

# 口服干扰素治疗 慢性乙型肝炎的研究

北京医科大学人民医院肝病研究所 高燕 冯百芳 陶其敏 孙炎

**〔摘要〕** 本文报道 40 例慢性乙型肝炎患者口服干扰素随机双盲对照治疗一年, 结果表明肝功能改善治疗组为 50%, 对照组为 10%; HBSAg 滴度下降, eAg 转阴同时伴 cAb 转阳治疗组为 30%, 对照组为 10%。其机理及扩大临床应用有待进一步研究。

**关键词** 慢性乙型肝炎; 干扰素; 谷草转氨酶; 谷丙转氨酶; HBV 指标

干扰素是具有抗病毒和免疫调节作用的生物学物质。近年来, 国内外文献报告应用  $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎(CHB)取得一定效果, 但使用小剂量口服干扰素(oraferon)治疗 CHB 尚无报道。Oraferon 具有价廉、服用方便、副反应轻微等优点。我们自 1991 年 1 月开始对 40 例 CHB 患者进行了随机双盲对照治疗观察。

## 方 法

### 一、病例选择:

均为我院肝炎门诊及住院患者, 共 40 例, 男 29 例, 女 11 例, 年龄 20~54 岁, 慢性乙型肝炎活动期和慢性迁延型肝炎活动期(按 1990 年全国肝炎会议修订肝炎诊断标准), 用药前停用任何药物一周以上。

### 二、治疗方案:

病人随机双盲分为 4 组, 每组 10 人。I、II、III 组分别给予 100<sup>u</sup>、200<sup>u</sup>、400<sup>u</sup>剂量的干扰素(方泽发展有限公司提供), 每日晨 1 片舌下含化, 疗程一年, 治疗期间停用其它抗病毒、免疫调节剂及有明显降酶效果的药物。IV 组为对照, 给予安慰剂。

### 三、观察项目:

治疗前后每月测血清 ALT、AST、TTT、ALP、ALB、HBsAg、HBeAg、抗HBe、HBV

DNA 及 DNA-P, 同时测血尿常规、血沉、ECG 和腹部 B 超。HBsAg、HBeAg、抗HBe 检测采用 EIA 法, HBV-DNA 采用斑点杂交法, 试剂盒均由本所提供。治疗中密切观察临床症状、体征及副反应。

## 结 果

40 例患者均经全程治疗, 治疗组 30 例患者的一般症状如乏力、肝区痛、腹胀等明显改善或消失。肝脾肿大体征无明显改变。10 例对照组病人临床症状无明显改善。

各组病人 ALT、AST 和 HBV 指标变化见表。结果表明, ALT、AST 水平在治疗组有 50% 病人恢复正常, 在治疗 1~3 个月时, ALT 水平比治疗前明显增高, 治疗 4~8 个月逐渐恢复正常。I、II、III 组 HBeAg 阴转率为 30%(9/30), 且抗 HBe 阳转, 明显优于 IV 组(10%, 1/10)。HBeAg 转阴发生在干扰素治疗后 3~8 个月, 在治疗组 HBV-DNA 阴转率为 16.67%(5/30), 而对照组为 0%。

### 治疗组典型病例介绍:

例 1 男, 23 岁, CHB 病程 1.5 年, 治疗前 ALT 88 IU/L、HBsAg  $>125$ 、eAg 阳性, 给予干扰素 100<sup>u</sup>, 每日一次, 舌下含化, 第 3 月时, ALT 上升至 152 IU/L, 而后逐渐下降, 第 6 月时 eAg 阴转, 第 9 月时抗 HBe 阳转, 疗程结束后, ALT 35 IU/L, HBsAg

7.8、eAg 阴性、抗 HBe 阳性，口服干扰素累计用量 36 000<sup>u</sup>。

例 2 男，33 岁，CHB 病程 4 年，治疗前 ALT 222 IU/L，HBsAg > 125，eAg 阳性，给予口服干扰素 200<sup>u</sup>，每日一次，舌下含化。第 3 月时，ALT 上升至 1 100 IU/L，而后逐渐下降，eAg 阴转；第 4 月时抗 HBe 阳转，疗程结束后，ALT 32 IU/L，HBsAg 25.5，eAg 阴性，抗 HBe 阳性，口服干扰素累计用量 7 200<sup>u</sup>。

例 3 男，29 岁，CHB 病程 2 年，治疗前 ALT 136 IU/L，HBsAg > 125，eAg 阳性，给予口服干扰素 400<sup>u</sup>，每日一次，舌下含化，第 3 月时，ALT 上升至 625 IU/L，eAg 阴转；第 5 月时，抗 HBe 阳转；疗程结束后，ALT 36 IU/L，HBsAg 17.5，eAg 阴性，抗 HBe 阳性，口服干扰素累计用量 144 000<sup>u</sup>。

由于各组病例均为随机选择，在年龄、性别、转氨酶水平、病程等方面具有可比性。治疗有效者和无效者之间，治疗前的平均病程均有明显差异，治疗有效者平均病程为 3.4 年，平均年龄 31.2 岁，无效者为 8 年或以上，平均年龄 38.2 岁或以上。性别无明显差异。由于本研究各组例数较少，因此未再区分不同病型慢迁肝及慢活肝的比较。

多数病人无明显副反应，仅 1 例有低热，6 例有轻微感冒样症状，治疗过程中逐渐减轻直至消失。治疗前后血尿常规、ECG 无明显变化。

表 治疗前后肝功能和 HBV 指标变化

分组	ALT 恢复正常	AST 恢复正常	HBsAg 滴度下降	HBV-DNA 转阴	riBcAg 转阴伴抗 HBe 转阳
I	4	4	2	2	2
II	5	6	1	1	4
III	6	6	3	2	3
IV	1	1	1	0	1

## 讨 论

干扰素 (IFN) 可阻断病毒 mRNA 翻译蛋白，从而抑制病毒的增殖，同时具有刺激免疫系统抵抗外来侵袭、增强 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的毒性，调节免疫球蛋白合成等作用。因此，IFN 是当前治疗 CHB 值得研究和有前

途的药物。国内外已有报道认为：(1) 干扰素疗效并非与剂量和疗程成正比<sup>(1)</sup>；(2) HBV 感染导致机体 IFN 系统紊乱，单纯补充 IFN 并不能奏效<sup>(1)</sup>；(3) IFN 有双向作用，既大剂量起免疫抑制作用 (假定这抵消了它的抗病毒作用)，小剂量起免疫兴奋作用<sup>(2)</sup>；(4) 干扰素连续治疗期间血清干扰素水平有蓄积性增加<sup>(3)</sup>，目前临床应用进口大剂量肌注或静脉  $\alpha$ -2 bIFN [(3~10) × 10<sup>6</sup> U/日] 只是经验性用法，且价格昂贵，常需住院治疗，副反应多，疗效亦不十分理想等问题。有人报道，采用 (1.5~2.0) × 10<sup>4</sup> U/日的 IFN 用量近期疗效和远期疗效均较好<sup>(2)</sup>。因此，IFN 的使用剂量还有待进一步研究。有研究发现，口腔中存在 IFN 的受体，可激活和提高 IFN 的治疗作用。我们与方泽发展有限公司合作，希望探讨小剂量 IFN 的治疗作用，寻找价廉、服用方便、易耐受、副反应轻微等优点的治疗途径，同时了解干扰素对我国患者的疗效和副反应，并探讨影响疗效的因素。

本文研究结果表明：干扰素治疗组在应用 6~8 个月，临床症状、肝功能和 HBV 复制指标均有明显的改善，而对照组 (给予安慰剂) 则改善不明显。ALT、AST 在治疗组复常率为 50%，而对照组为 10%，HBeAg 阴转率在治疗组为 30%，对照组为 10%，HBsAg 滴度在治疗组明显下降。在治疗 1~3 个月时 ALT 水平比治疗前明显升高，这可能与受染肝细胞溶解破坏有关，说明机体产生免疫反应而达到治疗效果。治疗组中的无效者，可能与治疗前患者的病程长、年龄大、HBV 复制活跃程度等因素有关。

本研究的初步结果表明，200<sup>u</sup> 和 400<sup>u</sup> 组的疗效基本相同，但 200<sup>u</sup> 组副反应更轻微，因此提倡应用 200<sup>u</sup> 口服干扰素每日一次舌下含化、疗程一年。本研究的 40 例患者均能完成全疗程治疗，且未引起明显的副反应，并取得一定效果。但由于观察例数较少，时间较短，停药后病情是否反复等，尚待进一步观察。但今后在扩大临床应用，对病人的密切观察及

严格挑选病例：如病程短、相对年轻、肝内 HBV 活跃复制者等，并辅以有效的调节免疫功能的药物，以使疗效更进一步提高。

### 参 考 文 献

1. 马筠等. 乙型肝炎病毒感染所致人类干扰素系统改变及

其对策. 国外医学流行病学传染病学分册 1989;16(1):26.

2. 雷周云等. 提高干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 1990;4(2):243.
3. 叶维法主编. 肝病治疗学. 抗病毒药物临床应用. 第1版. 天津科技出版社, 1991:301~308.

(1992-01-28 收稿)

## A STUDY ON ORAFERON THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS B

Institute of hepatology Gao Yan, et al

This paper presents the study of a double-blind random trial on 40 cases using Oraferon for one Year. The results showed that ALT and AST level recovered to normal in 50% of cases in the treated group and 10% in the control group. HBsAg titer dropped and HBeAg reversed to anti-HBe in 30% of the cases in the treated groups and 10% in the control group. However, further study on the mechanism of the action of oraferon and its wider clinical application are expected.

**Key words** Chronic Hepatitis B; Oraferon; ALT; AST; HBV mark

(上接第96页)

满意效果更证实了这一点<sup>(5)</sup>。因此,这似乎提示内源性阿片样物质加重内毒素性低血压的机制中可能包括 $\delta$ 或/ $\kappa$ 受体的作用。对此,本实验室正在做进一步工作加以确定。我们以前曾报道,失血性休克的大鼠从脊髓蛛网膜下腔注射纳洛酮可改善休克<sup>(6)</sup>,本工作中从脊髓水平给纳曲酮不能改善毒素性休克,这说明上述两种休克的机理可能有所不同。内毒素性休克时可能主要是脑内的阿片样物质起着致休克作用,脊髓中的阿片样物质并不参与,但从本实验中也不能排除外周作用的可能性。

### 参 考 文 献

1. Ramabadran K, Bansinath M. Endogenous opioid

system modulation: a new addition to the therapeutic armamentarium in the treatment of shock and spinal cord injury. Asia Pacific J Pharmacol 1988; 3:111.

2. 何方, 郑明祺. 阿片受体阻断剂纳洛酮治疗休克的作用和方法. 生理科学进展 1989; 20:137.
3. Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. Physiol Behav 1976; 17:1031.
4. Han JS, et al. Analgesia induced by intrathecal injection of dynorphin B in the rat. Life Sci. 1984;34:1573.
5. 呼业功等. 长效阿片拮抗剂纳曲酮抗休克作用的临床观察. 北京医科大学学报 1992; 2:81.
6. 韩济生. 中枢神经系统中三类阿片肽对血压的调节作用. 医学研究通讯 1990; 19:30.

(1992-03-17 收稿)