

小剂量干扰素对慢性乙型肝炎 病毒标志物的影响

熊开钧 王心禾 金慰鄂 黄华芳

姚梦林 曾令兰 韩才英 范红梅

(同济医大协和医院传染病教研室, 武汉)

吴章琦 孙继山

(中国科学院武汉病毒研究所, 武汉)

提 要

本文用小剂量人白细胞干扰素治疗慢性乙型肝炎(30例)及病毒携带者(10例)共40例, 干扰素32.000u, 肌肉注射, 每周3次, 治疗观察6个月。其HBsAg滴度几何平均值从治疗前1:100.4, 3个月下降为1:25.1, 6个月为1:17.2, $P < 0.001$, HBsAg转阴21/40例, 占52.5%。6个月后, HBeAg 13/20例转阴, 占65%, 有抗-HBe出现11例; HBcAg 2/4例转阴, 88.9%的病例DNAP为阴性, 73.1%的病例HBV-DNA为阴性伴DNAP阴性。30例肝炎病人的病毒指标转阴优于病毒携带者。对照组20例用聚肌胞治疗3个月, 病毒指标无明显改善。从以上五项病毒指标在治疗后下降和转阴, 表明小剂量干扰素对乙肝病毒复制有抑制作用。

我国是乙型肝炎的高发地区之一, 慢性乙型肝炎及慢性病毒携带者的病原治疗, 已成为当前重要问题, 抑制病毒复制的药物数量极少, 又价格昂贵, 满足不了临床需要。我们于1984年, 采用小剂量干扰素治疗乙型肝炎88例, 连续治疗观察半年者40例分析如下:

本组病人40例, 男25例, 女15例。年龄13~56岁, 病程6个月~14年。其中30例系转氨酶反复波动的慢性病人和10例肝功能一直正常的慢性病毒携带者。

治疗方法与观察方法

人白细胞干扰素32.000u, 肌肉注射, 每周3次, 疗程3个月, 以后隔周用药, 剂量同前, 巩固治疗3个月。除观察症状、体征和血象外, 每月复查肝功能, 乙肝抗原-抗体系统, 部分病人定期复查DNAP和HBV-DNA。

对照组20例, 年龄、性别和病情与治疗组相近, 均为同年连续用国产聚肌胞治疗6个月的病人15例和慢性带毒者5例, 伴HBeAg阳性10例。

主要考核指标与检测方法

HB_sAg 反相被动血凝法 (RPHA)。

本文1986年6月13日收到病

HBeAg 酶联免疫吸附试验 (ELISA)

抗-HBe 同上。

HBcAg 同上。

DNAP 特异性免疫沉淀法

HBV-DNA 斑点分子杂交法

结 果

治疗组：经干扰素治疗，HBsAg从治疗前几何平均值100.4下降为，第3个月25.1，第6个月17.2， $P < 0.001$ 。HBsAg转阴21例，占52.5%，低滴度转阴11/14例，中滴度7/12例，高滴度转阴仅3/14例，表明HBsAg转阴与滴度高有关。对照组20例，其HBsAg转阴2例，几何平均值在治疗后无明显下降。见图1。

治疗组HBeAg阳性20例，治疗后持续转阴13例，占65%；有抗-HBe出现11例，见图2。对照组有HBeAg阳性10例，治疗后转阴2例，占20%，两者明显不同，表明外源性干扰素优于干扰素诱生剂—聚肌胞的治疗效果。

HBcAg阳性4例，在治疗后2例持续转阴、DNAP在治疗前阳性5/13例，治疗后转为2/17例，阳性率从38.4%下降为11.1%， $P < 0.01$ 。

HBV-DNA在治疗前阳性3/4例，治疗后转为6/24例，阳性率从75%下降为25%， $P < 0.01$ ，其中18例为阳性伴DNAP和HBcAg阴性。HBV-DNA阳性6例半数以上病人DNAP、HBeAg和HBsAg转阴。从以上HBeAg，HBcAg、DNAP和HBV-DNA阳性率在治疗6个月后明显下降，表明小剂量干扰素的近期抗病毒效果，见表1。

10例慢性乙肝病毒携带者，在治疗后HBsAg下降5例，无1例转阳，另4项病毒复制指标有50%左右转阴，其效果比慢性病人稍差，有待进一步观察，见表2。

不良反应与再燃：本组在治疗中有一过性白细胞总数减少在 $3,000/mm^3$ 以下5例，故未停药（另有2例放弃治疗）。8例有转氨酶升高达30~200u。停药2~6个月，有4例病毒复制指标转阴后又出现HBsAg和2例出现HBeAg阳性，表明病毒抑制是暂时的。

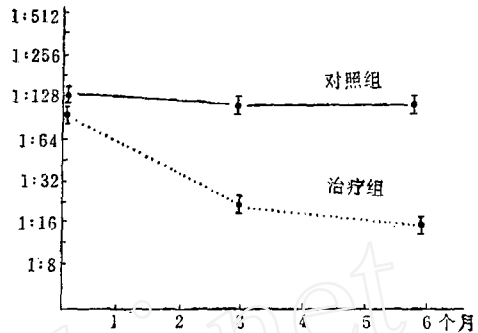


图1. HBsAg: 滴度几何平均值动态改变
Fig1. Dynamic changes for geometric average values of HBsAg titers

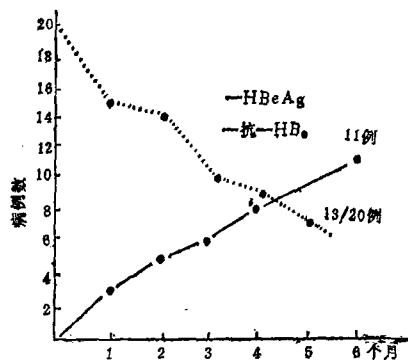


图2. HBeAg及抗-HBe的改变
Fig2. Changes between HBeAg and anti-HBe.

表1 乙肝病毒标志物阳性率下降情况

Table 1 · Decline of Positive rate for Hepatitis B markers.

病毒指标 治疗前后		HBeAg	HBcAg	DNAP	HBV—DNA
		人数	20/40	4/39	5/13
%	50	10.26	38.4	75.0	
人数	7/40	2/39	2/18	0/24	
%	17.5	5.1	11.1	25.0	

表2 10例乙肝病毒慢性携带者病毒指标改变

Table 2 Virus index changes for chronic carriers of hepatitis B in 10 cases.

其他项目 HBsAg	HBeAg		HBcAg		DNAP		HBV—DNA	
	+	-	+	-	+	-	+	-
1:16~32 (1人)		1		1				1
1:64~128 (4人)	1	2	1		1	2	1	1
1:256~512 (5人)	4	1		1	1	3	1	3
合计 (10人)	5	4	1	2	2	5	2	5

讨 论

1、慢性乙型肝炎病人白细胞诱生干扰素的能力低下和抗病毒蛋白如2'~5'寡腺苷合成酶水平低下,有多篇报道^[1-3]。闻氏^[1]认为慢性肝炎血清中无干扰素抑制因子,也未能“自发”产生干扰素。以致长期不能清除体内的乙肝病毒而呈慢性携带状态,作者曾用聚肌胞治疗慢性乙肝38例,经6个月治疗观察,HBeAg 7例中仅2例转阴^[4],本对照组应用干扰素诱生剂—聚肌胞对乙肝病毒指标的影响,显然不如治疗组,其结果显示,在诱生能力低下的慢性肝炎病人,外源性干扰素的疗效优于诱生剂。Greenberg和Dermyter首次试用外源性干扰素治疗4例慢性乙肝以来,已为许多学者证实有使DNAP等乙肝病毒指标下降和转阴的作用,停药后多数病人的病毒指标又上升,一般剂量大,不良反应多,包括免疫功能受抑制。Dusheiko^[5]对10例HBsAg、HBeAg和DNAP阳性病人采用大剂量和较低剂量基因重组白细胞干扰素分组治疗对照,发现较低剂量组4例HBeAg全部转阴,1例出现抗-HBe,HBsAg 4例有3例转阴和DNAP全部转阴;大剂量组无1例转阴,认为大剂量疗效不如较低剂量。Levin^[6]在6例暴发型肝炎病人,发现白细胞诱生干扰素的能力低下,对5例白细胞诱生能力低下的病人试用小剂量干扰素治疗,均证实启动了干扰素系统,其中有3例取得良好效果。matsumura^[3]用小剂量干扰素治疗47例慢性肝炎HBeAg转阴占59%,91%的病人DNAP下降,其中85.3%转阴。我们用小剂量干扰素经6个月治疗观察,发现HBsAg、HBeAg、HBcAg、DNAP和HBV-DNA病毒指标阳性率均显著下降,伴11例出现抗-HBe的显著治疗效果。Yokosuka^[8]用干扰素治疗HBeAg阳性慢性肝炎15例,观察到血中HBV-

DNA转阴与肝组织中HBV-DNA的减少或消失密切相关。本组病人经6个月治疗观察,HBV-DNA从治疗前阳性率75%下降为25%,从分子水平进一步证实小剂量干扰素抗乙肝病毒的效果。

干扰素抗病毒作用主要是通过抗病毒蛋白,西口修平^[9]在8例慢性乙型肝炎应用干扰素并观察2'~5'A合成酶动态改变。发现在干扰素应用后的2'~5'A合成酶活性比治疗前7~8倍的升高。小剂量干扰素抗乙肝病毒的作用,显然机理有多种,首先是避免了大剂量所引起的不良反应,gicho^[10]采用1.800~6.800万u/日,每周3次治疗7例慢性乙型肝炎,发现大剂量外源性干扰素可阻断病人单核细胞产生内源性 α -干扰素产量的50%,而r~干扰素产量不受影响。Levin^[6]在活体内外研究证实,小剂量有启动肝炎病人的白细胞干扰素系统,使处于诱生干扰素能力低下的病人白细胞激活。matsumura^[11]发现小剂量干扰素应用过程中,自然杀伤细胞(NK)活性持续升高,停药后下降,我们部分病人在治疗过程中转氨酶升高,可能与此作用相关。综上所述,启动白细胞干扰素系统和增强免疫功能,可能是小剂量干扰素抗病毒效应的协同因素。

2.各型乙肝病人肝活检染色(PAP或ABC等),观察到肝组织HB_sAg和HBcAg密度以慢性肝炎,尤其慢性病毒携带者最高^[12]。Ray^[13]用干扰素治疗4例,发现慢性病人肝活检组织中的HB_sAg和HBcAg均比治疗前减少,1例消失;另1例慢性带毒者肝组织中的HB_sAg和HBcAg在治疗前后无改变。本组10例病毒携带者,血清乙肝病毒指标转阴不及慢性病人好,值得进一步观察。

3.小剂量干扰素总疗程6个月,不良反应很少。停药后已有4例病毒抗原又重新恢复,说明一种药物的抗病毒效应是不够的。

参 考 文 献

- [1] 闻玉梅等:1980,中华医学杂志60(4):239。
- [2] 张定凤等:1984,中华医学杂志64:373。
- [3] 林延源等:1985,中华传染病杂志3:40。
- [4] 熊开钧等:1984,新医学15(5):249。
- [5] Duaheiko,G.M.etal,1984,病毒性肝炎国际会议,104页,上海科技情报。
- [6] Levin, s.et al,1982,Lancet 1(8272):592。
- [7] matsumura, N.etal,1983,Digestion 26:205。
- [8] yokosuka, et al,1984,病毒性肝炎国际会议,40页,上海科技情报。
- [9] 西口修平等:1983,肝脏 25(3):416。
- [10] gicha, DL,1984,Gastroenterology 86(5) part 2:1352。
- [11] matsumura, N.et el,1984,Digestion 30(4):195。
- [12] 张太和等:1985,中华内科杂志 24(增刊):11。
- [13] Ray, mB.et al,1980,The reticulo, endothelial system and tho pathogenesis of Liver disease /Lieh H, elsevier/north-holland biomedical press amsterd, New yorK, oxford 395。

EFFECT OF SMALL DOSAGE OF INTERFERON ON VIRAL MARKERS OF CHRONIC HEPATITIS B

Xiong Kai-jun Wang Xin-he Gin Wei-e Huang Hua-fang

Yao Ming-lin Zeng Ling-lan Han Cai-yin Fan Hong-mei.

(Department of infectious disease, Xiehe hospital, Tongji medical university, Wuhan)

Wu Zhang-qi

(wuhan Institute of Virology, Academia Sinica, Wuhan)

40 cases including chronic hepatitis B (30cases) and viral carriers (10 cases) were treated with interferon 32,000 iu im, q.o.d, in a period of six months. The geometric average of HBsAg titer fall from 1:100.4 to 1:17.2 at the sixth months ($P < 0.001$). 21 of them (52.5%) became negative. After six months 13 of 20 HBeAg positive cases turned into negative, anti-HBe appeared in 11 cases. With the four HBcAg positive cases, two of them became negative. DNAP were negative in 38.9% cases. 73.1% patients are negative for HBV-DNA. The alteration of viral markers in patients with hepatitis B were more significant than those in the viral carriers. As for the control group (polyI:C) there was no significant difference before and after treatment. From the above five viral markers the result showed that small dosage interferon has inhibitory effect on the replication of hepatitis B virus.