

ZHONGXIYAO
ZHILIAO BINGDUXING GANYAN
XINJIE

中西药

治疗病毒性肝炎

新解

主编

江作汉
杰

江西高校出版社

收载中、西药 400 种。重点介绍每种药物的成分、作用与用途、剂型与规格、用法与用量、注意事项、临床用药。反映国内外研究的最新进展。

为病毒性肝炎防治工作者，特别是基层医务工作者，提供一本系统性与实用性强的肝炎用药参考书。

中西药治疗病毒性肝炎新解

主 编:肖作汉 江 杰 万 霞 刘丽容
副主编:霍淑萍 夏淑琴 杨春花 赵 辉
姜海燕 杨 林 王艳梅 王群芳

图书在版编目(CIP)数据

中西药治疗病毒性肝炎新解/肖作汉主编. —南昌:江西高校出版社, 2005. 10

ISBN 7-81075-731-8

I. 中… II. 肖 III. 病毒性肝炎-药物治疗
IV. R512.605

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005) 第 143964 号

江西高校出版社出版发行

(江西省南昌市洪都北大道 96 号)

邮编: 330046 电话: (0791) 8592235 8504319

江西太元科技有限公司照排部照排

江西教育印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

2005 年 10 月第 1 版 2005 年 10 月第 1 次印刷

850mm × 1168mm 1/32 12.25 印张 320 千字

定价: 29.00 元

(江西高校版图书如有印刷、装订错误, 请随时向承印厂调换)

前 言

病毒性肝炎是一种严重威胁人类健康的常见病,目前已认定有甲、乙、丙、丁、戊五型病毒性肝炎的存在。多年来,用于治疗病毒性肝炎的药物已达几百种,但至今尚无公认确有效果的药物。而肝脏是人体的代谢中心,几乎所有进入体内的物质都要经过肝脏代谢,我们所应用的肝类辅助药多数通过肝脏代谢,应用不当反而增加肝脏负担,对病毒性肝炎恢复不利。所以,合理使用保肝药物,是病毒性肝炎中至关重要的课题。正确认识药物特点,掌握其使用方法,做到有针对性地合理用药,才有利于病毒性肝炎的治疗。

基于以上原因我们编写了本书,希望能为病毒性肝炎防治工作者,特别是基层医务工作者,提供一本反映病毒性肝炎药物研究最新进展,系统性与实用性强的肝炎用药参考书。本书共收载中、西药400种(其中包括近年来国内外上市的新药及肝病常用西药、中成药)。按各种药物的作用特点分为八章,每种药重点介绍成分(或药物组成)、作用与用途、剂型与规格、用法与用量、注意事项(包括不良反应、禁忌症等)、临床用药(应用与评价)。力图反映国内外研究的最新进展(包括对中药研究的进展),作到内容详实,评价客观。书后附录有病毒性肝炎防治方案(试行),病毒性肝炎诊疗常规、肝脏疾病实验室检查的临床意义,肝炎血清病毒标志物及其临床意义,病毒性肝炎常用略语以及中文译名等资料以便读者参考。

由于编者水平有限,经验不足,加之肝炎药物研究浩瀚,难窥全貌,书中难免有不妥及疏漏之处,敬请读者批评指正。

编 者

2005年4月

序 言

病毒性乙型肝炎是我国的常见病、多发病。在我国各地人群中,乙型肝炎病毒(HBV)感染率高达 42.4% ~ 80.7%,乙型肝炎病毒携带者超过 1.2 亿人,其中现症患者超过 3000 余万人。由于乙肝导致肝炎肝硬化,甚至肝癌,因此慢性乙肝病毒的感染,给人民健康造成了危害。

近年来,随着科学技术的进步和发展,新的治疗病毒性乙型肝炎的药物不断得到开发与临床应用。由肖作汉、江杰编写的《中西药治疗病毒性肝炎新解》一书,结合临床常用药物,较详细地介绍其药理作用、用法与用量,特别是结合国内相关研究文献,对其临床应用进行了评价。该书的编写者长期工作在病毒性肝炎防治第一线,对临床工作中药物应用有着丰富的经验,难能可贵的是在临床繁重工作之余,抽出时间组织编写了该书。相信该书的出版能为病毒性乙型肝炎的防治,特别是基层医务工作者提供一本系统实用的肝炎防治的参考书。

中华医学会感染病学会全国委员
湖北省肝病学会副主任委员
武汉市感染病学会副主任委员
湖北省人民医院、武汉大学人民医院
感染科主任、教授、主任医师
博士、博士生导师

龚作炯

2005 年 5 月

目 录

第一章 抗病毒药	(1)
第一节 西药部分	(1)
第二节 中药部分	(26)
第二章 免疫调节剂	(39)
第一节 西药部分	(39)
第二节 中药部分	(48)
第三章 抗肝纤维化药	(59)
第一节 西药部分	(59)
第二节 中药部分	(63)
第四章 改善肝脏功能用药	(73)
第一节 以降酶为主的中西药	(73)
第二节 以退黄为主的中西药	(84)
第三节 促进肝细胞再生药	(92)
第四节 维生素类及一般护肝药	(95)
第五节 防治肝性脑病用药	(101)
第六节 改善肝脏循环用药	(107)
第七节 改善蛋白代谢为主的药物	(113)
第八节 降低门脉高压药	(117)
第九节 止血药	(123)
第十节 利尿药	(128)
第十一节 抗微生物药物	(140)
第五章 预防用生物制品	(199)
第六章 治疗病毒性肝炎预防用消毒药	(207)
第七章 中成药	(221)
第一节 主要用于乙型肝炎的中成药	(221)

第二节	主要用于急性肝炎的中成药	(231)
第三节	主要用于急性和慢性肝炎的中成药	(233)
第四节	主要用于慢性肝炎、肝硬化的中成药	(242)
第八章	治疗肝炎常用中药方剂	(256)
第一节	治疗急性黄疸型肝炎中药方剂	(256)
第二节	治疗急性无黄疸型肝炎常用方剂	(260)
第三节	重型肝炎(即暴发型肝炎)常用方剂	(262)
第四节	慢性肝炎常用中药方剂	(263)
第五节	淤胆型肝炎常用中药方剂	(270)
第六节	脂肪肝常用中药方剂	(272)
第七节	肝炎后综合征常用方剂	(274)
第八节	门静脉性肝硬化辨证施治	(275)
第九节	坏死后性肝硬化常用方剂	(282)
第十节	胆汁性肝硬化常用方剂	(285)
第十一节	肝硬化并发症的常用方剂	(287)
第十二节	急慢性肝炎、肝硬化的食疗	(293)
第十三节	脂肪肝的防治中处方	(295)
附录一	病毒性肝炎防治方案	(297)
附录二	丙型肝炎防治指南	(315)
附录三	病毒性肝炎诊疗常规	(331)
附录四	肝脏若干实验室检查的临床意义	(338)
附录五	病毒性肝炎药物疗效评价标准	(354)
附录六	抗肝炎药物疗效综合评价标准	(356)
附录七	病毒性肝炎常用略语及中文译名	(357)
附录八	病毒性肝炎血清标志物的临床意义	(360)
附录九	病毒性乙型肝炎治疗现状	(362)
附录十	病毒性肝炎的基因治疗进展	(366)
附录十一	丙型肝炎的诊断和治疗	(375)
附录十二	非酒精性脂肪性肝病诊断标准	(380)
附录十三	酒精性肝病诊断标准	(383)

第一章 抗病毒药

第一节 西药部分

拉米夫定(Lamivudine)

商品名:贺普丁 heptodin

〔药理作用〕 拉米夫定是核苷类抗病毒药,在乙型肝炎病毒感染细胞和正常细胞中代谢生成拉米夫定三磷酸盐,它是拉米夫定的活性形式,既是乙型肝炎病毒聚合酶的抑制剂,亦是此聚合酶的底物。拉米夫定三磷酸盐掺入到病毒 DNA 的合成中,使合成终止。拉米夫定三磷酸盐不干扰正常细胞脱氧核苷的代谢,它对哺乳动物 DNA 聚合酶 α 和 β 的抑制作用微弱,对哺乳动物细胞 DNA 含量几乎无影响。拉米夫定对线粒体的结构、DNA 含量及功能无明显的毒性。对大多数乙型肝炎患者的血清 HBV - DNA 检测结果表明,拉米夫定能迅速抑制 HBV 复制,其抑制作用持续于整个治疗过程。同时使血清转氨酶降至正常,长期应用可显著改善肝脏炎症,并减轻或阻止肝脏纤维化的进展。适应于乙型肝炎病毒复制的慢性乙型肝炎。

〔用量与用法〕 成人每次口服 100mg,每日 1 次。

〔不良反应〕 患者对本品有很好的耐受性。常见的不良反应有上呼吸道感染样症状,头痛恶心,身体不适,腹痛和腹泻,症状一般较轻并可自行缓解。

〔注意事项〕 治疗期间应对患者的临床情况及病毒学指标进行定期检查。少数患者停止使用本品后,肝炎病情可能加重。因此如果停用本品,要对患者进行严密观察,若肝炎恶化,可考虑重新使用本品治疗。对于肌酐清除率 $< 30\text{ml/分}$ 的患者,不建议使用本品。本

品治疗期间不能防止病人将乙型肝炎病毒通过性接触或血源性传播方式感染他人,故仍应采取适当防护措施。目前尚无 16 岁以下患者的疗效和安全性资料。

〔剂型〕 薄膜衣片,100mg×14 片。

〔临床应用与评价〕

1. 姚光弼、王宝恩、崔振宇、姚集鲁、曾明德等报道:拉米夫定治疗慢性乙型肝炎病人的长期疗效。目的通过多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,研究拉米夫定(Lamivudine)对慢性乙型肝炎病人的疗效和安全性。随机选择 322 例慢性乙肝病人用拉米夫定治疗(100mg/d),107 例病人服用安慰剂作对照。共治疗 12 周。在 12 周治疗结束后,拉米夫定组和安慰剂组病人均继续服用拉米夫定 100mg 治疗 52 周。疗效评估包括临床症状和体征、肝功能和 HBV 复制指标。结果显示治疗 12 周,拉米夫定组 HBVDNA 累计阴转率(低于 1.6ng/L)和最终阴转率均显著高于安慰剂组(92.9%对 14.4%, $P < 0.01$;78.5%对 11.1%, $P < 0.01$)。第 52 周末,拉米夫定治疗组的 HBVDNA 最终阴转率与安慰剂/拉米夫定对照组差异无显著性(71%对 77.7%, $P > 0.05$)。治疗结束时,拉米夫定治疗组和安慰剂/拉米夫定对照组病人 HBeAg 并伴有抗-HBeAg 阳性的血清转换率差异呈显著性(7.5%对 5.2% $P > 0.05$),无 1 例发生 HBsAg 阴转。第 12 周时拉米夫定组 ALT 的复常率高于安慰剂组(60.3%对 27.5%, $P < 0.05$),治疗结束时,两组病人 ALT 的最终复常率差异无显著性(70.9%对 74.5%, $P > 0.05$),拉米夫定组 48 周时 HBVYMDD 的变异率显著高于安慰剂/拉米夫定组(14.6%对 5.0%, $P < 0.05$)。在 12 周和 52 周的治疗过程中,总的不良事件和反应发生的频率和轻重程度在拉米夫定组和安慰剂/拉米夫定组之间无明显差别,未发生与研究药物相关的严重不良反应。结论:拉米夫定长期治疗,可继续抑制 HBV 的复制。伴有 ALT 的明显改善。长期服用拉米夫定可以很好耐受,安全性良好。

2. 重庆医科大学附属二医院传染科曾维群、郭树华等人,用拉

米夫定治疗活动性肝炎肝硬化的疗效观察。目的观察活动性肝炎肝硬化患者拉米夫定长程治疗的疗效及对停药后肝功能异常的对策探讨。方法口服拉米夫定 100mg, 每日一次, 连服 18 个月治疗活动性肝炎肝硬化患者 58 例。观察治疗前后的临床症状体征, 生化指标, 病毒学改变情况, 停药后情况及对策探讨。结果(1)35 例(74.5%)患者治疗后病情缓解稳定, 生活质量改变; child - pugh 积分下降, 肝功能恢复正常或好转。(2)HBVDNA 下降 $> 10^3$ 拷贝/ml; HBeAg 阴转率达 33.3%, (13/39)。(3)10 例停药后, 在 3 ~ 6 个月随访期间肝炎复发再次住院。停药后肝功能异常的治疗: 2 例用干扰素治疗 1 月后出现黄疸, 肝损害加重立即停药保肝处理后缓解; 8 例患者未加任何抗病毒药物, 经加强保肝, 调节免疫等治疗后, 肝功能得到改善。结论: 乙型肝炎后肝硬化患者伴有活动性病毒复制及肝炎时, 长程拉米夫定治疗可改善肝功能, 阻止病情进展, 提高生活质量; 停药后肝炎活动不宜应用干扰素治疗。

3. 重庆, 第三军医大学西南医院感染病分院黄燕萍、王余明报道: 拉米夫定与乙型肝炎病毒准种及变异特点的关系。目的研究拉米夫定治疗前后慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒聚合酶(HBV - P)基因序列的准种组成及变异特点。方法: 目的片段经聚合酶链反应扩增后克隆, 每份标本选择 33 个克隆, 用单链构象多态性/异源性双链分析法对准种复杂性及变异特点进行分析。结果拉米夫定治疗前患者体内 HBV - P 基因序列准种数为 7 ~ 14(平均 9.8)高于治疗后准种数 4 ~ 8(平均 5.7), $t = 3.98, P < 0.05$ 。6 例患者治疗前的准种分布中有一种或两种优势准种, 但比例较低(33.3% ~ 81.8%)治疗后显著升高(78.8% ~ 90.9%), $t = 3.42, P < 0.05$ 。选择优势克隆测序, 6 例患者经拉米夫定治疗后 2 例出现 M550V/L526M 变异, 3 例为 M550I 变异, 1 例无 YMDD 变异。此外为个体化的点突变, 无明显趋势。结论在拉米夫定的药物筛选作用下 HBV 准种的组成发生改变, 同时出现 YMDD 序列变异。

4. 拉米夫定抗乙型肝炎病毒感染中 YMDD 变异类型及时间研

究。浙江大学医学院附属第一医院感染科(梁伟峰、沈月洪、赵年丰)报道。目的,研究拉米夫定抗乙型肝炎病毒(HBV)感染中P基因发生YMDD变异的类型和出现时间。方法取拉米夫定治疗过程HBV-DNA由阴性再次转为阳性33例患者及HBV-DNA始终保持阳性达1年或1年以上2例患者的血清,经PCR扩增HBV的P基因,对扩增产物进行测序及用3个限制性内切酶分析HBV-P基因的YMDD变异。结果14例出现YMDD变异,其中6例YVDD变异,3例YL/VDD混合变异,1例YL/MDD变异。变异出现时间平均为 (11.07 ± 3.65) 个月,最短5个月,最长17个月。其中YIDD为 (10.00 ± 1.41) 个月,YVDD为 (11.67 ± 4.41) 个月,YL/VDD为 (13.33 ± 3.31) 个月,三种变异类型的出现时间差异显著性($F = 0.543$, $P > 0.05$)。3例YMDD变异后拉米夫定加量至200mg/d,未能消除变异病毒。结论拉米夫定抗HBV感染后变异有多种形式,包括YIDD,YL/VDD,YVDD,YL/MDD。变异发生时间一般在治疗后 (11.07 ± 3.650) 个月,变异类型与用药时间无关。

阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil)

阿德福韦酯是由美国Gilead science公司开发的新型核苷类抗乙型病毒性肝炎药物,已在国外进行了Ⅱ、Ⅲ期临床试验。国外的临床研究资料表明,阿德福韦能有效地抑制HBV-DNA的复制,HBV-DNA滴度迅速降低,而且在出现拉米夫定耐药的患者中阿德福韦能继续有效地抑制变异株。我国药品监督管理局于2000年12月批准该药在中国进行临床试验。目前,Ⅰ期临床试验已结束,Ⅱ期临床试验也已在2002年12月正式启动。(国内已经上市)

【作用与用途】 阿德福韦酯是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前药,其分子式为 $C_{20}H_{32}N_5O_8P$,分子量为501.48。口服后,在体内转化为阿德福韦发挥抗病毒作用。阿德福韦是单磷酸腺苷的核苷酸类似物,在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦,二磷酸阿德福韦抑制HBV-DNA多聚酶或逆转录酶作用机

制包括:(1)竞争脱氧腺苷三磷酸底物;(2)终止病毒 DNA 链延长。二磷酸阿德福韦对 HBVDNA 多聚酶的抵制常数为 0.1mmol/L;对人类 DNA 多聚酶 α 和 β 的抑制作用较好,其抑制常数分别为 1.18 mmol/L 和 0.97 mmol/L,因此,治疗剂量对正常细胞没有毒性。阿德福韦可以治疗对拉米夫定耐药的 HBV,而且与拉米夫定联合治疗可以有效控制对拉米夫定的耐药。同时,体外实验也发现阿德福韦对泛昔洛韦耐药株也较敏感。

【用法与用量】 口服用药,每日 1 次,每次 10mg。

【不良反应】 国外的双盲临床研究发现阿德福韦的不良反应发生率与安慰剂基本相当,主要包括乏力、头痛、腹痛、恶心、腹胀、腹泻和消化不良等。观察到的主要实验室指标异常包括:ALT > 5 倍正常上限、血尿($\geq 3+$)、AST > 5 倍正常上限,肌酸激酶 > 4 倍正常上限,血淀粉酶 > 2 倍正常上限,尿糖($\geq 3+$)。虽然 30mg 以上大剂量阿德福韦治疗可出现肾功能损害,但在肾功能正常的患者中,阿德福韦 10mg/d 治疗 48 周后,约有 4% 的患者血肌酐较基线时升高超过 0.3mg/dl;没有患者血肌酐较基线时升高超过 0.5mg/dl。治疗 96 周后,血肌酐较基线时升高 0.3mg/dl 和 0.5mg/dl 的发生率分别为 10% 和 20%。

【剂型】 薄膜衣片,10mg $\times$ 14 片。

【临床应用与评价】 国内的研究状况,我国食品药品监督管理局于 2000 年 12 月批准该药在中国进行 I 期临床试验。2001 年 6 月 ~ 9 月进行 I 期临床试验。I 期临床试验包括 3 个研究方案:(1)在健康中国男性志愿者中,对单次口服阿德韦片剂的安全性和耐受性进行评估的一项 I 期、单中心、随机、双盲、安慰剂量对照的研究;(2)在健康中国男性志愿者中,对阿德福韦片剂的药代动力学进行评估的一项 I 期、单中心开放,拉丁方设计的研究;(3)在健康中国志愿者中就连续 6d,1 次/d,口服阿德福韦片剂的安全性,耐受性和药代动力学进行评估的一项 I 期、单中心、随机、双盲、安慰剂对照的研究。I 期研究结果显示在健康中国志愿者中口服阿德福韦片剂的安全性,耐受性良好;10mg 剂量下,未观察到肾功能损害;药代动力学参

数与国外研究结果相似。2002 年 10 月国家药品监督管理局批准该药在中国进行Ⅱ期临床试验。Ⅱ期临床试验在中国的总病例数为 480 例,均为 HBeAg 阳性、HBVDNA 阳性,ALT 增高的患者全国有 12 个中心参与。目前Ⅱ期临床试验已在 2002 年 12 月正式启动,2003 年 2 月底已完成最后 1 例患者入组。

展望:根据目前关于阿德福韦的基础和临床研究资料,阿德福韦能有效地抑制 HBVDNA,而且对拉米夫定耐药的变异株也有明显的抑制作用,阿德福韦耐药相关病毒变异发生率较低,因此,它是一个有效的抗乙型肝炎病毒药物,具有广阔的应用前景。

慢性乙型肝炎的治疗中,肝细胞核内 CCCDNA 的清除是抗病毒治疗取得持续疗效的关键。虽然,在基础研究中发现阿德福韦能抑制甲与乙型肝炎病毒的 CCCDNA 扩增,但它尚不能有效阻止来自病毒基因组 CCCDNA 的形成。因此,停药后也会产生反跳和复燃,国外的临床研究也报道了停用阿德福韦后有部分患者出现肝炎恶化。肝炎恶化大多发生在停药 12 周内,治疗中未达到血清转化的患者易发生。目前还不清楚需用多久才能达到稳定的疗效,对停药的患者需要进行密切的观察。

阿德福韦的肾脏毒性虽然在 10mg/d 剂量下发生率较低,但长期应用后是否会增加也是一个令人关注的问题,应密切观察肾功能的变化。另外,更长期应用后的病毒变异和耐药问题也须进行严密的观察和检测。与干扰素或其他核苷类药物联合治疗的前景,在特殊人群(老年人,儿童,孕妇,哺乳期妇女)中的安全性和疗效,是否能阻止母婴垂直传播等问题也需在不断的临床研究和实践中得到证实。

干扰素(Interferon, IFN)

本品系宿主细胞受病毒感染或干扰素诱导剂刺激所产生的,或由基因工程制备的一组蛋白。

[作用与用途]

1. 抑制病毒的复制与增殖。本品与细胞膜上特异性受体结合,

激活抗病毒蛋白的基因,转录相应的 mRNA 译成抗病毒蛋白。这些蛋白实际上是一些酶类,如蛋白激酶、2'-5'寡腺苷酸合成酶、磷酸二酯酶等,可以从不同环节抑制病毒蛋白的合成,从而抑制病毒的复制与增殖。

2. 免疫调节活性、可调节 T、B 淋巴细胞功能;促进巨噬细胞的活性,增强干扰素的产生和白细胞介素 1 的分泌;促进 NK 细胞的活性。增强分泌干扰素与白细胞介素 2 的能力;促进细胞表面组织相容性抗原的表达等,从而起调控免疫应答的作用。

3. 抑制细胞分裂和抗肿瘤活性。本品是正常和恶性细胞生长的有效抑制剂,实验动物表明干扰素可抑制致癌病毒和化学致癌物引起的肿瘤。

4. 抑制肝纤维化。可直接或间接抑制纤维母细胞、Ito 细胞与胶原合成。

用于慢性乙型、丙型、丁型病毒性肝炎,恶性黑色素瘤,毛细细胞白血病,尖锐湿疣等。

【剂型与规格】 干扰素按其来源分为天然干扰素与基因工程干扰素;按其抗原特性,氨基酸序列,理化性质和生物学性质分 α 、 β 、 γ 三型。

病毒性肝炎治疗以 IFN- α 应用最多。常用的干扰素制剂有:

1. 国产重组人干扰素 α -1b 注射液,运德素、北京三元基因、100 万国际单位、300 万国际单位、500 万国际单位。

2. 国产注射用重组人干扰素 α -1b、赛若金,深圳科兴生物工程股份有限公司生产,10 μ g/支,30 μ g/支,50 μ g/支。

3. 注射用国产重组人干扰素 α -2b、安达芬,安徽安科生物工程股份有限公司生产。100 万国际单位、300 万国际单位、500 万国际单位。

4. 国产水剂重组人干扰素(基因工程)、安福隆,天津华立达生物工程有限公司。100 万 IU/支,300 万 IU/支,500 万 IU/支(α -2b)。

5. 重组人干扰素 α -2b 预充式注射液。(国产)凯因益生。北

京凯因生物技术有限公司。100 万 IU/支,300 万 IU/支,500 万 IU/支。

6. 国产基因重组人复合 α 干扰素干复津、安进生物有限公司生产。9mcg/支,粉针剂。

7. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 长效干扰素,注射液。先灵葆雅(中国)有限公司生产(佩乐能)50ug/支。

8. 中外合资产生产聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ (40KD)注射液。180ug/支。派罗欣。

[用法与用量] IFN- α 一般肌注或皮下注射。药物剂量,疗程依病情而定。

1. 治疗慢性乙型肝炎:IFN- α ,每次 300~600 万国际单位,每日 1 次,连用 2~4 周后改为每周 3 次,疗程 12 周;或 300~500 万国际单位,每周 3 次,疗程 16 周。如在 1 个月后病毒复制没有下降,可考虑增加剂量。如在 3~4 个月未获得改善,可考虑停药。

2. 治疗慢性丙型肝炎:IFN- α 300~600 万国际单位每周 3 次,疗程 6 个月以上。IFN- $\alpha-2b$ 聚乙二醇干扰素,按体重 1.5ug/kg/周。治疗慢性丙型肝炎。IFN- $\alpha-2a$ 聚乙二醇干扰素,单一剂量 180ug/周。

3. 治疗急性丙型肝炎,降低慢性丙肝的发生率:IFN- α ,300~600 万国际单位,每周 3 次,疗程 6 个月。

[注意事项]

1. 不良反应: α 、 β 、 γ 三型干扰素产生的不良反应基本相似。干扰素 α 的不良反应具有多样性,但大多数与剂量相关且多为可逆性,停止治疗后可以恢复。剂量小于 300 万国际单位时,大多数患者不良反应轻或无,且为暂时性,IFN- α 的不良反应有:(1)流感样综合征:在开始使用干扰素时大多数患者可出现发热、寒战、心动过速、头痛、关节痛、乏力不适。一般在第一次注射后 2~6 小时出现发热、体温升至 38℃~39℃,6~12 小时达高峰,24 小时内自然消退。流感样症状的反应强度与干扰素的类型、剂量、给药途径及年龄有关。(2)神经系统反应:疲劳常见,多出现在用药 4~7 天内,且疲劳程度及持

续时间与干扰素剂量有关。约 10% 病人出现短暂的感觉异常,手脚麻木。少数病人可出现嗜睡、失眠、眩晕、注意力不集中、定向障碍、偶见抑郁、焦虑、癫痫发作、昏迷。(3)血液系统反应:常为粒细胞减少及血小板计数减少,少数可伴有轻度贫血,减少剂量或停药后,可迅速逆转。(4)消化系统反应:觉见食欲减退、恶心、呕吐、腹泻;部分病人可出现 ALT 与 AST 活性升高,但继续用药多可自行复常。(5)泌尿系统反应:约 20% 治疗者出现暂时性尿蛋白排泄增加,偶可出现可逆性的肾功能不全和肾病综合征。(6)心血管系统反应:少见,可出现心动过速,早搏、低血压或高血压、偶可出现心房纤颤,充血性心力衰竭、脑血管意外。(7)内分泌系统反应:偶见甲状腺功能异常、高血糖、低血钠、偶见高血钾、低血钙。(8)皮肤反应:局部疼痛、硬结,长期应用少数病人可出现脱发,偶见皮疹。(9)免疫系统反应:部分病人可产生抗干扰素抗体,此抗体可干扰干扰素的疗效,在治疗过程中可诱发自身抗体包括器官特异性与非特异性抗体,是否可引起自身免疫性疾病,尚在观察中。(10)其他:口干、出汗增加。体重减轻、偶见咳嗽、呼吸困难等。

2. 为预防或减轻不良反应发生,应注意用量不宜超过 1 千万单位/日,如反应过重减量,甚至停止应用,另可采取间断给药。用干扰素前 1 小时口服酯氨酚(扑热息痛)可预防与控制发热。用扑热息痛、阿斯匹林、消炎痛或类固醇可控制流感样症状。经予灭吐灵或利他林可减轻中枢神经系统症状。应用干扰素期间应适当补充水份,预防低血压。夜间注射干扰素,可有助于耐受不良反应。

3. 对干扰素任何一组分有过敏史的患者禁忌使用干扰素,如出现急性过敏反应,应立即停药。孕妇、哺乳妇女及 18 岁以下患者慎用。严重肾、肝及骨髓功能不全者、严重心脏病患者忌用,有中枢神经系统疾患患者慎用。

4. 患者在对治疗耐受之前,不要驾车或操纵机器。

5. 慢性乙肝病毒感染应用干扰素治疗有效性的预测因素: IFN 疗法开始前:(1)HBV 感染的病程 ≤ 4 年;(2)有急性黄疸型的肝

炎史;(3)ALT与AST活动中等度升高;(4)血清HBVDNA与DNAP低值;(5)肝组织病检示慢性活动性肝炎;(6)血清抗-HIV阴性,具有以上特点者可期望有较好疗效。IFN疗效的早期:(1)血清与外周血单个核细胞2'~5'寡腺苷酸合成酶活力明显升高者;(2)ALT活力一过性升高,(3)血清 β_2 -微球蛋白明显升高或外周血单个核细胞HLA抗原增多;(4)CD4/CD8比值显著升高;(5)NK活性低下者。在应用IFN治疗头2周出现以上特点者可望有满意疗效。

6. 丙型肝炎治疗中影响干扰素疗效的因素:(1)血中HCV RNA水平较低者;(2)肝组织炎症轻者;(3)不伴有肝硬化者;(4)血清 γ -GT、血清和铁蛋白低水平者;(5)HCV基因型为亚型者。具有以上特点者,疗效较好。干扰素制剂的质量、类型、治疗方案亦对疗效有一定影响。

7. 在使用IFN期间禁用小柴胡汤,因两者合用可发生药物性致死性间质性肺炎。

[临床应用与评价]

1. 2002年欧洲国际专家共识会议认为干扰素为治疗慢性乙型肝炎的首选药物。我国近年来用重组干扰素3MU/d,隔日一次3~6个月。已治疗数千例,HBsAg及HBVDNA阳转率均在30%~40%左右。早期有人根据15篇文献,进行荟萃分析,共计498例,对照339例,随访12个月,HBsAg消失率为33%,血清HBVDNA不能检出者占37%($<10^3$ 拷贝/ml)。病毒复制指标抑制较对照组转氨酶复常达25%,血清HBVDNA消失(杂交法)达25%,血清(HBsAg)消失达6%。血清HAsAg消失主要见于欧美患者,亚洲患者罕见。认为激素激发治疗对治疗终点时转氨酶复常,HBsAg消失,或血清HBVDNA清除无影响。至于远期效果,根据12篇研究1975例荟萃分析,随访2.9~8.9年,血清HBsAg消失为11.4%,较对照为多(2.6%)。

治疗组对并发肝癌,死与肝脏相关疾病,肝失代偿均有优越性,但无统计学意义。有研究对101例HBsAg阴性患者采用干扰素6MV长程治疗24个月,约30%患者HBVDNA消失及丙氨酸氨基转移酶