

干扰素 - 1b和拉米夫定序贯治疗慢性乙型肝炎的高水平 HBV 清除动力学观察

占国清,江 山,郑三菊,朱 琳

(郧阳医学院附属人民医院肝病科,湖北 十堰 442000)

【摘要】目的 观察干扰素 - 1b(IFN - 1b)和拉米夫定序贯治疗对慢性乙型肝炎的高水平复制 HBV 清除动力学的影响。**方法** 76例 HBeAg阳性且 HBV DNA > 1 ×10⁷ copies/ml慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组和对照组。治疗组 40例,先用拉米夫定治疗 4周,再加用 IFN - 1b治疗 8周,然后单用 IFN - 1b治疗 16周,对照组 36例单用 IFN - 1b治疗 24周。分别于治疗前后定期检测肝功能、血常规、乙肝标志物及 HBV DNA。**结果** 治疗结束时,治疗组的 ALT复常率、HBV DNA阴转率、HBeAg阴转率及抗 - HBe阳转率均明显高于对照组 (P < 0.05, P < 0.01),治疗组有效率 (72.5%)明显高于对照组 (50.0%) (P < 0.05)。治疗期间两组的副反应无明显的差异 (P > 0.05)。随访 6个月治疗组的上述指标仍高于对照组 (P < 0.05),仅两组间的抗 - HBe阳转率差异无显著性 (P > 0.05)。**结论** IFN - 1b和拉米夫定序贯治疗对 HBV 高水平复制的慢性乙型肝炎有较好的效果,优于单用 IFN - 1b治疗。

【关键词】 干扰素 - 1b;拉米夫定;乙型肝炎病毒;序贯疗法

【中图分类号】 R512.6⁺2

【文献标识码】 B

【文章编号】 1001 - 5256(2008)01 - 0019 - 03

Observations on dynamic changes of high level hepatitis B virus during sequential therapy of chronic hepatitis B with IFN - 1b and lamivudine. ZHAN Guo - qing, JIANG Shan, ZHENG San - ju, et al (Department of Hepatology, People Hospital, Yunyang Medical College, Shiyan 442000, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of sequential therapy with interferon - 1b (IFN - 1b) and lamivudine on treatment of chronic hepatitis B with high level HBV DNA. **Methods** 76 patients with HBeAg positive and HBV DNA > 1 ×10⁷ copies/ml were randomly divided into 2 groups. The treatment group (n = 40) were treated with Lamivudine for 4 weeks, lamivudine plus IFN - 1b for 8 weeks and IFN - 1b alone for 16 weeks. The control group (n = 36) was given IFN - 1b alone for 24 weeks. Before and after treatment, hepatic function, blood test, viral markers and HBV DNA of the 2 groups were detected respectively. **Results** At the end of treatment, the rate of normal ALT, the negative rate of HBV DNA and HBeAg, and the positive rate of HBeAb were higher in treatment group than control group (P < 0.05; P < 0.01). The efficacy rate of the treatment group (72.5%) was higher than that of the control group (50.0%). There was no significant different in adverse effects between the 2 groups (P > 0.05). After 6 months follow up, those were still higher in the treatment group than the control group (P < 0.05), but there was no obvious significant different in the positive rate of HBeAb between the 2 groups (P > 0.05). **Conclusion** Sequential therapy with IFN - 1b and lamivudine has good therapeutic efficacy in treatment of chronic hepatitis B with high level HBV DNA and is superior to IFN - 1b alone.

Key words: interferon - 1b; lamivudine; hepatitis B virus; sequential therapy

本文应用干扰素 - 1b(IFN - 1b)和拉米夫定序贯治疗体内 HBV 高水平复制的慢性乙型肝炎患者,获得较理想的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 76例慢性乙型肝炎患者为我科 2003.1~2006.10收治的住院病例,男 50例,女 26例,年龄 (16~56)岁,平均年龄 32岁,诊断符合 2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[1] 诊断标准^[1]。入选病例 HBeAg阳性,HBV DNA > 1 × 10⁷ copies/ml,ALT在正常参考值上限 (2~8)倍,排除其它嗜肝病毒重叠感染、其它原因引起的 ALT 升高、血液三系降低及近半年使用过抗病毒药或免疫调节药治疗等情况。

1.2 治疗方法 病例随机分为 2组。治疗组 40例,女 14例,治疗前平均血清 HBV DNA 水平为 1 × 10^{7.6} copies/ml;对照组 36例,女 12例,治疗前平均血清 HBV DNA 水平为 1 × 10^{7.4} copies/ml,2组治疗前年龄、性别、ALT水平及 HBV DNA 水平经统计学检验,差异无显著性 (P > 0.05)。治疗组先用拉米夫定 (葛兰素史克产品) 100mg/d 口服治疗 4周,再

断标准^[1]。入选病例 HBeAg阳性,HBV DNA > 1 × 10⁷ copies/ml,ALT在正常参考值上限 (2~8)倍,排除其它嗜肝病毒重叠感染、其它原因引起的 ALT 升高、血液三系降低及近半年使用过抗病毒药或免疫调节药治疗等情况。

收稿日期:2007 - 03 - 28 修订日期:2007 - 05 - 09

作者简介:占国清 (1965—),男,硕士,副主任医师、副教授。从事肝病的临床和分子生物学研究。



加用 IFN - 1b(北京三元基因工程公司产品)5MU,隔日肌肉注射1次治疗8周,然后单用 IFN - 1b治疗16周,对照组单用 IFN - 1b 5MU,隔日肌肉注射1次治疗24周。2组病例根据病情给予甘利欣、能量合剂、维生素等护肝治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 血清学指标 2组分别于治疗前、治疗后的第1、3、6月及治疗结束后6月观察血常规、肝功能:TBil,ALT,AST,Alb;HBV标志物及HBV DNA。肝功能用自动生化分析仪检测,HBV标志物采用ELISA法测定,HBV DNA用PCR荧光定量法检测,AG-9600荧光DNA分析检测仪为美国Biotronics公司产品。

1.3.2 临床疗效判定标准 显效:治疗结束时ALT恢复正常,HBV DNA转阴,HBsAg转阴或血清学转换;有效:治疗结束时ALT基本恢复正常,HBV DNA $< 1 \times 10^5$ copies/ml,但无HBsAg转阴或血清学转换;无效:治疗结束时HBV DNA仅轻度降低,肝功能未恢复正常,无血清学转换。

1.4 药物副作用 整个治疗过程中,密切观察2组的副反应,并进行详细的记录。

1.5 统计学分析 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2组临床疗效的比较 治疗结束后,治疗组40例,显效21例,有效8例,有效率为72.5%;对照组36例,显效13例,有效5例,有效率为50.0%。2组有效率比较,差异有显著性意义($\chi^2 = 3.90, P < 0.05$)。

2.2 治疗结束时ALT复常、HBV DNA阴转及乙肝标志物变化情况比较(表1)。

表1 治疗结束时ALT,HBV DNA及HBsAg抗-HBe变化[例,(%)]

组别	n	HBV DNA (-)	HBsAg (-)	抗-HBe (+)	ALT复常
治疗组	40	29 (72.5)	25 (62.5)	23 (57.5)	31 (77.5)
对照组	36	17 (47.2)	14 (38.9)	12 (33.3)	18 (50.0)
χ^2 值		5.07	4.23	4.45	6.83
P值		$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.01$

2.3 治疗结束后6月ALT复常、HBV DNA阴转及乙肝标志物变化情况比较(表2)。

表2 治疗结束后6月ALT,HBV DNA及HBsAg抗-HBe变化[例,(%)]

组别	n	HBV DNA (-)	HBsAg (-)	抗-HBe (+)	ALT复常
治疗组	40	26 (65.0)	23 (57.5)	20 (50.0)	29 (72.5)
对照组	36	15 (41.7)	12 (36.1)	11 (30.6)	16 (44.4)
χ^2 值		4.15	4.45	2.97	6.18
P值		$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$

2.4 不良反应 2组病例在肌注干扰素-1b后部分病例有“流感样症候群”和一过性外周血白细胞或血小板减少,经相应药物治疗后,无1例停止治疗,两组不良反应例数比较,其差异无显著性($P > 0.05$)。

3 讨论

目前干扰素(IFN)和核苷酸类似物仍是公认有效的抗HBV药物。拉米夫定以其高效、快捷、方便、无明显的毒副作用而受欢迎,但有疗程长、应答率低,停药后易复发,耐药变异率高等不足。IFN主要通过其诱导的抗病毒蛋白及调节机体的免疫反应发挥抗病毒作用,较拉米夫定有疗程短、血清HBsAg转换率高、病毒耐药变异率低等优点,但单用IFN对慢性乙型肝炎(CHB)特别是高水平HBV DNA者的应答率低^[2,3],如何提高IFN对CHB患者抗病毒治疗的应答率,是当今临床研究的热点。

研究表明,血清HBV DNA低水平患者对IFN有良好的应答反应^[3,4],高病毒负荷可抑制HBV特异性细胞免疫功能^[5]。Nair等^[3]采用随机双盲对照,将使用IFN治疗的患者按治疗前HBV DNA水平不同分为高水平组和低水平组,观察两组对IFN应答情况。结果表明,低水平与高水平组HBV DNA持续转阴率为50% 20%,HBsAg转阴率为39% 17%,说明IFN治疗低水平HBV DNA患者更有效增强免疫反应,提高IFN抗HBV的应答率。有关拉米夫定联合IFN或序贯疗法治疗CHB,提高抗病毒的应答方面有较多的报道^[5-7]。本文采用IFN-1b和拉米夫定序贯治疗对CHB高水平HBV DNA患者,结果表明,治疗结束时治疗组的肝功能复常率、HBV DNA转阴率、HBsAg转阴率及转换率明显高于单用IFN-1b组($P < 0.05$)。推测可能拉米夫定迅速降低血清HBV DNA,不仅部分解除了HBV对免疫系统抑制,而且激活HBV特异性T细胞,使T细胞对外源性刺激作用的敏感性增高^[8]。治疗结束后我们对两组病例进行6个月追踪观察,两组均有病例复发,但2组间的上述观察指标差异仍显著,提示治疗组较对照组更有效提高抗HBV的持续免疫应答。有关该疗法的远期疗效有待进一步观察。

[参考文献]

- [1]中华医学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8:324~329.
- [2]Marques AR, Lau DT, McKenzie R, et al. Combination therapy with

- Fanciclovir and IFN - alpha for treatment of Chronic Hepatitis B [J]. J Infect Dis, 1998, 178 (5) 1483 ~ 1487.
- [3] Nair S, Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia [J]? Hepatology, 2001, 34 (5) 1021 ~ 1026.
- [4] Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, et al Long term follow - up of interferon alpha treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis - related complications [J]. Hepatology, 2001, 34 (1) 139 - 145.
- [5] Lawrence S, Dominique I, Fabien I, et al Sequential treatment with Lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to Interferon alone: results of a pilot study [J]. Hepatology, 2001, 34 (3) 573.
- [6] 舒丹, 杨大国, 高志良, 等. 干扰素 联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的短期疗效及其影响因素 [J]. 中华传染病杂志, 2003, 21 (2) 118 ~ 121.
- [7] 李耀才, 陈小萍, 易聪垣. 拉米夫定与干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 中华传染病杂志, 2006, 24 (1) 58 ~ 59.
- [8] Carolina B, Amalia P, Grahams O, et al Lamivudine Treatment can overcome Cytotoxic T - cell Hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy [J]. Hepatology, 2001, 33 (4) 963.

病例报告

急性戊型肝炎并甲状腺功能亢进一例

张国兴

(杭州市第六人民医院, 浙江 杭州 310014)

【中图分类号】R512.6⁺5

【文献标识码】B

【文章编号】1001 - 5256(2008)01 - 0021 - 01

患者, 女性, 29岁。因乏力、纳差、尿黄 7天, 于 2006年 12月 21日入院。入院体检: 巩膜、皮肤黄染, 无肝掌及蜘蛛痣, 甲状腺无肿大, 双手震颤 (-), 余无异常。肝功: TBil 95.2 μ mol/L, DBil 62.2 μ mol/L, ALT 279U/L, AST 95U/L, AKP 159U/L, γ -GT 114U/L, PT 11.5秒。甲、乙、丙、庚病毒指标阴性, HBVDNA < 10³ 拷贝/ml, 抗 - HEV IgM 与 IgG 双阳性。甲状腺功能测定: TSH 0.102mIU/ml, TT₃ 7.250nmol/L, FT₃ 17.990pmol/L, TT₄ 215nmol/L, FT₄ 34.710pmol/L。检查提示 TSH降低, 而 T₃、T₄、FT₃、FT₄ 明显升高。B超检查: 甲状腺左右对称, 形态大小正常。住院期间经过甘草酸二胺、苦黄、门冬氨酸钾镁、还原型谷胱甘肽治疗, 入院第 10天 TBil 降到 27.6 μ mol/L, ALT及 AST 正常, 甲状腺功能复检基本恢复正常, 此后予以巩固治疗痊愈出院。

讨论: 戊型病毒性肝炎, 简称戊肝。临床表现为急性起病, 症状较甲肝为重, 多以直接胆红素升高为

主。用抗 - IgM 和 IgG 是当前检查戊型肝炎最常用的诊断方法^[1]。近年来戊型肝炎并发肝外损害的报道^[2,3]逐见增多。文献指出^[4]细菌或病毒可通过三种可能机制启动自身免疫甲状腺疾病。本例急性戊型肝炎诊断明确, 甲状腺功能指标改变明显。经护肝、降黄综合治疗, 肝功与甲状腺功能好转, 说明与戊肝病毒感染密切相关。需密切动态观察甲状腺功能, 切勿断然使用抗甲状腺药物, 以免再次加重肝脏损害贻误病情。

[参考文献]

- [1] 庄辉, 庄万孚, 李凡, 等. 我国戊型肝炎研究进展 [J]. 中华微生物和免疫学杂志, 1999, 19 (5) 448 - 456.
- [2] 张国兴. 急性戊型肝炎伴类白血病反应 1例 [J]. 临床肝胆杂志, 2005, 21 (5) 300.
- [3] 李可军, 王微, 姜宪芝, 等. 戊型肝炎合并血小板减少性紫癜 1例 [J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22 (2) 160.
- [4] 陈灏珠, 实用内科学 [M]. 第 11版. 上海: 人民卫生出版社, 2001 1143 - 1151.

收稿日期: 2007 - 04 - 09 修订日期: 2007 - 05 - 09

作者简介: 张国兴 (1951—), 男, 主任医师, 科主任, 从事传染病工作。