

Peg-IFNa-2b 单药与联合 NAs 治疗 HBeAg 阳性慢乙肝初治患者的疗效比较

唐奇远, 吴晓娟, 赖晓娟, 赖长祥, 李知玉, 周旋, 王方

(深圳市第三人民医院肝病二科, 广东 深圳 518000)

摘要:目的 比较聚乙二醇干扰素 α -2b(Peg-IFNa-2b)单药治疗与联合核苷(酸)类药物(NAs)治疗 HBeAg 阳性初治慢性乙型肝炎(CHB)的疗效差异。方法 收集 2017 年 1 月-2020 年 12 月就诊于深圳市第三人民医院的 HBeAg 阳性 CHB 初治患者共 69 例,根据治疗方案分为单药治疗组(30 例)和联合治疗组(39 例),单药治疗组单用 Peg-IFNa-2b 治疗,联合治疗组以 Peg-IFNa-2b 联合 NAs 治疗,比较两组治疗 12、24、48 周的 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBsAg 下降值、ALT 复常率、eGFR 下降等情况差异。结果 联合治疗组 24、48 周的 HBV DNA 转阴率高于单药治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 HBeAg 转阴率、HBsAg 下降值、ALT 复常率、eGFR 变化比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与单用 Peg-IFNa-2b 相比,联合核苷(酸)类治疗可提高 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者病毒学应答率。

关键词:慢性乙型肝炎;干扰素;核苷(酸)类似物

中图分类号:R512.62

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.028

文章编号:1006-1959(2022)08-0115-03

Comparison of the Efficacy on Peg-IFNa-2b Monotherapy and NAs Combined Therapy in Patients with HBeAg Positive Chronic Hepatitis B

TANG Qi-yuan, WU Xiao-juan, LAI Xiao-juan, LAI Chang-xiang, LI Zhi-yu, ZHOU Xuan, WANG Fang

(The Second Department of Liver Diseases, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy of pegylated interferon α -2b (Peg-IFNa-2b) alone and combined with nucleoside analogues drugs (NAs) in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB). Methods A total of 69 patients with HBeAg-positive CHB who were treated in Shenzhen Third People's Hospital from January 2017 to December 2020 were enrolled. According to the treatment plan, they were divided into single drug treatment group (30 cases) and combined treatment group (39 cases). The single drug treatment group was treated with Peg-IFNa-2b alone, and the combined treatment group was treated with Peg-IFNa-2b combined with NAs. The negative conversion rate of HBVDNA, negative conversion rate of HBeAg, decline of HBsAg, normalization rate of ALT and decline of eGFR were compared between the two groups at 12, 24 and 48 weeks of treatment. Results The negative conversion rate of HBVDNA in the combined treatment group at 24 and 48 weeks was higher than that in the single drug treatment group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); there was no significant difference in HBeAg negative conversion rate, HBsAg decline, ALT normalization rate and eGFR between the two groups ($P>0.05$). Conclusion Compared with Peg-IFNa-2b alone, combined nucleoside (acid) therapy can improve the virological response rate of HBeAg positive chronic hepatitis B patients.

Key words: Chronic hepatitis B; Interferon; Nucleoside analogues

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染仍是目前最主要的公共卫生问题之一,全世界约有 2.4 亿 HBV 感染者,每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝癌^[1]。抗病毒治疗可延缓 HBV 相关疾病的进展,减少肝硬化、肝衰竭、肝癌的发生及相关死亡。根据我国最新指南,对于慢性 HBV 感染者,血清 HBV DNA 阳性,ALT 持续升高(>ULN)排除其他原因所致,建议进行抗病毒治疗^[2]。目前主要的抗病毒药物包括核苷(酸)类似物(nucleoside analogues, NAs)和干扰素(interferon, IFN)两类。NAs 通过抑制逆转录过程抑制 HBV 的复制,大部分慢性乙型肝炎患者通过 NAs 治疗可出现病毒学应答及生化学应答,但药物作用时间较短,仅在用药期间发挥作用,停药后容易出现病毒学复发^[3-5]。

IFN 则有直接抗病毒和免疫调节两方面作用,IFN 通过加速前基因组 HBV RNA 降解而抑制 HBV 复制,同时也通过激活 NK 细胞、促进 TNF、IFN- γ 等分泌发挥免疫调节作用;IFN 持续时间较长,停药后仍可继续发挥免疫调控作用,疗程较短^[3-5]。由于两者不同机制,理论上 IFN 与 NAs 联合治疗可能发挥协同作用。但目前对两者是否应联合应用尚存争议,基于此,本研究拟分析 Peg-IFNa-2b 单药与 Peg-IFNa-2b 联合 NAs 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料与方法 收集 2017 年 1 月-2020 年 12 月就诊于深圳市第三人民医院的 HBeAg 阳性 CHB 初治患者共 69 例,根据治疗方案分为单药治疗组(30 例)和联合治疗组(39 例)。两组年龄、性别及 HBV DNA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经深圳市第三人民医院伦理委员会批准,批号:2018-(087)。患者及其家属自愿参与并签署知情同意书。

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(编号:A2019570)

作者简介:唐奇远(1976.7-),男,湖南怀化人,硕士,副主任医师,主要从事肝病相关研究

通讯作者:王方(1970.8-),女,甘肃兰州人,博士,主任医师,主要从事肝病及感染性疾病相关研究

表1 两组基线资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

项目	单药治疗组(n=30)	联合治疗组(n=39)	统计值	P
年龄(岁)	28.87±6.37	30.69±6.34	t=-1.183	0.241
男性	19(63.33)	27(69.23)	$\chi^2=0.265$	0.606
HBV DNA(logIU/ml)	7.30±0.97	7.69±0.96	t=0.101	0.101

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中的慢性乙型肝炎诊断标准;②HBeAg阳性;③ALT>1ULN;④年龄18~60岁;⑤Peg-IFN α -2单药治疗 \geq 48周,或Peg-IFN α -2联合NAs(恩替卡韦ETV或替诺福韦TDF)治疗 \geq 48周;⑥启动治疗时为CHB初治;⑦在本院HIS系统中可查到完整病例资料。排除标准:①合并其他肝病:其他肝炎病毒性(HAV、HCV、HDV、HEV)感染、自身免疫性肝病、酒精性肝病、遗传代谢性肝病;②伴有肝衰竭、肝硬化、肝癌或其他系统肿瘤。

1.3 药物及剂量 单药治疗组采用Peg-IFN α -2b(厦门特宝生物工程股份有限公司,国药准字S20174006,规格:135 μ g/支或180 μ g/支)治疗,1次/周;联合治疗组在此基础上联合恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237,规格:0.5 mg/片;苏州东瑞制药有限公司,国药准字H20100129,规格:0.5 mg/片)或富马酸替诺福韦二吡呋酯片(葛兰素史克<天津>有限公司,国药准字H20130589,规格:300 mg/片;齐鲁制药有限公司,国药准字H20173185,规格:0.3 g/片)治疗,恩替卡韦用量为0.5 mg/次,1次/d;富马酸替诺福韦二吡呋酯片用量为300 mg/次,1次/d。

1.4 观察指标 收集两组治疗基线、12周、24周、48周的乙肝五项、HBV DNA、ALT、eGFR等指标,比较两组HBV DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBsAg下

降值、ALT复常率及eGFR变化。

1.5 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件对原始数据进行统计分析。符合正态分布的计数资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计数资料先进行log₁₀对数转换后再采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料采用[n(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组HBV DNA转阴率比较 治疗12周,两组HBV DNA转阴率比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗24周、48周,联合治疗组HBV DNA转阴率高于单药治疗组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

2.2 两组HBeAg转阴率比较 治疗12、24、48周,两组HBeAg转阴率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表3。

2.3 两组HBsAg的动态变化比较 治疗12、24、48周,两组HBsAg水平及HBsAg下降值比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表4。

2.4 两组ALT水平及复常率比较 治疗12、24、48周,两组ALT水平及ALT复常率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表5。

2.5 两组eGFR变化比较 两组eGFR变化比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表6。

表2 两组HBV DNA转阴率比较[n(%)]

组别	n	基线	12周	24周	48周
单药治疗组	30	0	5(16.67)	6(20.00)	15(50.00)
联合治疗组	39	0	12(30.76)	25(64.10)	36(92.31)
χ^2			1.816	13.330	14.610
P			>0.05	<0.05	<0.05

表3 两组HBeAg转阴率比较[n(%)]

组别	n	基线	12周	24周	48周
单药治疗组	30	0	3(10.00)	3(10.00)	8(26.67)
联合治疗组	39	0	1(2.56)	1(2.56)	5(12.82)
χ^2			0.625	0.625	2.126
P			>0.05	>0.05	>0.05

表4 两组HBsAg的动态变化比较($\bar{x}\pm s$, logIU/ml)

组别	n	HBsAg水平				HBsAg下降值			
		基线	12周	24周	48周	基线	12周	24周	48周
单药治疗组	30	4.02±0.63	3.27±0.82	2.82±1.10	2.59±1.45	0	0.81±0.89	1.27±1.15	1.70±1.60
联合治疗组	39	4.42±0.52	3.70±0.82	3.23±0.90	2.76±1.36	0	0.74±0.88	1.20±1.08	1.66±1.51
t		-2.935	-2.187	-1.660	-0.502	/	-0.123	0.021	0.616
P		0.005	0.032	0.102	0.617	/	0.902	0.983	0.504

3 讨论

慢性乙型肝炎抗病毒治疗的目的是通过持续抑制病毒,达到持续病毒学应答甚至HBV清除的结果。NAs和IFN是国内外指南推荐的两类一线抗病

毒药物。NAs通过与细胞内源的dNTP竞争结合抑制P蛋白的活性来抑制新HBV DNA链的合成^[6],但由于细胞内大量dNTP的存在,NAs并不能完全抑制HBV复制及阻止新感染肝细胞中cccDNA形

表 5 两组 ALT 水平及复常率比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	n	ALT 水平(U/L)				ALT 复常率			
		基线	12 周	24 周	48 周	基线	12 周	24 周	48 周
单药治疗组	30	226.40±122.84	93.07±80.55	69.28±93.95	63.23±77.84	0	5(16.67)	15(50.00)	15(50.00)
联合治疗组	39	164.56±122.66	89.45±78.97	60.28±36.47	43.38±25.85	0	9(23.07)	12(30.76)	24(61.53)
t		2.075	0.184	0.548	1.492		0.431	2.633	0.919
P		0.042	0.854	0.586	0.140		0.512	0.105	0.338

表 6 两组 eGFR 变化比较($\bar{x}\pm s, ml/min$)

组别	n	基线	12 周	24 周	48 周
单药治疗组	30	119.22±9.35	121.67±11.24	120.20±11.78	115.25±17.87
联合治疗组	39	114.93±10.70	116.07±9.96	115.25±10.17	115.11±10.32
t		1.592	1.770	1.532	0.024
P		0.117	0.084	0.133	0.981

成^[7],因此需长期 NAs 治疗以降低停药后复发的风险。IFN 一方面通过加速前基因组 HBV RNA 降解而抑制 HBV 复制^[8];另一方面通过调节天然免疫因子,如 NK 细胞、TNF、IFN- γ 等发挥免疫调节作用^[9]。由于两者作用机制不同,理论上两者联合治疗 CHB 可提高抗病毒的效果。

本研究比较了 NAs 联合 Peg-IFN α -2b 与 Peg-IFN α -2b 单药治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效差异,结果提示联合治疗组有更好的 HBV DNA 阴转率,与 Lin S 等^[10]的研究结果基本一致。治疗过程中 HBsAg 下降是评估疗效的另一重要指标。IFN 与 NAs 联合治疗是否能加快 HBsAg 的清除,目前研究尚缺乏统一认识。Marcellin P 等^[11]研究发现,与 IFN 单药治疗相比,初始联合 IFN 和 NAs 治疗 HBeAg 阴性 CHB 并未加快 48 周 HBsAg 的下降程度。Tangkijvanich P 等^[12]研究发现,ETV+Peg-IFN α 可增加 HBsAg 下降程度及 HBsAg 清除率。还有研究发现,联合治疗虽可提高病毒学应答率,却并未改善 HBsAg 水平。本研究中,联合治疗并未降低 HBsAg 水平。可能原因为:①基线病毒学不同:本研究中联合治疗组 HBsAg 基线水平高于单药治疗组,可能是导致联合治疗组 HBsAg 下降并未优于 Peg-IFN α -2b 单药治疗的原因;②联合 NAs 并不能改善 HBeAg 阳性患者的 HBsAg 水平和 HBsAg 阴转。

综上所述,Peg-IFN α -2b 联合 NAs 治疗可提高 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎的病毒学应答率,对临床上高病毒载量的 CHB 患者,为尽快达到 HBV DNA 阴转可予 IFN 联合 NAs 治疗。

参考文献:

[1]European Association for the Study of the Liver.EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J].J Hepatol,2017,67(2):370-398.
[2]中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华肝脏病杂志,2019(12):938-961.
[3]Spyrou E,Smith CI,Ghany MG.Hepatitis B: Current Status of

Therapy and Future Therapies[J].Gastroenterol Clin North Am, 2020,49(2):215-238.

[4]Tao Y,Wu D,Zhou L,et al.Present and Future Therapies for Chronic Hepatitis B[J].Adv Exp Med Biol,2020(1179):137-186.

[5]Loomba R,Liang TJ.Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts,Management Strategies,and Future Directions [J].Gastroenterology,2017,152(6):1297-1309.

[6]Higashi-Kuwata N,Hayashi S,Kumamoto H,et al.Identification of a novel long-acting 4'-modified nucleoside reverse transcriptase inhibitor against HBV [J].J Hepatol,2021,74(5):1075-1086.

[7]Liu Y,Liu H,Hu Z,et al.Hepatitis B Virus Virions Produced Under Nucleos(t)ide Analogue Treatment Are Mainly Not Infectious Because of Irreversible DNA Chain Termination [J].Hepatology,2020,71(2):463-476.

[8]Mu D,Yuan FC,Chen Y,et al.Baseline value of intrahepatic HBV DNA over cccDNA predicts patient's response to interferon therapy[J].Sci Rep,2017,7(1):5937.

[9]Cao W,Li M,Zhang L,et al.The Characteristics of Natural Killer Cells in Chronic Hepatitis B Patients Who Received Pegylated-Interferon versus Entecavir Therapy[J].Biomed Res Int, 2021(2021):2178143.

[10]Lin S,Fu Y,Wu W,et al.The efficacy of addition of Tenofovir Disoproxil Fumarate to Peg-IFN α -2b is superior to the addition of Entecavir in HBeAg positive CHB patients with a poor response after 12 weeks of Peg-IFN α -2b treatment alone [J].Int J Med Sci,2020,17(10):1458-1463.

[11]Marcellin P,Ahn SH,Ma X,et al.Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B[J].Gastroenterology,2016,150(1):134-144.

[12]Tangkijvanich P,Chittmitrarpap S,Poovorawan K,et al.A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response[J].J Viral Hepat,2016,23(6):427-438.

收稿日期:2021-07-15;修回日期:2021-08-10

编辑/成森