

## 甘草酸二铵联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效观察

韩硬海 燕奎华 曹祥梦

拉米夫定能够快速抑制乙型肝炎病毒(HBV) DNA 的复制,是目前最有效的抗病毒药物之一;甘草酸二铵对于减轻肝细胞炎症、防止肝细胞继续坏死、保护肝细胞具有良好的效果,是目前应用最广泛的保肝药物。目前许多人认为两者联合应用会降低抗病毒药物的治疗效果,为探讨甘草酸二铵对拉米夫定治疗慢性乙型肝炎(CHB)抗病毒效果的影响,我们采用随机的方法进行了临床观察,现报告如下。

### 一、资料与方法

1. 病例选择:选择我院 2003 年 5 月至 2005 年 5 月收治的 60 例住院慢性乙型肝炎患者,均符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》<sup>[1]</sup> 的诊断标准,年龄 20 ~ 50 岁,平均  $(41 \pm 9)$  岁,其中,男 42 例,女 18 例;乙型肝炎病毒标志物:HBsAg、HBeAg、HBcAb 均阳性,HBV DNA  $> 1.0 \times 10^5$  拷贝/ml。肝功能 ALT 为正常上限的 2 ~ 10 倍,总胆红素  $\leq 2$  倍正常上限。所有患者治疗前均未应用过抗病毒治疗。

2. 治疗方法:采用 DAS 软件进行随机化分为 A、B 组,两组均应用还原型谷胱甘肽进行治疗。其中,A 组(30 例)给予拉米夫定治疗,100 mg/d;B 组(30 例)给予拉米夫定 + 甘草酸二铵(甘利欣,正大天晴生产)联合治疗,拉米夫定 100 mg/d,甘草酸二铵 150 mg 加入 10 % 葡萄糖 250 ml 中静脉点滴,1/d,疗程 1 个月,此后两组继续服用拉米夫定。两组患者的性别、年龄、肝功能、HBV DNA 水平等基本相似,具有可比性( $P > 0.05$ )。

3. 观察指标:所有患者治疗前进行肝功能、乙型肝炎病毒标志物、HBV DNA 定量的检测。肝功能检查使用全自动生化分析仪,乙型肝炎病毒标志物采用血清稀释放射免疫法,HBV DNA 检查采用罗氏 Lights cycles 荧光定量核酸分析仪,检测灵敏度为  $1.0 \times 10^3$  拷贝/ml。

治疗后,患者在前 4 周内每 2 周检查肝功能、乙型肝炎病毒标志物、HBV DNA 定量(检测值取常用对数  $\log_{10}$ ),然后每 4 周 1 次,连续 3 次,随后每 12 周 1 次,总共观察 48 周,共监测 8 次。

### 二、结果

1. 肝功能监测:A 组和 B 组的肝功能在治疗后半个月(第 1 次检测)和 1 个

作者单位:257055 山东省东营市,胜利石油管理局胜利医院感染疾病科

通讯作者:韩硬海 Email: hanyinghai3107@163.com

月(第 2 次检测)相比,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义; 1 个月后的肝功能检测比较  $P$  均  $> 0.05$ , 差异无统计学意义(表 1)。

2. 乙型肝炎病毒标志物监测: A 组和 B 组在治疗后 HBeAg 转阴率的比较  $P$  均  $> 0.05$ , 差异无统计学意义(表 2)。

3. HBV DNA 阴转率: A 组和 B 组在治疗后 HBV DNA 阴转率的检测  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义(表 3)。

表 1 治疗前后肝功能正常率[例(%)]

组别	治疗前 (U/L)	治疗后						
		2 周	4 周	8 周	12 周	24 周	36 周	48 周
A 组	ALT 217.4 ± 80.3	15 (50.0)	28 (93.3)	24 (80.0)	27 (90.0)	28 (93.3)	29 (96.7)	28 (93.3)
	AST 185.2 ± 75.1	12 (40.0)	26 (86.7)	24 (80.0)	28 (93.3)	29 (96.7)	29 (96.7)	27 (90.0)
B 组	ALT 220.1 ± 81.4	10 (33.3)	20 (66.7)	23 (76.7)	25 (83.3)	28 (93.3)	28 (93.3)	27 (90.0)
	AST 181.1 ± 73.2	7 (23.3)	18 (60.0)	20 (66.7)	26 (86.7)	28 (93.3)	28 (93.3)	27 (90.0)

表 2 治疗后 HBeAg 转阴率[例(%)]

组别	2 周	4 周	8 周	12 周	24 周	36 周	48 周
A 组	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	6 (20.0)	7 (23.3)	7 (23.3)	9 (30.0)
B 组	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (26.7)	8 (26.7)	10 (33.3)

表 3 治疗后 HBV DNA 阴转率[例(%)]

组别	2 周	4 周	8 周	12 周	24 周	36 周	48 周
A 组	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	6 (20.0)	7 (23.3)	7 (23.3)	9 (30.0)
B 组	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (26.7)	8 (26.7)	10 (33.3)

**讨论** 甘草酸二铵主要化学成分为  $\alpha$  体的甘草酸二铵盐, 能够抑制磷脂酶的活性, 抑制肥大细胞释放组织胺等化学介质, 抑制花生四烯酸的游离而使慢反应物质生成减少, 提高细胞对伤害因子的抵抗力, 稳定细胞膜, 从而改善肝功能<sup>[2]</sup>。拉米夫定属于核苷类似物, 能够快速抑制 HBV DNA 的复制。

由于甘草酸对肝脏的类固醇代谢酶有很强的亲和性, 可阻碍类固醇代谢, 因此, 许多人认为甘草酸有降低机体免疫功能的作用, 与拉米夫定应用会降低抗病毒的效果, 故并不主张联合应用。但有研究发现甘草酸可以增强刀豆蛋白 A (Con-A) 诱导的人末梢血淋巴细胞和 NK 细胞产生  $\gamma$ -干扰素的能力<sup>[3]</sup>; 有一定促进 CTL 细胞恢复、升高 IFN- $\gamma$ 、IL-2 水平、降低 IL-10 水平的作用<sup>[4]</sup>。因此, 甘草酸与抗病毒药物联合应用不会降低疗效。

我们观察发现, 甘草酸二铵与拉米夫定联合应用, 能够较快的使肝功能恢复正常, 但对远期结果无影响; 对 HBeAg 的阴转率方面, 近期和远期效果均无影响; 对 HBV DNA 下降和阴转率也无影响。因此, 我们认为两者联合应用, 可以尽快的促进肝功能的恢复, 对抗病毒效果影响不大。

### 参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.
- 2 病毒性肝炎. 见: 韩硬海, 李树桐, 主编. 临床肝脏病学. 山东: 山东科学技术出版社. 2004. 211-291.
- 3 冯勇山. 甘草甜素对人脾细胞产生  $\gamma$ -干扰素的影响. 中华微生物和免疫学杂志, 1986, 6: 99.
- 4 陈凯红, 蒋祥虎, 蒲云川, 等. 中华传染病杂志, 2006, 24: 348-350.

(收稿日期: 2007-06-03)

(本文编辑: 温少芳)