DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.04.032

文章编号:1000-5404(2000)04-0379-04

临床研究

重组干扰素α-2b治疗慢性乙型肝炎的疗效、影响因素及预后研究

何念海,马巧玉,顾长海 (第三军医大学附属西南医院感染病科、全军传染病专科中心,重庆 400038)

提 要:目的 观察重组干扰素α-2b(干扰能)治疗慢性乙型肝炎的疗效、影响疗效的因素和对长期预后的影响。方法 88例慢性乙型肝炎病例配对分为治疗组和对照组各44例。治疗组用重组干扰素α-2b 3×10⁶U,每周3次,皮下注射,疗程3个月,对照组不用抗病毒治疗。42例开放病例根据治疗剂量分为3×10⁶U和6×10⁶U 2组,治疗方法为每周3次或隔日1次,深皮下或肌肉注射,疗程3个月。结果 用重组干扰素α-2b治疗的全部病例在治疗完成时、随访6个月、1~7年的有效应答率(完全应答+部分应答,分别为55.8%、58.8%、61.9%、57.9%、58.5%、56.1%、52.6%、45.5%和50.0%)均显著高于对照组(分别为13.6%、13.6%、15.9%、15.9%、13.6%、15.0%、15.2%、11.1%和7.7%),$P<0.05$或$P<0.01$。6×10⁶U和3×10⁶U治疗组间有效应答率差异无显著性($P>0.05$)。中度慢性肝炎、治疗前ALT>100 IU/L、病程短于3年、女性病人和治疗开始后有发热者的疗效较好($P<0.05$)。治疗组的长期预后明显优于对照组($P<0.05$),有效应答病例的长期预后显著优于无应答病例($P<0.05$)。结论 重组干扰素α-2b是一种肯定有效的抗乙型肝炎病毒药物。干扰素治疗可改善慢性乙型肝炎病人的长期预后。

关键词:干扰素;治疗;慢性乙型肝炎;预后研究
中图法分类号:R512.620.4;R512.620.7 文献标识码:A

Study of therapeutic efficiency, efficient factor and prognostic value of recombinant interferon α-2b for chronic hepatitis B

HE Nian-hai, MA Qiao-yu, GU Chang-hai (Clincal Center of Infectious Diseases of PLA, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic efficiency of recombinant interferon α-2b (rIFNα-2b, Intron A) and to investigate the therapeutic efficient factor and prognostic value of rIFNα-2b in patients with chronic hepatitis B. **Methods** 88 cases of chronic hepatitis B were equally divided into treatment and control group. In the treatment group, 44 patients were subcutaneous injected with 3 million units (3×10^6 U) of rIFNα-2b, three times weekly for 3 months. No antivirus treatment was adminstrated for patients of the control group. 42 cases of opening group were divided into 3×10^6 U group and 6×10^6 U group with rIFNα-2b injection, three times weekly or once another day for three months. **Results** The efficientive rate was significantly higher in the treatment group than in the control. At the end of treatment and after follow-up of 6 months and 1 to 7 years, the efficient rate in the treatment group was 55.8%, 58.8%, 61.9%, 57.9%, 58.5%, 56.1%, 52.6%, 45.5% and 50.0% respectively and that in the control was 13.6%, 13.6%, 15.9%, 15.9%, 13.6%, 15.0%, 15.2%, 11.1% and 7.7% respectively ($P<0.05$ or $P<0.01$). The effective response rates were also significantly higher in patients with chronic active hepatitis, higher initial ALT level (more than 100 IU/L), shorter disease course (less than 3 years), female sex and pyrexia side effect than in the corresponding patients ($P<0.05$). The long period prognosis was better in rIFNα-2b treated patients and effective response

作者简介:何念海(1965-),男,四川省遂宁市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事重型肝炎治疗、儿科感染病病原体检测方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68754000-73076

收稿日期:1999-09-06,修回日期:1999-12-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

cases than in the control group and no response cases ($P<0.05$). **Conclusions** Our results suggest that rIFNα-2b is certainly an effective anti-hepatitis drug. IFN treatment can improve the long period prognosis of patients with chronic hepatitis B.

Key words: interferon; treatment; chronic hepatitis B; prognostic study

我们自1991年至1998年观察应用重组基因工程IFNα-2b治疗慢性乙型肝炎，现将疗效、影响疗效因素及病人预后情况报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

1.1.1 1991～1994年期间，选择住院的慢性乙型病毒性肝炎共88例，诊断和分型均符合1990年第六届病毒性肝炎会议（上海）制定的《病毒性肝炎防治方案》标准，包括中度慢性肝炎71例，轻度慢性肝炎17例。配对分为治疗组和对照组。治疗组44例，中度慢性肝炎36例，轻度慢性肝炎8例，男33例，女11例，年龄21～57岁，平均33.2岁，病程7月至17年。平均4.5年；对照组44例，中度慢性肝炎35例，轻度慢性肝炎9例，男35例，女9例，年龄22～55岁，平均31.9岁，病程8月至16年，平均4.9年。全部病例HBsAg、HBeAg、抗HBc、抗HBc-IgM、HBV-DNA均阳性，ALT异常69例，治疗组34例，对照组35例。所有病例过去均无抗病毒药物应用史。两组病例病型、年龄、性别、病程及ALT等方面皆有可比性。

1.1.2 1995至1998期间，选择住院的慢性乙型病毒性肝炎共42例，均为开放治疗组。男性39例，女性3例，平均年龄31.7岁（22～48岁）。平均病程58.5月（1～300月，有的病人体检时发现乙肝病毒标志阳性，即来院检查就有慢性肝炎证据）。

本次治疗前肝炎活动即发作次数平均为2.21次（1～4次），住院次数平均为1.88次（1～4次）。全部病例HBsAg、HBeAg、抗HBc、抗HBc-IgM、HBV-DNA（斑点杂交法和PCR方法）均阳性。合并HDV感染者8例，合并HAV感染者1例，同时合并HDV和HAV感染者1例。治疗开始时ALT/AST异常37例（88.1%），其中轻度异常（小于正常值的3倍）25例，中度异常（为正常值的3～10倍）10例（其中包括2例病人的ALT/AST是在用强的松撤除疗法后才升高到中度异常），重度异常（大于正常值的10倍）2例。血清总胆红素异常共18例（42.9%），其中轻度异常（小于正常值的2倍）14例，中度异常（为正常值的2～5倍）4例。全部病例的BUN均正常。WBC<4.0×10^9/L者8例，>10×10^9/L者为0例，平均为5.27×10^9/L［$(2.2\sim9.0)\times10^9$/L］。PLT<5.0×10^9/L者2例，平均为112.8×10^9/L［$(26\sim265)\times10^9$/L］。本次治疗前有15例病人曾经用过$(0.05\sim3)\times10^6$ U不同类型、不同疗程干扰素治疗，但大多数疗程不够。将42例病人根据治疗剂量的不同分为6×10^6 U组19例和3×10^6 U组23例。两组病例的病型、年龄、病程、ALT/AST、总胆红素、血象等方面差异均无显著性。

1.2 治疗方法

1.2.1 配对的两组病例的一般基础治疗相同。治疗组病例为皮下注射rIFNα-2b 3×10^6 U，每周3次，疗程3个月；对照组病例未进行抗病毒治疗。

1.2.2 开放组病例用3×10^6 U或6×10^6 U rIFNα-2b，深皮下或肌肉注射，隔日1次或每周3次，疗程3个月（其中3×10^6 U组有1例病人是用强的松30 mg口服，1次/d，共7 d），20 mg口服，1次/d，共7 d，休息1周后开始治疗，有2例病人未完成疗程（1例因为经济原因仅治疗1个月而停止，1例则因为肝损害轻度加重，病人担心而仅用20 d即停止）；6×10^6 U组有2例病人是经强的松撤除疗法后开始治疗，有2例病人未完成疗程（1例因为经济原因仅治疗20 d而停止，1例则因为肝损害轻度加重，病人害怕而仅用1个月即停止）。

1.3 观察指标

全部病例治疗前、治疗结束时以及随访病例在治疗结束后6个月、1～7年间每年复查HBV血清学标志、HBV-DNA、HCV、HDV、HAV、ALT、TB、A/G。病毒血清学标志采用ELISA法，HBV-DNA采用生物素探针斑点杂交法和PCR方法。所有病例治疗前、治疗后及部分随访病例在随访期间留置血清，病毒血清学标志和HBV-DNA由专人负责检测，检测试剂、检测仪器和检测方法统一。治疗前和治疗后检查心电图、B超、血尿素氮、肌酐和AFP，治疗期间每月查1次血常规和尿常规。

1.4 疗效判断

完全应答：HBeAg和HBV-DNA在治疗期间和随访期间均转阴，且肝功能恢复正常。部分应答：HBeAg或HBV-DNA在治疗期间和随访期间有1项转阴，且肝功能恢复正常。无应答：HeAg和HBV-DNA均未转阴，肝功能无好转或恶化。复发：已经转阴的HBeAg和HBV-DNA在随访期间转为阳性，肝功能又异常。

1.5 临床病情及预后判断

病情稳定：随访期间肝功能持续正常。病情波动：随访期间肝功能反复异常。病情进展：随访期间肝功能明显异常，进展为肝硬化、肝衰竭或发生严重并发症。

1.6 统计学处理

两组百分率比较用χ^2检验。

2 结果

2.1 rIFNα-2b的抗HBV作用

2.1.1 rIFNα-2b对配对病例治疗组的抗HBV疗效 治疗组有效应答率（完全应答与部分应答之和）均显著高于对照组

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

（$P<0.005$，$P<0.05$），见表 1。治疗组有 4 例出现抗 HBs 阳性。

2.1.2 rIFNα-2b 对开放病例治疗组的抗 HBV 疗效　6×10^6 U 治疗组有效应答率（完全应答与部分应答之和）与 3×10^6 U 治疗组相比差异均无显著性（$P>0.05$），见表 2。开放组病例总体有效应答率与配对治疗组相比亦无显著性差异（$P>0.05$），但均显著高于配对对照组病例的自然阴转率（$P<0.005$）。3 例使用强的松撤除疗法后继续使用干扰能的病例中 1 例完全应答，2 例无应答。合并 HDV 感染的 9 例病人中 6 例 HDV 阴转（66.7%）。4 例未完成疗程病例中有 1 例在停药后 3 月出现完全应答，1 例在停药后 2 月出现 HBV-DNA 阴转即部分应答。15 例治疗前曾经使用过抗病毒治疗的病例在治疗和随访期间有效应答率（9/15，60%）与未用病例相似（17/25，68%，$P>0.05$），见表 2。

表 1　rIFNα-2b 对配对治疗组的抗 HBV 疗效

Tab 1　Efficiency of rIFNα-2b revealed by the comparison of the treatment group and control

	Treatment				Control			
	n	Complete response	Partial response	Effective response rate	*n*	Complete response	Partial response	Effective response rate
Therapy terminant	44	18 (40.9%)	6 (13.6%)	54.5%△△	44	5 (11.4%)	1 (2.3%)	13.6%
Follow up								
6 Months	44	21 (47.7%)	4 (9.1%)	56.8%△△	44	5 (11.4%)	1 (2.3%)	13.6%
1 year	44	22 (50.0%)	4 (9.1%)	59.1%△△	44	5 (11.4%)	2 (4.5%)	15.9%
2 years	44	23 (52.3%)	3 (6.8%)	59.1%△△	44	6 (13.6%)	1 (2.3%)	15.9%
3 years	44	23 (52.3%)	3 (6.8%)	59.1%△△	44	5 (11.4%)	1 (2.3%)	13.6%
4 years	41	20 (48.8%)	3 (7.3%)	56.1%△△	40	4 (10.0%)	2 (5.0%)	15.0%
5 years	38	17 (44.7%)	3 (7.9%)	52.6%△△	33	4 (12.1%)	1 (3.0%)	15.2%
6 years	22	9 (40.9%)	1 (4.5%)	45.5%△	18	2 (11.1%)	0	11.1%
7 years	14	6 (42.9%)	1 (7.7%)	50.0%△	13	1 (7.7%)	0	7.7%

△：$P<0.05$，△△：$P<0.005$ *vs* control

表 2　rIFNα-2b 对开放病例治疗组的抗 HBV 疗效

Tab 2　Efficiency of rIFNα-2b in opening group

	3×10^6 U group				6×10^6 U group			
	n	Complete response	Partial response	Effective response rate	*n*	Complete response	Partial response	Effective response rate
Therapy terminant	23	9(39.1%)	4(17.4%)	56.5%	19	7(36.8%)	4(21.1%)	57.9%△
Follow up								
6 months	22	10(45.5%)	3(13.6%)	59.1%	19	8(42.1%)	4(21.1%)	63.2%△
1 year	21	10(47.6%)	3(14.3%)	61.9%	19	9(47.4%)	3(15.8%)	63.2%△
2 years	18	9(50.0%)	1(5.6%)	55.6%	14	7(50.0%)	1(7.1%)	57.1%△
3 years	13	7(53.8%)	0(0.0%)	53.8%	8	4(50.0%)	1(12.5%)	62.5%△

△：$P>0.05$ *vs* 3×10^6 U group

2.2　rIFNα-2b 的疗效与病变类型的关系

配对治疗组中度慢性肝炎病人的有效应答率（63.9%）显著高于轻度慢性肝炎病人的有效应答率（14.3%）（$P<0.01$）。

2.3　治疗前 ALT 水平、病程、性别及治疗后发热反应与疗效的关系

配对治疗组治疗结束时和治疗后 6 个月两组 ALT 复常率比较均无显著性差异（$P>0.05$）。ALT 为 100～200 IU/L 和＞200 IU/L 者的有效应答率显著高于 ALT 正常者；ALT ＞200 IU/L 者的有效应答率显著高于 ALT＜100 IU/L 者。配对治疗组中 ALT 升高病例 HBeAg 及 HBV-DNA 转阴率［分别为 78.9%（15/19）和 68.4%（13/19）］显著高于 ALT 不变或下降病例［均为 28%（7/25），$P<0.01$］。配对治疗组中病程短于 3 年者其有效应答率高于病程长于 3 年者（$P<0.01$）。女性病人的有效应答率高于男性（$P<0.05$）。治疗后有发热者的有效应答率高于治疗后无发热者（$P<0.05$），见表 3。

2.4　rIFNα-2b 的抗 HBV 疗效对患者临床病情演变的影响

治疗组病例的病情稳定率高于对照组（$P<0.05$），而病情

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

波动率则低于对照组（$P<0.05$）。全部治疗病例中的有效应答病例的病情稳定率高于无应答组（$P<0.01$），而病情波动率则低于无应答组（$P<0.01$），见表4。

表3 ALT水平、病程、性别及治疗后发热反应对疗效的影响

Tab 3 Effect of ALT level, course, sex and fever reaction on the efficiency of rIFNα-2b for HBV

	n	Complete response	Partal response	Effective response rate
ALT				
Normal	10	0(0.0%)	2(20.0%)	20.0%
<100 IU/L	14	5(35.7%)△	2(14.3%)	50.0%
100~200 IU/L	14	8(57.1%)△△	1(7.1%)	64.3%△
>200 IU/L	6	5(83.3%)△△	1(16.7%)	100.0%△△
Course				
<3 years	30	16(53.3%)△△	5(16.7%)	70.0%△△
>3 years	14	2(14.3%)	1(7.1%)	22.4%
Sex				
Male	33	11(33.3%)	4(12.1%)	45.5%
Female	11	7(63.6%)	2(18.2%)	81.8%△
Fever reaction				
yes	22	14(63.6%)△△	2(9.1%)	72.7%△
No	22	4(18.2%)	4(18.2%)	36.4%

△: $P<0.05$, △△: $P<0.01$ *vs* subgroup from same group

表4 IFNα-2b的抗HBV疗效对患者临床病情演变的影响

Tab 4 Effect of rIFNα-2b for HBV on patients' clinical condition

Group	Condition stable	Condition fluctuant	Condition progress
Therapy($n=86$)	65(75.6%)△	18(20.9%)△	3(3.48%)
Control($n=44$)	25(56.8%)	17(38.6%)	2(4.5%)
Effective response($n=48$)	42(87.5%)★	5(10.4%)★	1(2.1%)
Nonresponse($n=38$)	23(60.5%)	13(39.5%)	2(5.3%)

△: $P<0.05$ *vs* control; ★: $P<0.01$ *vs* nonresponse

2.5 副反应

配对病例治疗组有发热者22例，大多为中度发热，一般持续3~5 d。肌肉关节痛12例，除1例因精神紊乱未完成疗程外，其余病例均完成疗程。

开放病例治疗组有发热者28例（66.7%），热度在37.5~39.8℃，出现1~7次后即消失，其中低热6例、中度发热10例、高热12例。有肌肉、关节痛及流感样症状群者29例，另有少数病人出现恶心、呕吐、腹痛甚至嗜睡。只有1例病人使用消炎痛进行对症处理。

3 讨论

研究结果表明慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒由高复制期向低复制期转换的自然转换率（15.9%）与文献报道相似[1]。rIFNα-2b治疗慢性乙型肝炎的近期有效应答率（61.9%）显著高于自然年转换率（15.9%，$P<0.01$），与国内外报道的近期疗效相近（30%~80%）[1~3]。随访7年的有效应答率仍达42.9%，略低于国外报道随访6年的疗效（HBeAg和HBV-DNA阴转率为60.0%）[1]。本组资料显示6×10^6 U干扰素治疗组的有效应答率略为高于3×10^6 U治疗组，但无显著性差异。

rIFNα-2b对慢性乙型肝炎伴有肝脏炎症明显活动者（中度慢性肝炎）的疗效显著优于无明显炎症活动者（轻度慢性肝炎）。可能的机制是中度慢性肝炎病人因体内肝细胞表面病毒抗原和人HLA抗原表达增强，机体细胞免疫功能处于激活状态，导致肝细胞受到攻击，炎症活动明显，此时使用IFN，加强了上述免疫调节作用，加上IFN本身诱导抗病毒蛋白（2′-5′寡腺苷合成酶和蛋白激酶），产生直接抗病毒作用，促使乙型肝炎病毒由高复制期转为低复制期，继而HBeAg和HBV-DNA阴转，ALT在短暂升高后随之下降，肝脏组织学改善，表现为轻度慢性肝炎；而处于轻度慢性肝炎期的病人，虽然乙肝病毒处于高复制状态，但机体免疫反应并未激活，因而使用IFN的疗效不如中度慢性肝炎病人好。

rIFNα-2b的抗病毒疗效与治疗前血清ALT水平、病程长短、性别和治疗后有无发热等有密切关系。可用ALT/AST、病程长短、性别作为使用干扰素治疗的筛选指标之一，ALT/AST在治疗过程中的变化和治疗副反应可能预测干扰素治疗的疗效。

IFNα-2b的治疗作用可抑制慢性乙型肝炎患者病情的迅速进展，促进肝脏炎症活动的稳定与恢复，对患者的长期预后有较好的影响。

我们对3例ALT/AST一直正常的慢性肝炎病人采用激素撤除疗法后再用干扰素治疗，结果有1例出现完全应答，说明国内外学者采用增强机体抗乙肝病毒应答能力的激素撤除疗法并联合使用抗病毒药物等方法可以取得一定的疗效[4]。

参考文献：

[1] Evans A A, Fine M, London W T. Spontaneous seroconversion in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: implications for interferon therapy[J]. J Infect Dis, 1997, 176(4): 845—850.

[2] 何念海，顾长海，胡大荣，等. 重组干扰素α-2b治疗慢性乙型肝炎的临床随访研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1996, 4(1): 33—34.

[3] Woo M H, Burnakis T G. Interferon alfa in the treatment of chronic viral hepatitis B and C[J]. Ann Pharmacother, 1997, 31(3): 330—337.

[4] Cohard M, Poynard T, Mathurin P, *et al*. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: Direct and indirect metalysis[J]. Hepatology, 1994, 20(6): 1 390—1 398.

（编辑 郭建秀）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net