

泛昔洛韦联合干扰素 γ 抗 HBV 的临床疗效观察

张夏华, 吴广通, 周萍 (武警上海总队医院, 上海 201103)

摘要:目的 探讨泛昔洛韦联合干扰素 γ 抗乙肝病毒的作用。方法 将 65 例慢性肝炎 (CHB)、乙肝病毒携带者 (ASC) 以泛昔洛韦 250mg, 每日 3 次; 干扰素 γ 200 万单位隔日肌注 1 次。治疗 3 个月与 42 例以干扰素 α -2b 治疗患者作对照, 观察血清 HBV-DNA 载体量、HBeAg 和 HBsAg 含量的变化。结果 治疗后 HBV-DNA 载体量变化: 治疗组仅 16.9% 无变化, 对照组为 42.8% ($P < 0.01$); 阴转率治疗组 52.3%, 对照组 28.6% ($P < 0.025$), 血清 HBeAg, HbsAg 含量治疗前两组无统计差异, 治疗后两组均有下降, 治疗组下降幅度明显大于对照组 ($P < 0.01$)。结论 泛昔洛韦联合干扰素 γ 抗病毒作用疗效优于对照组, 干扰素

γ与其他抗病毒药物联用是有益的尝试。

关键词:泛昔洛韦;干扰素 γ;乙肝病毒;疗效

中图分类号: R978.7; R512.62 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2005)03-0262-03

抗病毒治疗是治疗乙型肝炎的关键。由于单一抗病毒药物疗效尚不理想,联合治疗是探索乙型肝炎治疗方法,提高疗效的方向。我们应用泛昔洛韦联合干扰素 γ治疗慢性乙型肝炎(CHB)和乙肝病毒携带者(ASC),观察抗病毒临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本组病例 65 例均为本院门诊患者,符合第十次全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》(2000 年西安)诊断标准。入选病例病程 >1 年,HBsAg 阳性或 HBeAg 阳性,HBV-DNA >10⁵ Copies/mL。年龄 17~61 岁,男性 46 例,女性 19 例,其中 CHB 39 例,ASC 26 例。对照组 42 例。17~56 岁,男性 28 例,女性 14 例,其中 CHB 29 例,ASC 13 例。

1.2 治疗观察方法

1.2.1 治疗方法:泛昔洛韦(商品名海正韦克)每次 250mg,每日 3 次,口服,干扰素 γ 200 万单位,隔日肌注 1 次;对照组,干扰素 α-2b,500~600 万单位,每日肌注一次,10d 后改隔日一次。治疗 3 个月作观察统计对象。

1.2.2 观察项目及方法:①项目:HBsAg、HbeAg 酶联免疫定量法(试剂由上海荣盛生物技术有限公司提供),HBVDNA HBV-PCR 荧光定量法(试剂由上海复星医学发展有限公司提供),肝肾功能,血常规;②方法:接受治疗前,治疗间每月及治疗 3 月后复查上述项目。

1.2.3 统计排除对象:①疗程未满 3 个月;②治疗期自行停药一周以上者;③治疗前服贺普丁 HBV-DNA YMDD 变异者;④伴有其他肝病和杂病者;⑤化验检查缺项者。

1.3 统计学处理

HBVDNA 采用卡方检验,HBsAg、HBeAg 用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用 *t* 检验。

2 结果

2.1 治疗对血清 HBV-DNA 载体量的影响

两组治疗后 HBV-DNA 载体量改变有非常显著的统计学差异,治疗组无变化者仅 16.9%,对照组为 42.8% (*P* < 0.01)。治疗组的阴转率优于对照组 *P* < 0.025。详见表 1。

表 1 各组治疗对血清 HBV-DNA 载体量的影响

Tab 1 The effect of treatment on HBV-DNA carrier				
	例	阴转	下降 >10 ² Cople/mL	无变化
治疗 I 组	65	34(52.3)	20(30.8)	11(16.9)
对 照 组	42	12(28.6)	12(28.6)	18(42.8)
P 值	<0.025	>0.05	<0.01	

注:HBV-DNA 阴性参考值 <1.0 × 10³ Copies/mL

Note: The negative reference value of HBV-DNA was less than 1.0 × 10³ copies/mL

2.2 治疗对血清乙肝病毒标记物含量的变化

治疗前血清乙肝病毒标记 HBsAg、HBeAg 含量(OD/Cut-off)治疗前治疗组与对照组无统计学差异(*P* > 0.05),治疗后均下降,治疗组下降幅度明显大于对照组(*P* < 0.01),详见表 2。

表 2 各组治疗对 HBeAg 含量的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The change of HBeAg in treatment groups($\bar{x} \pm s$)					
例	HBsAg		HBeAg		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
治疗组	65	27.21 $\pm$ 5.43	17.42 $\pm$ 6.53	26.61 $\pm$ 3.31	13.26 $\pm$ 6.25
对照组	42	27.71 $\pm$ 6.52	21.14 $\pm$ 4.35	25.62 $\pm$ 6.35	20.41 $\pm$ 7.51
P值	>0.05		<0.01		>0.05

3 讨论

乙肝病毒复制的复杂性,患者免疫功能差异性,抗病毒治疗药物作用局限性导致抗病毒疗效不够理想和差别,联合抗病毒治疗是探索治疗乙肝的途径。

泛昔洛韦为无环脱氧鸟苷类似物,口服吸收良好,生物利用度可达 77%,在肝脏等组织氧化酶催化下形成三磷酸喷昔洛韦,发挥抗病毒活性,可抑制 HBV-DNA 多聚酶的活性,阻止 HBV-DNA 合成和转录,治疗乙型肝炎有一定的效果^[1]。本组病例应用泛昔洛韦联合干扰素 γ 治疗 CHB、ASC 观察抗病毒的临床疗效,并与 α-2b 干扰素作对照,疗效优于对照组,HBV-DNA 阴转率:治疗组 52.3%,对照组 28.6%,两组对照 *P* < 0.025,乙肝病毒标志物 HbsAg、HBeAg 血清含量,两组治疗前无差异,治疗后两组均有下降,两组下降幅度有非常显著的统计差异(*P* < 0.01)。

以往认为干扰素 γ 治疗乙型肝炎主要用于免疫调节和抗纤维化作用,无明显抗病毒作用。自从 Chisari 等在转基因小鼠及猩猩体内发现非溶细胞性清除 HBVcccDNA 以来,已引起广泛注意细胞因子的作用,主要是干扰素 γ,α,特别重要的是干扰素 γ^[2,3],本研究治疗组泛昔洛韦虽然剂量仅 250mg,每日 3 次,但干扰素 γ 剂量较大,200 万单位,隔日 1 次,连续 3 个月治疗,临床疗效优于对照组。这与干扰素 γ 可以通过多个环节抑制 HBV-DNA 复制,发挥抗 HBV 效应有关:干扰素 γ 具有阻止核衣壳的形成,促进其在肝细胞浆中降解,控制肝细胞内 P₄₅, P₃₉, P₂₆ 3 个 HBV-RNA 结合蛋白的含量和活性,影响 HBV-RNA 的转录和翻译^[4,5]。HBV 是以 HBVcccDNA 为模板而复制的,清除 HBVcccDNA 是治疗成败和预防复发的关键,干扰素 γ 具有抑制 HBVcccDNA 的作用。Schaltz 等发现重组鸭干扰素 γ 呈剂量依赖性抑制 DHBV 在原代鸭肝细胞中复制,亦显示子代 HBVcccDNA 的合成^[6],干扰素 γ 抗病毒作用与治疗剂量大小有关。

参考文献

[1] 王磊,张照华,杜以真,等.泛昔洛韦治疗慢性乙型肝炎的临床

研究 [J].中华肝脏病杂志, 2001, 6: 372.

- [2] Guidotti LG, Rochford R, Chung J. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection[J]. Science, 1999, 2184: 825.
- [3] Chisari FV, Ferrari C, Hepatitis B. Virus immunopathogenesis Annu RCV[J]. Immunol, 1995, 13: 29.
- [4] Guidotti LG, Matzke B, Chisari FV, *et al.* Virus replication is cell cycle independent during liver regeneration in transgenic mice

[J]. J Virol, 1997, 71: 4804.

- [5] Heise T, Guidotti LG, Chisari FV. Laautoantigen specifically recognizes a predicted stem-loop in hepatitis B virus RNA[J]. J Virol, 1999, 73: 5767.
- [6] Schultz U, Chisari FV. Recombinant duck interferon gamma inhibits duck hepatitis B. Virus replication in primary hepaticocytes [J]. J Virol, 1999, 73: 3162.

收稿日期: 2004-02-04