

拉米夫定联合日达仙治疗慢性乙型肝炎患者三年随访研究

施军平^{1,2}, 郑水凤², 过建春², 项柏康³, 刘雁², 陈群伟² (1. 浙江中医药大学 2003 级博士研究生 杭州 310053 2. 杭州市第六人民医院 杭州 310014 3. 浙江省中医院 杭州 310006)

摘要:目的 观察拉米夫定(LAM)和日达仙(ZADAXIN, Tα1)联合治疗慢性乙型肝炎的长期疗效和安全性。方法 选择 50 例 HBV-DNA、HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,按成组配对原则分为两组,拉米夫定治疗组(LAM 组)和联合治疗组(LAM + Tα1 组),每组各 25 例。结果 治疗 1 年时 LAM + Tα1 组 HBeAg 血清转换率为 45.8% 明显高于 LAM 组 9.5% ($P < 0.01$); LAM + Tα1 组 HBV-DNA 阴转率、ALT 复常率和 YMDD 变异发生率分别为 83.3%、91.7%、0, LAM 组 HBV-DNA 阴转率、ALT 复常率和 YMDD 变异发生率分别为 61.9%、90.5%、4.8% ($P > 0.05$)。治疗 2 年时 LAM + Tα1 组 HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 阴转率、ALT 复常率和 YMDD 变异发生率分别为 62.5%、79.2%、83.3% 和 8.3%, LAM 组分别为 28.6%、47.6%、52.4% 和 33.3% ($P < 0.05$)。治疗 3 年时 LAM + Tα1 组 HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 阴转率、ALT 复常率和 YMDD 变异发生率分别为 45.8%、62.5%、70.8% 和 16.7%, LAM 组分别为 14.3%、23.8%、38.1% 和 52.4% ($P < 0.05$; $P < 0.01$)。治疗 1、2 和 3 年后 LAM + Tα1 组的完全应答率分别为 45.8%、58.3% 和 41.7% 明显高于 LAM 组的 9.5%、28.6% 和 14.3% ($P < 0.05$; $P < 0.01$)。两组部分应答率无明显差异 ($P > 0.05$)。LAM + Tα1 组中 1 例出现一过性轻度血清淀粉酶升高, LAM 组中 1 例出现皮疹,其余均未出现无明显的不良反应。结论 拉米夫定与日达仙联合治疗慢性乙型肝炎,疗效优于单一用药组,且非常安全。

关键词: 病毒性肝炎, 乙型, 拉米夫定, 随访研究

中图分类号: R512.620.53

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2007)01-0078-04

A Long-term Observation and Follow-up for Patients with Chronic Hepatitis B after Treatment of Lamivudine with ZADAXIN(thymosin α 1)

SHI Jun-ping^{1,2}, ZHENG Shui-feng², GUO Jian-chun², XIANG Bo-kang³, LIU Yan², CHEN Qun-wei² (1. Zhejiang Tradition Chinese Medical College, Hangzhou 310053, China; 2. Hangzhou Sixth Hospital, Hangzhou 310014, China; 3. Zhejiang Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** Current treatments for chronic hepatitis B are suboptimal. In the search for improved therapies, we compared the long-term efficacy and safety of Lamivudine (LAM) plus thymosin α 1 (ZADAXIN, T α 1) with lamivudine alone for the patients with chronic hepatitis B. **METHODS** 50 patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B was divided into two groups and received either Lamivudine (100mg daily) plus T α 1 (1.6 mg twice weekly) or Lamivudine alone. Patients were treated for 2 years and followed by an additional one year. **RESULTS** 45.8 percent of the patients achieved HBeAg seroconversion in combination group while 9.5 percent of the patients in LAM group achieved HBeAg seroconversion at the first year ($P < 0.01$), however, HBV DNA load and ALT levels decreased rapidly in two groups ($P > 0.05$). After 2 years follow-up, the patients received T α 1 plus lamivudine got higher HBeAg seroconversion than those received lamivudine monotherapy [62.5 percent vs. 28.6 percent ($P < 0.05$) and 45.8 percent vs. 14.3 percent ($P < 0.05$), respectively]. The ALT normalization was 83.3 percent vs. 52.4 percent ($P < 0.05$) and 70.8 percent vs. 38.1 percent ($P < 0.05$), respectively. And the HBV DNA levels below 1 000 copies per milliliter was 79.2 percent vs. 47.6 percent ($P < 0.05$) and 62.5 percent vs. 23.8 percent ($P < 0.01$), respectively. In the meantime, the patients received T α 1 plus lamivudine had less than those YMDD mutant received lamivudine monotherapy [8.3 percent vs. 33.3 percent ($P < 0.05$) and 16.7 percent vs. 52.4 percent ($P < 0.05$), respectively]. 45.8 percent of patients receiving T α 1 plus lamivudine achieved complete response, as compared with 9.5 percent in the group receiving lamivudine alone at the first year, and the sustained response rates were 58.3% and 41.7% vs. 28.6% and 14.3%, respectively ($P < 0.01$). No serious adverse events were recorded in the two groups. **CONCLUSION** In patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B, Lamivudine plus thymosin α 1 offers superior efficacy over lamivudine alone, on the basis of HBeAg seroconversion, HBV DNA suppression, ALT normalization and YMDD mutant.

作者联系方式: 浙江省杭州市第六人民医院六病区, 310014, 电话: 0571-85463986, E-mail: shijunping1970@hotmail.com

拉米夫定(lamivudine ,LAM)是目前抗 HBV 效果比较肯定的药物之一 ,可抑制 HBV-DNA 复制。由于拉米夫定的作用机制是抑制 DNA 多聚酶 ,而对 HBV cccDNA 无作用 ,因此 HBeAg 血清转换率低 ,易出现 YMDD 变异 ,停药后易反跳 ,治疗时间长会出现耐药^[1,2]。肝细胞内的 HBV 能否被清除 ,主要取决于机体的免疫清除能力。日达仙(Thymosin α 1 ,T α 1)是一种具有较强免疫调节功能的 28 肽小分子蛋白 ,可促进 T 细胞的成熟以及加强 T 细胞对抗原的识别 ,激活干扰素和一些细胞因子 ,如 IL-2 等 ,并可活化 NK 细胞。有研究表明拉米夫定联合 T α 1 治疗慢性乙型肝炎患者可显著提高 HBeAg 的阴转率 ,近期疗效较好^[3,4] ,但 T α 1 有细胞免疫的滞后作用 ,起效时间慢^[5] ,其长期疗效如何 ,目前报道较少见。为探讨两者联合治疗的长期疗效和安全性 ,我们对 50 例慢性乙型肝炎进行了 3 年的随访研究 ,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 诊断标准

诊断标准根据 2000 年(西安)全国传染病与寄生虫病学会制定的病毒性肝炎防治方案诊断标准。

1.2 研究病例标准

1.2.1 纳入标准 凡符合慢性乙型肝炎(轻度)的临床诊断标准 ,HBV-DNA 与 HBeAg 均为阳性 ,即可纳入研究对象。

1.2.2 排除标准 ①年龄 < 12 岁和 > 70 岁者 ;②合并有心、脑、血液系统等脏器功能严重损伤者 ,以及有明显出血倾向和精神病者 ;③妊娠或哺乳期妇女 ;④合并有其他肝炎病毒和 HIV 病毒感染。

1.2.3 剔除病例标准 ①观察期间因资料不全 ,无法进行效果判断者 ;②观察期间发生严重不良反应而被迫中止者 ;③观察期间再使用其他抗病毒药物或免疫调节剂者。

1.3 分组和方法

将 2001 年 2 月至 2002 年 4 月在我院住院或门诊诊治的 50 例慢性乙肝患者 ,按成组配对原则分为拉米夫定治疗组(LAM 组)和联合治疗组(LAM + T α 1 组) ,每组各 25 例。LAM 组拉米夫定片(苏州葛兰素史克生产)100mg ,口服 ,每日一次 ,至少用 2 年。LAM + T α 1 组拉米夫定片 100mg ,口服 ,每日一次 ,至少用 2 年 ,同时给予日达仙(美国赛生公司生产) ,1.6mg 皮下注射 ,每周两次 ,连续使用 27 周。停药标准是 ①治疗 1 年 ,ALT 或 TB 仍不正常者 ,且 HBV-DNA 水平定量未下降 2 copies 以上 ;②发生 HBV-YMDD 变异者 ;③血清学转换半年者。开始 3 个月每周复查肝功能、生化、血常规、乙肝三系和 HBV-DNA ,之后每 3 个月复查上述指标一次 ;1 年后开始每 3 个月检测 HBV-YMDD 变异 ,追踪 3 年。

1.4 观察项目及检测方法

1.4.1 肝功能和血液生化 用日立 7060 全自动生化仪检测。

1.4.2 血清 HBV 标记物检测 HBsAg ,HBeAg/抗 HBe ,抗 HBe 采用罗氏 2010 化学发光法测定。

1.4.3 HBV-DNA 定量和 YMDD 变异检测 均采用荧光定量

PCR 技术测定 ,PCR 荧光试剂盒由广州中山大学达安生物工程有限公司提供。

1.5 疗效判断

①完全应答 :ALT 复常 ,HBeAg 血清转换 ,HBV-DNA 转阴 ;②部分应答 :ALT 复常 ,未出现 HBeAg 血清转换 ,HBV-DNA 转阴 ;③无应答 :未达上述标准。

1.6 统计学方法

应用 SPSS10.0 分析软件包 ,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)描述 ,配对资料采用 t 检验 ,率的比较用 χ^2 检验 , $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 失访及停药情况

共失访 5 例 ,其中 LAM + T α 1 组 1 例 ,由于经济问题终止治疗 ,LAM 组 4 例中有 1 例服用 1 周后出现皮疹而停用 ,1 例自行停药后转变为重型肝炎和 2 例后联用干扰素而不做统计。治疗 2 年后 ,LAM + T α 1 组中有 6 例 ,LAM 组中有 4 例符合停药标准而停用 ,有 2 例因出现 YMDD 变异改用阿德福韦酯。

2.2 患者治疗前基本情况

治疗前 LAM + T α 1 组共 24 例 ,男 22 例 ,女 2 例 ,年龄 (29.9 \pm 8.7)岁 ,ALT 为(133.5 \pm 78.6)U/L ,HBV-DNA 定量对数值为 8.26 \pm 0.94 ,LAM 组共 21 例 ,男 18 例 ,女 3 例 ,年龄 (27.0 \pm 5.8)岁 ,ALT 为(112.9 \pm 43.4)U/L ,HBV-DNA 定量对数值为 8.42 \pm 0.55 ,两组具有可比性 ($P > 0.05$)。

2.3 血清 HBeAg/抗 HBe、HBV-DNA 的变化和 YMDD 变异情况

治疗 1 年时 ,LAM + T α 1 组 HBeAg 阴转率和血清转换率分别为 50% ,45.8% 明显高于 LAM 组 19% ,9.5% ($P < 0.01$) ,LAM + T α 1 组 HBV-DNA 阴转率和 YMDD 变异发生率分别为 83.3% ,LAM 组分别为 61.9% ,4.8% ,两组无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗 2 年时 LAM + T α 1 组 HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 阴转率和 YMDD 变异发生率分别为 62.5% ,79.2% 和 8.3% ;LAM 组分别为 28.6% ,47.6% 和 33.3% ($P < 0.05$)。治疗 3 年时 LAM + T α 1 组 HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 阴转率和 YMDD 变异发生率分别为 45.8% ,62.5% 和 16.7% ;LAM 组分别为 14.3% ,23.8% 和 52.4% ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 1 表 2。

2.4 血清 ALT 变化情况

两组在治疗 1 年 ALT 复常率分别为 91.7% 和 90.5% ($P > 0.05$) ,但 2 年后两组患者均出现不同程度的 ALT 反跳 ,但 LAM + T α 1 组显著低于 LAM 组 ($P < 0.01$) ,LAM + T α 1 组 2 ,3 年 ALT 复常率分别为 83.3% 和 70.8% ,低于 LAM 组的 52.4% 和 38.1% ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 综合疗效评价

治疗 1、2 和 3 年后 LAM + T α 1 组的完全应答率明显高于 LAM 组 ($P < 0.01$) ;两组部分应答率无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

表1 两组患者治疗1、2和3年血清HBeAg/抗HBe的转换情况

Tab 1 HBeAg seroconversion of two groups treatment after 1, 2 and 3 years

组别	n	HBeAg(-)			HBeAg(-)/HBeAb(+)		
		1年	2年	3年	1年	2年	3年
LAM + Tα1 组	24	12(50.0%)	16(66.7%)	14(58.3%)	11(45.8%)	15(62.5%)	11(45.8%)
LAM 组	21	4(19.0%)	7(33.3%)	6(28.6%)	2(9.5%)	6(28.6%)	3(14.3%)
χ^2		4.68	4.98	4.02	7.19	5.18	5.20
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05

表2 两组患者治疗1、2和3年血清HBV-DNA变化和YMDD变异情况

Tab 2 HBV-DNA loss and YMDD mutant of two groups treatment after 1, 2 and 3 years

组别	n	HBV-DNA(-)			YMDD 变异		
		1年	2年	3年	1年	2年	3年
LAM + Tα1 组	24	20(83.3%)	19(79.2%)	15(62.5%)	0	2(8.3%)	4(16.7%)
LAM 组	21	13(61.9%)	10(47.6%)	5(23.8%)	1(4.8%)	7(33.3%)	11(52.4%)
χ^2		3.14	4.26	6.79	0.005	4.38	5.63
P		>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	<0.05	<0.05

表3 两组患者治疗1、2和3年血清ALT的变化

Tab 3 ALT normalization of two groups treatment after 1, 2 and 3 years

组别	n	ALT(u/L)			ALT 复常率		
		1年	2年	3年	1年	2年	3年
LAM + Tα1 组	24	27.5 ± 12.3	53.1 ± 17.4	72.8 ± 27.6	22(91.7%)	20(83.3%)	17(70.8%)
LAM 组	21	31.7 ± 15.6	85.3 ± 20.9	122.7 ± 42.7	19(90.5%)	11(52.4%)	8(38.1%)
χ^2/t		t=0.99	t=4.01	t=4.58	$\chi^2=0.15$	$\chi^2=5.01$	$\chi^2=4.86$
P		>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.05	<0.05

表4 两组综合疗效比较

Tab 4 The sustained response rates of two groups treatment after 1, 2 and 3 years

组别	n	1年应答率		2年应答率		3年应答率	
		完全应答	部分应答	完全应答	部分应答	完全应答	部分应答
LAM + Tα1 组	24	11(45.8%)	8(33.3%)	14(58.3%)	4(16.7%)	10(41.7%)	4(16.7%)
LAM 组	21	2(9.5%)	11(52.4%)	6(28.6%)	4(19.0%)	3(14.3%)	3(14.3%)
χ^2		7.19	1.67	4.02	0.03	4.22	0.04
P		<0.01	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.6 不良反应

治疗过程中, LAM + Tα1 组中1例出现轻度血清淀粉酶升高, 2周后恢复正常。LAM 组中1例服用1周后出现皮疹, 停用后消失, 其余均未出现明显的不良反应。治疗过程中血细胞无明显变化, 肾功能也无改变。

3 讨论

拉米夫定具有抑制病毒的逆转录酶和DNA聚合酶的作用, 能快速降低血清HBV-DNA水平, 但是对HBeAg的血清转换效果不理想, 且需要长期用药, 容易出现病毒变异, 停药后也易出现反跳。因此有许多学者主张使用拉米夫定的同时联合应用免疫调节剂, 希望在增强机体的免疫清除功能, 提高抗HBV疗效的同时, 尽可能减少不良反应。Tα1是由人工合成的28个氨基酸组成的多肽, 纯度高, 生物活性强, 是一种强有力的免疫调节剂; 具有抗病毒的活性, 提高主要组织相容性抗原(MHC)的表达。本研究提示单独使用LAM后HBeAg转阴率与国内外报道接近。两者联合治疗, HBeAg转阴率和HBeAg的血清转换率明显高于单纯使用LAM, 有

很显著的统计学意义, 可见Tα1能明显地促进LAM的抑制乙肝病毒蛋白表达的作用。本研究也显示联合治疗组和LAM组均能显著降低血清HBV-DNA和ALT水平, 治疗1年时两组结果相仿。但是, 随着时间的延长, 两组均出现不同程度的HBV-DNA和ALT水平的反弹, 但联合治疗组两者水平均低于LAM组, 而且仍然保持较高的HBeAg转阴率和转换率, 这可能是Tα1可以调节机体的细胞免疫, 促进淋巴细胞的成熟, 增强辅助性T淋巴细胞、NK细胞的活性, 诱导毒性T淋巴细胞的活性, 清除感染的肝细胞, 直接导致cccDNA的减少, 从而使得病毒蛋白的表达减少^[6-7]。综合疗效分析, 联合治疗组完全应答率明显高于单一治疗组, 说明LAM联合Tα1更有效地改善肝功能和更持久地抑制乙肝病毒的复制。单一使用LAM组, 治疗3年时, 有52.4%患者发生YMDD变异, 与国内外报道一致, 但联合治疗后明显降低, 仅有16.7%患者发生YMDD变异, Tα1是否能阻止YMDD变异的出现, 需要进一步的研究。

在治疗过程, 联合治疗组未发现严重的不良反应, 无一

例出现病情加重。因此我们认为 LAM 联合 Tα1 可以提高慢性乙肝患者 HBeAg 的转阴率和转换率,可快速降低 HBV-DNA 的水平,抑制 YMDD 变异株的发生,减少停药后的反弹,是一种安全、有效的治疗慢性乙肝方法。

参考文献

[1] YAO G , WANG B , CUI Z , *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled study of lamivudine in the treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Chin Med J(中华医学杂志), 1999 ,112 387-391.
[2] ALLEN MI , DESLAURIERS M , ANDREWS CW , *et al.* Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine[J]. Hepatology , 1998 27 :1670-1677.
[3] LIN Bing-liang , HUANG Gui-mei , ZHANG Xiao-hong *et al.* Thymosin-α1 improving efficacy of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Infect Dis(中华传染病杂

志) 2003 21(3) 217-220.(in Chinese)

[4] RASIG , PIER I C , SINIBAL D B , *et al.* Combination therapy in the treatment of chronic viral hepatitis and prevention of hepatocellular carcinoma [J]. Int Immuno-pharmacol , 2003 ,3(8) : 1169-1176.
[5] MUTCHNICK MG , LINDSAY KL , SCHILLER ER , *et al.* Thymosin alpha treatment of chronic hepatitis B : results of a phase III multicenter , randomized , double-blind and placebo controlled study[J]. J Viral Hepat , 1999 6 397-403.
[6] SUGAHARA S , ICHIDA T , YAMA G S , *et al.* Thymosin-α1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatol Res , 2002 24 346-354.
[7] AMARA P D , DAS H S. Thymosin alpha in the treatment of chronic hepatitis B : an uncontrolled open-label trial [J]. Indian J Gastroenterol , 2002 21(2) 59-61.

收稿日期 2006-03-10

卡维地洛对慢性心力衰竭患者心功能的影响

卢益中¹ 吴永丽² 倪旭伟² 詹伟彬² (1. 浙江省青田县中医院 浙江 青田 323900 2. 浙江省青田县人民医院 浙江 青田 323900)

摘要 :目的 探讨卡维地洛治疗慢性心力衰竭(心衰)患者对心功能的影响。方法 56 例慢性心衰患者随机分为卡维地洛组 30 例和常规治疗组 26 例。常规组应用血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂和洋地黄制剂。卡维地洛组在此基础上加用卡维地洛。结果 治疗后卡维地洛组临床改善总有效率 86.6% ,显著高于常规治疗组 65.4% , $P < 0.05$ 。左室射血分数为 $(50.21 \pm 7.91)\%$,显著高于常规治疗组 $(41.70 \pm 5.45)\%$, $P < 0.05$ 。结论 在常规抗心衰治疗基础上加用卡维地洛,能明显改善心功能,提高左室射血分数。

关键词 :卡维地洛 ;心力衰竭 ;慢性 β 受体阻滞剂

中图分类号 :R541.610.53

文献标识码 :B

文章编号 :1007-7693(2007)01-0081-02

The Effect of Carvedilol on Cardiac Function of the Chronic Heart Failure

LU Yi-zhong¹ , WU Yong-li² , NI Xu-wei² , ZHAN Wei-bin² (1. Qingtian County Traditional Chinese Medicine Hospital , Qingtian 323900 , China ; 2. The People's Hospital of Qingtian , Qingtian 323900 , China)

ABSTRACT : **OBJECTIVE** To evaluate the effect of Carvedilol on cardiac function of the chronic heart failure (CHF). **METHODS** 56 patients with CHF were divided randomly into two groups , carvedilol treatment group (30 cases) and generally treatment group (26 cases). In generally treatment group , the cases were treated with ACE inhibitor , digoxin and diuretic . In carvedilol treatment group , the cases were treated with carvedilol on the basis of above generally treatment group . **RESULTS** In carvedilol treatment group , the total improvement rate (86.6%) was significantly higher than that in generally treatment group (65.4%) ($P < 0.05$) , and the LVEF (left ventricular EF) ($50.21 \pm 7.91\%$) was significantly higher than that in generally treatment group ($41.70 \pm 5.45\%$) ($P < 0.05$). **CONCLUSION** In carvedilol treatment group , the cardiac function may be improved remarkably , and also in LVEF.

KEY WORDS : carvedilol ; chronic Heart failure ; β -receptor antagonists

第三代 β 受体阻滞剂卡维地洛是一个非选择性 β 受体阻滞剂,且具有 α_1 受体阻滞作用及抗炎、抗氧化作用。笔者旨在通过卡维地洛与常规治疗对慢性心力衰竭(心衰)治疗

进行比较,观察其治疗慢性心衰患者对心功能的影响。现报告如下。

1 资料与方法

作者简介 :卢益中(1962 -) ,男,副主任医师,副院长、心内科主任,从事心内科临床工作。E-mail :qtheart@sina.com