

· 药物与临床 ·

基因工程干扰素治疗乙型病毒性肝炎 34 例的近期疗效和不良反应观察

刘丽萍 徐丽芬

(北京第 302 医院 北京 100039)

乙型病毒性肝炎(HBV)是以乙型肝炎病毒感染,病毒复制导致的机体异常免疫反应,在我国是形成、发展为慢性活动性肝炎、肝硬化、原发性肝癌的主要原因。而干扰素是人体和动物细胞主要受病毒感染后而产生的蛋白质物质,在感染早期有广谱抗病毒活性和免疫调节作用,亦可保护未感染的细胞,因而可用于病毒性肝炎的治疗。我院于 1992~1994 年 5 月期间采用基因工程 α 型干扰素治疗乙型肝炎 34 例,现报告如下。

材料与方 法

(一)一般资料

全部病例均为住院患者,临床诊断和分型均符合 1990 年第六次全国病毒性肝炎学术会议修订标准。治疗组男性 28 例,女性 6 例,年龄 8~54 岁(平均 35 ± 11 岁),病程 1 周至 23 年。其中慢性活动性肝炎 20 例,慢性迁延性肝炎 11 例,急性肝炎 3 例。随机设立对照组 30 例,年龄、性别、病程等均具有可比性。

(二)治疗方法

在一般治疗基础上,治疗组应用 α -干扰素 2a(商品名干扰能,美国先灵大药厂), α -干扰素 2b(商品名罗扰素,瑞士罗氏公司)治疗。治疗期间不伍用联苯双脂等强效降酶药、免疫调节剂或其它抗病毒药。对照组采用一般治疗方法对症治疗。

(三)临床观察和检测项目

1. 临床症状与体征 包括纳差,乏力,

发热,肝区不适感,肌肉酸痛,过敏反应,皮肤病变及其它所有用药后反应。

2. 肝炎病毒指标和肝功能检查 治疗前均进行全面检查,治疗期间每 4 周检查 1 次病毒标志物,每 2 周检查 1 次肝功指标,停药后检查同样项目:ALT, Bii, 总蛋白/白蛋白,凝血酶原时间和 HBsAg/抗-HBs, HBeAg/抗-HBe, 抗-HBc/抗-HBcIgM, HBV-DNA. HBV 五项指标采用 ELISA 方法检查,HBV-DNA 采用 PCR 斑点杂交技术检查。

3. 其它 治疗前、治疗 3~7 天、以后每 2 周及停药后各检查白细胞总数及分类,红细胞总数,血小板计数和血红蛋白。治疗期间另检查 BUN、Cr,尿常规,心功能,血糖等。

二、结果

(一)临床疗效

1. 肝功能变化 治疗前,治疗组 ALT 异常 28 例,治疗 4 周正常 19 例,8 周正常 24 例,12 周正常或接近正常(指 ATL 降低至原水平 50%以上,一般低于 40U/L)27 例,占 94.4%,1 例持续异常。对照组治疗结束时 ALT 正常或接近正常 25 例,占 83.3%。ALT 复常率两组间无显著差异($\chi^2=0.264$, $p>0.05$)。

2. 乙肝病毒标物变化 治疗组中,18 例 HBeAg 转阴,占 55.7%。其中有 2 例 HBsAg 和 HBeAg 转阴(5.9%),均未产生抗-HBs,8 例出现抗-HBe. 另外有 2 例 HBV-DNA 转

阴,2例HBsAg滴度显著下降(下降幅度超过50%)。对照组中3例HBeAg转阴,占10%,其中2例产生抗-HBe,无HBsAg和HBV-DNA转阴。两组相比,HBeAg阴转率有显著差异($X^2=13.269, P<0.01$)。

(二)不良反应

1. 流感样症状 肌注干扰素后有23例出现发热,畏寒,肌肉关节疼痛,全身不适感等流感样症状,占67.6%;其中7例体温升高达39.1~40.0℃,2例伴有寒战。

有3例食欲明显下降,4例有头疼、头晕等症状。

2. 外周血象变化 34例中有14例用药后出现白细胞总数、中性粒细胞或血小板计数减少,占41.4%(白细胞减少至3700~5000/mm³),中性粒细胞0.24~0.51,血小板69~99×10⁹/L)。多数患者在治疗3天至8周内出现血细胞减少,一般不需对症处理,可自行回升至正常或治疗前水平。仅1例患者于治疗5周后血红蛋白下降至7.8g(治疗前12.7g),血小板下降至87×10⁹/L,患者口唇、结膜、指甲苍白,出现贫血貌,于治疗6周后停药。经对症治疗,半月后血红蛋白恢复至10.8g。

3. 过敏反应 1例患者用药后出现手足瘙痒,停药2天后瘙痒消失,再次用药瘙痒再现,加用扑尔敏后不影响继续治疗。

4. 对肝功能的影响 8例患者用药4周内ALT一过性升高,占23.5%,继续治疗后ALT呈下降趋势。未见对胆红素、凝血酶原活动度有明显影响。

5. 其它 未见对BUN、Cr、尿常规、心

功能有明显影响。

2例患者有糖尿病史,治疗前空腹血糖分别为4.73mmol/L和7.56mmol/L,用药2周后血糖升高至7.43mmol/L和9.24mmol/L,四段尿糖定性卅,提示糖尿病加重。分别给予达美康和普通胰岛素治疗,并继续应用干扰素,患者血糖控制在正常水平。尚不能证实血糖异常是否确实与应用干扰素有关,但治疗中应注意观察血糖改变。未见引起其他患者血糖异常。

对照组未见明显的不良反应。

三、讨论

(一)本组结果提示基因重组干扰素治疗乙型病毒性肝炎有一定疗效,55.7%患者血清HBeAg转阴,显著高于未用干扰素治疗的患者。远期疗效则有待进一步观察。

有2例患者治疗为2个疗程(6个月),未发生HBV血清学改变,HBeAg和HBV-DNA阳性;而发生血清学改变的20例患者HBeAg和HBV-DNA转阴时间均未超过12周。提示6个月疗程可能并不优于3个月疗程。国外文献^[1]也有类似报道。

(二)干扰素的不良反应以流感样症状、外周血细胞改变较多见,一般具有剂量相关性,停药后即可恢复。仅有个别病例因不良反应严重不能耐受而停药。

参考文献

- [1] Brook MG McDonald JA, Karayiannis P, et al. Randomised Controlled trial of Interferon-alfa-2A for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection factors that influence response. *Gut*, 1989;30:1116~1122

本刊第14卷已开始征订,征订单随本刊一同下发,请广大读者注意。

本刊编辑部