

## 人白细胞 $\alpha$ -干扰素治疗乙型肝炎 的疗效观察

巫振欧 管美英 林胜清

(湖北医学院附属第一医院, 武汉)

吴章琦

(中国科学院武汉病毒研究所, 武汉)

### 提 要

本文报告1983~1985年的73例乙型肝炎,是根据1984年全国病毒性肝炎会议防治标准;按临床表现、活体肝组织病理检查、血清标志物包括DNA-P以及免疫学等多项指标进行诊断与分型。并将其随机分为二组对比;一组35例应用人白细胞干扰素(IFN- $\alpha$ )治疗,一组38例应用聚肌胞(Poly I:C)治疗。经过3~6月的临床效果观察和免疫功能的检测表明,IFN- $\alpha$ 组的总有效率为88.6% 31/35例;其中有8例阴转,而Poly I:C组的总有效率为65.8%,未见一例阴转,两组的差异有显著性( $P<0.05$ );并略述其机理。

Isaacs 等人首先从抗病毒的研究中发现了干扰素,近年来干扰素在临床上的科研进展较快。1976年 Greenberg 等人<sup>[1,2]</sup>用干扰素治疗乙型肝炎病原,取得较好的结果。国内许多地方也相继开展了这方面的研究,本文采用小剂量 $\alpha$ -干扰素治疗乙型肝炎病原,并对其治疗剂量、治疗方法及降低付反应等方面进行了较广泛的研究,为临床科研及推广应用建立基础。

### 材料与方 法

#### 一、病例选择与一般资料

73例患者中,男48,女25。年龄自14岁~62岁,病程一般1~3年,最短一月、最长20年。所有病人HBsAg均为阳性(RPHA法),滴度大于1:16,HBcAg阳性或抗-HBc滴度在1:1000以上(ELISA法)。部分(11例)经肝活体组织病理学检查证实为慢性迁延性或慢性活动性肝炎,7例DNA-P的活性增高,有68/73例93.2%的肝功能异常,SGPT一般在200单位以上(金氏法),5例为病毒携带者。

#### 二、诊断与分型标准

按1984年全国病毒性肝炎南宁会议的诊断与分型标准。

### 三、临床分组

随机分为二组, 年龄、性别相近。

(一) 人白细胞干扰素组计35例, 慢性迁延型12例, 慢性活动性肝炎18例(其中伴有早期肝硬变5例), 慢性病毒携带者2例, 急性黄疸与无黄疸型肝炎3例。

(二) 聚肌胞组38例, 有12例为慢性迁延型, 17例慢性活动性肝炎, 3例慢性病毒携带者, 4例急性黄疸型肝炎及2例急性无黄疸型肝炎。

### 四、药物与治疗

IFN- $\alpha$ : 我院传染病教研室及武汉病毒研究所提供, 经武汉生物制品所检定合格后用于临床, 每毫升含量为  $1.5 - 2.0 \times 10^4$  单位, 每周肌注3次, 连续3周, 间歇一周, 疗程3月, 部份病例(5例伴有肝硬变者)延长2~3月。

Poly I : C: 由天津生化制药厂出品, 每支2 mg, 疗程、方法同上。

### 五、观察项目

常规了解与检查症状、体征、实验检测内容按治前、治中和治后完成。

#### (一) 实验室检测项目

1. 乙型肝炎病毒血清标记物的检测 包括有 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 的滴度, 并计算阴转率或阳转率。

2. 血清HBV-DNA-P活性测定( $^3\text{H}$ 标记法)。

3. 肝功能检查 黄疸指数、胆红素、SGPT、血浆蛋白电泳、免疫球蛋白及凝血酶元时间。

4. 血、尿常规。

5. 血清干扰素水平测定 阳性标准: 大于  $4\mu/\text{ml}$  (微量细胞病变抑制法)。

#### (二) 临床疗效判定

1. 显效 症状及体征明显消失或恢复, 谷丙转氨酶连续2—3次稳定在正常值内(130单位)。

2. 好转 症状及体征明显改善或消失, 谷丙转氨酶2—3次稳定在130~200单位内。

3. 无效 未达到好转水平。

4. 乙型肝炎血清标志物效果 HBsAg 滴度有连续2倍以上降低或阴转者; HBeAg, DNA-P转阴; 抗-HBc 滴度降低10倍以上。4项中有1项符合者为好转, 2项以上符合者为显效。

## 结 果

### 一、症状与体征

IFN- $\alpha$  组治疗后, 9例黄疸及消化道症状恢复; 其中4例有腹水, 黄疸、中毒症状

的慢性活动性肝炎伴有肝硬变者, 经过治疗 4~6 月后症状逐步消失或恢复。poly I:C 组有 4 例伴黄疸、肝功异常者治后恢复。两组治疗中各有 2 例出现低热, 停药后恢复, 未影响疗程。两组治疗后各系统, 脏器组织均未出现因治疗引起的异常变化。

## 二、实验室检查及疗效比较

1. 两组红细胞, 白细胞、血小板、血红蛋白以及尿常规检查治后均无异常改变。

2. 两组治后 SGPT 均有不同程度的降低或恢复, 其中 IFN- $\alpha$  组的恢复或降低者占 88.57%, Poly I:C 组占 65.80%, 两组差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。

3. HBV 血清标志物的检测 于治后 3~6 月作诸项血清标志物复查, 其滴度均有不同程度下降或阴转, 结果如表 1。

表 1 两组治疗后 3~6 月复查标志物比较  
Table 1. Comparison of markers rechecked in 3~6 months after treatment in two groups

检测项目及方法	IFN- $\alpha$ 组			Poly I:C 组			P 值
	治前 阳性数	下降或 阴转数	%	治前 阳性数	下降或 阴转数	%	
HBsAg(RPHA)	35	27	74.3	38	20	52.6	< 0.05
HBeAg(ELISA)	23	8	34.8	15	0	0.0	< 0.01
DNA-P( <sup>3</sup> H标记)	7	3	42.9	15	0	0.0	< 0.01
抗-HBc(ELISA)	35	20	57.1	15	3	20.0	< 0.01

\* 8/27例HBsAg, HBeAg, DNAP均阴转(3~6月)

## 4. 临床疗效比较

表 2 两组治疗后疗效比较  
Table 2. Comparison of efficacy in two groups after treatment

组 别	例 数	显 效		好 转		总 效		无 效	
		例 数	%	例 数	%	例 数	%	例 数	%
IFN- $\alpha$	35	19	54.3	12	34.3	31	88.6	4	11.4
Poly I:C	38	10	26.3	15	39.5	25	65.8	13	34.2
P 值			< 0.05		< 0.05		< 0.05		< 0.05

## 5. 免疫功能测定

血清补体 C<sub>3</sub>(单向琼脂糖扩散法) 各组均检测 3 例, 治疗前水平都在正常值以下(600~1200mg%) 治疗后均已恢复至正常水平。

6. IFN- $\alpha$ 测定(微量细胞病变抑制法) IFN- $\alpha$ 组的4例患者于治疗期间作IFN- $\alpha$ 含量测定,其含量均在8-16 $\mu$ /ml,均较正常值高(小于4 $\mu$ /ml)。

## 讨 论

乙型肝炎的发病机理<sup>[5]</sup>,认为与免疫过程有关。其过程是病毒或其抗原成分与相应抗体(包括IgG、IgM,甚至IgA)结合后,形成免疫复合物,沉积在脏器组织的相应部位,通过激活补体经典途径和/或旁路途径,造成脏器组织的病理损伤。自1957年Isaacs等发现干扰素以来,国际上对其生物学活性开展了广泛性研究,认为IFN能调节机体的免疫功能,抑制或阻止病毒在人体内复制。无论其对体液免疫或细胞免疫均有“双向性”作用<sup>[1-5]</sup>,即低浓度增强免疫,高浓度抑制免疫。现已证明,低浓度的IFN可增强NK细胞活性,而高浓度的IFN可抑制NK细胞活性,因此,调节NK细胞的功能能作为IFN生物学活性的一个主要标志。各型慢性肝炎及重型肝炎或伴有早期肝硬化者的白细胞产生干扰素(IFN- $\alpha$ )的能力低下,这可能与血清中存在的抑制因子有关。Yousefi认为HBsAg阳性者不能产生足量的IFN- $\alpha$ 。因此,对乙型肝炎患者应用IFN的研究已广泛地开展。但是由于IFN的双相作用,也有人认为有毒付作用。所以,使用IFN的剂量、方法及疗程等等是值得深入地进行研究。本文采用小剂量、间歇用药(IFN- $\alpha$ )治疗乙型肝炎患者。并以国内外广泛使用的治疗乙型肝炎药物Poly I:C作为对照<sup>[3-4]</sup>,结果表明,IFN- $\alpha$ 组的总效率(88.6%),并有8例HBsAg等阴转,较Poly I:C总效率(65.8%)高,相差显著;血清HBV标志物转阴率或下降率。多数较Poly I:C组高,差异有高度显著性或显著性;用药期间检测IFN- $\alpha$ 含量水平,4例均高于正常水平;而且用药期后均未出现特殊不良反应。作者认为,本文所采用的剂量,方法及疗程既达到了有效抑制病毒作用,又避免了由于高浓度的IFN所致的免疫原起作用以及由IFN所致的其它毒付作用。因此其具有有效、反应低、毒性小,使用安全等特点,为治疗乙型肝炎患者找到了一个可能的良好途径,便于推广。

## 参 考 文 献

- [1] Greenberg, HB, et al., 1976, *Nejm* 295:517.
- [2] Desmyter, J, et al., 1976; *Lancet* 2:245.
- [3] Guggenheim, M, et al., 1977; *J. Infect Dis.* 50:136.
- [4] 秦绍明等, 1981, *中华内科杂志* 3:159.
- [5] 侯云德等, 1985. 西安全国第五次干扰素学术会议论文集.

## EFFICACY OF HUMAN LEUKOCYTES INTERFERON IN CHRONIC HEPATITIS B

Wu Cheng-ou et al

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital,  
Hubei Medical College, Wuhan)

Wu Zhang-qi

(Wuhan Institute of Virology, Academia Sinica, Wuhan)

Seventy-three cases with chronic hepatitis B were randomly divided into two groups, among which 35 cases were treated with interferon of human leukocytes, and 38 cases were treated with poly I : C. With several cases as the control group, the study group received interferon of human leukocytes 40000 $\mu$  3/week I. M. for 3 months; and the control group was treated with poly I : C 2ml 3/week I. M. for 3 months.

The side effect in the study group was of same manifestation, two cases with slight fever. The results showed that the cure rate (the falling of the geometric average titers of HBsAg, HBeAg, HBcAg and DNP-P) and the clinical effects from the study group were 83.1-88.6% compared with those in the control group of 52.9-65.8%. And  $P < 0.05$ , 8/27 cases became negative. This result showed that small dosage interferon of human leukocytes has definite effect in treating chronic hepatitis B.