

干扰素 β -1 α 治疗拉米夫定失效慢性乙型肝炎 10 例临床观察

于淑丽 王丽 王晓燕 王耀宗 王磊

拉米夫定(lamivudine, LVD)是第一代抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)口服药,可有效抑制 HBV 复制、改善临床症状和肝脏组织学病变^[1,2],但长期应用所导致的耐药性是一个令人困扰的难题,急需探索对策。

干扰素 α (IFN- α)是目前公认的治疗乙型肝炎较为有效的药物,但多年的临床实践表明,IFN- α 仅对 30% ~ 40% 的患者有效^[3]。IFN- β -1 α 是采用基因工程技术在哺乳动物细胞内表达的干扰素,它与天然 IFN- β 具有相同的结构和生物活性,一份近期的报告用重组 IFN- β -1 α 治疗不同种族 IFN- α 无效的慢性丙型肝炎患者,结果显示中国人的疗效明显优于其它种族^[4]。Kingham 等^[5]使用干扰素 β -1 α 10 MIU/d,疗程 2 周,成功治疗 2 例慢性活动性乙型肝炎患者,没有任何副作用。本研究用 IFN- β -1 α 治疗 10 例 LVD 耐药的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者,疗程 24 周,现就初步临床观察结果报道如下。

一、资料与方法

1. 病例资料:济南市传染病医院 2004 年 6 月 ~ 2005 年 9 月住院或门诊的 10 例 CHB 患者,诊断符合 2000 年病毒性肝炎防治方案^[6]。男 8 例,女 2 例,平均年龄(37 ± 11)岁,10 例患者 ALT(203.6 ± 96) U/L, A/G($41 \pm 2.2/30 \pm 1.6$); HBV DNA 定量(3.88 ± 0.72) \log_{10} 拷贝/L; HBsAg 阳性、HBeAg 阳性;外周血白细胞、嗜中性粒细胞、血小板、T3、T4、TSH 均在正常范围。应用 IFN- β -1 α 治疗前患者的一般情况均符合:(1) 年龄 18 ~ 65 岁;(2) 在接受拉米夫定治疗前,有血清学证据表明 HBsAg、HBeAg 阳性和 HBV DNA 阳性;(3) 目前正在接受正规的拉米夫定治疗,连续治疗时间 9 个月以上并且有证据表明拉米夫定治疗有效(HBV DNA 水平下降 2 个 \log_{10} 级以上和 ALT 水平恢复正常);(4) 近 3 个月内有 2 次血清 HBV DNA 阳性或 HBV DNA $> 5 \log_{10}$ (聚合酶链反应),两次检测间隔 2 周以上,且有 HBeAg(+);(5) 近 1 个月患者血清白蛋白 > 35 g/L,总胆红素 < 2 倍正常值上限,ALT 介于 2 ~ 10 倍正常值上限之间,(6) 女性患者不在怀孕期及哺乳期,(7) 过去 6 个月内未接受过任何干扰素 α 治疗;(8) 未发现感染人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV),并排除其他肝脏疾病(如酒精性肝病、自身免疫性肝病);(9) 无肝功能失代偿及恶性肿瘤。

2. 治疗方法与监测流程:皮下注射 IFN- β -1 α 44 μ g(12 MIU)/次,每周 3 次,

作者单位:250021 济南,济南市传染病医院

通讯作者:于淑丽 Email: yushuli999@126.com

总疗程 24 周;前 8 周同时口服拉米夫定 100 mg/d。分别于治疗 2、4、8、16、及 20 周进行肝功、血常规评价;于治疗 12 周、24 周进行 HBV 血清学和 HBV DNA 评价;随时记录不良事件。

3. 实验室检测:肝功能检测采用美国 Ci8200 雅培大型生化免疫分析仪,HBV 血清标志物检测采用雅培公司 AxSYM 仪器的微粒酶免疫法(MEIA)检测。HBV DNA 定量采用罗氏有限公司的实时 PCR 仪,最低检测值为 1000 拷贝/L。

4. 本研究临床疗效评价标准:(1)完全应答:治疗 24 周时,ALT 达到正常水平,HBV DNA $<10^3$ 拷贝/L,HBeAg 阴性或 HBeAb 阳性;(2)部分应答:完全应答指标中有一或两项达到应答标准;(3)无应答:无一项达到应答标准。

二、结果

1. 疗效评价:IFN- β -1 α 治疗 12 周,3 例 ALT 达到正常水平,4 例 HBV DNA $<1 \times 10^5$ 拷贝/L,4 例 HBV DNA $>1 \times 10^5$ 拷贝/L,1 例 HBV DNA 无变化,3 例出现 HBeAg 血清学转换。IFN- β -1 α 治疗 24 周,4 例 ALT 达到正常水平,1 例 HBV DNA $<1 \times 10^3$ 拷贝/L,3 例在 12 周治疗的基础上 HBV DNA 上升了 1 个 \log_{10} ,3 例 HBV DNA 上升了 2 个 \log_{10} ,1 例 HBV DNA 无变化;3 例出现 HBeAg 血清学转换。治疗 12 周时完全应答率为 10% (1/10),部分应答率为 30% (3/10),无应答率为 60% (6/10);治疗 24 周结束时完全应答率为 40% (1/10),部分应答率为 30% (3/10),无应答率为 30% (6/10)。

2. 安全性评价:6 例患者出现发热,最高体温 38.7℃,持续时间 2~20 h,给予口服布洛芬 0.2 g 体温逐渐降至正常;2 例患者在注射第 1 针 48 h 后注射部位出现皮疹伴轻度瘙痒不适,未经处理 1 周后皮疹消退;1 例患者治疗第 2 周时 ALT 升至 1091 U/L,停用 IFN- β -1 α ,给予保肝、降酶治疗 10 d 后 ALT 降至 256 U/L,继续原方案治疗 2 周后,ALT 再次升至 1010 U/L,再次停用 IFN- β -1 α ,给予保肝、降酶治疗 10 d 后 ALT 降至 186 U/L,继续原方案治疗并完成 24 周的总疗程。无 1 例发生血清白蛋白、外周血白细胞计数改变。

讨论 对于干扰素 β -1 α 治疗 10 例拉米夫定失效慢性乙型肝炎患者 24 周的疗效观察,我们发现干扰素 β -1 α 治疗拉米夫定失效慢性乙型肝炎患者的应答率与资料显示的慢性乙型肝炎的应答率无显著的差异,而干扰素 β -1 α 发生药物相关性不良事件较 α -干扰素治疗明显减少,对老年人用 α -干扰素治疗引起的血象白细胞、嗜中性粒细胞、血小板减少不能耐受的病人可以选择,这与 IFN- α 为基础的制剂常常需要调整剂量以减少副作用形成对比^[6-8]。IFN- β -1 α 和 IFN- α 有共同的细胞受体,对 CHB 患者用干扰素 α 治疗引起的外周血白细胞、血小板减少不能耐受的可以考虑选择 IFN- β -1 α 。

参 考 文 献

- 1 姚光弼,王宝恩,崔振宇,等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察. 中华内科杂志,2003,42:382-387.
- 2 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med,1999,341:1256-1263.

- 3 Buti M, Esteban R. Drugs in development for hepatitis B. *Drugs*, 2005, 65:1451-1460.
- 4 Cheng PN, Marcellin P, Bacon B, et al. Racial differences in responses to interferon-beta-1a in chronic hepatitis C unresponsive to interferon-alpha: a better response in Chinese patients. *J Viral Hepatitis*, 2004, 11:418-426.
- 5 Kingham JG, Ganguly NK, Shaari ZD, et al. Treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis with human fibroblast interferon. *Gut*, 1978, 19:91-94.
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8:324-329.
- 7 侯金林, 孙剑. 核苷类似物抗乙肝病毒治疗后耐药新认识. *中华传染病杂志*, 2006, 6:145-147.
- 8 Bagheri H, Fouladi A, Barange K, et al. Follow-up of adverse drug reactions from peginterferon alfa-2b-ribavirin therapy. *Pharmacotherapy*, 2004, 24:1546-1553.

(收稿日期: 2007-05-23)

(本文编辑: 闫杰)