

不同疗程小剂量干扰素对慢性乙型 肝炎病毒标志物的影响

熊开钧 黄华芳 金慰鄂 姚梦林

曾令兰 贺永文 何生松

(同济医大协和医院传染病教研室, 武汉)

吴章琦

(中国科学院武汉病毒研究所, 武汉)

提 要

本文应用小剂量干扰素, 从1个月至6个月不同疗程治疗97例HBsAg阳性伴HBeAg阳性60例慢性乙型肝炎病人, 以HBsAg、HBeAg、抗-HBe、HBcAg、DNAP和HBV-DNA 6项作为抗病毒指标, 经1个月疗程97例, 6项指标均无明显改善, 经2个月疗程77例, 只有DNAP阳性率下降和HBeAg阳性下降明显, 经3个月疗程60例, 5项病毒指标(除HBV-DNA外)均有统计学意义的下降, 经6个月疗程42例, 5项病毒指标阳性率稳定下降, 下降缓慢的HBV-DNA(从73.24%下降为23.1%)和HBsAg(从100%下降为50%)也明显下降。这些病毒指标中以DNAP和HBeAg最敏感, 次为HBcAg, 再为HBV-DNA, 最不敏感是HBsAg。本结果表明小剂量干扰素有抑制乙型肝炎病毒复制作用, 长疗程(3个月以上)优于短程。

自1976年Greenberg等首次报告干扰素治疗乙型肝炎的初步效果, 10年的研究认为是抗乙型肝炎很有希望的药物, 在治疗期间均有使病毒复制指标下降和转阴, 但停药后多数病人病毒指标又恢复, 多因缺乏严格对照和足够的病例数, 其有效剂量和合理疗程仍在探索之中, 近年试图与阿糖腺苷合用或激素撤除后应用有提高疗效的苗头。我们于1984年以来, 在试用小剂量人白细胞干扰素治疗慢性乙型肝炎及病毒携带者初步效果的基础上, 报告97例不同疗程干扰素对乙型肝炎病毒影响的比较如下:

本稿1985年9月16日收到

治 疗 对 象

本文97例, 年龄在13~56岁, 男61人, 女36人, 病程6个月~14年, 有转氨酶反复波动的慢性病人70例(治疗前有46例升高)和肝功能一直正常的慢性病毒携带者27例, 均是HBsAg和抗-HBc阳性, 伴HBeAg阳性60例。

治疗和观察方法

人白细胞干扰素每次3.2~6万u, 肌肉注射, 每周3次, 除观察症状、体征和血象外, 每月复查肝功能和乙肝三大抗原-抗体系统, 定期复查DNAP和HBV-DNA以考核疗效, 主要指标及检测方法:

HBsAg: 反相被动血凝法(RPHA)

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

1. 不同疗程乙肝病毒标志物改变的比较

(1) 经1个月疗程97例, 5项乙肝病毒指标均无显著改变, HBeAg转阴者仅6例, $P > 0.05$, 抗-HBe出现3例。

(2) 经2个月疗程77例, 5项乙肝病毒指标开始有改善, 首先是DNAP阳性率下降到20% (从35.0%); HBeAg转阴17例(转阴率为32.1%, $P < 0.01$) 伴12例(阳转率占70.5%)病人出现抗-HBe。

(3) 经3个月疗程60例, 5项中4项乙肝病毒指标阳性率均显著下降, HBeAg转阴达23例(转阴率62.1%, $P < 0.01$) 伴19例(占82.6%)出现抗-HBe。HBcAg和DNAP阳性率下降, $P < 0.01$, 5项指标中唯HBV-DNA转阴最慢。

(4) 经6个月疗程42例, 5项乙肝病毒指标阳性率下降最为显著。HBV-DNA阳性率显著下降, $P < 0.01$, HBeAg转阴13例(转阴率61.9%)没有比3个月时增加, 伴11例(占84.6%)出现抗-HBe。详见表1、2、3。

表1 不同疗程中HBsAg几何平均值下降和转阴情况

Table 1. Results of HBsAg decline and negative genetic average value in different stages.

疗程 (月)	1 (n=97例)		2 (n=77例)		3 (n=60例)		6 (n=42例)									
	治下转 前降阴	治下转 前降阴	治下转 前降阴	治下转 前降阴	治下转 前降阴	治下转 前降阴	治下转 前降阴	治下转 前降阴								
滴入(人数)	1:118	1:98	8/97*	1:120	1:73	9/77*	1:116	1:50	17/60*	1:100	1:117	21/42*				
P值及%	P>0.05		8.2		P<0.05		11.7		P<0.01		28.3		P<0.001		50.0	

* 转阴人数/阳性人数

表2 不同疗程中HBeAg转阴与抗-HBe转阳人数

Table 2. The members of HBeAg negative and Anti-HBe Positive in different stages.

	1 (n=97例)	2 (n=77例)	3 (n=60例)	6 (n=42例)
HBeAg	6/60	17/53	23/37	13/21
抗-HBe (%)	3 (50)	12 (70.5)	19 (82.6)	11 (84.6)

表3 在不同疗程中病毒复制指标阳性率下降情况

Table 3. The results of decline for the marker positive of viral replication.

项目	疗程(月)	1 (n=97例)		2 (n=77例)		3 (n=60例)		6 (n=42例)	
		前	后	前	后	前	后	前	后
HBeAg	例数	60/97	54/97	53/77	36/17	37/60	14/60	21/42	8/42
	%	61.8	55.6	68.8	46.7	61.7	23.3	50.0	19.0
HBcAg	例数	19/89	3/20	13/53	4/27	11/59	1/39	6/42	1/40
	%	21.3	15.0	24.5	14.8	18.6	2.56	14.3	2.5
DNAP	例数	19/50	1/3	14/40	1/5	11/30	1/17	6/13	2/18
	%	38.0	33.3	35.0	20.0	36.6	5.88	46.1	11.1
HBV-DNA	例数	20/27	2/3	17/23	2/3	13/17	6/11	3/4	6/26
	%	74.7	66.6	73.9	66.6	70.6	54.6	75.0	23.1

从5项乙肝病毒指标阳性率有规律下降和抗-HBe有规律出现表明小剂量干扰素抗乙肝病毒有初步效果, 疗程不宜少于2个月, 3~6个月显效, 部分病人无效。

2. 5项乙肝病毒指标对干扰素的效应

从表1看出, HBsAg转阴最差, 虽有相同的规律性, 以3~6个月转阴显著, 分别为28.3%和50%, 低滴度转阴人数较高滴度多, 因其为过剩的外壳抗原, 仅作参考指标。从图1看出, 病毒复制指标中以HBeAg和DNAP对干扰素作用显示最为敏感, 从2个月后阳性率开始显著下降; 从血中检测HBcAg阳性率虽不太高, 也循相同的规律, 从第3个月显著下降。HBV-DNA阳性率在治疗前最高, 治疗后下降最为缓慢, 第3个月

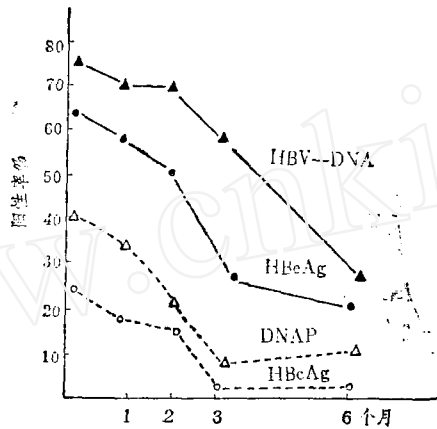


图1 病毒复制的标记物

Fig1. Marker of Viral replication

也显著下降 ($P < 0.01$), 因其方法敏感, 是抗病毒治疗有效的考核方法。

讨 论

1. 对乙肝病毒标志物的效应: 抗病毒药物的正确评价, 选用可靠的考核指标极其重要, Merigdn提出Ⅲ型治疗反应^[1], 田氏提出4项病毒指标^[2], 而HBsAg仅作参考。我们加了HBcAg共六项作为抗病毒效应判定指标, 经小剂量干扰素不同疗程的治疗观察, 清楚显示六项乙肝病毒指标在97例疗程不满3个月的病人均无显著(除DNAP和HBeAg), 在60例3个月疗程和42例6个月疗程, 此5项指标阳性率显著而有规律地同步下降, 转阴率同步增多, 抗-HBe阳转率有规律增加。本组HBsAg经3~6个月疗程, 转阴率为28.3~50%, 是转阴指标中最差的, 也比洪德庆等^[3]追踪106例, 7~12年自然转阴率12.6%高。HBeAg经2个月疗程转阴率为32.1%而, 3~6个月疗程却增至62%, Hoofnagle^[4]在HBeAg阳性的25例, 观察1~6.5年, 每年自然转阴仅25%, 与作者^[5]用干扰素诱导剂——聚肌胞治疗慢性肝炎38例伴HBeAg阳性7例, 经3~6个月疗程有2例转阴(为28.5%)相近, 均比本文结果低。本组伴抗-HBe转阳从第2个月开始增多, 3~6个月显著。5项病毒指标在干扰素治疗后多数病例显著下降和转阴与其他学者报告相近^[6-13]。首先受干扰素影响的是DNAP和HBeAg, 次为HBcAg, 再为HBV-DNA, HBsAg最差, 其结果显示小剂量干扰素对乙肝病毒复制有一定抑制作用。从动物模型看到, 外源性鼠干扰素可抑制鼠肝炎病毒复制和肝细胞坏死的发展^[12]。

2. 效果与疗程的关系: 干扰素有效疗程正在探索中, 有8天~13个月不等^[6, 7, 9-11, 13-18], 国外以1~2个月疗程居多, Ray^[15]报告4例, 疗程8天~4周, 8天的无效。Weimar^[9]在16例慢性肝炎采用6周疗程, 3个月后病毒指标又复现与对照组相似, 许多学者认为疗程长的好, 短疗程也有好的报道, Matsumura^[11]采用小剂量4周疗程(每周

用药一次)治疗47例,其中26例(55%)HBsAg滴度下降,3例转阴;有31例(91%)病人其DNAP下降,20例转阴;17例HBeAg阳性中10例转阴(59%),并出现抗-HBe,经6个月观察效果良好。在给药方式上有每日、隔日、每周1次、2次和3次连续疗法或2周用药和2周停药间歇疗法。我们采用每周3次连续3个月和隔周用药巩固治疗3个月,其结果表明有一定抗病毒效果。

3. 干扰素抗乙肝病毒的合理性:干扰素作用于人体细胞产生抗病毒蛋白和免疫调控等机制达到抗病毒作用,

(1)许多慢性乙肝病人白细胞诱生 α -干扰素的能力低下,诱生 γ -干扰素的能力正常^[172-211],抗病毒蛋白——2'-5'A合成酶低下^[22,24,26]和应用干扰素^[24]后2'-5'A合成酶比用药前7倍升高。Davis^[18]对24例慢性乙肝病人的研究提出B淋巴细胞功能缺陷,闻氏^[21]证实慢性乙肝病人血清中无干扰素抑制因子和干扰素抗体,而是不能自发的产生干扰素,这正是目前需要采用外源性干扰素抗乙肝病毒的呼声和佐证。

(2)小剂量优于大剂量是目前提出的新观点,Disheiko^[25]采用基因重组白细胞干扰素,5例以50百万u \times 6天,以后50mu每周3次 \times 8周,另4例较低剂量为50mu \times 3天,以后50mu每周2次 \times 8周,结果是较低剂量4例HBeAg转阴,3例HBsAg转阴和DNAP转阴,高剂量组无1例HBeAg和DNAP转阴。matsumura^[11]在4周疗程,用干扰素总量180万u治疗47例,取得91%的病人DNAP下降,85%的病人转阴,HBeAg转阴占59%,经6个月观察仍显良好效果。Jicha^[14]在7例慢性乙肝病人分别给入白细胞干扰素1800~6800万u不同的剂量,每周3次,连用2周,停药2周交替共用13个月,每个疗程前后采血分离单核细胞研究其干扰素诱生能力,结果发现各种剂量均使内生性 α -干扰素减少(总 α -干扰素减少50%),而 γ -干扰素产量不受影响。在小剂量的情况则恰好相反,Levin^[26]在暴发型肝炎发现诱生干扰素能力低下的人白细胞,受小剂量干扰素作用后,能迅速启动了干扰素系统;在诱生能力低下的病人用小剂量干扰素治疗后,也证明体内启动了干扰素系统,有3例取得良好的治疗效果。从免疫方面,matsumura^[27]在慢性乙肝病人用小剂量治疗期,自然杀伤细胞活性比治疗前显著并持续升高。从学者的研究表明,小剂量干扰素有启动宿主干扰素系统,增加抗病毒蛋白产量和兴奋免疫系统协同抑制病毒复制。从本文小剂量的初步疗效,推想与这些机理相关。

参 考 文 献

- 〔1〕 张孝秩, 1985, 中华内科 24:15.
- 〔2〕 田庚善, 1985, 中华内科 24:2.
- 〔3〕 洪德庆等, 1984, 第三届全国肝炎汇编167页.
- 〔4〕 Hoofnagle, J.H. et al., 1981, *Ann. Intern. Med.* 94:744.
- 〔5〕 熊开钧, 1984, 新医学 15:240.
- 〔6〕 松鸣乔等, 1984, 北海道医学杂志 59(3):238.
- 〔7〕 Monjardino, et al., 1984, *Liver* 4(1):45.
- 〔8〕 铃木宏等, 1983, 肝脏 24(9):955.

- [9] Weimar, W. et al., 1980, *Lancet*, 1:336.
- [10] Scott, G.H. et al., 1980, *Br. Med. J.* 1:1558.
- [11] Matsumura, N. et al., 1983, *Digestion*, 26:205.
- [12] 帮田八嗣等, 1984, 肝脏, 25(1):18.
- [13] Dunnick, J.K. Galasso G.J., 1980, *J. Infect. Dis.* 142:293.
- [14] Jicha, et al., 1984, *Gastroenterology* 86(5) Part 2:1352.
- [15] Ray, M.B. et al., 1980, The reticuloendothelial system and the pathogenesis of liver disease (Liehr); Elsevier/Northholland biomedical press amsterdam, New York Oxford 1980 P395.
- [16] Dunnick, J.K., J., 1979, *Infect Dis.* 193:109.
- [17] Tolentino, P. et al., 1975, *J. Infect Dis.* 132(4):459.
- [18] Davis, et al., 1984, *Gastroenterology* 86(5):Part 2:1315.
- [19] 张定风等, 1984, 中华医学杂志 64(5):273.
- [20] 闻玉梅等, 1980, 中华医学杂志, 60:789.
- [21] 闻玉梅等, 1983, 第四届全国干扰素会议论文集68页。
- [22] 闻玉梅等, 1985, 中华传染病杂志 3:106.
- [23] 林延源等, 1985, 中华传染病杂志 3:40.
- [24] 西口修平等, 1983, 肝脏 25(3):416.
- [25] Disheiko, G.M. et al., 1982, *lancet* 1(8272):592.
- [26] Levin, S. et al., 1982, *Lancet* 1(8272):592.
- [27] Matsumura, N. et al., 1984, *Digestion* 30(4):195.

THE INFLUENCE OF SMALL DOSAGES OF INTERFERON ON VIRUSES ON DIFFERENT STAGES OF CHRONIC HEPATITIS B

Xiong Kai-jun Wang Hua-fan Gin Wei-e

Yao Men-lin Zeng Ling-lai

(*Institute of Virology Disease of Tongji Medical University, Wuhan*)

Wu Zhang-qi

(*Wuhan Institute of Virology, Academic Science, Wuhan*)

In this paper 97 HBsAg positive cases and 60 HBeAg positive cases of chronic hepatitis B were treated with small dosages of interferon for one to six months. The viral targets were HBsAg, HBeAg, anti-HBe, DNAP, HBV-DNA. After one month of post-treatment, six targets had not improved conspicuously in 97 cases. After two months of post-treatment, DNAP and HBeAg positive rates declined conspicuously in only 77 cases of disease, 5 viral targets all showed a statistically significant decline for HBV-DNA from 73.24% to 23.1% and HBsAg which declined slowly from 100% to 50%. The viral targets were very conspicuous at this point. Out of six viral targets, DNAP and HBeAg were the most sensitive, the second most sensitive was HBeAg, HBV-DNA was the third. HBsAg was not highly sensitive. The results show that small dosages of interferon can control the reproduction of hepatitis viruses. A long course of treatment (over 5 months) is more effective than a short course.