

干扰素联合微卡治疗慢性乙型肝炎

文彬, 杨桂林, 胡毅文

(深圳市东湖医院, 广东深圳 518020)

【摘要】目的: 探讨干扰素联合微卡治疗慢性乙型肝炎的作用机制及疗效。方法: 按诊断标准选择慢性乙型肝炎患者 80 例, 随机分为干扰素联合微卡为治疗组 (40 例) 和干扰素为对照组 (40 例), 观察比较两组患者肝功能、HBeAg 及 HBVDNA 的变化。结果: 治疗组的肝功复常率、HBeAg 及 HBVDNA 阴转率均明显高于对照组 ($P<0.05$)。结论: 干扰素联合微卡治疗慢性乙型肝炎有协同作用, 它能提高细胞免疫应答能力, 促进 HBeAg 及 HBVDNA 的阴转, 减少病毒的变异, 延迟耐药性的发生。

【关键词】干扰素; 微卡; 乙型肝炎

文章编号: 1009-5519 (2003) 05-0670-02 中图分类号: R5 文献标识码: A

Interferon combined with M.vaccae in the treatment of chronic hepatitis B.WEN Bin,YANG Gui-ing,HU Yi-wen. Shenzhen East Lake Hospital, Shenzhen 518020,China

【Abstract】 Objective: To study the effects of interferon combined with M.vaccae in the treatment of chronic hepatitis B. These cases were divided into two groups randomly,treatment group of 40 cases received interferon combined with M.vaccae and control group of 40 cases received interferon.We observed of transaminase、HBeAg and HBVDNA. Results: The recovery rate of transaminase of treatment group was higher than that of control group .The negative rate of HBeAg and HBVDNA was also higher than that of control group, and differences were significant between two groups ($P<0.05$). Conclusion: There is a cooperative effect with interferon combined with M.Vaccae to treat chronic hepatitis B.It can improve cellular immune function, make HBeAg and HBVDNA change negative, decrease mutation of virus genotype, delay resistance of drugs.

【Key words】 Interferon; M.Vaccae; Hepatitis B

我们应用干扰素联合微卡治疗慢性乙型肝炎, 以探讨其作用机制、疗效以及安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 2000 年 1 月~2002 年 10 月我院收治的慢性乙型肝炎患者 80 例, 其中男 50 例, 女 30 例。年龄 16~50 岁, 平均年龄 32 岁。病程 1~33 年, 平均病程 13.2 年。诊断符合 2000 年 9 月中华医学会第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议 (西安) 修订的病毒性肝炎诊断标准。病例符合以下条件: (1) 血清 HBsAg、HBeAg 持续阳性 (ELISA 法和雅培法) 1 年以上; (2) 血清 HBVDNA 持续 2 次阳性 (斑点杂交法及 PCR 法); (3) 血清 ALT

超过正常值上限 2 倍，但增高幅度不超过正常上限值的 10 倍；（4）无 HAV、HCV、HEV 重叠感染；（5）不伴有失代偿性肝硬化；（6）无明显的心、脑、肾病史，无精神病、糖尿病和吸毒史；（7）非妊娠或哺乳期妇女；（8）近 1 年来没有使用过抗病毒药物和免疫调节药物治疗。

全部患者随机分为治疗组 40 例和对照组 40 例。两组患者在性别、年龄、病程、肝功能及 HBVDNA 水平等方面经统计学处理均无明显差异，具有可比性。

1.2 药物：选用深圳市海王英特龙生物技术有限公司生产的注射用重组人干扰素 a-2b，产品通过 GMP 认证。微卡（冻干治疗用母牛分枝杆菌菌苗）是安徽龙科马生物制药有限责任公司生产，产品通过 GMP 认证。

1.3 治疗方法：治疗组患者用干扰素 a-2b300 万 U 肌肉注射每天 1 次，用 3 天后改为 500 万 U 肌肉注射每天 1 次，连用 12 天，然后改为 500 万 U 隔日肌肉注射 1 次；微卡 22.5 μg 溶解于 1ml 注射用水作臀部肌肉深部注射，每周 1 次，疗程 3 个月，同时配合一般保肝药物（甘利欣、肝泰乐、鳖肝醇、维生素 B4 等）。对照组患者除不应用微卡外，其余用药及疗程同治疗组患者。

1.4 观察方法：两组患者治疗结束后均随访 3 个月。治疗期间及随访期间每 2 周检测肝功能及血常规 1 次，每月检测 HBeAg 和 HBVDNA1 次，检测项目用同一批号试剂并由同一人操作。观察临床症状、体征及不良反应。

1.5 统计学处理：用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗及随访期间血清 ALT 复常情况：见表 1。

表 1 两组患者各时段 ALT 复常比较 (n, %)

组别	例数	治疗后 ALT 复常率		随访时段 ALT 复常率	
		8 周	12 周	8 周	12 周
治疗组	40	23 (57.5)	30 (75.0)	29 (72.5)	27 (67.5)
对照组	40	15 (37.5)	20 (50.0)	19 (47.5)	18 (45.0)

注：P<0.05

2.2 两组患者治疗结束及随访结束时血清 HBeAg、HBVDNA 阴转情况：见表 2。

表 2 两组患者治疗及随访结束时 HBeAg 及 HBVDNA 转阴比较 (n, %)

组别	例数	治疗结束时		随访结束时	
		HBeAg	HBVDNA	HBeAg	HBVDNA
治疗组	40	23 (57.5)	24 (60.0)	22 (55.0)	23 (57.5)
对照组	40	12 (30.0)	13 (32.5)	11 (27.5)	12 (30.0)

注: $P < 0.05$

2.3 副作用: 治疗组及对照组患者均有不同程度的发热、头痛、乏力、食欲不振、睡眠欠佳, 以前 3 天明显, 随时间推移逐渐减轻, 差异无显著性。治疗组患者偶见微卡肌肉注射部位出现疼痛、硬结。

3 讨论

慢性乙型肝炎的治疗原则为抗病毒、免疫调控, 改善肝功能, 抗纤维化, 最主要最关键的是抗病毒治疗, 有效的抗病毒治疗可以减少病毒复制, 减轻肝脏炎症, 减少复发, 减缓或阻断肝纤维化和恶变。目前抗 HBV 用干扰素和核苷类药物, 只能抑制 HBV 复制, 而不能在人体内彻底清除 HBV, 因此, 停药后复发率较高。大量的研究证明, 慢性乙型肝炎患者存在免疫功能低下, 尤其是对 HBV 的特异性免疫功能降低和免疫耐受, 以及免疫调节功能异常, 是人体不能清除 HBV^[1]。因此寻找安全有效的抗病毒治疗方案是目前治疗慢性乙型肝炎的方向。干扰素用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗 20 年, 是目前治疗慢性乙型肝炎疗效最确切的首选药物, 但单独应用干扰素治疗慢性乙型肝炎, HBeAg 及 HBVDNA 转阴率亦仅有 30%~40%^[2], 而且可诱发 HBV 发生前 C 区基因突变。核苷类似物 (以拉米夫丁为代表) 是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一项重大进展, 它抑制病毒快, 适应症广, 副作用少, 但疗程长, 容易发生耐药变异, 停药后病情可能加重。因此这两种药物远不能满足慢性乙型肝炎抗病毒治疗的需要。慢性乙型肝炎的发生、发展与 HBV 在体内持续复制及机体免疫功能紊乱, 尤其是细胞免疫功能缺陷有关。因此, 免疫调节是治疗慢性乙型肝炎的一种新的清除病毒的治疗方法。为了提高效应率及减少耐药性发生, 近年来人们采用干扰素与免疫调节剂联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎, 并取得较好疗效。

微卡是冻干治疗用母牛分枝杆菌菌苗, 是 90 年代 WHO 在其“结核病研究与发展战略规划”中新推荐的唯一免疫治疗剂, 它可促进外周血 T 淋巴细胞增殖反应, 使 CD₃ 值与 CD₄ 值明显升高, CD₈ 值明显降低, 改善细胞免疫功能, 是一种双向免疫调节剂。

应用干扰素联合微卡抗病毒治疗慢性乙型肝炎 40 例, 结果显示, 治疗组患者的转氨酶复常率显著高于对照组 (两组比较 $P < 0.05$), HBeAg 及 HBVDNA 阴转率亦显著高于对照组 ($P < 0.05$)。停药后随访结果亦显示治疗组患者的转氨酶复常率和 HBeAg、HBVDNA 阴转率亦显著高于对照组 ($P < 0.05$)。提示干扰素联合微卡抗病毒治疗慢性乙型肝炎有协同作用, 疗效比单用干扰素明显提高。

单用干扰素治疗慢性乙型肝炎,除效应率不高外,还易诱发 HBV 发生前 C 区基因突变,逃避免疫反应^[3]。而拉米夫丁治疗慢性乙型肝炎更易发生耐药变异,其耐药变异率以 14%~20%逐年递增,部分患者停药后病情可明显加重。本组资料显示患者在干扰素联合微卡治疗过程中,HBV 发生前 C 区基因突变率明显低于单用干扰素,且未发现停药后有病情加重现象。微卡没有明显的毒副作用,患者容易耐受且使用方便,可以肌肉注射。所以干扰素联合微卡治疗慢性乙型肝炎不但可以提高效应率,还可以减少病毒变异,延迟耐药性发生。

参 考 文 献

[1]骆抗先主编.乙型肝炎基础和临床[M].北京人民出版社,1997.207.

[2]张定风.乙型肝炎抗病毒治疗的新进展[J].中华肝脏病杂志,1997,(1):1.

[3]盛国光,张建军.乙型肝炎病毒前 C 区基因变异的特点及其临床意义 (J) .中西医结合肝病杂志,1995,5 (3): 48.

收稿日期:2003-02-24

(转自现代医药卫生 2003 年第 19 卷第 6 期 670-671)