

小剂量干扰素与胸腺肽联合对慢性乙型 肝炎抗病毒效应的追踪观察

黄华芳 熊开钧 王心禾 曾令兰 刘彼息*

(同济医科大学附属协和医院传染病教研组, 武汉430022)

曾凡珍

(卫生部武汉生物制品所, 武汉430060)

吴章琦

(中国科学院武汉病毒研究所, 武汉430071)

本文报道小剂量干扰素与胸腺肽联合对慢性乙肝20例抗病毒效应的追踪观察结果, 并与同期同批同剂量单纯干扰素治疗13例慢性乙肝作对照, 追踪时间均为治后半年—2年, 从HBeAg、HBcAg、DNAP、HBV DNA阴转率来看, 治疗组分别为58.8%、60%、60%及66.6%、对照组分别为50%、50%、100%及50%。再从HBV四项复制指标改变来看, 则治疗组4例全阴转, 7例仅一项阳性, 总有效率达61.1%(11/18), 而对照组仅为20%(2/10), $P < 0.01$, 认为干扰素与胸腺肽联合治疗优于对照组, 并扼要讨论增强干扰素抗病毒效应的各种措施, 认为干扰素与胸腺肽联合, 不论从前已报道近期疗效和本文远期追踪来看均较安全而有效, 二者合用起到增强抗病毒效应的作用, 值得进一步探索。

关键词: 干扰素 胸腺肽 抗病毒治疗

我们曾报道⁽¹⁾小剂量干扰素与胸腺肽联合应用对慢性乙肝病毒效应观察, 并认为联合治疗近期疗效较好, 现将其中20例进行治疗半年以上追踪观察结果报道如下:

材料与方 法

一、病例选择: 均为1985年9月~1986年4月经小剂量干扰素与胸腺肽联合治疗后的慢性乙肝病例20例进行治后半年以上追踪观察, 直到1988年10月, 其中半年1例, 1年4例、2年15例, 男性12例, 女性8例, 年龄最小13岁, 最大49岁, 平均26.2岁。

同期同批同剂量单纯干扰素治疗13例慢性乙肝作为对照组, 进行治后半年以上追踪观察其中

本文于1989年4月8日收到

*本院检验科

半年 2 例, 1 年 2 例, 2 年 9 例。

二、检查项目: 治前、治毕及追踪时均作乙肝三系及 HBcAg、DNAP、HBV-DNA 检测。

结 果

一、从 HBV 复制指标阴转率来观察远期抗病毒效应。详见表一

(一) 治疗组, 共 20 例结果如下:

1. HBsAg: 治前 20 例阳性, 治毕无一例阴转追踪时 2 例阴转, 远期阴转率 10% (2/20)。

2. HBeAg: 治前 18 例阳性, 治毕 9 例阴转, 追踪时 3 例又转阳, 一例未复查, 另有 5 例治毕阳性, 追踪时才阴转, 其远期阴转率 58.8% (10/17) 并有 6 例抗-HBe 转阳。

3. HBcAg: 治前共查 20 例, 5 例阳性, 治毕 1 例阴转, 追踪时仍阴性, 另有 2 例治毕阳性, 追踪时才阴性, 其远期阴性转率 60% (3/5)。

4. DNAP: 治前共查 17 例, 7 例阳性, 治毕 5 例阴转, 追踪时 1 例又转阳, 治前阳性及治毕阴转各一例未复查, 其远期阴转率 60% (3/5)。

5. HBV-DNA: 治前共查 18 例, 阳性 17 例, 治毕 7 例阴转, 追踪时又有 4 例由治毕阳性而阴转, 治前阳性 1 例及治毕阴转 1 例未复查, 其远期阴转率 66.6% (10/15)。

(二) 对照组, 共 13 例

1. HBsAg: 治前 12 例阳性, 治毕及追踪时均无 1 例阴转。

2. HBeAg: 治前 12 例阳性, 治毕 6 例阴转, 追踪时 2 例又转阳, 另 2 例治毕阳性追踪时才阴转, 其远期阴转率 50% (6/12), 并有 5 例抗-HBe 转阳。

3. HBcAg: 治前共查 13 例, 3 例阳性, 治毕无 1 例阴转, 追踪时才有一例阴转, 1 例未复查, 其远期阴转率 50% (1/2)。

4. DNAP: 治前共查 12 例, 3 例阳性, 治毕 2 例阴转, 追踪时又有 1 例阴转, 其远期阴转率 100% (3/3)。

5. HBV-DNA: 治前共查 13 例, 9 例阳性, 治毕 2 例阴转, 追踪时 1 例又转阳, 另有 2 例治毕阳性, 追踪时开始阴转, 3 例未复查, 其远期阴转率 50% (3/6)。

表1 两组远期抗病毒效应观察

Table 1. Followed-up Observation of the Antiviral Effect in the two groups

分 组	HBeAg			HBcAg			DNAP			HBV-DNA		
	阳性 例数	阴性 例数	阴 转 率	阳性 例数	阴性 例数	阴 转 率	阳性 例数	阴性 例数	阴 转 率	阳性 例数	阴性 例数	阴 转 率
治疗组	17	10	58.8	5	3	60	5	3	60	15	10	66.6
对照组	12	6	50	2	1	50	3	3	100	6	3	50
P值			> 0.05			> 0.05			> 0.05			> 0.05

二、从 HBV 四项复制指标 (HBeAg、HBcAg、DNAP 及 HBV-DNA) 来观察远期综合抗病毒效应, 追踪时四项指标全查例数在治疗组 18 例, 对照组 10 例, 结果详见表 2。

表2 两组 HBV 四项复制指标的改变
Table 2. The Change of HBV four replicated markers in the two Groups

分 组	4 ⁻	1 ⁺	2 ⁺	3 ⁺	4 ⁺
治疗组	4	7	3	2	1
对照组	0	2	6	2	0

由上可见追踪时治疗组 18 例中 4 例四项指标全转阴(其中 2 例 HAsAg 也阴转), 7 例仅 1 项阳性总有效率达 61.1% (11/18); 而对照组 10 例中无一例四项指标全阴转, 仅 2 例一项阳性, 其总有效率达 20% (2/10) 两者对比 $P < 0.01$, 显示小剂量干扰素与胸腺肽联合治疗的抗病毒效应优于单一用药。

三、肝功能检查(仅据 GPT 结果): 治疗组追踪时复查 GPT 19 例中 14 例正常 (73.7%) 对照组 13 例均复查则 7 例正常 (53.7%)。

讨 论

从本文结果来看治疗组 HBeAg、DNAP、HBV-DNA 及 HBcAg 复制指标阴转率均达 55% 以上, 统计学上虽与对照组无显著差异, 但治疗组 HBV-DNA, 治前 15 例阳性中 10 例阴转, 远期阴转率高达 66.6%, HBV-DNA 阴转迟于 HBeAg 及 DNAP, 但它是病毒复制较有价值的指标, 一则阴转较持久而稳定, 二则从 HBV 四项复制指标改变来看, 治疗组 4 例全部阴转, 7 例仅一项阳性, 总有效率达 61.1%, 而对照组仅为 20%, $P < 0.01$, 说明小剂量干扰素与胸腺肽联合治疗组远期抗病毒效应明显优于单纯干扰素组。

目前对乙肝抗病毒药物主要为干扰素, 无环鸟苷, 阿糖腺苷等, 但迄今为止真正有希望的药物还是 α -干扰素, 为了增加 α -干扰素的疗效提出三种方法^[2]。(1) 试用延长治疗时间(6~12月)和多个疗程的方法, 少数病人用此法未见成功, 但 Poresse^[3]用 r-干扰素 6 个月治疗慢性乙肝追踪一年的疗效较好, 12 例中 9 例 DNAP 和 HBcAg 阴转, 8 例 HBV-DNA 转阴及 6 例 HBeAg 转阴, 全部病人 HAsAg 均为阳性, 与本文联合治疗结果有些相近, 但该文未提及一例全部 HBV 指标阴转; (2) α -干扰素与其它抗病毒药物合用, 如无环鸟苷与干扰素联合治疗认为是有希望的方法, 这方面工作我们也在进行, 另有报道。又如 Ara-Amp 与干扰素联合应用, 有认为毒性较大, 患者难以忍受, 虽 Smith^[4]认为干扰素加阿糖腺苷联合应用是较好的方法, 也仅 44% 病人 DNAP 持久消失 Chiaromonte 等^[5]报道 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 月), 在 12 例呈 I、II 型反应中仅一例疗效稳定与持久, 均不及本文联合用药的近, 远期疗效; (3) 干扰素与免疫制剂联合应用, 这方面国外报道较多的是干扰素治疗前先用短程激素冲击疗法, 但可加重病情, 存在一定缺陷, 故我们用小剂量干扰素与胸腺

肽联合疗法, 较为安全。从以前报道的近期及本文观察的远期的抗病毒效应来看, 均优于对照组, 这可能与两者联合应用, 起到互补作用, 增强抗病毒效应, 因干扰素抗病毒机理主要是抑制病毒复制, 而胸腺肽促使不成熟的 T 细胞变成有免疫活性成熟 T 细胞而入侵体内的病毒有赖于 T 淋巴细胞的清除, Ogawa⁽⁶⁾等, 对 17 例 HBeAg 阳性的慢活肝应用干扰素治疗中观察外周血单个核细胞和肝细胞内的免疫学各项参数如 OKT₄⁺、OKT₈⁺、2'-5' 寡腺苷酸合成酶, 血清 β_2 - 微球蛋白等结果, 认为干扰素增强免疫作用较弱, 提示采用某些免疫调节剂, 配合干扰素治疗或许更为有效, 我们曾对干扰素与胸腺肽联合应用 14 例治疗前后进行 E- 玫瑰花结形成率及脂酶测定, 观察到治疗后 E- 玫瑰花结形成率及脂酶活性均有所升高, 其中 E- 玫瑰花结形成率活性增高比较明显, 具有统计学上意义, 提示胸腺肽在其中起着增强 T 细胞免疫功能协助干扰素抗病毒的作用。同时有报道⁽⁷⁾胸腺肽有诱生干扰素作用, 故从联合治疗近远期抗病毒疗效结果来看, 认为干扰素与胸腺肽联合对慢性乙肝抗病毒治疗的方法是可取的, 值得进一步探索。

参 考 文 献

- (1) 黄华芳等, 1987, 实验和临床病毒学杂志 1(1): 30
- (2) Hoofnagle et al 1987, 病毒性肝炎与肝病国际讨论会文摘汇编, 164页, 上海市医学科技情报所
- (3) Poreess et al, 1985, *Hepatology suppl.* 2: s321
- (4) Smith et al, 1982, *JAMA* 24(16): 261
- (5) Chiaramonte et al, 1982, *Hepato-gastroenterol* 29: 13
- (6) Ogawa et al 1987 病毒性肝炎与肝病国际讨论会文摘汇编, 168页, 上海市医学科技情报所
- (7) 曾均国, 1983, 实用内科杂志 5: 237

Followed-up Observation on Antiviral Effect of Combined Treatment of Small Dosage of Interferon and Thymosin in Patients with Chronic Hepatitis B

Huang Hua-fang Xiong Kie-jun Wang Xin-he
Zeng Ling-lan Liu Bi-xi

(Department of Infectious Disease, Union Hospital,
Tongji Medical University, Wuhan. 430022)

Zeng Fan-zhen

(Wuhan Bio-products Institute Wuhan)

Wu Zhang-qi

(Wuhan Institute of Virology, Academia Sinica, Wuhan)

In this paper, followed-up observation during half to 2 years was taken in 20 cases with chronic hepatitis B who had been treated by combining small dosage of interferon with thymosin. Another 13 cases of chronic hepatitis B were treated only with interferon in the same dosage and period. The results

showed that the negative percentage of HBeAg, HBcAg, DNAP, HBV-DNA were 58.8%, 60%, 60% and 66.6% respectively in the treated group. In the contrast group, the negative percentage of the same marks was 50%, 50%, 100% and 50% respectively. Then the observation was taken from HBV four replicated markers, 4 cases fully returned into negative, 7 cases had only one positive marker, thus the total effect rate was 61.1% (11/18) in the treated group. But the same rate in the contrast group was only 20% (2/10). The effect rate between the two groups was remarkable distinctive ($p < 0.01$). The antiviral effect of combined treatment was prominent to the contrast group. The varied methods which were used to strengthen the antiviral effect of interferon have been discussed. The results of the recent and followed-up period showed that the combined treatment of small dosage of interferon and thymosin were safe and effective. The combined treatment plays the role to strengthen the antiviral effect that must be further studied.

Key words: Interferon Thymosin Antiviral treatment