

介入方法治疗病毒性肝炎

主编 王育新 魏 岚 段立鸣

香港医药出版社

介入方法治疗病毒性肝炎

主编 王育新 魏 岚 段立鸣

香港医药出版社

内 容 提 要

本书论证、分析了目前病毒性肝炎治疗效果差的主要原因——药物不能到达肝脏发挥作用,针对上述问题提出了解决方法——采用介入的手段将药物直接送到肝脏发挥抗病毒作用。即经 IDDS 门静脉给干扰素治疗病毒性肝炎,可以提高疗效、降低毒副作用、降低治疗费用。适于放射科、普通外科、传染科医师及病毒性肝炎患者阅读。

书 名:介入方法治疗病毒性肝炎

主 编:王育新 魏 岚 段立鸣

责任编辑:师慧青

印刷装订:河南省巩义市印刷厂

电 话:(0371)4356938

出版发行:香港医药出版社

社 址:香港元郎青山道 99 - 109 号

电 话:00852 - 24750383

传 真:00852 - 24751168

E - mail:info@hktmc.com

开 本:787mm × 1092mm 1/32 印张:7

字 数:152 千字

版 次:2002 年 8 月第一版第一次印刷

国际书号:ISBN962 - 8713 - 56 - 6

定 价:10.00 元

本书已向中国香港政府注册 版权所有 翻印必究

策 划 王育新 张成道
主 编 王育新 魏 岚 段立鸣
副主编 刘 琪 沈德新 刘 栋

前 言

目前病毒性肝炎的治疗仍以干扰素为主,干扰素是国内学者公认的治疗病毒性肝炎有效的药物。但是,应用干扰素治疗病毒性肝炎存在下列几个问题(以乙肝为例):1. 医药费用高。常用的方法是重组干扰素 300 万~500 万 IU/次,每日或隔日,或每周 3 次肌注,疗程 3~6 个月。完成上述疗程需要 2 万~3 万元(上海、北京、石家庄、南宁资料),致使许多患者望医药而兴叹。2. 疗效不尽如人意。一般 HBeAg 阴转率为 40%~50%,HBV DNA 阴转率为 50%~70%,HBsAg 阴转率为 10%左右。这样的结果并不能使临床医生和患者满意。3. 药物副作用大。如此大剂量的干扰素能够产生逐渐明显的毒副作用,致使约 65% 的患者不得不半途而废,另外 35% 不得不减量应用干扰素。另外,为了提高干扰素的疗效,干扰素的用量还在不断增加,有报道应用 1000 万 IU/次。

造成上述现状的根本原因是干扰素作为一种有效的抗病毒药物,没有器官、组织、细胞的特异性,当全身性应用干扰素时,大部分干扰素在到达肝脏发挥抗病毒作用前已经消耗殆尽,以致于造成了现在的医药费用高、疗效差、副作用大。

作者在文中详细介绍了一种新的应用干扰素治疗病毒性肝炎的方法及作用原理:采用经 IDDS 门静脉滴注干扰素的

方法治疗病毒性肝炎。应用上述方法,干扰素可以直接到达肝脏发挥抗病毒作用,避免在靶器官(肝脏)前的消耗。有助于提高应用干扰素治疗病毒性肝炎的疗效、降低医药费用、降低干扰素的副作用。

全书按照病毒、干扰素、干扰素的临床应用、病毒性肝炎及治疗、应用 IDDS 治疗病毒性肝炎等章节排列。

该书供临床医师和病毒性肝炎患者阅读。文中不当之处,请不吝赐教。

王育新

2001 年 12 月 15 日

目 录

第一章 绪论.....	1
第二章 病毒的有关知识.....	3
第一节 病毒的基本性状.....	4
第二节 病毒的感染和免疫	12
第三节 病毒感染的检查方法与防治原则	25

通过本章的学习,我们可以对病毒有一个全面的认识,了解控制病毒感染时应该从那些方面着手,知道干扰素在控制病毒感染方面有着不可替代的作用。

第三章 干扰素介绍	30
第一节 干扰素的产生及作用机理	30
第二节 干扰素的临床药理介绍	32
第三节 干扰素的副作用及毒性	35
第四节 临床常用的干扰素类型介绍	35
第五节 干扰素载药系统及给药方式介绍	49
第六节 临床应用干扰素的注意事项	60

通过本章的学习,我们知道干扰素的抗病毒机理,这是采

用经 IDDS 门静脉滴注干扰素治疗病毒性肝炎的基础,同时对干扰素的作用及目前临床应用的类型有一个全面的了解。在临床工作中,应用干扰素时应该注意哪些事项,记住最重要的一点:局部应用干扰素才能收到良效。

第四章 干扰素的临床应用	69
第一节 干扰素在妇产科的应用	69
第二节 干扰素在呼吸科的应用	82
第三节 干扰素在皮肤科的应用	94
第四节 干扰素在口腔科的应用	99
第五节 干扰素在眼科的应用	104
第六节 干扰素在肿瘤科的应用	111

本章以雄辩的事实论证了在临床工作中,局部应用干扰素较全身性应用效果明显增加。亦有一些文献认为全身性应用干扰素与不用干扰素效果相当。

第五章 病毒性肝炎	116
第一节 甲型病毒性肝炎	117
第二节 乙型病毒性肝炎	125
第三节 丙型病毒性肝炎	144
第四节 丁型病毒性肝炎	146
第五节 戊型病毒性肝炎	148

通过这一章的学习,我们对病毒性肝炎有一个较全面的认识,知道控制肝炎的迫切性。

第六章 拉米夫定治疗病毒性肝炎·····	152
第一节 拉米夫定介绍·····	152
第二节 拉米夫定治疗病毒性肝炎介绍·····	158

本章就目前常用的抗病毒药物之一拉米夫定进行较为详细的介绍。

第七章 干扰素治疗病毒性肝炎现状·····	165
第一节 全身性应用干扰素(肌注)治疗病毒性肝炎·····	166
第二节 其他方式应用干扰素治疗病毒性肝炎·····	176
第三节 应用乙肝导向干扰素治疗慢性乙肝·····	183
第四节 干扰素治疗病毒性肝炎成本效益评价·····	190
第五节 目前干扰素治疗病毒性肝炎存在的问题·····	196

通过本章的学习,我们知道应用干扰素治疗病毒性肝炎时,能够到达肝脏的干扰素愈多,疗效愈好。

第八章 经 IDDS 门静脉给干扰素治疗病毒性肝炎·····	198
第一节 经 IDDS 门静脉给干扰素治疗病毒性肝炎介绍·····	198
第二节 经 IDDS 门静脉给药方法目前在临床的应用·····	199
第三节 经 IDDS 门静脉给干扰素治疗病毒性肝炎·····	209

肝炎和肝癌在治疗方面有许多相似之处,我们可以从肝癌的治疗中得到启发,应用介入手段(经 IDDS 门静脉滴注干扰素)治疗肝炎。

通过本章的学习,我们知道如何应用 IDDS 和干扰素来治疗肝炎,有什么优点、缺点,并且知道这是唯一的最佳选择:唯有如此,才能让更多干扰素到达肝脏,提高疗效、降低药费、减少毒副作用。

第九章 儿童病毒性肝炎的认识与治疗.....	216
第一节 儿童病毒性肝炎的正确认识.....	216
第二节 儿童病毒性肝炎的治疗现状.....	219

通过学习本章,我们知道如何正确对待儿童 HBV 感染者。

第一章 绪 论

目前全世界约有 3 亿人体内有乙型肝炎病毒,其中中国有 1.3 亿;另外中国有 3000 万慢性乙型肝炎病人。从某种意义上讲,他们都需要治疗:无论是前者,还是后者,均严重地影响了他们正常的工作、生活、学习。事实上,我国每年约花费 500 亿元应用于肝炎的防治。考虑到肝癌常见于慢性肝炎病人,因此,从防治肝癌的角度出发,首先应控制肝炎。

但是,目前对慢性肝炎和病毒携带者的治疗效果很不理想。临床首选的药物为干扰素,公认是疗效最好的治疗病毒感染的药物。并且,应用干扰素治疗其他病毒感染如呼吸道感染、乳头瘤病毒感染、疱疹病毒感染等已经收到了良好的效果。但是,应用干扰素治疗病毒性肝炎疗效并不理想。造成上述问题的原因是干扰素治疗病毒性感染,只有采用局部应用干扰素的方式才能收到理想的效果。而目前治疗病毒性肝炎常常采用全身性应用干扰素的方式如肌注、静注等,这是疗效差的根本原因。纵观干扰素的临床应用,凡是采用局部应用的方式,均有良好的效果,全身性应用干扰素,则不能收到满意的效果。

我们知道,肝炎病毒主要在肝脏生长、繁殖,由于肝脏的特殊的、相对封闭的血液循环,因此肝脏局部应用干扰素遇到

了一定的困难。甚至有人断言治疗肝炎没有可能局部应用干扰素。近十余年,局部应用化疗药物治疗肝癌的方法研究的非常多,首推经 IDDS 门静脉、肝动脉化疗肝癌。我们完全可以借用此法应用干扰素治疗病毒性肝炎。

考虑到我国病毒性肝炎为数之多,因此,治疗肝炎即使有一点进展,也可以取得巨大的社会效益、经济效益。当年美国的研究人员为了解乙肝病毒能否经过消化道传播,一批志愿者饮食肝炎病人的大便滤液。

现在,我们中国的医生应该有所作为。

第二章 病毒的有关知识

我们首先复习一下病毒的有关知识。

病毒体积非常微小,结构简单,只含有一种类型核酸,专性寄生,只能在一定种类的活细胞(即易感细胞)中增殖,对抗生素不敏感,但对干扰素敏感。

病毒在自然界分布非常广泛,人、动物、植物、昆虫及真菌和细菌等均可有寄居并引起感染。病毒对人类健康和社会经济都有很大影响。例如,中国有 2 亿人体内有肝炎病毒,每年为治疗乙型肝炎约花费 500 亿人民币。根据现有资料,人类的传染病约有 75% 是由病毒引起的;有的病毒传播能力很强,短期内就能造成流行甚至大流行。如流行性感,曾多次引起世界性大流行。有些病毒进入人体后,侵犯重要器官,病死率很高,或虽不死,却留下后遗症。有些病毒能形成持续性感染,病毒在体内延续数年甚至数十年之久。此外,病毒与肿瘤的发生有密切关系,多种动物肿瘤已证实系病毒所致,如目前已确认人类 T 淋巴细胞白血病由 HTLV(human T cell leukemia virus, 人类嗜 T 细胞病毒)所引起。近年的研究表明,许多慢性病、自身免疫病、胶原病也与病毒或病毒性感染有关。因此,病毒与人类的关系极为密切。

在临床工作中,我们医生面对的一个是细菌感染,一个是

病毒感染。他们的区别是:病毒大小为 $0.01 \sim 0.3\mu\text{m}$, 细菌为 $0.5 \sim 3.0\mu\text{m}$; 病毒为非细胞性结构, 细菌为单细胞结构; 病毒含 DNA 或 RNA, 细菌含有 DNA 和 RNA; 病毒对干扰素敏感, 细菌对抗生素敏感。正是由于细菌和病毒的差别, 我们在临床工作中不应该以治疗细菌的方法来对付病毒。例如在用抗生素时, 我们主张全身性应用, 避免局部应用, 而在应用干扰素抗病毒时, 我们主张局部应用, 避免全身性应用。这也是本书要讨论的主要内容。

第一节 病毒的基本性状

一、病毒的大小与形态

完整的、成熟的病毒颗粒称为病毒体, 它是细胞外的结构形式, 具有典型的形态、结构和传染性。病毒体积微小, 用于测量其大小的单位为纳米 (nm), 各种病毒体的大小差别悬殊, 最大约 300nm, 最小约 20nm。病毒体形态多数呈球形或近似球形, 少数为杆状、丝状或子弹状。

二、病毒的结构和化学组成

病毒体主要由核酸和蛋白质组成。核心为核酸, 构成病毒的基因组, 为病毒的增殖、遗传和变异等功能提供遗传信息。在核酸外围有蛋白质外壳, 称衣壳。衣壳与核酸在一起称为核衣壳。无包膜的病毒, 核衣壳就是病毒体。衣壳的功能是保护病毒体核心的核酸免受环境中核酸酶或其他影响因素的破坏, 并能介导病毒核酸进入宿主细胞。衣壳具有抗原性, 是病毒体的主要抗原成份。衣壳由一定数量的壳粒组成,

每个壳粒又由一个或多个多肽分子组成。不同的病毒体,衣壳所含的壳粒数目不同。根据壳粒数目和排列不同,病毒结构有不同的类型,如:螺旋对称型,20 面体立体对称型,复合对称型。有些病毒在核衣壳外面尚有包膜包围着。包膜是病毒在成熟过程中穿过宿主细胞以出芽方式向细胞外释放时获得的,故含有宿主细胞膜或核膜的化学成分。包膜构成病毒体的表面抗原,与致病性和免疫性有密切关系。有包膜的病毒体称为包膜病毒,无包膜的病毒体称裸露病毒。人和动物病毒多数具有包膜。

核酸位于病毒体中心,构成病毒体的核心,其化学成分为 DNA 或 RNA,藉此分为 DNA 病毒或 RNA 病毒两大类,核酸可为单股或双股。人和动物的 DNA 病毒大多为双股, RNA 病毒则大多为单股。蛋白质约占病毒体总重量的 70%,少数低至 30% ~ 40%。病毒蛋白质构成全部衣壳成分和包膜的主要成分,具有对病毒核酸保护功能。衣壳蛋白可特异地吸附至易感细胞受体并促使病毒穿入细胞,是决定病毒对宿主细胞亲嗜性的重要因素。病毒蛋白质是良好的抗原,可激发机体发生免疫应答。病毒体的脂质主要存在于包膜中,有磷脂、胆固醇、甘油三酸酯。因脂质存在于包膜,故脂溶剂可除去包膜,使病毒失去吸附和侵入宿主细胞的能力而丧失其感染性。包膜脂蛋白也是引起机体发热、中毒症状的主要原因。某些病毒含有少量糖类,也是包膜的表面成分之一,因此与病毒体的吸附、侵入宿主细胞亦有关系。糖类和脂质均来自宿主细胞。

三、病毒的增殖

病毒缺乏增殖所需的酶系统,只能在有感受性的活细胞

内进行增殖。病毒增殖的方式不同于其他微生物,它是以其基因为模板,藉 DNA 多聚酶或 RNA 多聚酶以及其他必要因素的作用,先合成互补核酸或信使核糖核酸(mRNA),再经过多聚酶以互补核酸为模板合成原来的基因。从病毒进入宿主细胞开始,经过基因组复制,最后释放出来,称为一个复制周期。病毒复制是一个连续过程,人和动物病毒的复制周期主要包括吸附和穿入、脱壳、生物合成、组装成熟和释放四个步骤。

(1)吸附和穿入:一般病毒的增殖,必须首先吸附在敏感细胞上,然后才能穿入。吸附是特异的,是不可逆的。病毒体表面位点与敏感细胞上受体特异性就决定了病毒嗜组织性的特征。病毒体吸附细胞的过程在几分钟到几十分钟内完成,大多在 60min 内完成。病毒体吸附在宿主细胞膜上后,可通过数种穿入方式进入细胞。无包膜病毒一般是经细胞膜吞入,称为病毒胞饮。有包膜病毒的包膜与宿主细胞膜融合,病毒的核衣壳直接进入细胞浆内。有的病毒体表面位点与细胞受体结合后,由细胞表面的酶类协助病毒脱壳,使病毒核酸直接进入宿主细胞内。

(2)脱壳:多数病毒在穿入宿主细胞时在细胞溶酶体酶作用下脱壳,释放出基因组核酸,发挥指令作用。

(3)生物合成:病毒基因组从衣壳释放后,利用宿主细胞提供的低分子物质合成大量病毒核酸和结构蛋白。早期,病毒复制合成所必须的复制酶和一些抑制蛋白,后者可封闭宿主细胞的正常代谢,使细胞代谢转向有利于合成病毒。在生物合成阶段,用血清学方法和电镜检查,在细胞内找不到病毒颗粒,称此期为隐蔽期。隐蔽期实则是在病毒基因控制下进

行病毒核酸和蛋白质合成的阶段。

(4) 组装成熟和释放: 在细胞内复制出的子代病毒的核酸和蛋白质, 在宿主细胞内不同部位进行组装。有的在胞核内, 有的在胞浆内, 有的在核膜及胞浆膜上, 有的在胞浆膜上。无包膜病毒组装成核衣壳即为成熟的病毒体; 有包膜病毒, 组装成核衣壳后以出芽方式释放时包上核膜或浆膜而成为成熟的病毒体。病毒的出芽释放不直接引起宿主细胞死亡, 因细胞膜在出芽后可被修复。有些病毒在复制过程中, 严重破坏宿主细胞的正常代谢, 使细胞损伤、崩解, 子代病毒大量释出, 如腺病毒、脊髓灰质炎病毒等。

病毒的异常增殖: 病毒在宿主细胞内进行复制时并非所有的病毒成分都能组装成完整的病毒体, 有时出现异常增殖类型。一种是缺陷病毒。此因病毒基因不完整或发生改变, 核酸复制时失去正常的互补作用, 使 mRNA 功能受阻, 病毒蛋白质合成失调, 致使不能复制出完整的有感染性的病毒体, 这种病毒称为缺陷病毒。缺陷病毒与另一种病毒共同培养时, 若后者能弥补缺陷病毒的不足, 使缺陷病毒增殖成完整的病毒体, 则这种有辅助作用的病毒被称为辅助病毒。例如丁型肝炎病毒是缺陷病毒, 只有与乙型肝炎病毒共存时, 前者才能复制, 因此, 乙型肝炎病毒是丁型肝炎病毒的辅助病毒。另一种是顿挫感染。病毒进入宿主细胞后, 有的宿主细胞缺乏病毒复制所需要的酶或能量等必要条件, 致使病毒在其中不能合成本身的成分, 或虽合成病毒核酸和蛋白质成分却不能组装成完整的病毒体, 称为顿挫感染。这类不能为病毒复制提供必要条件的细胞称为非容纳细胞。对某种病毒是非容纳细胞, 对其他病毒则可能是容纳细胞, 又某病毒在这种细胞内