

聚乙二醇干扰素联合富马酸替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的疗效观察

王雪云^{1,2}, 孙敏², 赵巧云², 李红军², 王先芝², 郑玉山², 边城³

(1.青岛大学研究生院, 山东 青岛 266071;

2.济宁市传染病医院, 山东 济宁 272031;

3.青岛大学附属医院感染性疾病科, 山东 青岛 266071)

摘要:目的 探讨聚乙二醇干扰素 α -2b(Peg-IFN α -2b)联合富马酸替诺福韦治疗慢性乙型肝炎早期的临床疗效。方法 选择 2018 年 6 月~2019 年 6 月我院就诊的慢性乙型肝炎患者 62 例,随机分为对照组(35 例)和观察组(27 例),对照组给予聚乙二醇干扰素治疗,观察组在此基础上联合替诺福韦治疗。比较两组治疗 24 周 HBsAg 定量、HBeAg 定量、HBV-DNA 定量、ALT、AST、白细胞、中性粒细胞、血小板变化情况。结果 治疗 24 周两组均未出现 HBsAg 转阴,且两组 HBsAg 下降幅度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);实验组 HBeAg 下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);但两组 HBeAg 转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 24 周,对照组 HBV-DNA 转阴率低于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 ALT、AST 下降幅度,白细胞、中性粒细胞及血小板水平,流感样症状、骨髓抑制及脱发发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 聚乙二醇干扰素联合富马酸替诺福韦治疗慢性乙型肝炎 24 周 HBV-DNA 转阴率高,HBeAg 下降幅度大,HBsAg、HBeAg 转阴率及患者肝功能改善效果尚不明显,同时两药联用不增加不良反应。

关键词:慢性乙型肝炎;聚乙二醇干扰素;富马酸替诺福韦

中图分类号:R512.62

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.04.046

文章编号:1006-1959(2020)04-0144-03

Observation on the Efficacy of Pegylated Interferon Combined with Tenofovir Fumarate in the Treatment of Chronic Hepatitis B

WANG Xue-yun¹, SUN Min², ZHAO Qiao-yun², LI Hong-jun², WANG Xian-zhi², ZHENG Yu-shan², BIAN Cheng¹

(1. Graduate School, Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China;

2. Jining Infectious Disease Hospital, Jining 272031, Shandong, China;

3. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the early clinical efficacy of pegylated interferon α -2b (Peg-IFN α -2b) combined with tenofovir fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. Methods 62 patients with chronic hepatitis B who were treated in our hospital from June 2018 to June 2019 were randomly divided into a control group (35 cases) and an observation group (27 cases). The control group was treated with pegylated interferon. The observation group was combined with tenofovir treatment on this basis. Changes in HBsAg quantification, HBeAg quantification, HBV-DNA quantification, ALT, AST, white blood cells, neutrophils, and platelets were compared between the two groups after 24 weeks of treatment. Results There was no HBsAg to negative in the two groups after 24 weeks of treatment, and there was no significant difference in the decrease in HBsAg between the two groups ($P>0.05$). The decrease in HBeAg was greater in the experimental group than in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the HBeAg to negative rate between the two groups ($P>0.05$). After 24 weeks of treatment, the HBV-DNA negative rate in the control group was lower than that in the observation group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the decrease in ALT, AST, leukocyte, neutrophil, and platelet levels, the incidence of influenza-like symptoms, bone marrow suppression, and hair loss between the two groups ($P>0.05$). Conclusion Pegylated interferon combined with tenofovir fumarate in the treatment of chronic hepatitis B has a high HBV-DNA negative rate for 24 weeks, a large decrease in HBeAg, and no significant improvement in HBsAg, HBeAg negative rate and liver function. At the same time, the combination of two drugs did not increase adverse reactions.

Key words: Chronic hepatitis B; Pegylated interferon; Tenofovir fumarate

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)呈全球流行,我国为慢性乙型肝炎高发国家,控制向肝硬化进展,减少原发性肝癌发生率,提高慢性乙型肝炎的治愈率是当前研究的热点^[1]。目前临床上慢性乙型肝炎的治疗措施仍是抗病毒治疗,具体药物可分为两类:干扰素及核苷类抗病毒药物,两者的临床疗效存在一定差异^[2]。本研究拟探讨聚乙二醇干扰素联合富马酸替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的早期临床疗

效,旨在为慢性乙型肝炎的临床诊治提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月~2019 年 2 月于青岛大学附属医院就诊的慢性乙型肝炎患者 62 例,均为初治患者,存在抗病毒指征,治疗前已充分沟告知并签署知情同意书。采用随机数字表法将患者分为对照组(35 例)和观察组(27 例)。对照组中男性 27 例,女性 8 例,年龄 18~56 岁,平均年龄(36.00±6.36)岁。观察组中男性 20 例,女性 7 例,年龄 25~46 岁,平均年龄(33.00±7.74)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

作者简介:王雪云(1981.6-),女,山东金乡县人,本科,主治医师,主要从事病毒性肝炎的诊断及治疗工作

通讯作者:边城(1964.4-),男,吉林公主岭人,博士,主任医师,主要从事病毒性肝炎的诊断及治疗工作

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 版)》中慢性乙型肝炎诊断标准^[9];②可配合治疗者。排除标准:①合并丙肝、免疫缺陷性疾病、自身免疫性肝病、肝癌、酒精性肝病及脂肪肝;②精神疾病者;③糖尿病、肾功能不全;④骨骼系统疾病患者。

1.3 方法 对照组予聚乙二醇干扰素 α -2b(厦门特宝生物有限公司,国药准字 S20160001,规格:180 μ g) 180 μ g 皮下注射,1 次/周,治疗 24 周。观察组在对照组的基础上联合富马酸替诺福韦酯(葛兰素史克,国药准字 H20080319,规格:300 mg \times 30 片)300 mg 口服治疗,1 次/d,治疗 24 周。分别于基线、12 周、24 周检测两组 ALT、AST、HBsAg、HBeAg 定量、高灵敏 HBV-DNA 定量、白细胞、中性粒细胞及血小板水平。

1.4 评价指标 比较两组 24 周 HBsAg、HBeAg 定量、HBeAg 转阴率、ALT、AST 下降幅度、高灵敏 HBV-DNA 转阴率、白细胞、中性粒细胞及血小板水平,同时两组不良反应发生率。抽取患者清晨空腹肘静脉血,离心分离血清待检或分装于血清管-20 $^{\circ}$ C 保存备用。采用 Bekman5800 全自动生化分析仪检测血清 ALT, LIAISON XL murex 全自动化学发光免疫分析仪检测样本中 HBsAg、HBeAg 含量。HBsAg<0.05 IU/ml 为阴性, HBeAg<0.11 PEIU/ml 为阴性。采用湖南圣湘超纳米磁珠法试剂提取样本中 HBV-DNA,

Mx3000p 基因扩增仪进行实时荧光 PCR(聚合酶链反应)扩增,定量分析,检测线为 30 IU/ml。

1.5 统计学方法 利用 Excel 建立数据库进行资料的录入、整理, SPSS 20.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用($n, \%$)表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HBsAg、HBeAg 定量比较 治疗 24 周两组均未出现 HBsAg 转阴,且两组 HBsAg 下降幅度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。实验组 HBeAg 下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

2.2 两组 HBeAg、HBV-DNA 转阴率比较 观察组中有 25 例 HBeAg 阳性患者,对照组有 31 例 HBeAg 阳性患者。治疗 24 周,观察组 4 例转阴(12.90%),对照组 3 例转阴(12.00%),两组 HBeAg 转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组 21 例 HBV-DNA 转阴(60.00%),观察组 23 例 HBV-DNA 转阴(85.19%),两组 HBV-DNA 转阴率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组 ALT、AST 下降幅度比较 治疗 24 周,两组 ALT、AST 下降幅度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3、图 4。

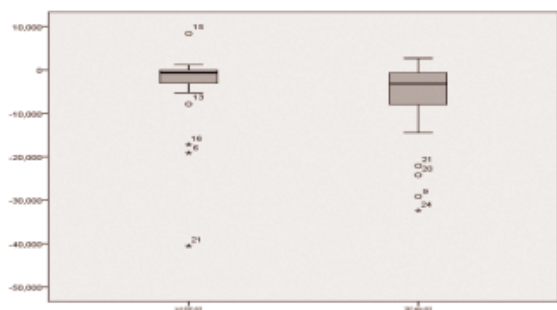


图 1 两组 HBsAg 定量比较

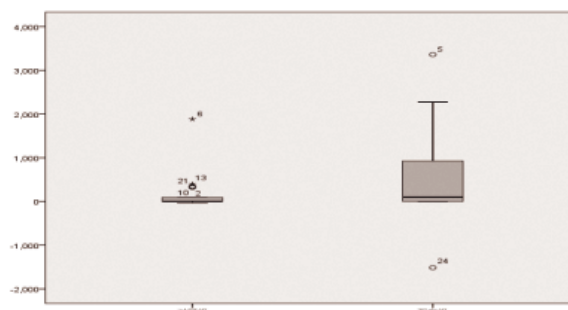


图 2 两组 HBeAg 定量比较

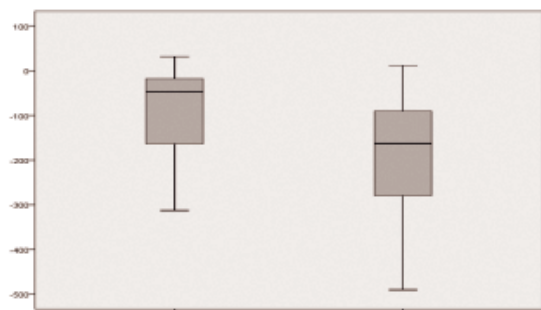


图 3 两组 ALT 下降幅度比较

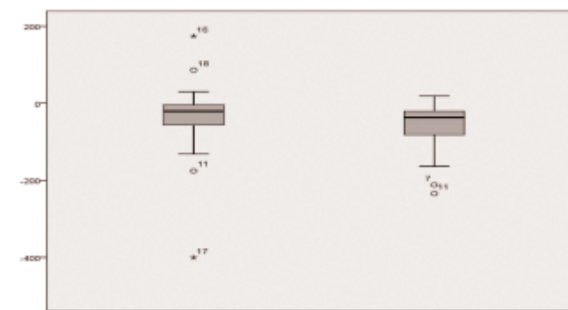


图 4 两组 AST 下降幅度比较

2.4 两组白细胞、中性粒细胞及血小板水平比较 治疗 24 周,两组白细胞、中性粒细胞及血小板水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组白细胞、中性粒细胞及血小板水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	白细胞	中性粒细胞	血小板
对照组	35	4.04 \pm 1.45	1.79 \pm 0.69	136.46 \pm 45.78
观察组	27	4.18 \pm 1.41	2.03 \pm 0.82	147.59 \pm 51.67

2.5 两组不良反应发生率比较 两组典型不良反应为流感样症状、骨髓抑制、脱发,未见其他明显不良反应,无患者因不良反应退出。对照组出现流感样症状 32 例(91.43%),骨髓抑制 28 例(80.00%),脱发 5 例(14.29%);观察组流感样症状 25 例(92.59%),骨髓抑制 21 例发生率(77.78%),脱发 3 例(11.11%),两组流感样症状、骨髓抑制及脱发发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

据统计,世界范围内有超过 3.5 亿人长期感染乙型肝炎病毒^[2],慢性乙型肝炎已成为威胁人类健康的常见疾病之一。及时治疗慢性乙型肝炎可以延缓肝硬化进展,防治或减少原发性肝癌的发生。2018 年美国《慢性乙型肝炎指导意见》^[3]中推荐 Peg-IFN、ETV 及 TDF 为治疗慢性乙型肝炎首选药物。早期研究证实^[4],聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎可显著提高疗效,大约 1/3 的患者接受以聚乙二醇干扰素为基础的短期治疗后实现了 HBeAg 的血清转化,因此聚乙二醇干扰素可单独或联合使用长期抗病毒的药物。国内研究显示^[5,6],聚乙二醇干扰素单药、联合核苷类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎均有较好疗效;而替诺福韦联合聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液在治疗耐药慢性乙型肝炎方面效果显著,可降低血清 HBV-DNA、ALT、AST 水平。

在联合治疗中,HBV-DNA 转阴率、HBeAg 下降幅度是早期应答的敏感指标,本研究结果显示,治疗 24 周后实验组 HBeAg 下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组 HBV-DNA 转阴率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明聚乙二醇干扰素联合富马酸替诺福韦治疗慢性乙型肝炎 24 周可降低 HBV-DNA、HBeAg 水平。有研究表明^[7],低水平 HBV-DNA 有利于机体特异性 T 细胞的激活,免疫清除功能活跃,免疫清除与 HBsAg、HBeAg 的血清学转换有关,利于 HBsAg、HBeAg 的转换与清除,及早接近或到达临床治愈的目标,从而达到肝组织炎症改善,延缓进展,延长生存期,提高生活质量。联合治疗 HBeAg 下降的幅度大,是 HBeAg 进一步达血清学转换的理想预测,可更快地接近 HBeAg 转阴。HBeAg 在 Fas 介导肝细胞凋亡中扮演着关键角色^[8],HBeAg 的大量表达可能与病毒持续感染及乙肝所致肝癌具有相关性。及早控制 HBeAg 复制,利于减少原发性肝癌的发生。本研究还显示,治疗 24 周后,两组 HBsAg、HBeAg 转阴率、

ALT、AST 下降幅度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),考虑与治疗时间较短有关。梁冰等^[9]研究一般在治疗 48 周以后患者 HBsAg、HBeAg 转阴率会明显升高,而本研究仅观察了治疗 24 周疗效,属于早期临床疗效,HBsAg、HBeAg 转阴率、ALT、AST 下降趋势尚不明显,有待继续观察评价。本研究还显示,两组白细胞、中性粒细胞、血小板水平及不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。主要因为不良反应来自乙二醇干扰素,富马酸替诺福韦无流感样症状、骨髓抑制、脱发等不良反应,因此两组均采用聚乙二醇干扰素治疗的情况下,上述指标基本一致。

总之,聚乙二醇干扰素联合富马酸替诺福韦治疗慢性乙型肝炎 24 周 HBV-DNA 转阴率高,HBeAg 下降幅度大,HBsAg、HBeAg 转阴率及患者肝功能改善效果尚不明显,同时两药联用不增加不良反应。本研究尚有不足之处,对于能否达到较早控制肝组织损伤,控制病情进展、减少原发性肝癌发生等方面的作用仍需要治疗足够疗程后长期随访观察。

参考文献:

- [1]王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):6-25.
- [2]李涛.ADAR1 和 ADAR2 通过对 MAVS 基因的 3'UTR 进行 RNA 编辑影响 HBV 表达机制的研究[D].北京协和医学院,2017.
- [3]陈炎,陈亚蓓,陶荣芳.2018 年美国《慢性乙型肝炎指导意见》介绍:慢性乙型肝炎特殊人群管理及治疗推荐更新[J].中国实用内科杂志,2018,38(S1):35-38.
- [4]Cooklesley WG,Piratvisuth T,Lee SD,et al.Peginterferon α -2a (40 kDa):an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J].Journal of Viral Hepatitis,2003,10(4):298-305.
- [5]林志鹏,苏密龙,苏智军,等.替诺福韦联合聚乙二醇干扰素 α 2a 注射液治疗耐药慢性乙型肝炎患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018(2):108-110.
- [6]姜鑫,邵玉峰,叶珺,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 初治 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的效果及预测因素分析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(05):995-1000.
- [7]Ferrari C.HBV and the immune response [J].Liver International,2015,35(Suppl1):121-128.
- [8]刘伟,杨智,全巧云.乙型肝炎病毒 e 抗原抑制 Fas 介导的肝细胞凋亡[J].华中科技大学学报(医学版),2019,48(2):21-26.
- [9]梁冰,殷海燕.聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床分析[J].中国继续医学教育,2018,10(29):135-137.

收稿日期:2019-11-04;修回日期:2019-11-19

编辑/钱洪飞