙型肝炎临床观察. 实用医学杂志, 2001; 17(9): 898.

收稿日期: 2002-07-20