

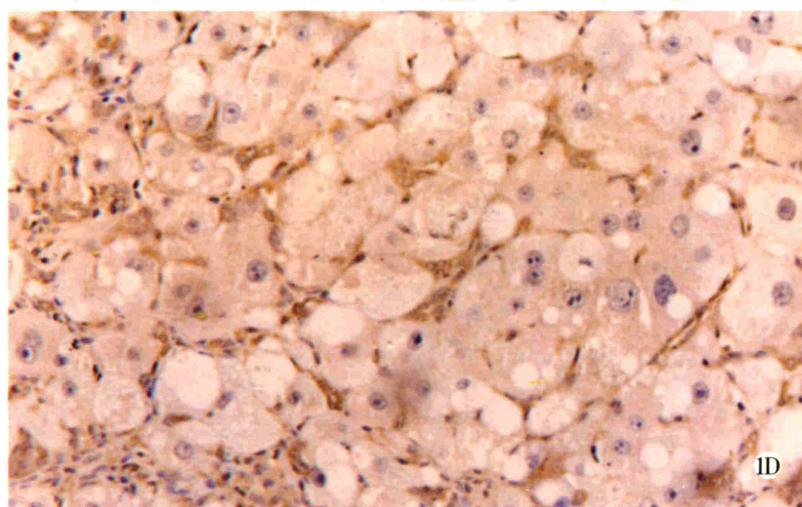
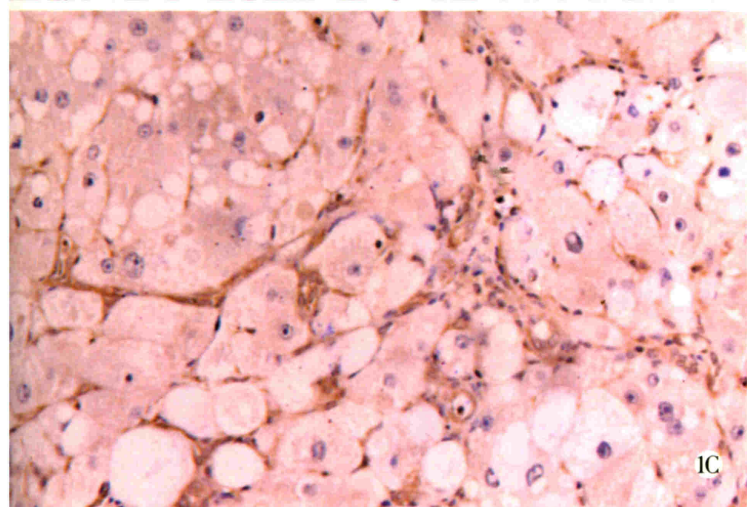
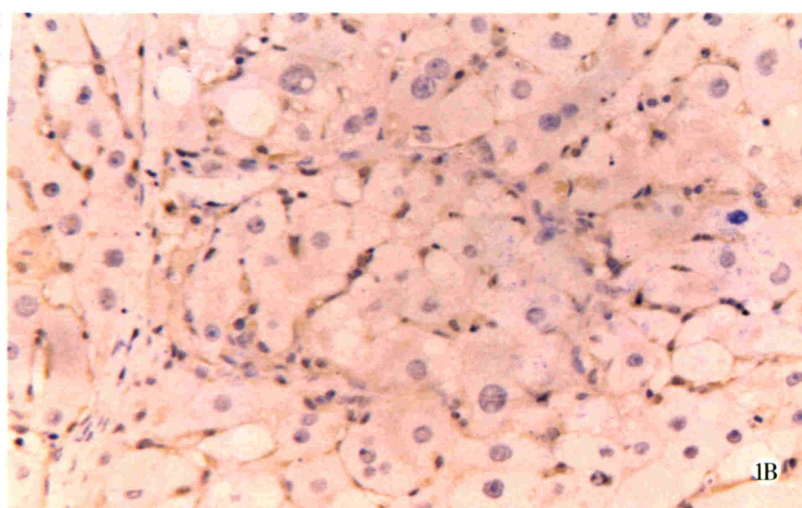
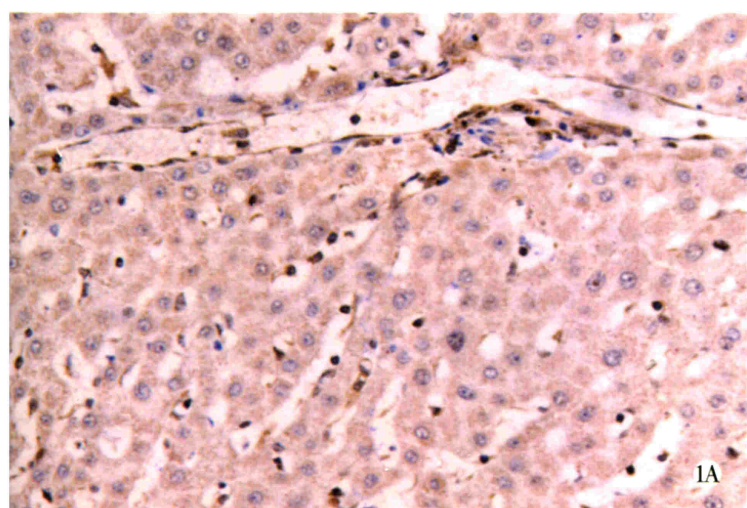
# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期

(Volume 11 Number 6)



**6/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

## 述 评

689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海

## 病毒性肝炎

693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡

697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和

701 胸腺肽  $\alpha 1$  对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安

705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型  $IP_3$  受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰

## 肝 癌

708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静

712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超

716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维

## 基 础 研 究

719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉

723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新

726 肝硬化不同病期 ET-1, NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍

730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖

737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真

741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德

745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明

749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿

753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强

## 临 床 研 究

756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇

## 焦 点 论 坛

760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和

762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴

766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和

768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和

772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为

775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和

776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和

780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云

783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰

785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林

787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪

789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬

791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤

795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和

## 文 献 综 述

799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆

803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和

806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴

810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴



|      |  |
|------|--|
| 文献综述 | 815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴<br>819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚<br>823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝<br>824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元<br>827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德<br>829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰<br>831 老年人消化道急症 黄纯炽  |
| 研究快报 | 834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹<br>836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆<br>838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉   |
| 临床经验 | 841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩<br>842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光<br>844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静<br>846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学<br>848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿<br>851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群<br>853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛<br>855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝<br>856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台<br>859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平<br>861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴秦璜<br>863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松<br>865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭<br>867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华<br>870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠<br>871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地<br>873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群<br>877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞<br>875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新<br>879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强 |
| 病例报告 | 840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳  |
| 编委来信 | 707 711 江学良  |
| 投稿细则 | 附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则   |
| 封面故事 | 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才   |

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名

创 刊 1993-01-15  
改 刊 1998-01-25  
出 版 2003-06-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元  
社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 张建中  
排 版 李少华  
校 对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail:wcjd@wjgnet.com  
出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话 (010)85381892  
传真 (010)85381893  
印刷 北京科信印刷厂  
发行 国内 北京报刊发行局  
国外 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)  
订购 全国各地邮电局  
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话:(010)85381892  
传真:(010)85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目录数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004000050

- (HBV) pre-S mutants in serum and liver at different replicative stages of chronic HBV infection. *Hepatology* 2001;33:277-286
- 12 Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-257
- 13 Kasprzak A, Wysocki J, Zabel M, Surdyk-Zasada J. Detecting the replication of the hepatitis B virus using the ImmunoMax technique following treatment with interferon-alpha in children with chronic hepatitis. *Med Sci Monit* 2002;8:PR1-PR7
- 14 Zamin JJ, de Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. The importance of AST/ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2002 ;39:22-26
- 15 Hasan KN, Rumi MA, Hasanat MA, Azam MG, Ahmed S, Salam MA, Islam LN, Hassan MS. Chronic carriers of hepatitis B virus in Bangladesh: a comparative analysis of HBV-DNA, HBeAg/anti-HBe, and liver function tests. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33:110-117
- 16 Rathnakumar G, Raste AS. Can 5' nucleotidase estimation be a predictor of liver metastases? *Indian J Cancer* 2000;37:23-26
- 17 Hahm GK, Niemann TH, Lucas JG, Frankel WL. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:736-739
- 18 Friedberg B, Watine J, Miedouge M. Unresected colorectal liver metastases: prognostic value of laboratory variables. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:962-966
- 19 Yang SS, Cheng KS, Lai YC, Wu CH, Chen TK, Lee CL, Chen DS. Decreasing serum alpha-fetoprotein levels in predicting poor prognosis of acute hepatic failure in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002;37:626-632
- 20 Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imag* 2001;13:397-401

## 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗

程明亮,吴亚云

程明亮,吴亚云,贵阳医学院感染病学教研室 贵州省贵阳市 550004  
项目负责人:程明亮,550004,贵州省贵阳市,贵阳医学院感染病学教研室.  
chengml@21cn.com  
电话:0851-6828383 传真:0851-6820341  
收稿日期:2002-12-10 接受日期:2003-01-10

程明亮,吴亚云. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(6): 780-783

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/780.asp>

### 0 引言

慢性乙型肝炎的治疗,主要从抗病毒、改善肝功能、免疫调节及抗肝纤维化四个方面进行.有效的抗病毒治疗可减轻肝组织的炎症坏死,防止慢性乙型肝炎发展至肝硬化和(或)肝细胞癌,延长患者的生存期,因而抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎最主要的措施.目前,国内外公认有效的抗乙型肝炎病毒(下英文缩写 HBV)药物主要有干扰素和核苷类似物两大类,现简介如下.

### 1 干扰素(interferons, INF)

干扰素主要有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三种,用于病毒性乙型肝炎治疗抗病毒治疗的是 INF- $\alpha$ . INF- $\alpha$  抗 HBV 的治疗效应是通过其抗病毒活性及免疫调节活性实现的. INF- $\alpha$  抗病毒活性是通过 INF- $\alpha$  与靶细胞膜上的 INF- $\alpha$  受体结合,在细胞内诱生蛋白激酶、2'-5'-寡腺苷酸合成酶、磷酸二酯酶等抗病毒蛋白,从而阻碍病毒核酸及蛋白的合成,抑制病毒复制. INF- $\alpha$  的免疫调节作用是通过增强靶细胞表面 MHC 分子表达和诱导 Th1 型细胞因子正向调节特异性细胞免疫功能,以协同增强其直接抗病毒效应. INF- $\alpha$  的主要作用靶位点是 HBV DNA,他不仅抑制 HBV DNA 复制,还可抑制病毒蛋白的表达,因而 INF- $\alpha$  治疗有效的患者表现为 HBV DNA 和 HBeAg 同时阴转.

INF- $\alpha$  多采用 3-5 MU(国外多采用 5-10 MU),3 次/wk,肌肉注射,疗程 3-6 mo. 血清 HBeAg 和 HBV DNA 阴转率可达 40 % 左右,停药 6 mo 后,持续阴转率达 25 % 左右. 为提高疗效,(1)常在治疗开始的最初 15 d-1 mo,进行诱导治疗,即每日注射 1 次,维持较高和稳定的血药浓度,以便能有效地抑制血清 HBV 水平,以后改为隔日 1 次注射,直至疗程结束.(2)加大剂量:采用 3 MU、5 MU、10 MU INF- $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎 6 mo, 5 MU、10 MU 组在促进肝生化指标改善,抑制病毒复制,远、近期疗效上均优于 3 MU 组和对照组;5 MU、10 MU 剂量组间远、近期疗效未见明显差异,多项不良反应比较,10 MU 组明显高于 3 MU 及 5 MU 组. 表明适当加大 INF- $\alpha$  治疗剂量有助于提高疗效,在权衡药物疗效及其不良反应发生率及药品费用后,认为选择 5 MU 的治疗量较为理想<sup>[1]</sup>. (3)延长疗程:部分患者在 6 mo 疗程结束时未获完全效应,这时只要血清病毒水平比基础水平有显著降低或只要血清病毒水平持续降低,延长疗程能提高有效率,获得完全疗效后需再巩固 2-3 mo. (4)联合用药: INF- $\alpha$  与其他抗病毒药物如核苷类似物或免疫调节剂等联合治疗可提高疗效.

INF- $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎的疗效常与下列因素有关:(1)传播方式:非母-婴传播者优于母-婴垂直传播者;(2)年龄:成人优于儿童患者;(3)性别:女性患者优于男性患者;(4)病程:感染病程短者优于感染病程长者;(5)血清 ALT 水平:治疗前血清 ALT 水平高者优于 ALT 水平低者;(6)治疗前血清 HBV DNA 水平:血清 HBV DNA 水平低者优于水平高者;(7)肝组织炎症:炎症明显者优于炎症轻者,炎症在 G<sub>1</sub>-G<sub>3</sub> 者效果好;(8)无抗 HBV 药物治疗史患者优于有抗 HBV 治疗史患者;(9)干扰素抗体阴性患者优于阳性患者. 因而,在选择 INF- $\alpha$  治疗前应参考这些影响因素,预测其疗效,以免造成经济浪费.

INF- $\alpha$  的适应证为 HBV 复制期患者(HBV DNA 阳性, HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性,后者为前 C 区变异),且血清 ALT 升高 >3-5 UNL(正常最高限值), <10 UNL; 肝组织炎症病变较明显(炎症分级在 G<sub>1</sub>-G<sub>3</sub>); 无黄疸或血清

胆红素 $<2\text{UNL}$ , 且无上升趋势者. 有下列情况之一者不宜用 INF- $\alpha$  治疗: (1)血清胆红素升高 $>2\text{UNL}$ ; (2)失代偿性肝硬化; (3)自身免疫性疾病; (4)有严重脏器病变(如严重心、肾疾病、糖尿病、甲亢或甲减、神经精神异常等).

INF- $\alpha$  治疗过程中可出现流感样症状、骨髓抑制现象、精神神经系统症状, 并可诱发一些自身免疫性疾病等不良反应, 这些不良反应与 INF- $\alpha$  剂量呈依赖关系. 其中流感样症状最常见, 多发生在第 1-2 次注射 INF- $\alpha$  治疗后 2-4 h, 表现为发热、全身肌肉酸痛、乏力、厌食等, 患者一般可以耐受, 无需停药, 仅予解热镇痛药对症处理, 以后再注射上述症状减轻不再出现. 骨髓抑制现象表现为血小板或白细胞减少, 通过减少剂量至原剂量的 40 % 或停药后可恢复. 一旦出现精神神经系统症状或诱发自身免疫性疾病如甲亢、血小板减少性紫癜等, 应立即停药, 停药后症状亦可缓解.

长效干扰素(PEG-IFN)是大分子物质聚乙二醇(PEG)与 INF 的连接体. 由于 PEG 在 INF 分子表面形成一个分子屏障, 降低了 INF 的免疫原性, 保护其免受酶的分解, 使其半衰期延长, 排泄慢, 能较长时间维持恒定的有效血浓度, 更有效地降低血中病毒水平, 用于治疗慢性丙型肝炎, 180  $\mu\text{g}$ , 1 次/wk, 疗程 6 mo, 疗效优于一般基因工程 INF, 其治疗慢性乙型肝炎的临床试验仍在进行中.

近年的研究表明肝实质细胞诱生的内源性 INF 较外源性 INF 治疗效果<sup>[2]</sup>, 如何制备一种稳定高效的 INF 诱生剂用于慢性乙型肝炎的治疗将成为肝病学者又一研究热点.

## 2 核苷类似物

老一代核苷类似物如阿糖腺苷、阿昔洛韦等也曾用于治疗慢性乙型肝炎. 由于毒性大, 疗效差, 现已少用. 新一代核苷类似物由于具有较强的抗毒作用, 不良反应轻、少, 使用方便, 已成为目前抗病毒药物研究领域的热点. 新一代核苷类似物分嘧啶衍生物和嘌呤衍生物两大类, 前者代表的有拉米呋啶(lamivudine, LAM); 后者有泛昔洛韦(famciclovir, FCV)、潘昔洛韦(penciclovir, PCV). 我国目前只有拉米呋啶及泛昔洛韦正式上市用于临床, 现将应用情况作一简要介绍.

核苷类似物的作用靶位是 HBV DNA 多聚酶亦称逆转录酶(reverse transcriptase, RT). 核苷类似物通过抑制 HBV DNA 多聚酶的活性, 与 DNA 合成所需的底物三磷酸脱氧核苷酸(dNTP)竞争逆转录酶上的结合位点, 掺入至延长中的 DNA 链后, 因其缺乏 3'-OH 而不能与其后的 dNTP 形成 3', 5'-磷酸二酯键, 导致 DNA 合成提前终止, 从而抑制 HBV 复制过程. 因不影响病毒蛋白的表达, 核苷类似物治疗有效的患者表现为 HBV DNA 阴转, 而 HBeAg 常不阴转. 各种核苷类似物必须在细胞中转化成磷酸盐的有效形式后才能发挥抑制 HBV 复制作

用, 具有(1)迅速、有效地降低血清 HBV DNA 水平; (2)可改善肝功能及肝组织病变; (3)不良反应轻、少, 耐受性好, 口服方便(除潘昔洛韦需静脉注射外)等优点. 却有停药后复发率高及长期治疗可发生病毒变异, 产生耐药的缺点.

2.1 拉米呋啶 拉米呋啶化学名称为 2', 3'-二脱氧-3-硫胞嘧啶核苷, 是第一个用于治疗慢性乙型肝炎患者的口服抗病毒药物. 口服后在体内磷酸化成三磷酸拉米呋啶后才能抑制 HBV DNA 多聚酶活性, 并与脱氧胞嘧啶核苷竞争性掺入至合成中的 HBV DNA 链中, 使其不能继续延伸而终止 DNA 合成, 从而抑制 HBV DNA 复制. 肝细胞内 HBV 复制减弱, 释放入血中的 HBV DNA 和抗原减少, 免疫清除机制作用的新的靶抗原合成减少或停止, 肝脏炎症便随之减轻或停止. 肝细胞内 HBV 抗原在机体免疫机制作用下被逐渐清除, 最终清除与否主要取决于宿主自身的免疫清除能力. 拉米呋啶不仅可防止肝纤维化, 还可使肝纤维化逆转<sup>[3]</sup>. 大量临床资料表明, 口服拉米呋啶 100 mg/d, 2-4 wk 后, HBV DNA 水平开始下降, HBV DNA 阴转率达 90 %. 治疗 1 a, HBV DNA 持续阴转率为 80 %, ALT 持续复常率为 60 %, 50-70 % 患者肝组织炎症坏死病变及肝纤维化程度明显改善, 但 HBeAg 阴转率及 HBeAg 转换率(即 HBeAg 阴转, 抗-HBeAg 阳转)却不高, 分别为 20-25 % 和 15-20 %. 以下因素可影响拉米呋啶的疗效: (1)延长疗程能提高的 HBeAg 血清转换率. 用拉米呋啶治疗 2、3、4 a, HBeAg 转换率分别为 29 %、40 % 和 47 %<sup>[4]</sup>. (2)治疗前 ALT 水平与 HBeAg 血清转换率呈正比, 治疗前 ALT $>5 \times \text{UNL}$  患者, 1 a 后其血清转换率为 65 %, 而 ALT $<2\text{UNL}$  患者, 血清转换率仅为 5 %<sup>[5]</sup>. (3)治疗前 HBV DNA 水平低者, 血清转化率高. 采用拉米呋啶 100 mg/d, 治疗慢性乙型肝炎 12 mo, 治疗前血清 HBV DNA $<1.5 \times 10^4 \text{ fg/ml}$  组 6、12 mo 的血清转化率分别为 41.7 % 及 58.3 %, 治疗前血清 HBV DNA $\geq 1.5 \times 10^4 \text{ fg/ml}$  组 6、12 mo 的血清转化率分别为 26.3 % 及 26.3 %. 因此, 拉米呋啶治疗慢性乙型肝炎患者, 应选择治疗前 HBV DNA 及 ALT 水平明显增高 HBV 复制期患者. 血清 HBeAg 及 HBV DNA 均阴性、ALT 持续正常的 HBV “健康”携带者, 由于 HBV 复制基本停止, 使用拉米呋啶治疗, 意义不大.

拉米呋啶由于不能清除肝细胞内的 cccDNA(闭合共价环状 DNA), HBV 感染患者使用拉米呋啶后, 如果 HBeAg 持续阳性, 所有患者停用后都将出现血清 HBV DNA 水平的反跳, 回升到治疗前水平. 少数患者因肝细胞内 HBV 复制迅速增加, 抗原表达增加, 这使特异性 T 细胞作用的靶抗原增加, 免疫清除和肝细胞损伤增加, 肝脏炎症再度出现甚至加重. HBV “健康”携带者由于处于免疫耐受期, 除 HBV DNA 回升外, ALT 无变化, 无病情加重表现. 因此, 慢性乙型肝炎患者在停用拉米呋啶后应密切观察 6-12 mo.

在长期使用拉米呋啶过程中, 特别是疗程超过 6 mo



时,部分患者体内开始出现HBV基因变异,以DNA多聚酶C区第552位蛋氨酸(M)被缬氨酸(V)或异亮氨酸(I)取代的YMDD变异(M552V、M552I)最常见,常同时伴有DNA多聚酶B区第528位亮氨酸为蛋氨酸取代的变异(L528M)。YMDD变异最早可在拉咪呋啶治疗后2 wk内出现,一般出现在治疗后6 mo后,表现为HBV DNA水平再次升高或阳转,ALT异常升高,一般低于治疗前水平。YMDD变异的发生可能与下列因素有关:(1)疗程延长,变异发生率逐渐升高,拉咪呋啶治疗1、2、3、4 a变异发生率分别为14-32%、38%、49%、及66%<sup>[6]</sup>。(2)HBeAg阳性较HBeAg阴性易发生变异;(3)治疗前HBV DNA水平高者易发生变异;(4)使用免疫抑制剂者易发生变异,多见于肝移植患者,但变异出现并不影响肝移植的预后;(5)作用于不同靶位的抗病毒药物联合治疗,可减少YMDD变异发生。拉咪呋啶联合INF-治疗者未见或极少发生YMDD变异,而单用拉咪呋啶治疗患者,30%左右发生YMDD变异。迄今为止,尚未发现YMDD变异与药物治疗剂量、病毒基因、性别、年龄、种族等有关。由于YMDD是逆转录酶结合dNTP及合成DNA所必需的重要功能性序列。拉咪呋啶对HBV DNA多聚酶的亲和力与存在于第552位核苷酸的侧链氨基酸长度有关,蛋氨酸被异亮氨酸、缬氨酸取代,使得其侧链长度进行性缩短,导致HBV DNA多聚酶与拉咪呋啶结合力下降,诱发耐药,使得HBeAg血清转换率降低。同时HBV DNA多聚酶与dNTP结合力也下降,使HBV变异株复制能力下降。为了避免、延缓、降低耐药性的发生,除了很好地掌握拉咪呋啶治疗适应证外,缩短疗程、不同抗HBV作用机制的药物联合治疗不失可行之举。YMDD变异后,虽致HBV DNA水平再次升高或阳转,ALT升高,但临床研究表明相当一部分患者仍获得血清转换和肝组织的改善,说明对拉咪呋啶治疗仍然有效,因为拉咪呋啶仍可继续抑制残余野生株的复制。ALT升高是机体对变异株的识别激发免疫清除机制所致。免疫清除机制的激发,可阻止变异株复制,继而有可能发生HBeAg血清转换。故发生YMDD变异并不是停止治疗的指征。YMDD变异株复制能力较野生株低,停药后野生株很快恢复为优势株,而可能导致病情加重。

凡是在用拉咪呋啶期间,出现ALT异常波动,在除外引起ALT升高的其他原因,如是否合并其他病毒特别是嗜肝病毒的感染,有无酗酒,是否合并酒精性或非酒精性脂肪肝,有无同时使用其他损肝药物,是否按规定、正规服药等后,应注意是否出现了YMDD变异,有条件的医院可进行HBV基因测序检测。如ALT回升<2UNL,HBV DNA水平低于治疗前水平,可继续拉咪呋啶治疗;如ALT<5UNL,HBV DNA高于治疗前水平或持续不降,疗程>6 mo考虑拉咪呋啶对病毒抑制作用下降,可停用拉咪呋啶或改用其他有效治疗;如ALT≥5 UNL或合并胆红素等生化指标明显异常,出现肝失代偿迹象者,不宜轻易停药,应进行积极的保肝、对症治疗。

拉咪呋啶治疗过程中,少数患者可出现乏力,恶心,头痛,肌痛等不良反应。由于耐受性良好,可用于失代偿性肝硬化、重型肝炎及肝移植患者。不良反应不随疗程延长而增加。

2.2 泛昔洛韦 泛昔洛韦属嘌呤核苷类似物,口服迅速吸收,并转化成三磷酸泛昔洛韦发挥抗病毒作用,其作用机制与拉咪呋啶大致相似。采用泛昔洛韦500 mg,3次/d,治疗慢性乙型肝炎16 wk,HBeAg阴转率为14%,70%患者HBV DNA下降,阴转率为21%,ALT水平较治疗前明显下降<sup>[7]</sup>。泛昔洛韦抗病毒效果与药物剂量大小及用药时间有关,要达到较满意的远期的抑制病毒效果需延长用药时间<sup>[8]</sup>。与拉咪呋啶一样,长期应用泛昔洛韦亦可诱发HBV变异,变异位于DNA多聚酶B区,即第528位亮氨酸被蛋氨酸取代(L528M)。泛昔洛韦与其他作用于病毒不同靶位的抗病毒药物联合应用,亦有相加或协同作用。拉咪呋啶耐药株多发生DNA多聚酶的C区YMDD变异,伴或不伴DNA多聚酶B区的变异,而泛昔洛韦耐药株多发生DNA多聚酶B区变异(L528M)。因而拉咪呋啶耐药伴B区变异者与泛昔洛韦有交叉耐药,否则对泛昔洛韦敏感。

HBV DNA复制周期开始于cccDNA转录前基因组RNA。cccDNA存在于肝细胞核中,他的半衰期很长,与肝细胞的寿命相仿,一般为10-100 d,只肝细胞内有cccDNA,病毒复制就不会停止,而病毒复制率取决于cccDNA的数量,只有机体的细胞免疫功能被充分激发,才能耗竭cccDNA,持久地抑制HBV的复制和表达,才可能获得持续的抗病毒效应。INF-α及核苷类似物由于均不能完全抑制和清除HBV cccDNA,单用于治疗慢性乙型肝炎,虽能取得一定疗效,一旦停药,cccDNA又重新复制和表达,出现HBV DNA和HBeAg阳性。cccDNA的清除必须借助于机体的免疫调节。目前,有人应用具有免疫调节作用的INF-α与拉咪呋啶等核苷类似物联合或序贯治疗慢性乙型肝炎。常用序贯治疗方法为先用拉咪呋啶20 wk,然后联合INF-α 4 wk,停用拉咪呋啶,再单用INF-α治疗24wk。认为有较好的疗效,但由于报道的病例数不多,还需进行深入研究。

### 3 参考文献

- 1 陆坚,马为民,周伯平,敖飞建,王召钦,刘艳,戴炜,王平.不同剂量干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的比较.中华肝脏病杂志 2000;8:313
- 2 Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. *J Virol* 2000;74:4165-4173
- 3 Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, Scognamiglio P, Boehme R, Panbianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998;102:968-975
- 4 Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia hepatitis lamivudine study group. *Gastroenterology* 2000;119:172-180
- 5 Farrell G. Hepatitis B antigen seroconversion: effects of lamivudine alone or combination with interferon alpha. *J Med Virol* 2000;61:374-379

- 6 李晓迎,王晶波,王磊. 拉咪呋啶治疗慢性乙肝 HBeAg 血清转化及其影响. 山东医药 2001;20:36-37
- 7 Trepo C, Jezek P, Atkinson G, Boon R, Young C. Famciclovir in chronic hepatitis B: results of a dose-finding study. *J Hepatol* 2000;32:1011-1018
- 8 陈压西,郭树东,齐珍元. 泛昔洛韦体内抗鸭乙型肝炎病毒核酸的疗效研究. 中华肝脏病杂志 2000;8:51

## 慢性乙型肝炎的免疫治疗

施光峰

施光峰,复旦大学附属华山医院传染病科 上海市 200040  
项目负责人:施光峰,200040,上海市乌鲁木齐中路12号,复旦大学附属华山医院传染病科. gfs@shmu.edu.cn  
电话:021-62489999-6565 传真:021-62489015  
收稿日期:2002-10-30 接受日期:2003-01-10

施光峰. 慢性乙型肝炎的免疫治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(6):783-785  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/783.asp>

### 0 引言

慢性乙型肝炎患者均存在免疫功能紊乱,如其外周血的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 与 LAK 细胞活性均明显下降等. 针对 HBV 抗原的特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫功能低下是造成乙肝慢性化的主要原因<sup>[1]</sup>. 国内多数患者在幼年时感染 HBV, 处于对 HBsAg 的免疫耐受状态. 肾上腺皮质激素曾被应用于慢性活动性乙型肝炎的治疗,但是激素可抑制抗体的产生,且长期应用易继发感染. 所以近年来乙肝免疫学治疗的关键在于如何打破免疫耐受状态,诱导有效的机体免疫,抑制并清除 HBV. 近期国内外的研究,均侧重于免疫调节剂和乙肝治疗性疫苗的研究.

### 1 免疫调节剂的应用

此类药物通过增加机体的免疫功能使病毒有可能被清除. 国内曾应用猪苓多糖和香菇多糖等非特异性免疫增强剂治疗肝炎,具有一定疗效. 近年来,国内外均已应用 IL-2 和胸腺肽等免疫促进剂治疗乙肝.

1.1 IL-2 和 LAK 细胞 IL-2 主要由活化的 Th1 细胞产生,和靶细胞膜表面相应的 IL-2R 结合后,可刺激免疫细胞增生和活化,提高 CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值,促进细胞免疫和体液免疫. LAK 细胞,即淋巴因子活化杀伤细胞,由 IL-2 等淋巴因子刺激 LAK 前体细胞后产生,具有杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞的细胞毒性. 慢性乙肝患者体内因 IL-2 和 LAK 细胞活性低下而使机体的免疫功能下降,不能有效清除被 HBV 感染的肝细胞. 所以外源性地补充 IL-2 或 LAK 细胞,能起到调节免疫、控制病毒感染的目的. LAK 细胞悬液静脉回输治疗慢性乙肝的方法在国内应用已有 10 a,但是近年更多见的是使用 IL-2 的相关报道. 除了单用法外,目前更主张 IL-2

与 LAK 细胞或其他细胞因子、抗病毒药物和治疗性疫苗联合应用<sup>[2]</sup>. 其给药方式包括静脉、皮下和肌肉给药等途径. 日剂量根据给药途径有所不同,1 000-40 000 U/d,间断或持续应用,疗程一般为 1-2 mo. 包括发热在内的多种不良反应均和其剂量密切相关. IL-2 在动物实验研究中效果良好,但是其半衰期短和大剂量应用时不良反应多等缺点限制了其在临床上的应用.

1.2 胸腺肽(TF) 国内应用胸腺肽治疗慢乙肝已有 10 a,由于其有效成分含量低,目前国内外多主张应用胸腺肽提纯物 TF α 1 治疗慢乙肝,并对其机制进行了研究. You et al<sup>[3]</sup> 的研究显示, IFN α 治疗有效的慢乙肝患者多在前 4 mo 内发生 HBeAg 血清转换,停药后随访过程中血清转换率下降. 而单用 TF α 1 的治疗有效率,随着疗程的结束逐渐增高,类似情况也见于其他一些临床试验. Mutchnick et al<sup>[4]</sup> 的研究中,在 TF α 1 治疗期间和治疗结束后,机体外周血中的 CD4<sup>+</sup> Th 细胞和由单核细胞产生的 IFN γ 均增高. 可能 TF α 1 激活了 HBV 特异性的 Th 细胞,增强机体对病毒抗原的体液免疫;通过分泌 IFN α、IFN γ、TNF 和 IL-2 以及加强 IL-2R 的表达诱导 CTL 细胞加强细胞免疫<sup>[5,6]</sup>. 可见,TF α 1 治疗有效者中出现的延迟反应主要由于其能持久加强 Th 细胞功能的免疫调节能力. 以 SciClone 制药公司生产的日达仙(1.6 mg/支)为例,采用皮下注射的方式,一般 1-2 次/wk,疗程为 6 mo 左右. 患者对该药的耐受性好. 目前认为,将 TF α 1 与抗病毒药物如 IFN 或拉咪呋啶等核苷类似物联合治疗的方法更佳,但具体的方案有待进一步的临床试验加以印证.

1.3 干扰素(IFN α) 在应用 IFN α 治疗慢乙肝患者期间随访患者的外周血,可见 NK 细胞杀伤活性增高,CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值上升,提示其除了直接的抗病毒活性外,也有提高机体免疫的作用.

### 2 治疗性疫苗的研制

乙肝疫苗问世已经 30 a,经历了从预防性疫苗向治疗性疫苗的发展. 后者的应用对象为慢乙肝患者或 HBV 携带者,可由高纯度和高含量的抗原和免疫佐剂组成而增强其免疫原性,并通过不同途径呈递乙肝抗原,打破机体的免疫耐受,有效诱导免疫应答,产生治疗作用.

部分学者就治疗性疫苗的作用机制进行了探讨,如 Couillinet al<sup>[7]</sup> 应用乙肝疫苗治疗慢乙肝活动期患者后,50 % 的患者在减少病毒复制和消除对 HBsAg 耐受方面产生疗效. 提示疫苗注射后,经 HBV 特异的 CD4<sup>+</sup> Th1 细胞介导,产生大量 IFN α 或 IFN γ,诱导产生对外膜抗原的外周血单核细胞增生反应,在控制病毒血症方面发挥重要作用. Akbar et al<sup>[8]</sup> 报道了 HBV 转基因鼠实验中,疫苗应答组树突状细胞诱导 T 细胞增生能力和抗 HBs 水平明显高于非应答组,提示 MHC-II 和树突状细胞上的 CD86 抗原表达增强,其 IL-12、IL-2 和 TNF-α 产物增加,表明树突状细胞的活性反应是影响疗效的重要因



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

