

抗病毒免疫四联疗法治疗乙型肝炎病毒携带者疗效研究

浙江省绍兴市疾病预防控制中心 何江

目前,全球慢性HBV感染者达3.5亿,是引起肝硬化和肝细胞癌(HCC)主要原因,也是当今人类十大死因之一。对慢性HBV感染者来说,不论是自发的还是经抗病毒治疗后的HBeAg清除,都可以减少发生肝脏失代偿的机会,增加生存率。最近的几项大样本前瞻性研究显示,与正常人群相比HBeAg阳性者发生HCC的相对危险度为60.2%,而HBeAg阴性者仅为9.6%。^{<1>}但是,在HBV携带者(HBVAsC)中,由于其免疫功能受抑,单用抗病毒药物治疗效果往往很差,我们根据近年来的HBV临床研究报告,采用抗病毒免疫四联疗法治疗HBVAsC取得了较好的疗效,结果报告如下:

1 材料与方法

1.1 病例选择 HBVAsC均来自本中心门诊部1999年1月—2002年6月体检HBsAg、HBeAg、HBVDNA阳性者,共73例,其中男性48例,女性25例,年龄18—50岁。

1.2 治疗方案 拉米夫定(LAM)由葛兰素公司生产,100mg,1次/天,共52周;重组酵母基因工程乙肝疫苗(rHBVac)深圳康泰生物制品有限公司生产,30ug,上臂三角肌下缘皮下注射,1次/2周,12周后改为每月1次,共15次。冻干母牛分枝杆菌菌苗(M.Vaccae)安徽龙科马生物制药有限责任公司生产,22.5ug,臀部肌注,1次/2周,共12次。潘生丁片75mg,每天1次,口服,24周。

1.3 HBV迟发型超敏反应(DTH)测定 治疗前全部病例均用rHBVac测定DTH,方法为10ug rHBVac1支,取0.2ml于上臂内侧皮内注射,48小时后观察结果,局部出现红晕,硬结者为阳性,反之则为阴性。阴性者在治疗2个月,6个月,10个月再次测定DTH反应。

1.4 HBV标志物检测 治疗期间每3个月检查肝功能,乙肝三系及HBVDNA并在疗程结束后6个月随访1次。

2 结果

2.1 73例HBVAsC治疗前HBVDTH阳性15例(20.55%),治疗2个月、6个月、10个月时DTH阳转率分别为5.17%(3/58),12.07%(7/58),31.03%(18/58),总阳转率为58.90%(43/73)。73例HBVAsC治疗效果见表

表 73例HBVAsC病毒标志阴转情况

组别	例数	HBeAg 阴转例数 (%)	HBeAg/抗 HBe 血清转换例数 (%)	HBVDNA 阴转例数 (%)
HBVDTH 阳性	43	28 (65.12) *	25 (58.14) *	39 (90.70)

HBVDTH 阴性	30	11 (36.67)	8 (26.67)	24 (80.00)
合计	73	39 (53.42)	33 (45.21)	63 (86.30)

*P<0.05

2.2 73 例 HBVAsC 疗程结束后 6 个月随访到 48 例, 结果 HBeAg, HBVDNA 仍阴性 27 例 (56.25%), HBeAg 新转阴 6 例 (12.50%), HBeAg 阴转率为 68.75% (33/48)。HBeAg 阳性 15 例 (31.25%), HBVDNA 转阳 7 例 (14.58%)。

讨 论

目前认为 HBVAsC 往往处于免疫耐受期, 呈现高滴度高复制的血清 HBeAg 和 HBVDNA, 而宿主免疫系统不产生免疫应答, 故在临床上不出现肝病体征, 症状和肝功能损伤。由于处于免疫不应答状态, HBVAsC 对任何抗病毒治疗效果均不理想。近年来随着基础免疫学的进展, 认为免疫耐受可能与树突状细胞 (DC) 和 T 细胞功能受损有关, 若从增强和促进 DC 和 T 细胞功能入手, 有可能打破免疫耐受状态, 恢复细胞免疫应答功能, 从而消除 HBV 感染。

本文试用抗病毒药 LAM 联合免疫调节剂 rHBVac、M.Vaccae 和潘生丁治疗 73 例 HBVAsC, 疗程 12 个月, HBeAg 阴转率, HBeAg/抗 HBe 血清转换率, HBVDNA 阴转率分别为 53.42%、45.21%、86.30%。在治疗中我们发现 HBVDTH 呈阳性反应的 HBVAsC 其 HBeAg 的阴转率及 HBeAg/抗 HBe 血清转换率显著高于阴转组, (P<0.05)。HBVDTH 是 Nagafuchi 等于 1984 年建立的检测 HBV 感染者特异性细胞免疫功能的一种方法, 参与 HBVDTH 的免疫细胞主要为 CD₄⁺T 细胞, 抗原递呈细胞如单核吞噬细胞等。DTH 阳性表明 HBV 感染者体内存在强弱不等的特异性细胞免疫反应。^{<2>}在治疗前的 HBVDTH 检测中发现有 20.55% (15/73) 的 HBVAsC 呈阳性反应, 表明在 HBVAsC 仍有部分病例存在抗 HBV 的细胞免疫功能, 而通过抗病毒免疫四联疗法治疗后, 又有 38.36% (28/73) HBVDTH 转阳。表明本疗法可增强和活化 HBVAsC 体内 DC 和 T 细胞功能, 打破 HBV 免疫耐受状态。因此, 从 DTH 阳性和阴性组治疗效果分析, HBVDTH 可作为一种简便的抗乙型肝炎病毒免疫治疗的预测指标。

卡介苗加潘生丁治疗乙型肝炎慢性感染是国家在“七五”“八五”科研攻关期间已经临床验证有效的治疗方案,^{<3>}本疗法中的 M.Vaccae 是近年来研制成功的一种新型非特异性双向免疫调节剂, 是卡介苗升级替代产品, 其避免了卡介苗引起的寒性脓肿等副作用, 具有良好的安全性, 临床验证证实能促进 T 淋巴细胞转化及增殖, 使 CD₃⁺和 CD₄⁺值明显升高, CD₈⁺明显降低; 提高巨噬细胞产生 H₂O₂ 和 NO 的水平, 增强吞噬功能; 诱导 CTL 反应和 Th1 细胞产生 IL-2, IFN- γ 等, 明显提高免疫功能。^{<4>}其与 rHBVac 联合使用, 可能在促进特异性细胞免疫功能的恢复中起重要作用。

参 考 文 献

(1) 于浩译, 对转氨酶正常的 HBeAg 阳性乙型肝炎患者为何不推荐抗病毒治疗. 国外医学 流行病学传染病学分册, 2003, 30 (4): 251

(2) Nagafuchi S, Kashivagi S, Hayashi S, et al. Delayed type hypersensitivity (DTH) skin reaction to hepatitis B surface antigen (HbsAg) in patients with type B acute and chronic hepatitis. Clin Exp Immunol, 1985, 61: 569

(3) 斯崇文, 田庚善, 巫善明等, 三种疗法对慢性乙型肝炎的疗效观察. 中华内科杂志, 1997; 36 (10) 661

(4) 罗永艾. 微卡的临床疗效及安全性. 临床肺科杂志, 2002; 7 (3) : 38