

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0020-04

有关干扰素治疗慢性乙型肝炎的推荐意见解读

【作者】 贾继东 胡中杰

首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R512.62; R978.7

【文献标识码】 B

目前国内外用于抗乙肝病毒的干扰素主要为 α 亚型, 其作用机制除通过诱导一些抗病毒蛋白 (例如 2, 5-寡腺苷酸合成酶可降解病毒 mRNA, 蛋白激酶 K 可阻断病毒蛋白翻译) 而起到直接抗病毒作用外, 还可通过免疫调节 (例如促进受感染的肝细胞表达 HLA-I 类抗原、增加 NK 细胞活性等) 间接起到抗病毒作用。普通干扰素 (IFN α) 因其半衰期较短, 需每日 1 次或隔日 1 次给药, 而且应用不太方便。一项被广泛引用的大型临床试验荟萃分析的结果表明, HBeAg 阳性患者经普通 IFN α 治疗 4~6 个月后, 治疗组和未治疗组 HBV DNA 转阴率 (杂交法) 分别为 37% 和 17%, HBeAg 转阴率分别为 33% 和 12%, HBsAg 转阴率分别为 7.8% 和 1.8%, 其疗效与基线血清 ALT 水平和肝组织学病变程度呈正相关^[1]。有关 HBeAg 阴性患者的 4 次随机对照试验表明, 治疗结束时应答率为 38%~90%, 但持久应答率仅为 10%~47% (平均 24%)^[2,3]。有报道, 普通 IFN (疗程至少 1 年才能获得较好的疗效^[4-6]。

聚乙二醇化干扰素 α (PegIFN α) 是将惰性 (无活性也无毒性) 的聚乙二醇分子 (以线性或分枝状) 连接到干扰素分子上, 以延缓其吸收和排泄, 从而延长其半衰期, 可以实现 1 周注射 1 次, 而且因可以维持相对平缓的血浓度而提高疗效。国际多中心随机对照临床试验显示, 用聚乙二醇化干扰素 α -2a (PegIFN α -2a) (40 KD) 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 (87% 为亚洲人) 48 周后停药, 随访 24 周, HBeAg 血清学转换率为 32%^[7,8]; HBeAg 阴性患者 (60% 为亚洲人) 治疗 48 周后随访 24 周, HBV DNA < 2 $\times 10^4$ 拷贝/mL 的患者为 43%^[9], 随访

48 周时为 42%。亚太地区一项 II 期临床研究显示, 每周 1 次 PegIFN α -2a (40 KD) 治疗 24 周, 随访 24 周时的 HBeAg 血清学转换率高于普通 IFN α (32% : 25%, $P < 0.05$)^[10]。单用 PegIFN α -2b (12 KD) 或与拉米夫定联合应用治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 52 周, 停药后随访 26 周, 2 组 HBeAg 血清学转换率均为 29%^[11]。PegIFN α -2a (40 KD) 在我国已被批准用于治疗慢性乙型肝炎。

对普通 IFN α 治疗后复发的患者, 再用普通 IFN α 治疗仍可获得疗效^[12,13], 亦可换用其他普通干扰素 α 亚型、PegIFN α -2a 或核苷 (酸) 类似物治疗。

1 干扰素抗病毒疗效的预测因素

有下列因素者常可取得较好的疗效: ①治疗前高 ALT 水平; ②HBV DNA < 2 $\times 10^8$ 拷贝/mL; ③女性; ④病程短; ⑤非母婴传播; ⑥肝脏纤维化程度轻; ⑦对治疗的依从性好; ⑧无 HCV、HDV 或 HIV 合并感染。其中治疗前 HBV DNA、ALT 水平及患者的性别是预测疗效的主要因素。

2 干扰素治疗的监测和随访

治疗前应检查: ①生化学指标, 包括 ALT、AST、胆红素、白蛋白及肾功能; ②血常规、甲状腺功能、血糖及尿常规; ③病毒学标志, 包括 HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA 的基线状态或水平; ④对于中年以上患者, 应作心电图检查和测血压; ⑤排除自身免疫性疾病; ⑥尿人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 检测以排除妊娠。

治疗过程中应检查: ①开始治疗后的第 1 个月, 应每 1~2 周检查 1 次血常规, 以后每月检查 1

次,直至治疗结束;②生化学指标,包括 ALT、AST 等,治疗开始后每月 1 次,连续 3 次,以后随病情改善可每 3 个月 1 次;③病毒学标志,治疗开始后每 3 个月检测 1 次 HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA;④其他,每 3 个月检测 1 次甲状腺功能、血糖和尿常规等指标;如治疗前就已存在甲状腺功能异常,最好先用药物控制甲状腺功能异常,然后再开始干扰素治疗,同时应每月检查甲状腺功能;治疗前已患糖尿病者,也应先用药物控制糖尿病,然后再开始干扰素治疗;⑤应定期评估精神状态,尤其对出现明显抑郁症和有自杀倾向的患者,应立即停药并密切监护。

3 干扰素的不良反应及其处理^[14]

干扰素的主要不良反应包括:

3.1 流感样症候群

表现为发热、寒战、头痛、肌肉酸痛和乏力等,可在睡前注射 IFN α ,或在注射干扰素同时服用解热镇痛药,以减轻流感样症状。随疗程进展,此类症状可逐渐减轻或消失。

3.2 一过性骨髓抑制

主要表现为外周血白细胞(中性粒细胞)和血小板减少。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 1.0 \times 10^9/L$,血小板 $< 50 \times 10^9/L$,应降低 IFN α 剂量;1~2 周后复查,如恢复,则逐渐增加至原量。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.75 \times 10^9/L$,血小板 $< 30 \times 10^9/L$,则应停药。对中性粒细胞明显降低者,可试用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗。

3.3 精神异常

可表现为抑郁、妄想症、重度焦虑等精神病症状。因此,使用干扰素前应评估患者的精神状态,治疗过程中也应密切观察。抗抑郁药可缓解此类不良反应,但对症状严重者,应及时停用 IFN α 。

3.4 干扰素可诱导产生自身抗体和自身免疫性疾病

包括抗甲状腺抗体、抗核抗体和抗胰岛素抗体。多数情况下无明显临床表现,部分患者可出现甲状腺疾病(甲状腺功能减退或亢进)、糖尿病、

血小板减少、银屑病、白斑、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等,严重者应停药。

3.5 其他少见的不良反应

包括肾脏损害(间质性肾炎、肾病综合征和急性肾衰竭等)、心血管并发症(心律失常、缺血性心脏病和心肌病等)、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等,发生上述反应时,应停止干扰素治疗。

4 干扰素治疗的禁忌证

干扰素治疗的绝对禁忌证包括:妊娠、精神病史(如严重抑郁症)、未能控制的癫痫、未戒断的酗酒或吸毒者、未经控制的自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化、有症状的心脏病、治疗前中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 和治疗前血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 。

干扰素治疗的相对禁忌证包括:甲状腺疾病、视网膜病、银屑病、既往抑郁症史、未控制的糖尿病、未控制的高血压、总胆红素 $> 51 \mu\text{mol/L}$,特别是以间接胆红素为主者。

5 我国指南中推荐的干扰素治疗方案要点^[15]

5.1 慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者

慢性 HBV 携带者,应动员其做肝组织学检查,如肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或 $\geq G2$ 炎症坏死,需进行抗病毒治疗。如肝炎病变不明显或未做肝组织学检查者,建议暂不进行治疗。非活动性 HBsAg 携带者一般不需治疗。上述 2 类携带者均应每 3~6 个月进行生化学、病毒学、甲胎蛋白和影像学检查,一旦出现 ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$,且同时 HBV DNA 阳性,可用 IFN α 或核苷(酸)类似物治疗。

5.2 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者

对于 HBV DNA 定量 $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/mL,ALT 水平 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 者,或 ALT $< 2 \times \text{ULN}$,但肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或 $\geq G2$ 炎症坏死,应进行抗病毒治疗。可根据具体情况和患者的意愿,选用 IFN α (ALT 水平应 $< 10 \times \text{ULN}$)或核苷(酸)类似物治疗。对 HBV DNA 阳性但低于 1×10^5 拷贝/mL者,经监测病情 3 个月,HBV DNA 仍未转阴,且 ALT 异常,则应抗病毒治疗。使用普通 IFN α 5 MU

(可根据患者的耐受情况适当调整剂量),每周3次或隔日1次,皮下或肌肉注射,一般疗程为6个月。如有应答,为提高疗效亦可延长疗程至1年或更长。应注意剂量及疗程的个体化。如治疗6个月无应答者,可改用其他抗病毒药物。使用PegIFN α -2a 180 μ g,每周1次,皮下注射,疗程1年。剂量应根据患者耐受性等因素决定。

5.3 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者

HBV DNA 定量 $\geq 1 \times 10^4$ 拷贝/mL, ALT 水平 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 者,或 ALT $< 2 \text{ULN}$,但肝组织学检查显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或 G2 炎症坏死者,应进行抗病毒治疗。由于难以确定治疗终点,因此,应治疗至检测不出 HBV DNA (PCR 法),ALT 复常。此类患者复发率高,疗程宜长,至少为1年。因需要较长期治疗,最好选用 IFN α (ALT 水平应 $< 10 \times \text{ULN}$) 或阿德福韦酯或恩替卡韦等耐药发生率低的核苷(酸)类似物治疗。对达不到上述推荐治疗标准者,则应监测病情变化,如持续 HBV DNA 阳性,且 ALT 异常,也应考虑抗病毒治疗。使用普通 IFN α 5MU,每周3次或隔日1次,皮下或肌肉注射,疗程至少1年。使用 PegIFN α -2a 180 μ g,每周1次,皮下注射,疗程至少1年。

5.4 代偿期乙型肝炎肝硬化患者

HBeAg 阳性者的治疗指征为 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL, HBeAg 阴性者为 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL, ALT 正常或升高。治疗目标是延缓和降低肝功能失代偿和 HCC 的发生。

干扰素因其有导致肝功能失代偿等并发症的可能,应十分慎重。如认为有必要,宜从小剂量开始,根据患者的耐受情况逐渐增加到预定的治疗剂量。

5.5 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者

治疗指征为 HBV DNA 阳性,ALT 正常或升高。治疗目标是通过抑制病毒复制,改善肝功能,以延缓或减少肝移植的需求,抗病毒治疗只能延缓疾病进展,但本身不能改变终末期肝硬化的最终结局。干扰素治疗可导致肝衰竭,因此,属禁忌证。

5.6 儿童患者

12 岁以上慢性乙型肝炎患儿,其普通 IFN α 治疗的适应证、疗效及安全性与成人相似^[14],剂量为 3~6MU/m²,最大剂量不超过 10MU/m²。

【参考文献】

- [1] Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 312-323
- [2] Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis e antigen in serum. *Hepatology*, 1997, 26: 1621-1625
- [3] Fattovich G, Farci P, Rugge M, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology*, 1992, 15: 584-589
- [4] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and re-treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2001, 121: 101-109
- [5] 马为民, 陆坚, 蒋小玲, 等. 干扰素 α -1b 治疗慢性乙型肝炎的疗效及其预测因素的分析. *中华传染病杂志*, 2001, 19: 148-151
- [6] 毛乾国, 骆抗先, 傅群芳, 等. 干扰素 α 对慢性乙型肝炎 e 抗原阴性患者的疗效及影响因素. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12: 582-584
- [7] Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40: 539-551
- [8] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2682-2695
- [9] Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon Alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1206-1217
- [10] Cooksley WGF, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha 2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2003, 10: 298-305
- [11] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated in-

terferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*, 2005, 365: 123-129

- [12] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and re-treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2001, 121: 101-109
- [13] Carreno V, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Retreatment of

chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alfa-2a. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology*, 1999, 30: 277-282

- [14] Hoofnagle JH, DiBisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med*, 1997, 5336: 347-356
- [15] 中华医学会肝脏病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝病杂志*, 2005, 13 (12): 881-891

· 加 油 站 ·

二甘醇相关资料

发生在齐齐哈尔第二制药有限公司的亮菌甲素注射液假药案原因已查明,是由于该公司误将二甘醇当作用辅料丙二醇加入亮菌甲素注射液中,造成了多人死亡。

二甘醇又称二乙二醇醚或乙二醇醚,英文名 Diethylene Diglycol。结构式 $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, 分子量为 106.12。

二甘醇为无色、无臭、透明、吸湿性强的粘稠液体,有辛辣的甜味,无腐蚀性。能与水、乙醇、乙醚、丙酮混溶,不溶于苯、四氯化碳。

二甘醇在工业上有广泛的用途,常用作油脂、树脂、硝化纤维素的溶剂,染色用有机溶剂,还原染料的吸收助溶剂;致冷机、洒水车、汽车水箱等的防冻液;卷烟中的吸湿剂、胶纸、软木等的软化剂以及 PVC 增塑剂。

动物实验表明,二甘醇进入体内后,可迅速分布到各器官,其中以肾脏浓度最高,可引起肾脏及肝脏损害。现已观察到,给实验动物腹腔注射二甘醇后 4~8 天,二甘醇产生的肾毒性最为明显,如出现肾小管混合性损害,随后因肾曲小管肿胀和阻塞而致急性肾功能衰竭,实验动物最终可因无尿和尿毒症昏迷而死亡。同时,二甘醇对实验动物的中枢神经系统也有抑制作用,这可能与二甘醇的代谢产物(2-羟基乙氧基)——乙酸有关。此外,二甘醇对胃肠道也有一定的刺激作用。

目前尚未见到二甘醇引发职业中毒的报道,也未发现二甘醇致癌、致畸和诱变作用的证据。

30 年代后期,美国曾有 100 多例因口服含二甘醇的磺胺配剂致死的报告。大多数病例在服上述药物后约 24 小时发生胃肠道症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻。致死随之出现头痛、肾区叩痛、一时性多尿,然后少尿、嗜睡、面部轻度浮肿。部分患者有轻度黄疸。尿中有蛋白、管型,偶见白细胞。血非蛋白氮升至 142.6mmol/L。有的病例肌酐升至 8.6mmol/L。尸检发现主要损害在肾脏和肝脏。

历史上曾经发生过多起由二甘醇造成的药害。1937 年,美国一家公司的主任药师为使小儿服药方便,用二甘醇代替酒精做溶媒,配制色、香、味俱全的口服液体剂,称为磺胺酞剂,未做动物实验,全部投入市场,用于治疗感染性疾病。当时的美国法律是完全许可的。到这一年的 9~10 月间,美国南方一些地方开始发现肾功能衰竭的病人大量增加,共发现 358 例病人,死亡 107 人,调查证实与该公司生产的磺胺酞剂有关,这一事件成为上世纪影响最大的药害事件之一。

1990 年 1 月到 1992 年 12 月,孟加拉国达卡地区的一家医院收治了 339 名不明原因的儿童肾功能衰竭的病人,其中 236 名死亡。经过调查,这些孩子大多数都服用了一种退热酞剂。这种退热酞剂在生产过程中,厂家使用了比较便宜的二甘醇代替丙二醇。

1995 年到 1997 年,海地一家医药公司使用被二甘醇污染的原料制成退烧药,导致 80 多名孩子因肾衰竭死亡。

1998 年春,印度德里附近的某村镇发现有 36 名 6 岁以下的儿童肾功能严重衰竭,最后有 33 名儿童死亡。他们中大多数不足 2 岁,最小的才两个月。调查发现,这些孩子都服用了一种止咳糖浆,而这种止咳糖浆被检测出含有 17.5% 的二甘醇。

二甘醇外用透皮吸收后也可以引起肾衰竭。1987 年,有医生报道了 5 名烧伤病人因在烧伤部位使用了含有二甘醇的磺胺类药膏,4~24 天发生肾衰竭,全部死亡。

二甘醇中毒目前无特效的解毒办法,一般采用对症治疗。但国外文献曾报道,根据二甘醇由醇脱氢酶氧化成毒性更大的代谢产物,提出阻断醇脱氢酶对治疗二甘醇中毒可能有有益的设想,并对 1 例年轻女性口服二甘醇和三甘醇自杀的患者,在出现酸中毒和昏迷时,经静脉给予 4-甲基吡唑(4-methylpyrazole,一种醇脱氢酶的抑制剂),酸中毒消除,患者获得完全康复,出院后无任何后遗症。(李美英 杨昕)