

性丙型肝炎的多中心临床试验中,治疗前感染基因型 2b/3a 者的肝脂肪变和程度重于 1a/1b 者,并且脂肪变程度与肝组织学炎症活动指数呈正相关。治疗 26 周后,感染基因型 2b/3a 者血清 HCV-RNA 阴转率显著高于基因型 1a/1b 者。进一步分析显示,在基因型 1a/1b 感染者中肝脂肪变是影响其疗效的独立因素,而基因型 2b/3a 者对治疗的反应并不受肝脂肪变的有无及其程度的影响。

3.3 减肥对丙型肝炎合并 NAFLD 患者肝功能的影响 最近 Hickman 等对 19 例伴有肥胖性脂肪肝的慢性丙型肝炎患者进行为期 3 个月的减肥治疗,结果尽管血清 HCV-RNA 滴度及其亚型未变,16 例患者随着体重下降(平均下降 5.8kg,腰围减少 9cm),血清 ALT 水平显著降低,10 例患者治疗前后肝活检显示肝脂肪变和纤维化程度均减轻。

总之,尽管慢性病毒性肝炎经常合并脂肪肝,但后者并不总是由肝炎病毒感染所致,当前至少需对抗病毒治疗无效或不宜进行抗病毒治疗的脂肪肝患者,考虑包括减肥和抗脂肪肝变在内地其他治疗选择。此外,对于慢性嗜肝病毒感染患者应避免短期内体重快速增长,以防并发脂肪肝。

病毒性肝炎的抗病毒治疗

R511 B

韩国庆 刘荫荣 (山东省立医院 250021)

抗病毒治疗在病毒性肝炎治疗中占有非常重要的位置,现将抗病毒治疗方面的进展简要介绍如下。

1 α 干扰素

α 干扰素仍然是治疗慢性病毒性肝炎的重要药物。干扰素是一种具有延迟性抗病毒效应及长期疗效的药物,其长期疗效显著。已有多项研究结果显示, α 干扰素治疗后随访 5~10 年,HBeAg 血清转换者的持续转换率达 95%~100%,提示这部分患者治疗后病情得到长期稳定。干扰素治疗后患者的肝组织学炎症程度也有一定改善。

提高 α 干扰素疗效的策略:①联合用药:干扰素 α 单一治疗慢性病毒性肝炎,疗效不甚满意,联合用药可望提高疗效。可以几种药物同时联合应用,也可以两种抗病毒药物序贯治疗。目前常与 α 干扰素联合应用的药物有拉米夫定、病毒唑、胸腺肽 α_1 和苦参素等,但疗效尚待肯定。1998 年进行的国际性多中心临床实验中,受试的慢性 HCV 感染者有 1700 多例,被随机分成两组,一组只接受 6 或 12 个月的 α 干扰素治疗,另一组联合应用干扰素和利巴韦林 6 或 12 个月。结果联合用药组的持续病毒学反应(SVR)明显高于单用干扰素组。②个体化治疗:不同患者对 α 干扰素有不同的反应,应根据患者的具体病情、免疫状态、药物敏感性、不良反应情况,尤其是 α 干扰素用药后病毒 DNA 水平的动态变化,适当调整 α 干扰素的剂量和疗程。感染 I 型 HCV 的患者病毒血症较明显,疗程一般要达 12 个月,SVR 可达到 24%,对 II 或 III 型 HCV 感染

者,无论 6 或 12 个月,其 SVR 都能达到 65%,说明基因型和病毒量是影响疗效的重要指标。

多数研究证实, α 干扰素治疗儿童慢性乙型肝炎有效,因小儿的免疫耐受状态比成人突出,应答差,所以疗程要长,一般 12 个月为一个基本疗程。小儿急性乙型肝炎的慢性化程度高,因此在小儿急性肝炎恢复期使用 α 干扰素,可降低其慢性化率,但剂量和疗程应次于慢性乙型肝炎。

因前 C 区变异导致 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者,用 α 干扰素治疗时病情可缓解,ALT 下降,病毒复制减少,但停药后易复发,因此需延长疗程以提高疗效,一般至少 12 个月,也可考虑联合使用其他抗病毒药物。

由于病毒性肝炎是引起肝硬化、肝细胞癌的最主要原因,欧美肝病学会已提出,抗病毒药物的长期疗效包括治疗后 5~10 年的病毒指标清除率、组织学病变的持续改善率、肝硬化和肝细胞癌的不发生率、患者的生存率,应作为评价其效果的重要指标。因此,不应该把疗效判定局限在 6 个月或 1 年后单一疗程结束时的近期抗病毒效果。长期随访研究结果提示, α 干扰素治疗后的慢性乙型、丙型肝炎患者预后明显改善,肝硬化及肝癌的发生率减少。

2 长效 α 干扰素

长效 α 干扰素是 α 干扰素经化学修饰,即聚乙二醇(PGE)化后,改变了体内代谢过程,延缓了体内排泄,延长了半衰期,同时缩小了 α 干扰素体内血药峰谷浓度差,从而提高了临床疗效。2002 年欧洲肝病年会报道了两种长效干扰素:PGE (40Kda) α -2aIFN 和 PGE (12Kda) α -2bIFN。Teerbar-Piratvisuth 报告了 1 项在亚太地区进行的长效干扰素治疗慢性乙型肝炎的多中心性开放 II 期临床试验的初步研究结果,该结果显示 PGE- α -2aIFN90mg、180mg 或 270mg 皮下注射 1 次/周,疗程 24 周,能提高应答率,但还需进一步扩大临床试验。全球性的多中心长效干扰素治疗慢性乙型肝炎的 III 期临床试验正在进行中。

Pockros 等报道了 159 例 PGE- α -2aIFN 治疗慢性丙型肝炎的 I 期临床试验结果,该结果提示 PGE- α -2aIFN 较普通干扰素疗效好,180mg 疗效较 90mg 和 270mg 为优,能明显提高慢性丙型肝炎的 SVR,而且也提高基因 I 型和肝硬化患者的 SVR。Stephanos 报告了 1248 例 PGE- α -2aIFN 联合病毒唑治疗慢性丙型肝炎的研究结果,发现对于基因 I 型的患者 PGE- α -2aIFN 联合病毒唑 1000~1200mg/d 治疗 48 周,取得了 51% 的 SVR,这是迄今为止治疗基因 I 型取得的最好疗效。对于非基因 I 型的患者 PGE- α -2aIFN180mg 联合低剂量病毒唑(800mg/d)治疗 24 周可取得与联合大剂量病毒唑治疗 48 周同样的疗效,SVR 达 78%,且不良反应减少。

3 拉米夫定

迄今拉米夫定仍然是治疗慢性乙型肝炎的主要药物,在体内可迅速抑制 HBV 的复制,大多数患者在短时间内 HBV-DNA 阴转,同时伴 ALT 水平下降,HBeAg/抗-HBe 血清转换是持续应答的重要指标。拉米夫定治疗后可出现乙肝病毒

YMDD变异,变异株对拉米夫定不敏感。发生变异的时间最早可在治疗后6~9个月,治疗1年的变异率约20%,5年的变异率约70%。发生变异后,有少数患者病情严重,可出现黄疸,甚至失代偿肝病表现,应引起临床医生的重视。

HBeAg阴性的慢性乙型肝炎治疗困难,干扰素治疗复发率较高,拉米夫定治疗有效,但治疗1年后的患者仍有较高的复发率,延长疗程可使复发率下降,但对该人群的最佳疗程和停药指征有待于进一步研究。

拉米夫定治疗儿童乙型肝炎有效,美国对2~17岁慢性乙型肝炎患者经拉米夫定治疗的临床试验结果表明,疗效和安全性与成人相似。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准用拉米夫定治疗儿童慢性乙型肝炎。

4 新开发的核苷类似物

Adefovir(ADV,阿德福韦)目前正在进行ADV用于治疗慢性乙型肝炎的Ⅲ期临床试验,已完成的体内外试验显示,不论对HBV野生株、前C区变异株、YMDD变异株,还是拉米夫定耐药株,ADV都有很强的抗HBV作用,迄今尚无ADV引起变异的报道,但理想的剂量、疗程及安全性有待进一步的研究。FTC(Coviracil, Emtricitabine)其特点是在拉米夫定的5'位增加一个氟原子,具有抗HBV和抗HIV作用,并有和其他核苷类似物的协同作用。由于FTC与拉米夫定结构相似,可能有交叉耐药性。L-FMAU(Clevudine)体外试验有抗HBV及抗HIV作用其治疗慢性乙型肝炎的疗效正在进行临床评价。

5 胸腺肽 α_1

胸腺肽 α_1 治疗慢性乙型肝炎的临床研究世界各地的报道结果不一,台湾1项98例慢性乙型肝炎患者经胸腺肽 α_1 治疗的研究结果显示,HBeAg血清转换率41%,对照组仅9%。尽管也有研究提示胸腺肽 α_1 治疗组与对照组HBeAg血清转换率比较并无显著性差异,但一般认为胸腺肽 α_1 仍然是治疗慢性乙型肝炎的重要方法之一。

6 细胞因子

细胞因子是机体对微生物或外来抗原引起反应后分泌的多肽,有些细胞因子有较强的抗病毒活性,已有几种细胞因子用于治疗慢性乙型肝炎的研究,但除干扰素外疗效均有限。IL-12具有促使 T_0 细胞分化为 T_1 细胞的作用,并诱导IL-2和干扰素 γ 产生,提示可能具有抗病毒活性和增强对病毒感染的肝细胞免疫清除作用。但IL-12治疗慢性乙型肝炎的疗效还需进一步研究。

7 治疗性疫苗

已有几种治疗性疫苗正在进行临床试验。有一项研究显示,47例慢性乙型肝炎患者在接受4次治疗性疫苗GenHevacB后,有40%的患者HBeAg消失,对照组71例无1例HBeAg消失。另1研究显示,103例慢性乙型肝炎患者接种治疗性疫苗Hepagene,1次/月,共12个月,75%的患者产生了抗-HBs。尽管治疗性疫苗研究已取得很大进展,但仍有许多问题有待于进一步研究。

58

重症肝炎的治疗

2511 B

匡荣光 李延青 (山东大学齐鲁医院 250012)

重症肝炎是由肝炎病毒引起,肝实质短期内大量坏死致肝功能衰竭的一类综合征。其病情凶险,病死率高,强调早诊断、早治疗。目前对重症肝炎时是否应用抗病毒治疗存在争议。有学者认为在重症肝炎发生过程中肝炎病毒只起启动作用,持续的病理损伤是病情发展的关键,因而使用抗病毒治疗无益。但多数学者认为在重症肝炎早期,抗病毒治疗是终止剧烈的免疫反应的首要而关键的环节,因而在疾病早期及存在病毒活跃复制的中期,应给予抗病毒和免疫调控治疗。可应用干扰素,为克服其对细胞免疫的促进作用,应联合应用干扰素与环孢素。常用的抗病毒药物有:①磷甲酸钠:为非核苷类药物,能抑制多种DNA和RNA病毒;②拉米夫定:属核苷类药物,对HBVDNA有明显抑制作用;③氧化苦参碱:是从中药苦参中提取的有效成分,抗HBV的疗效与干扰素类似。需要指出的是,抗病毒治疗仅是综合治疗的一部分,还需采用以下治疗。

1 免疫调节治疗

常用药物为:①肾上腺皮质激素:对急性重型肝炎多数学者不主张应用。亦有认为在病程早期、短程(3~5日)、中等剂量应用可有一定好处,至病程晚期则禁用。②胸腺肽:胸腺肽160~200mg/d静滴或胸腺肽 α_1 1.6mg/d皮下注射。有人联用胸腺肽与短程肾上腺皮质激素,认为可提高疗效。③甘草酸:如强力新、强力宁、甘利欣,有类似肾上腺皮质激素作用,而无加重继发感染之危险,因具有较强的抗炎、护肝及改善肝功能作用而被临床广泛使用。

2 促进肝细胞再生治疗

促肝细胞生长素(PHGF)可促进肝细胞DNA合成及其再生与修复,提高枯否细胞功能,抑制TNF产生,减少细胞膜脂质过氧化,减轻肝细胞损伤,提高重症肝炎的存活率。用法:100~200mg/d静滴,3~4周为一疗程。前列腺素 E_1 (PGE $_1$),有扩张肝脏血管,改善微循环,促进肝细胞再生,稳定溶酶体膜,减少TNF产生,减轻肝损伤的作用。对重症肝炎有一定治疗作用,并有扩张肾血管、调节水钠平衡及利尿作用,从而预防肝肾综合征,但副作用较大。近年来生产出PGE $_1$ 脂微球载体制剂即凯时,具有靶向性、持续性、高效性、用量小、低副作用等特点。用法:凯时10~20 μ g/d静滴,1~2周为一疗程。据报道,胰高血糖素-胰岛素疗法能有效地促进肝细胞再生,且有降低肝昏迷患者血氨的作用。对急性重症肝炎早期肝昏迷有一定疗效。用法:高血糖素1mg与胰岛素10U加入10%葡萄糖液静滴,每日1次,疗程2周。重组人生长激素(r-hGH)具有促进肝细胞再生及蛋白质合成,改善负氮平衡的作用,同时还能提高免疫功能。有人用于治疗慢性重症肝炎合并低蛋白血症者,取得一定疗效。