

## 小剂量干扰素对慢性乙型肝炎 抗病毒治疗的追踪观察

黄华芳 熊开钧 王心禾 金慰鄂 曾令兰

(同济医科大学附属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

本文对40例曾经小剂量干扰素治疗、疗程达6个月的慢性乙肝患者进行治后6~20个月的追踪观察。从HBV标志物阴转率来看, 抗病毒远期疗效结果为HBeAg 治前19例阳性中, 12例阴转(63.1%), 其中6例并出现抗-HBe转阳。DNA-P 治前3例阳性中, 2例阴转(66.6%)。HBcAg 治前2例阳性者也阴转。HBV-DNA 治前3例阳性者仅一例阴转。HBsAg 39例阳性中, 7例阴转(17.9%)。其中HBeAg及DNA-P阴转率较突出, 分别为63.1%及66.6%。再从抗病毒综合反应来看, 远期总有效率达57.5%(23/40), 其中3例在治后14、15及20个月观察时: HBsAg、HBeAg、HBcAg、DNA-P及HBV-DNA均阴性。对照组20例HBsAg、HBeAg及DNA-P阴转率分别为0%、22.2%及0%。可见并非自然阴转, 而是药物作用所致。由此认为小剂量干扰素对抗慢性乙肝病毒远期疗效是可取的, 值得深入研究。

我们曾报道小剂量干扰素对抗慢性乙型肝炎(简称慢性乙肝)病毒治疗的近期疗效<sup>[1,2,3]</sup>。现将疗程达6个月的40例进行停药后6~20个月的追踪结果报道如下:

### 材 料 与 方 法

**一、病例选择** 均为1984年4月~1985年11月经小剂量干扰素治疗后的慢性乙肝病例, 疗程达6个月, 进行停药后6~20个月追踪观察, 其中男性24例, 女性16例, 年龄最小13岁, 最大56岁, 以21~40岁居多, 占67.5%(27/40), 追踪时间为停药后6个月10例, 7~12个月15例, 13~18个月13例, 2例最长者为20个月。

同期选择条件相同(指HBsAg、e系统及抗-HBe“三阳”者)20例慢性乙肝患者, 未

本稿1987年元月4日收到

经抗病毒治疗, 并进行相隔半年以上对比观察。

**二、检查项目** 治前、治后及追踪时均作HBsAg、HBeAg, 抗-HBe及抗-HBc 检查, 部分病人并作HBcAg、DNA多聚酶(简称DNA-P)及HBV-DNA检测。

## 结 果

一、从HBV标志物阴转率的动态变化看干扰素远期抗病毒疗效(指治前、治毕、追踪时均作检查者对比), 参阅表1, 说明如下:

1. HBsAg: 治前39例阳性, 治毕14例阴转(35.9%)停药后6个月以上7例仍为阴性, 故HBsAg远期阴转率为17.9%(7/39)。

2. HBeAg: 治前19例阳性, 治毕10例阴转(52.6%), 停药后6个月以上6例仍为阴性, 另有3例治毕时阳性但停药后6个月(2例)及12个月(1例)均阴转, 还有3例治毕未查, 停药后11个月、15个月及17个月时均阴转, 故HBeAg远期阴转率63.1%(12/19)。另一方面在治毕及追踪时, 分别有3例及6例HBeAg转阴, 同时出现抗-HBe转阳。

3. HBcAg: 治前2例阳性, 治毕1例阴转, 1例未查。停药后10及20个月复查2例均为阴性(2/2)。

4. DNA-P: 治前3例阳性, 治毕一例阴转, 停药后6个月1例仍为阴性, 另一例治毕未查, 追踪(治后17个月)也阴转。故DNA-P远期阴转率66.6%(2/3)。

5. HBV-DNA: 治前3例阳性, 治毕2例转阴, 停药后6个月1例又转阳, 故远期仅1例阴转。

表1 HBV标志物阴转率的动态变化  
Table 1 The Active Change of Negative Percentage of HBV Markers

HBV 标志物	治 前		治毕阴转率		追踪时阴转率	
	检查例数	阳性例数	例 数	%	例 数	%
HBsAg	40	39	14	35.9	7	17.9
HBeAg	33	19	10	52.6	12	63.1
HBcAg	18	2	1	1/2	2	2/2
DNA-P	11	3	1	33.3	2	66.6
HBV-DNA	8	3	2	66.6	1	33.3

由上可见, 常用抗乙肝病毒疗效观察指标HBeAg, DNA-P及HBsAg远期阴转率分别为63.1%、66.6%和17.9%。

二、从抗病毒综合效应来看, 干扰素抗病毒疗效, 参考 Marigen<sup>[8]</sup>提出的抗病毒药物疗效反应, 以HBeAg、DNA-P为主, 将抗病毒治疗效应分为显效、有效及无效三个方面: 凡HBsAg、HBeAg均阴性(或伴有DNA-P阴性)者为显效; HBeAg阴性、HBsAg阳性(或伴有DNA-P阴性)为有效; HBeAg、HBsAg均阳性(或伴有DNA-P阴性), 或HBsAg、DNA-P均阳性(或伴有HBeAg阴性)为无效, 结果详见表2。

表2 干扰素抗病毒综合效应

Table 2 The Complex Antiviral Effect of Interferon

观察时间	显效	有效	无效	合计
治毕时*	14	13	12	39
追踪时	6	17	17	40

\* 治毕时有一例未复查。

由上可见, 治毕时显效35.9%(14/39), 有效33.3%(13/39), 总有效率为69.2%(27/39), 追踪时显效15%(6/40), 有效42.5%(17/40), 总有效率57.5%(23/40)。远期综合效应是较好的。进一步还可观察到三种情况: (1) 有6例经6个月到一年以上追踪观察仍保持显效, 12例保持有效, 其中突出的有3例在停药后14—15及20个月观察时, HBsAg、HBeAg、HBcAg、DNA-P及HBV-DNA均阴性, 其中1例并出现抗-HBe阳性, 从以上血清学指标来看, 抗病毒效应达到I型疗效反应; (2) 从治毕显效或有效转到追踪时为无效的9例中可观察到HBeAg、HBsAg转阳时间, 最早均在治后4个月, 最迟分别在11及14个月, DNA-P 1例在停药后10个月时转阳。 (3) 有8例治后及追踪时, 病毒复制指标始终无改变。

三、对照组的追踪观察: 对照组20例未经抗病毒治疗, 也进行相隔6个月以上追踪观察, HBsAg阳性20例, 6个月后有3例滴度下降, 但无一例阴转, HBeAg阳性9例中有2例阴转(22.2%), 同时抗-HBe转阳; HBcAg、DNA-P各一例阳性均未阴转, HBV-DNA阳性2例中, 有1例阴转。由此可见HBsAg、HBeAg及DNA-p阴转率分别为0%、22.2%及0%, 与治疗组同样前二项阴转率对比, p值分别为 $P < 0.01$ 及 $P > 0.05$ 。

## 讨 论

有关抗病毒药物远期追踪观察的报道不多, 有的疗效是暂时性的, 停药后病毒复制指标又回升<sup>[6]</sup>, 从本组40例慢性乙肝经小剂量干扰素治疗停药后6~20个月追踪观察, 远期疗效较好, 表现在: 1. 从HBV各项感染指标治前、治毕及追踪时动态变化来看, 治毕时HBsAg、HBeAg及DNA-P阴转率分别为35.9%、52.6%及33.3%, 6个月以上追踪时分别为17.9%、63.1%及66.6%, 其中HBeAg、DNA-P均达50%以上, 效果是可观的, 这并非自然阴转, 而是药物所致。如有文献报道HBsAg、HBeAg及DNA-P自然阴转率分别为1.5%、25%<sup>[3]</sup>及9%<sup>[8]</sup>。本文对照组自然阴转率分别为0%、22.2%及0%。Marigen报道<sup>[8]</sup>对乙肝病毒指标自然阴转情况, 经过约10个月左右的观察发现有9%的病人血清中Dane颗粒自然消失。1%病人的HBcAg自然阴转及HBsAg滴度降低, 1.5%病人的DNA-P及HBeAg自然阴转。Chiaramonte等<sup>[7]</sup>对68例乙肝病人在治疗前10个月中观察只有1例DNA-P、HBeAg及HBsAg均阴转(1.5%), 6例DNA-P阴转(9%), 本文追踪时HBV标志物阴转率远远高于这些数字, 故决不是自然阴转所致, 而且疗效比某些抗毒药物联合治疗结果为好。如Smith认为<sup>[5]</sup>干扰素加阿糖腺苷联合应用是较好的方法也仅44%, 病人DNA-P持久消失Hoofnagle报道<sup>[6]</sup>阿糖腺苷治疗组与未经治疗对照组比较, 治后一年DNA-P阴转率前者为40%, 后者为10%, 经18~24个月观察均为20%。当然, 抗病毒药物不同, 疗效也可不完全一致, 但对比还是有意义的。Dueheike<sup>[4]</sup>报道8例慢性乙肝应用基因重组白细胞干扰素治疗, 观察到4例在治后3~10个月DNA-P和

HBeAg仍呈持久消失, 其中1例抗-HBe转阳, 4例中3例其后HBsAg转阴, 一例出现抗-HBs, 这效果与本文报道有些相近。2.从抗病毒综合效应看, 本组病人治毕时总有效率为69.2%, 追踪时仍保持在57.5%, 而且分别有6例及12例在追踪时保持显效及有效, 最突出的是3例分别在治后14、15及20个月全面复查时HBsAg、HBeAg、HBcAg、DNA-P及HBV-DNA均为阴转, 其中1例并出现抗-HBe阳性, 从HBV血清学指标看到Marigen指出的I型抗病毒疗效反应, 效果是较好的, 与Porres用 $\gamma$ -IFN治疗慢性乙肝追踪一年的结果相近<sup>[11]</sup>, 即12例中9例DNA-p和HBcAg转阴, 8例HBV-DNA转阴及6例HBeAg转阴, 全部病人HBsAg均为阳性, 较Chiaromonte报道<sup>[7]</sup>32例经干扰素和/或阿糖腺苷治疗慢性乙肝6~48个月随访(平均11个月)在12例呈I、II型反应中仅一例疗效稳定而持久的情况为好, 至于取得较好的疗效的原因, 可能是多方面的, 但与病情较轻, 疗程较长, 坚持不间断, 基本上无反应, 病人愿接受等因素有关。

但是从另一方面也要看到8例治毕及追踪时HBV标志物始终无变化, 有部分病例在治后4~14个月HBsAg、HBeAg及DNA-P又转阳, 呈一过性, 还有时阴时阳呈波动性, 其机理还需结合肝穿活检, 有关分子生物学等检查进一步探索, Yokosuka提出<sup>[10,12]</sup>用分子杂交技术分析肝脏及血清中HBV-DNA改变, 肝脏HBV-DNA可见松弛环形、线形、超螺旋形及单股HBV-DNA 4个带, 其中超螺旋形较突出, 甚至在其它区带不再能测到时仍存在, 它在HBV持续感染中可能起重要作用, 如何测到及破坏这模板是一个需深入研究的问题, 最后本文中有的病例在治后6个月HBsAg、HBeAg及DNA-P才转阴, 建议治后需进行6个月观察才判断疗效可能更确切些。

### 参 考 文 献

- [1] 熊开钧等, 1986, 病毒学杂志1(1): 8.
- [2] 熊开钧等, 1986, 病毒学杂志1(2): 8.
- [3] 熊开钧等, 1986, 病毒学杂志1(3): 24.
- [4] Dueheike et al., 1984, 病毒性肝炎国际会议文摘汇编 104页 上海医学科技情报.
- [5] Smith et al., 1982, *JAMA* 24(16): 261.
- [6] Hoofnagle et al., 1984, *Gastroenterology* 86: 150.
- [7] Chiaromonte et al., 1982, *Hepato-Gastroenterol* 29: 13.
- [8] 彭文伟整理, 1982, 新医学 9: 451.
- [9] Scullard et al., 1981, *J of Infect. Dis.* 43(6): 772.
- [10] Yokosuka et al., 1985, *Gastroenterology* 89: 110.
- [11] Porres et al., 1985, *Hepatology Suppl*, 2: s312.
- [12] Yokosuka et al., 1984, 病毒性肝炎国际会议文摘汇编 40页, 上海医学科技情报.

## THE FOLLOWED-UP OBSERVATION OF ANTIVIRAL TREATMENT WITH SMALL DOSE INTERFERON IN CHRONIC HEPATITIS B

Huang Hua-fang Xiong Kai-jun Wang Xin-he Gin Wei-e Zeng Ling-lan  
(Department of Infectious Disease, Xiehe Hospital, Tongji Medical University, Wuhan)

Wu Zhang-qi

(Wuhan Institute of Virology, Academia Sinica, Wuhan)

In this paper, followed-up observation during 6-20 months was taken on 40 cases with chronic hepatitis B, who have been treated with small dose interferon in a period of 6 months. Observation from the further effect of the negative percentage of HBV marker showed the results as follows: 12 of 19 HBeAg positive cases turned into negative (63.1%), anti-HBe positive appeared in 6 cases, 2 of 3 cases with DNA-P positive became negative (66.6%), 2 cases with HBcAg positive became negative, 1 of 3 cases with HBV-DNA positive turned into negative, HBsAg were negative in 17.9% (7/39). Among them, the negative percentage of HBeAg and DNA-P were respectively as high as 63.1% and 66.6%, it was significant. Again, observation from the antiviral complex effect showed the total effective percentage is as high as 57.5% (23/40). 3 cases who were treated after 14, 15, and 20 months showed HBsAg, HBeAg, HBcAg, DNAP, and HBV-DNA returned into negative. The control group in 20 cases with chronic hepatitis B, the negative percentage of HBsAg, HBeAg, and DNAP were 0%, 22.2%, and 0% respectively. The results showed that the viral markers of hepatitis B in treated group were not negative in nature. The followed-up observation of antiviral treatment with small dose interferon is better, it should be continuously studied.