

HBIG、无环鸟苷、干扰素联合对慢性乙型肝炎抗病毒效应观察

黄华芳 熊开钧 曾令兰 何生松 杨泽川

(同济医科大学协和医院, 武汉 430022)

A

R512.620.5, R978.7

提要 本文报道血清 HBV 复制标志阳性的慢乙肝 54 例, 随机分为治疗组及对照组各 27 例进行 HBIG、无环鸟苷、干扰素联合近、远期抗病毒效应观察。治疗组为无环鸟苷第一周按 25~20mg/kg/d 计后改 17~15mg/kg/d×53 天, 共 60 天; 人白细胞干扰素 1×10^6 U 肌注每周 3 次×4 周, 后改 1.0×10^6 U 肌注每周 2 次×6 周, 共 10 周; HBIG 400U 肌注隔日 1 次, 共 10 周, 对照组仅给予一般“保肝”药物。其中治疗组 18 例, 对照组 19 例进行治后半年到 2 年追踪观察, 结果近、远期 HBcAg、DNAP、HBV-DNA 阴转率治疗组均高于对照组, 其中治疗组近、远期 HBcAg、HBV-DNA 阴转率均达 40% 以上, 明显高于对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。治疗组近、远期各有 4 例及 2 例 HBsAg 阴转, 而对照组则无一例阴转, 从近、远期综合抗病毒效应观察, 治疗组全阴率分别为 33.3%、44.4%, 而对照组分别为 3.79% 及 0%, $P < 0.01$, 治疗组无明显毒副反应。对比单用无环鸟苷, 全阴率 31.8%; 无环鸟苷加干扰素两药联合全阴率 37.5%, 均有所提高, 达到 44.4%, 值得进一步研究。

关键词 HBIG, 无环鸟苷, 干扰素, 慢性乙型肝炎, 抗病毒效应

乙型肝炎病毒
抗病毒药

慢性乙型肝炎(慢乙肝)抗病毒治疗是当前重要的研究课题, 国内、外均有不少进展, 我们曾报道过无环鸟苷、干扰素及两药联合对慢乙肝抗病毒效应观察, 取得对乙肝病毒复制指标全阴率达 30% 以上的疗效, 在此基础上, 为了进一步提高疗效, 自 1988 年 4 月以来, 又进行 HBIG、无环鸟苷、干扰素三药联合对慢乙肝抗病毒效应观察, 现报道如下:

材料与方 法

1 病例选择

慢乙肝 54 例, 均具有 HBsAg、HBcAg 及抗-HBc 阳性, 部分病例伴有 DNAP 或 HBV-DNA 阳性, 男性 38 例, 女性 16 例, 年龄最小 14 岁, 最大 64 岁, 平均 31.8 岁, 病程均在半年以上, 最长 17 年。随机分为治疗组及对照组, 每组各 27 例, 其中 37 例进行治后半年以上追踪观察。

2 剂量及疗程

2.1 治疗组

2.1.1 无环鸟苷: 第一周按 25~20mg/kg/d 计, 一周后改为 17~15mg/kg/d×53 日, 共 60 日为一疗程。本药系湖北省医药工业研究所提供, 每支 250mg。

2.1.2 人白细胞干扰素: 1×10^6 U/次隔日肌注, 每周 3 次×4 周后改为 1×10^6 U/次, 肌注, 每周 2 次×6 周, 共 10 周为一疗程。本药系广州医药工业研究所提供, 每支 16×10^6 U。

2.1.3 HBIG(乙肝高效免疫球蛋白): 400IU 肌注, 隔日一次, 与干扰素交替使用, 共 10 周为一疗程。本药由卫生部上海生物制品研究所生产, 每支 200IU。

2.2 对照组:仅给予肌苷、肝血宁、肝必复、复合维生素B治疗2~3月,治疗后3、6、12个月也进行追踪观察。

3 检查项目

治疗前及治疗后3、6、12个月查乙肝三系、DNAP、HBV-DNA,肝功能及尿素氮(BUN),治疗中复查一次乙肝三系,肝功能及BUN,治疗期间每隔10~14天复查一次白细胞计数,分类及尿常规,并计24小时尿量。

结 果

1 血清HBV指标观察抗病毒效应

1.1 近期抗病毒效应。详见表1。

表1 两组近期抗病毒效应

Tab. 1 The recent antiviral effect in the two groups

| 分组 Group | HBeAg | | | HBeAg | | |
|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate |
| 治疗组(27) Treatment group | 27 | 4 | 14.8 ^a | 26 | 11 | 42.3 ^a |
| 对照组(27) Control group | 27 | 0 | 0 | 27 | 3 | 11.1 |

| 分组 Group | DNAP | | | HBV-DNA | | |
|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate |
| 治疗组(27) Treatment group | 7 | 3 | 42.9 | 16 | 9 | 56.2 ^a |
| 对照组(27) Control group | 9 | 3 | 33.3 | 23 | 3 | 13.0 |

^a. 指治疗组阴转率与对照组对比($P < 0.01$)

^a. 指两组对比($P < 0.05$)

^a. Comparing of negative rate between treatment and control group ($P < 0.01$) ^a. Comparing in the two groups ($p < 0.05$)

结果可见,治疗组HBV各项指标阴转率均高于对照组,其中HBeAg及HBV-DNA阴转率分别达42.3%及56.2%,与对照组对比,具有统计学上显著意义($P < 0.01$),并有4例HBsAg阴转,阴转率14.8%,与对照组对比也具有统计学上意义($P < 0.05$),两组均无一例抗-HBs转阳,抗-HBe治疗组与对照组分别有6例及3例转阳。

1.2 远期抗病毒效应观察。治疗组27例中18例进行治后半年至2年追踪观察,其中半年7例,一年7例,一年以上至二年4例。对照组27例中19例进行治后6~12个月追踪观察,其中2例也观察到2年,结果见表2。

结果可见治疗组各项HBV指标阴转率均高于对照组,其中HBeAg阴转率达52.9%,与对照组对比,具有统计学上意义($P < 0.05$),HBsAg有2例仍现阴转,两组均无一例出现抗-HBs,抗-HBe在治疗组与对照组各有6例及2例转阳。

2 综合抗病毒效应观察

按HBeAg、DNAP、HBV-DNA三项复制指标综合转阴情况来观察抗病毒效应,分为3⁺、2⁺、1⁺及全阴四种情况。

2.1 近期综合抗病毒效应。详见表3。

表2 两组远期抗病毒效应

Tab. 2 The followed-up antiviral effect in the two groups

| 分组 Group | HBsAg | | | HBeAg | | |
|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate |
| 治疗组(18) Treatment group | 18 | 2 | 11.1 | 17 | 9 | 52.9* |
| 对照组(19) Control group | 19 | 0 | 0 | 19 | 3 | 15.8 |

| 分组 Group | DNAP | | | HBV-DNA | | |
|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate | 阳性例数 Positive cases | 阴转例数 Negative cases | 阴转率 Negative rate |
| 治疗组(18) Treatment group | 5 | 2 | 40.0 | 9 | 4 | 44.4 |
| 对照组(19) Control group | 9 | 3 | 33.3 | 19 | 4 | 21.0 |

* 指治疗组阴转率与对照组对比($P < 0.05$) * Comparing of negative rate between treatment and control group ($p < 0.05$)

表3 两组近期综合抗病毒效应

Tab. 3 The recent synthetical antiviral effect in the two groups

| 分组 Group | | 3+ 3 positive | 2+ 2 positive | 1+ 1 positive | 全阴 Whole negative | 全阴率 Whole negative rate |
|----------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|----------------------------|
| 治疗组(27) Treatment group | 治前 Pre-treatment | 5 | 12 | 10 | 0 | 33.3% |
| | 治后 Post-treatment | 1 | 9 | 8 | 9 | |
| 对照组(27) Control group | 治前 Pre-treatment | 9 | 14 | 4 | 0 | 3.7% |
| | 治后 Post-treatment | 8 | 10 | 8 | 1 | |

由结果可见,治疗组近期综合抗病毒效应全阴率高于对照组,分别为 33.3% 及 3.7%,并具有统计学上意义($P < 0.01$)。

2.2 远期综合抗病毒效应,详见表 4。

结果看出,远期综合抗病毒效应,治疗组全阴率也均高于对照组,分别为 44.4% 及 0%,并具有统计学上显著性差异(P 值 < 0.01)。

3 肝功能改变(以 ALT 为例说明之)

3.1 治疗组:治疗前后均查 ALT 26 例,其中治后 ALT 仍增高 14 例(53.8%)。

3.2 对照组:治疗前后共查 22 例,其中治后 ALT 仍增高 8 例(36.4%)。

两组经统计学处理尤显著差异($P > 0.05$)。

表4 两组远期综合抗病毒效应

Tab 4 The followed-up synthetical antiviral effect in two groups

| 分组 Group | | 3+ 3 positive | 2+ 2 positive | 1+ 1 positive | 全阴 Whole negative | 全阴率 Whole negative rate |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|----------------------------|
| 治疗组(18) Treatment group | 治前 Pre-treatment | 3 | 8 | 7 | 0 | 44.4% |
| | 追踪 Followed-up | 2 | 4 | 4 | 8 | |
| 对照组(19) Control group | 治前 Pre-treatment | 9 | 9 | 1 | 0 | 0% |
| | 追踪 Followed-up | 3 | 13 | 3 | 0 | |

4 毒副反应

两组均无一例出现白细胞减少或其它不良反应,治疗组治疗前后查尿常规及 BUN 无变化,提示无肾脏损害表现,顺利完成整个疗程。

讨 论

慢乙肝抗病毒治疗是当前的重要课题,但有效药物不多,如何选择及合理应用有效药物又是一个值得研究的问题。近年来提出联合用药比单用药物好,可提高疗效,减轻副反应,也是当前慢乙肝抗病毒治疗的研究方向,如有文献报道干扰素与阿酞腺苷联合,但副反应仍很大。我们曾报道无环鸟苷及其与干扰素对慢乙肝抗病毒效应观察取得 HBV 复制指标全阴率分别达 31.8%^[1]及 37.5%^[2],而且较安全。为了进一步提高疗效,故又采用 HBIG、无环鸟苷、干扰素三药联合疗法,取得 HBV 复制指标全阴率 44.4%、HBeAg 及 HBV-DNA 近、远期阴转率均达 40%以上,均优于对照组,近期出现 4 例 HBsAg 阴转,远期 HBsAg 2 例阴转,无明显副反应,取得较好抗病毒效应。

随着分子病毒学的进展,对慢乙肝抗病毒药物研究不断深入^[3],阻断病毒复制环节中不同靶点是发展抗病毒药物治疗研究的方向,尤其是病毒基因组编码和受病毒感染而诱生的酶均可作为抗病毒药物作用的靶点,组织联合疗法。据报道^[4],乙肝病毒以部分双股 DNA 形式进入细胞,在肝细胞中首先形成超螺旋体,接着转录为 RNA,再反转录成单股 DNA 和部分环状 DNA,从细胞释放到血清。实验证明,干扰素治疗是降解前基因组 RNA,阻断单、双股 DNA 转录,也就是说干扰素主要通过宿主细胞诱生抗病毒蛋白(AVP),抑制病毒信息 RNA(mRNA)翻译成病毒蛋白,从而阻断乙肝病毒复制。在 HBV 感染的细胞中胸腺嘧啶激酶会将无环鸟苷磷酸化成为三磷酸无环鸟苷,渗入病毒 DNA,抑制 DNA 形成和抑制 DNAP 活性,从而发挥抗乙肝病毒作用,所以两药作用点不同。联合用药发挥协同作用,提高疗效,使 HBV 复制指标全阴率由 31.8%提高到 37.5%,但二者均作用于细胞内乙肝病毒,现采用 HBIG、无环鸟苷、干扰素三药联合治疗,拟从细胞内外清除病毒,以增强抗病毒效应。现已经知道 HBIG 是一种具有高效价作用的特异性乙肝抗体,用于乙肝密切接触或意外接触乙肝病毒者被动免疫^[5],也可单独或与乙肝疫苗联合应用,以阻断母婴传播。近有报道^[6]HBIG 与 HBsAg 形成复合物,结合到巨噬细胞表面受体,促进辅助性 T 细胞作用,有利于 B 细胞增殖,形成更多特异性抗原抗体复

合物,有利于细胞外 HBV 清除,使细胞外乙肝病毒无能力再侵袭未受感染的细胞,与无环鸟苷、干扰素联合,从而加强阻断乙肝病毒复制作用。从本结果来看,上述三种药物联合应用,远期 HBV 复制指标全阴率达 44.4%,较两药联合抗病毒效应又有所提高,值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 熊开钧,王心禾,黄华芳,等.无环鸟苷抗乙肝病毒复制长疗程疗法随访观察.病毒学杂志,1990;2:130
- 2 熊开钧,黄华芳,曾令兰,等.无环鸟苷联合干扰素抗乙肝病毒治疗研究.中华传染病杂志,1991;10(2):84
- 3 熊开钧.抗病毒药物及抗肝炎病毒疗法研究进展.见:中国微生物学会、中华传染病学会编.全国第二次干扰素病毒性肝炎学术会议论文集.河南焦作,1990,6—9
- 4 吴章琦,林胜清.乙肝病毒分子生物学的研究.见:中国微生物学会、中华传染病学会编.全国第二次干扰素病毒性肝炎学术会议论文集.河南焦作,1990,9—11
- 5 Bousley RP, Chin-Yun Lee G, Roun CH, et al. Prevention of perinatally transmitted HBV infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983, 11(8359):1099—1102
- 6 Celis E, Abraham KG, Miller RW. Modulation of the immunological response to HBV by antibodies. *Hepatology*, 1987, 7(3): 563—568

Observation on the Antiviral Effect of HBIG, Acyclovir and Interferon Combining Treatment in Chronic Hepatitis B

Huang Huafang Xiong Kaijun Zeng Linglan *et al*

(Union Hospital, Tongji Medical University, Wuhan 430022)

This paper reported the antiviral effect in 54 cases of chronic hepatitis B, who were serum HBV replication mark positive. It was divided into two groups; the treatment group and the control group in 27 cases respectively. In the treatment group, acyclovir was used according to 25—20mg/kg/d in the first week, then became to 17—15mg/kg/d for 53 days intravenously; interferon was 1×10^6 U im 3/w for 4 weeks, then became to 1×10^6 U im 2/w for 6 weeks; HBIG was 400U im qod for 10 weeks. It was only treated with common protective hepatic drugs in the control group. 18 cases in the treatment group and 19 cases in the control group had been followed-up half to two years. The result showed that the negative rate of HBeAg and HBV DNA in the recent and followed-up time reached 40%, which was remarkable higher than the control group ($P < 0.05 \sim 0.01$). 4 and 2 cases with HBsAg became negative in the treatment group of different period, and none in the control group. The recent and followed-up synthetical antiviral effect had observed that the whole negative rate in the treatment group was 33.3% and 44.4%, but only 3.7% and 0% in the control group ($P < 0.01$). There was no side effect in the treatment group. To sum up, we observed that three drugs combining treatment had better antiviral effect. Discussion and comparison of the whole negative rates had been made. Acyclovir alone was 31.8%, acyclovir combining with interferon was 37.5%, and now it is higher, 44.4%. The result is good and the problem must be further study.

Key words HBIG, Acyclovir, Interferon, Chronic hepatitis B, Antiviral effect