

香菇多糖对阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效的影响

王正根^{1,2}, 任科雨¹, 何 涛², 卢放根¹

(1 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011; 2 南华大学附二医院, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] **目的** 观察香菇多糖对阿德福韦酯(ADV)治疗慢性乙型肝炎疗效的影响。**方法** 将符合条件的慢性乙型肝炎患者随机分为香菇多糖和 ADV 联合治疗组(34 例)、ADV 单一治疗组(32 例), 均治疗 12 个月, 观察两组血清丙氨酸转氨酶(ALT)复常率、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴转率、HBeAg/抗 HBe 血清转换率、乙型肝炎病毒(HBV) DNA 下降水平及不良反应。**结果** 治疗 6 个月和 12 个月, 联合治疗组的 HBeAg 阴转率分别为 35.48%、61.29%, 显著高于单一治疗组的 10.34%、34.48%(分别 $\chi^2 = 5.29, P = 0.02; \chi^2 = 4.31, P = 0.04$); 治疗 12 个月, 联合治疗组 HBeAg/抗 HBe 血清转换率为 48.39%, 高于单一治疗组的 24.14%($\chi^2 = 3.79, P = 0.05$)。治疗 1 个月、3 个月和 6 个月的 ALT 复常率, 联合治疗组分别为 54.84%、67.74%、77.42%, 显著高于单一治疗组的 24.14%、41.38%、51.72%(分别 $\chi^2 = 5.88, P = 0.02; \chi^2 = 4.21, P = 0.04; \chi^2 = 4.35, P = 0.04$)。治疗 1 个月、3 个月和 6 个月的 HBV DNA 阴转率, 联合治疗组分别为 41.94%、61.29%、70.97%, 显著高于单一治疗组的 13.79%、34.48%、44.83%(分别 $\chi^2 = 5.84, P = 0.02; \chi^2 = 4.31, P = 0.04; \chi^2 = 4.21, P = 0.04$)。两组患者均无明显不良反应。**结论** 香菇多糖可增强 ADV 治疗慢性乙型肝炎的短期疗效, 尤其是可提高 HBeAg 阴转率和 HBeAg/抗 HBe 血清学转换率; ADV 可有效降低 HBV DNA 复制。

[关键词] 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎病毒, 乙型; 阿德福韦酯; 香菇多糖; 治疗效果

[中图分类号] R512.6⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)03-0164-04

Effect of lentinan on the therapeutic effect of chronic hepatitis B patients treated with adefovir

WANG Zheng-gen^{1,2}, REN Ke-yu¹, HE Tao², LU Fang-gen¹ (1 The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2 The Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of lentinan on the therapeutic effect of chronic hepatitis B patients treated with adefovir (ADV). **Methods** Sixty-six patients with chronic hepatitis B were randomly divided into lentinan plus ADV treatment (34 cases) and only ADV treatment (32 cases) groups, all patients received treatment for 12 months. Patients' normalization of the alanine aminotransferase(ALT), negative conversion rate of HBeAg, HBeAg/anti-HBeAg seroconversion rate, serum HBV DNA decreasing levels and side effect were observed. **Results** At 6 and 12 month of treatment, negative seroconversion rate of HBeAg in combination treatment group was 35.48% and 61.29% respectively, which was significantly higher than 10.34% and 34.48% of single treatment group ($\chi^2 = 5.29, P = 0.02; \chi^2 = 4.31, P = 0.04$, respectively); At 12 month of treatment, HBeAg/anti-HBeAg seroconversion rate in combination treatment group was 48.39%, which was significantly higher than 24.14% of single treatment group ($\chi^2 = 3.79, P = 0.05$). At 1,3,6 month of treatment, normalization of ALT in combination group was 54.84%, 67.74% and 77.42% respectively, which was significantly higher than 24.14%, 41.38% and 51.72% of single treatment group ($\chi^2 = 5.88, P = 0.02; \chi^2 = 4.21, P = 0.04; \chi^2 = 4.35, P = 0.04$ respectively). At 1,3,6 month of treatment, serum HBV DNA negative conversion rate in combination group was 41.94%, 61.29% and 70.97% respectively, which was significantly higher than 13.79%, 34.48 and 44.83% of single treatment group ($\chi^2 = 5.84, P = 0.02; \chi^2 = 4.31, P = 0.04; \chi^2 = 4.21, P = 0.04$, respectively). Both groups

[收稿日期] 2009-04-01

[作者简介] 王正根(1971-), 男(汉族), 湖南省衡阳市人, 主治医师, 主要从事慢性肝病研究。

[通讯作者] 卢放根 E-mail: wangzghd@yahoo.com.cn

had no side effect. **Conclusion** Lentinan can enhance the short-term therapeutic effect of chronic hepatitis B patients treated with ADV, especially the negative conversion rate of HBeAg and HBeAg/anti-HBeAg seroconversion rate; ADV can efficiently decrease the replication levels of HBV DNA.

[**Key words**] chronic hepatitis B; hepatitis B virus; adefovir; lentinan; therapeutic effectiveness

[Chin Infect Control, 2009, 8(3): 164 - 167]

核苷类似物是抗乙型肝炎病毒(HBV)治疗的一大类主要药物,与干扰素相比,其能较好地降低HBV DNA水平,但其血清学转换率却不如后者高。如何提高其血清学转换率是目前治疗的难点。香菇多糖(Lentinan)是从香菇的子实体中提取出来的一种高纯度、高分子结构的葡聚糖,有免疫调节、抗病毒、护肝和抗肿瘤等药理作用^[1-2]。我们将香菇多糖与阿德福韦酯(ADV)合用治疗慢性乙型肝炎取得了较好疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取符合条件的慢性乙型肝炎住院或门诊初治患者 66 例;乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性,HBV DNA 定量 $>1.0 \times 10^5$ 拷贝/mL,血清丙氨酸转氨酶(ALT)增高至正常上限值 2~10 倍,胆红素低于正常上限值 2 倍,肝功能处于代偿期。均除外重叠其他肝炎病毒和艾滋病毒感染并排除其他原因引起的肝病,半年内未曾使用过免疫调节剂等。随机分组,联合治疗组 34 例,男 20 例,女 14 例;平均年龄 (36.43 ± 5.06) 岁。单一治疗组 32 例,男 19 例,女 13 例;平均年龄 (38.02 ± 3.48) 岁。

1.2 治疗方法 联合治疗组给予 ADV 加香菇多糖治疗;单一治疗组单用 ADV 治疗。给药方法:ADV 10 mg 口服,1 次/d;香菇多糖 20 mg,静脉滴注,3 次/周。疗程均 1 年。均给予相同常规护肝治疗。

1.3 观察项目与检测方法 两组治疗前及治疗后 1、3、6、12 个月各查一次肝功能、病毒血清标志物和 HBV DNA 含量,并观察药物的不良反应。采用日立全自动生化仪酶法检测 ALT 和血清总胆红素(上海科华东菱诊断用药有限公司试剂,批号为 2007064Q~2008054Q);酶联免疫测定法检测病毒血清学标志物(上海荣盛,批号为 20070403~20080302);实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术测定 HBV DNA 含量(上海克隆生物技术有限公司试剂,批号为 20070605~20080305,最低检测下限为 10^3 拷贝/mL)。

1.4 疗效判断标准 HBeAg 阴转率、HBeAg/抗 HBe 转换率、ALT 复常率、HBV DNA 下降水平、HBV DNA 阴转率(HBV DNA 浓度 $<10^3$ 拷贝/mL 为阴性)。

1.5 统计方法 应用 SPSS13.0 分析软件包,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

共有 60 例患者坚持治疗,6 例患者因经济原因未能继续治疗(联合治疗组与单一治疗组各 3 例)。

2.1 血清 HBeAg 变化 治疗后血清 HBeAg 阴转率,联合治疗组较单一治疗组高,治疗 6 个月和 12 个月差异有统计学意义;治疗 12 个月后 HBeAg/抗 HBe 血清转换率,联合治疗组亦高于单一治疗组,详见表 1。

表 1 两组患者治疗后血清 HBeAg 变化情况(%,n)

Table 1 Changes in serum HBeAg in two groups after treatment(%,n)

组别	HBeAg 阴转率				HBeAg/抗 HBe 转换率(治疗 12 个月)
	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月	
联合治疗组(n=31)	3.23(1)	19.35(6)	35.48(11)	61.29(19)	48.39(15)
单一治疗组(n=29)	0.00(0)	6.90(2)	10.34(3)	34.48(10)	24.14(7)
χ^2		1.07	5.29	4.31	3.79
P		0.30	0.02	0.04	0.05

2.2 ALT 变化情况 两组治疗后均能促进 ALT 下降,但联合治疗组治疗后 ALT 复常率较单一治疗组高,且恢复时间提前。治疗 1 个月、3 个月和 6 个月,与单一治疗组比较,差异均有统计学意义;治疗 12 个月后比较,虽然无统计学意义,但联合治疗组 ALT 复常率亦比单一治疗组稍高,详见表 2。

表 2 两组患者治疗后 ALT 复常情况 (% , n)

Table 2 Normalization of serum ALT in two groups after treatment (% , n)

组别	ALT 复常			
	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
联合治疗组(n = 31)	54.84(17)	67.74(21)	77.42(24)	83.87(26)
单一治疗组(n = 29)	24.14(7)	41.38(12)	51.72 (15)	62.07(18)
χ^2	5.88	4.21	4.35	3.64
P	0.02	0.04	0.04	0.06

2.3 HBV DNA 抑制情况 治疗前,联合治疗组和单一治疗组 HBV DNA 基线水平分别为(8.13 ± 2.74) lg 拷贝/ mL、(7.81 ± 2.88)lg 拷贝/mL,两者比较,差异无显著性($t = 0.44, P = 0.66$)。而治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后,联合治疗组 HBV DNA 阴转率比单一治疗组高,差异有统计学意义;治疗 12 个月时比较,虽然差异无统计学意义,但联合治疗组 HBV DNA 阴转率亦比单一治疗组稍高,详见表 3。

表 3 两组患者治疗后 HBV DNA 阴转率 (% , n)

Table 3 Serum HBV DNA negative conversion rates in two groups after treatments (% , n)

组别	HBV DNA 阴转率			
	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
联合治疗组(n = 31)	41.94(13)	61.29(19)	70.97(22)	80.65(25)
单一治疗组(n = 29)	13.79(4)	34.48(10)	44.83(13)	72.41(21)
χ^2	5.84	4.31	4.21	0.57
P	0.02	0.04	0.04	0.45

2.4 不良反应 联合治疗组有 2 例患者在治疗开始时出现低热,体温 < 38.5℃, 3~5 天后缓解,未影响治疗。两组暂未见其他不良反应。

3 讨论

核苷类似物是目前公认的抗 HBV 治疗药物,而 ADV 是其中的代表药物之一。其通过抑制

HBV DNA 逆转录酶而抑制病毒复制,降 HBV DNA 的作用优于干扰素,但血清 HBeAg/抗 HBe 转换率则不如干扰素好。而《慢性乙型肝炎防治指南》亦不推荐两者联合使用。因此,探讨既能有效降低 HBV DNA 水平,又可提高 HBeAg/抗 HBe 血清转换率的药物成为目前追求的热点。

香菇多糖是从香菇子实体中提取出来的一组多糖成分,20 世纪 80 年代即将其作为生物反应调节剂应用于临床。现发现其有提高机体免疫、抗病毒、抗肿瘤和修复肝损伤等作用。研究表明^[3],香菇多糖在体内能激活自然杀伤细胞(NK 细胞),促进干扰素的分泌,在体内给药 12 h 后干扰素分泌量可达到高峰。此外,它还能激活补体系统,促进抗体生成,使巨噬细胞溶酶体酶和白细胞介素(IL) - 1、IL - 2 分泌量增加,并抑制巨噬细胞释放前列腺素 E 等,从而提高机体免疫功能。

本组资料表明,香菇多糖可提高 ADV 的 HBeAg 阴转率、HBeAg/抗 HBe 血清转换率、ALT 复常率和 HBV DNA 阴转率。其促进 HBeAg 阴转和血清学转换的效果主要出现在治疗 6 个月后,而促进 ALT 复常及 HBV DNA 阴转则出现更早,在治疗 1 个月时就较明显。以上结果说明香菇多糖既可较快促进 ADV 对 HBV 复制的抑制,持续用药还可提高 HBeAg 阴转率及 HBeAg/抗 HBe 血清转换率,其疗效优于 Hiroaki 等报道^[4]的干扰素的疗效。但由于观察时间较长,尚应考虑试剂批号不同、检测人员不固定等因素所导致的偏倚的影响。本研究表明,ADV 单独用药,也能有效降低 HBV DNA 水平,其疗效与国内外报道^[5-6]相近。说明香菇多糖可能利用其调节细胞免疫、体液免疫和促进肝损伤修复等功能而促使机体产生 HBeAg/抗 HBe 血清学转换,抑制 HBV DNA 复制,促进肝功能恢复,其具体机制仍有待进一步研究。本组资料表明,香菇多糖有助于提高 ADV 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的短期疗效,尤其是可以提高 HBeAg 阴转率和 HBeAg/抗 HBe 血清学转换率;ADV 能较好地抑制 HBV 的复制,香菇多糖可以作为 ADV 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的辅助用药。能否提高远期疗效,还有待继续观察和更大样本、更严格的随机对照试验。

[参考文献]

[1] Guo Z, Hu Y, Wang D, et al. Sulfated modification can en-

- hance the adjuvanticity of lentinan and improve the immune effect of ND vaccine [J]. *Vaccine*, 2009, 27(5): 660 - 665.
- [2] Lrinodan K, Masilli K N, Chihara G, *et al.* Stimulation of microbicidal host defence mechanisms against aerosol influenza virus infection by lentinan [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14: 971.
- [3] 罗若荣,林旭凯,蔡文德,等. 香菇多糖对大鼠免疫调节作用的研究[J]. *现代预防医学*, 2007, 34(21): 4096 - 4097.
- [4] Okushin H, Ohnishi T, Morii K, *et al.* Short-term intravenous interferon therapy for chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(19): 3038 - 3043.
- [5] Marcellin P, Chang T T, Lim S G, *et al.* ADV dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 808 - 816.
- [6] Zeng M, Mao Y, Yao, *et al.* A double-blind randomized trial of ADV dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2006, 44: 108 - 116.