复方甘草酸苷联合单磷酸阿糖腺苷对 YMDD 变异慢性乙型肝炎患者疗效观察

俞建平(浙江省临安市人民医院传染科,浙江　临安 311300)

摘要:目的　通过复方甘草酸苷(美能)联合单磷酸阿糖腺苷(单磷酸阿糖腺苷)治疗有 YMDD 变异的慢性乙肝患者,观测肝功能、HBV-DNA、T 淋巴细胞亚群分类变化,探讨治疗组疗效及复方甘草酸苷辅助治疗作用。**方法**　60 例患者随机分治疗组 30 例,予复方甘草酸苷联合单磷酸阿糖腺苷静滴 4 周,后继用复方甘草酸苷片至 16 周;对照组 30 例,甘利欣联合单磷酸阿糖腺苷静滴疗程同治疗组,治疗前、后 4 周、8 周、16 周观测肝功能、HBV-DNA、T 淋巴细胞亚群分类。**结果**　治疗组肝功能改善明显、HBV-DNA 转阴率达 53.33%、CD4 水平及 CD4/CD8 比例提高与对照组比均明显,有显著性差异($P<0.05$)。**结论**　复方甘草酸苷联合单磷酸阿糖腺苷治疗能明显改善肝功能,增强抗病毒作用,还能改善患者免疫功能,有利于炎症恢复。

关键词:复方甘草酸苷;单磷酸阿糖腺苷;YMDD 变异;慢性乙型肝炎;疗效观察

中图分类号:R512.620.53　　**文献标识码:**B　　**文章编号:**1007-7693(2006)07-0701-03

Compound Glycyrrhizin associated with ARA-AMP in treating chronic hepatitis B patients with YMDD Mutation

YU Jian-ping(*Department of Infectious Disease, Linan People's Hospital, Linan* 311300, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To observe the change of liver function, HBV-DNA, T-lymphocyte subgroup cbssification by. associating compound Glycynhizin with. ARA-AMP in the treatment of chronic hepatitis B patients with YMDD mutation; to investigate the assist-treating function of compaund Glycyrrhizin. **METHODS**　60patients were randomly half-to-half put into treatment group and comparision group. The treatment group received injection of compound Glycyrrhizin associated with ARA-AMP for4 weeks, followed up for another12weeks with taking compound Glycyrrhizin tablets. The comparision group received injection of Diammonium Glycyrrhinate associated with ARA-AMP (the same course ditto). Patients' liver tunction, HBV-DNA, and T-lymphocyte subgroup classification in both groups were checked before and after 4 weeks, 8weeks, 16weeks of the treatment. **RESULTS**　Treatment group's liver function im-

http://www.chinjmap.com

proved obviously. 53.33% of the patients became negative in HBV-DNA. CD4 level and the proportion of CD4 to CD8 in creased comparatively. The 2 groups differed significantly($P<0.05$). **CONCLUSION** The association of copound Glycyrrhizin with ARA-AMP can obviously improve live function, strengthen anti-virus function, and promote patients'immunity function as well as advance the inflammation restoration.

KEY WORDS: Compound Glycyrrhizin; ARA-AMP; YMDD mutation; chronic hepatitis B; Observation of the therapy effect

拉米夫定(贺普丁)为第三代核甘类抗病毒药,自1998年8月进入中国市场来已广泛应用于慢性病毒性乙型肝炎的治疗,但随着治疗面的扩大和疗程的延长,其不良反应越来越明显,其中以其诱导产生的YMDD变异尤为重要,应用一年拉米夫定的变异率为13-25%,二年的变异率为38-66%,三年的变异率57%[1],出现YMDD变异常常使慢性乙肝的临床症状加重,同时YMDD变异也面临着停药困难的问题,因此应用其他的抗病毒药物替代拉米夫定治疗YMDD变异的慢性乙肝成了当务之急。本文采用复方甘草酸苷(美能)联合单磷酸阿糖腺苷(单磷酸阿糖腺苷)治疗经用拉米夫定后出现的YMDD变异的慢性乙肝病人,取得了较好的疗效,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择 出现YMDD变异慢性乙肝病人均为从2002年1月到2003年月12月在浙江临安市人民医院住院病人,服用拉米夫定100mg/日,至少0.8年,最长3.5年,平均2.18±1.24年,其中男性42例,女性18例,平均年龄38.89±11.48岁,HBV-DNA均阳性,在治疗组30例中出现YIDD变异的为12例,YVDD变异为14例,出现YI/VDD变异的为6例。对照组YIDD变异为10例,YVDD变异为15例,YI/VDD变异为5例。

1.2 方法 治疗组30例均停用拉米夫定,给予复方甘草酸苷注射液100mL(由日本米诺发源制药株式会社生产,批号:H20030185)加入10%葡萄糖液500mL中静脉滴注,每日1次,共4周,同时联用单磷酸阿糖腺苷400mg(由广东大日生物化学药业有限公司生产,批号:0311121),加入5%葡萄糖液500mL中静脉滴注每日1次,疗程为4周。至疗程结束后继续服用复方甘草酸苷片2片,1日3次,至16周;对照组亦停用拉米夫定,给予甘利欣针40mL静滴共30d,亦同时联用单磷酸阿糖腺苷(剂量、用法、疗程同治疗组),继用甘利欣胶囊,3片,1日3次,共16周。

1.3 观察方法 治疗前、治疗后每周、治疗结束后4周、8周详细纪录患者症状、体征、肝功能、乙肝三系、HBV-DNA滴度,治疗前台检查血、尿常规、肾功能指标。

1.4 统计学方法:采用X^2检验和t检验。

2 结果

2.1 复方甘草酸苷联合单磷酸阿糖腺苷能明显改善YMDD变异乙肝患者的肝功能 从表1了解到,治疗组到疗程结束时肝功能ALT、AST、总胆红素、凝血酶原时间(PT)均有明显改善,较对照组有显著性差异($P<0.05$)。静脉滴注结束后,继续服用复方甘草酸苷片能持续改善肝功能。

2.2 治疗组能提高变异HBV-DNA的转阴率 经复方甘草酸苷和单磷酸阿糖腺苷共同治疗至疗程结束时,30例慢性乙肝患者中有11例HBV-DNA转阴,阴转率为36.67%,而对照组只有5例HBV-DNA阴转,阴转率16.67%;继续服用复方甘草酸苷片到16周,共有16例HBV-DNA阴转,阴转率为53.33%;而对照组只6例HBV-DNA阴转,阴转率为20%,两组比较均有显著性差异($P<0.05$)。

2.3 联合治疗组明显提高CD4细胞水平和CD4/CD8比值见表2。

表1 疗效观察

Tab 1 The test results of liver function and PT of the treatment group and comparison group before and after the treatment

		ATL(U/L)	AST(U/L)	TbiL(μmol/L)	PT(s)
治疗前	治疗组(30)	413.11±123.19	345.23±109.45	131.34±136.43	24.56±7.24
	对照组(30)	424.45±155.78	367.47±126.78	138.65±137.87	23.87±6.89
治疗后4周	治疗组	73.11±12.45*	78.75±9.76*	43.34±16.92*	16.32±3.37
	对照组	112.53±15.67*	108.57±16.54*	98.27±17.53*	19.77±4.88
治疗后8周	治疗组	50.11±2.67*	58.35±7.56*	23.33±6.82*	13.45±4.98
	对照组	92.53±8.67*	78.84±8.89*	74.65±11.23*	17.87±6.67
治疗后16周	治疗组	37.65±1.87*	45.43±6.78*	18.89±7.54*	13.33±6.48
	对照组	82.65±6.88*	67.67±8.32*	56.78±6.67*	35.67±8.54

注:治疗组和对照组比较,* $P<0.05$

Note: The comprison of the treatment group and comparison group, * $P<0.05$

治疗组还能明显改善慢性肝炎病人的免疫功能,提高辅助性T细胞(CD4+)和CD4/CD8比例,有利于炎症的恢复。

2.4 不良反应 至疗程结束时有2例出现血压暂时升高,不影响治疗,到疗程结束血压恢复正常。

3 讨论

单磷酸阿糖腺苷是一种广谱抗病毒药物,直接结合于HBV-DNA多聚酶,使其活性降低而抑制DNA合成,抑制病毒DNA多聚酶和逆转录酶,且不具有肝细胞毒性,是治疗慢

表 2 疗效对照

Tab 2 The results of T-lymphocyte subgroup classification of both groups before and after the treatment

		CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
治疗前	治疗组	18.41 ±7.2	25.2 ±6.7	0.73 ±0.7
	对照组	17.89 ±5.6	24.11 ±5.6	0.71 ±0.6
治疗后	治疗组	37.1 ±8.9 *	24.8.2 ±8.7 *	1.51 ±0.52 *
4 周	对照组	18.6 ±8.6 *	23.31 ±4.7 *	0.83 ±0.7 *
治疗后	治疗组	41.4 ±8.2 *	25.7 ±6.5 *	1.63 ±0.56 *
8 周	对照组	20.6 ±5.6 *	23.16 ±6.8 *	0.90 ±0.45 *
治疗后	治疗组	45.6 ±7.8 *	25.6 ±5.8 *	1.77 ±0.59 *
16 周	对照组	23.6 ±5.6 *	22.11 ±5.6 *	1.05 ±0.61 *

注:治疗组和对照组比较两组有显著性差异,* $P<0.05$

Note: Significant differences between the treatment group and comparison group, * $P<0.05$

性乙肝较好的药物。复方甘草酸苷(美能)用于慢性乙肝的治疗已有多年[2],取得了很好的疗效,近来发现美能还具有抑制病毒复制的功效[3],可能机理:①对 T 淋细胞活化的调节作用,促进胸腺外 T 淋细胞分化作用;②活化 NK 细胞作用;③对 γ 干扰素的诱导作用。为此本文将单磷酸阿糖腺苷和美能联合用于 YMDD 变异慢性乙肝的治疗,发现治疗组能明显改善患者的肝功能外,30 例慢性乙肝患者中有 11 例 HBV-DNA 转阴,阴转率为 36.67%,而对照组只有 5 例 HBV-DNA 阴转,阴转率 16.67%;继续服用复方甘草酸苷片到 16 周,共有 16 例 HBV-DNA 阴转,阴转率为 53.33%;而对照组只 6 例 HBV-DNA 阴转,阴转率为 20%,两组比较均有显著性差异。表明治疗组对贺普丁诱导的 YMDD 变异乙肝病毒有明显抑制作用。治疗组还能明显改善慢性肝炎病人的免疫功能,提高辅助性 T 细胞(CD4 +)和 CD4/CD8 比例,有利于炎症的恢复。

本次研究提示复方甘草酸苷不仅具有降酶作用,还可调节免疫、抑制病毒复制,具有辅抗病毒作用,为肝病临床治疗理想用药之一。

参考文献

[1] Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis virus mutants associated with 3TC and famiciclovir administration are replication defective. Hepatology, 1998, 27: 628-633.

[2] Shiki Y, Shirai K, Saito Y, *et al*. Effect of glycyrrhizin on lysis of hepatocyte membranes induced by anti-liver cell membrane antibody. J Gastroenterol Hepatol, 1992, 7: 12-15.

[3] Yamamoto Y, Yasuoka A, Tachikawa N, *et al*. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with protease inhibitors: an immune restoration diseases? Jpn Infect Dis, 1999, 52: 248-249.

收稿日期:2005-10-12

http://www.chinjmap.com