

# 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者肝功能及肝纤维化的影响

张瑜<sup>1</sup>,路青华<sup>1</sup>,曹海芳<sup>1</sup>,张生荣<sup>2</sup>

(青海省第四人民医院肝病一科<sup>1</sup>,科教科<sup>2</sup>,青海 西宁 810000)

**摘要:**目的 探讨聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者肝功能及肝纤维化的影响。方法 选择我院2019年1月-2020年1月收治的98例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组( $n=49$ )和对照组( $n=49$ )。对照组采用恩替卡韦治疗,观察组在此基础上联合聚乙二醇干扰素治疗,比较两组临床疗效、肝功能、肝纤维化及不良反应发生情况。结果 观察组总有效率为87.76%,高于对照组的65.31%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组AST、ALT、TBIL、GCT水平及HA、PCⅢ、LN、IV-C水平均降低,且观察组于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床疗效显著,可有效发挥抗病毒作用,改善患者肝功能状态,延缓肝纤维化进程,安全性良好。

**关键词:**慢性乙型肝炎;聚乙二醇干扰素;恩替卡韦;肝功能;肝纤维化

中图分类号:R512.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.17.029

文章编号:1006-1959(2021)17-0114-03

## Effect of Polyethylene Glycol Interferon, PEG-IFN Combined with Entecavir on Liver Function and Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B

ZHANG Yu<sup>1</sup>, LU Qing-hua<sup>1</sup>, CAO Hai-fang<sup>1</sup>, ZHANG Sheng-rong<sup>2</sup>

(Subject One, Department of Liver Disease<sup>1</sup>, Department of Science and Education<sup>2</sup>, the 4th People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, Qinghai, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of Polyethylene Glycol Interferon, PEG-IFN combined with entecavir on liver function and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 98 patients with chronic hepatitis B admitted to our hospital from January 2019 to January 2020 were selected as the research objects, and were divided into observation group ( $n=49$ ) and control group ( $n=49$ ) according to the random number table method. The control group was treated with Entecavir, on this basis, the observation group was combined with Polyethylene Glycol Interferon, PEG-IFN therapy to compare the clinical efficacy of the two groups, liver function, liver fibrosis and adverse reactions. **Results** The total effective rate of the observation group was 87.76%, which was higher than 65.31% of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); After treatment, the two groups of AST, ALT, TBIL, GCT levels and HA, PCⅢ, LN, IV-C levels decreased, and the observation group was compared with the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of Polyethylene Glycol Interferon, PEG-IFN and entecavir has a significant clinical effect in the treatment of chronic hepatitis B. It can effectively exert antiviral effects, improve the liver function status of patients, delay the process of liver fibrosis, and has good safety.

**Key words:** Chronic hepatitis B; Polyethylene Glycol Interferon, PEG-IFN; Entecavir; Liver function; Liver fibrosis

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是肝病科常见感染性疾病,由感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)所引起,目前已成为全球严峻的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。CHB患者临床中多表现为乏力、畏食、恶心、腹胀及肝区疼痛等,严重者引起全身多器官功能损害,影响患者生命健康安全及生活质量<sup>[2]</sup>。同时,由于CHB的不可逆性特点,早发现、早诊断、早治疗具有重要意义,积极药物治疗以有效延缓或阻断病情进展,改善患者预后情况<sup>[3]</sup>。CHB的临床治疗原则以抗病毒为主,长期持续性抑制或终止HBV的复制过程,减轻肝细胞损伤,延缓肝脏纤维化进程及终末期肝病的发生,延长患者生存时间,提高患者生存质量<sup>[4]</sup>。临床常用治疗CHB的药物主要包括干扰素及核苷酸类药物两类<sup>[5]</sup>。恩替卡韦是治疗CHB的常用核苷酸类药物,可有效抑制HBV DNA的复制,安全性高<sup>[6]</sup>。但长期用药可能产生耐药性,患者停药后

复发率较高,单纯用药在临床受到一定限制。聚乙二醇干扰素是一种长效干扰素类药物,可有效改善CHB患者的肝功能,半衰期长,用药频率及剂量大幅减少,近年来被广泛应用于CHB的治疗中<sup>[7]</sup>。本研究选择我院2019年1月-2020年1月收治的98例CHB患者展开研究,观察采用聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗CHB的效果,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选自2019年1月-2020年1月于青海省第四人民医院就诊的98例CHB患者作为研究对象,采用随机数字法分为观察组( $n=49$ )与对照组( $n=49$ )。观察组中男31例,女18例;年龄22~68岁,平均年龄( $38.15\pm5.66$ )岁;病程1~7年,平均病程( $3.34\pm0.85$ )年;Child分级:B级28例,C级21例;血清丙氨酸氨基转氨酶(ALT)165~329 U/L,平均ALT( $231.45\pm51.34$ )U/L;血清乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV DNA)水平5~9 lg copies/ml,平均HBV DNA( $7.73\pm0.61$ )lg copies/ml。对照组中男29例,女20例;

作者简介:张瑜(1985.3-),女,青海西宁市人,本科,主治医师,主要从事肝脏病的诊治研究

年龄 21~65 岁,平均年龄(37.49±5.28)岁;病程 1~8 年,平均病程(3.45±0.92)年;Child 分级:B 级 30 例,C 级 19 例;ALT 163~338 U/L,平均 ALT (228.63±48.26)U/L;HBV DNA 水平 5~11 lg copies/ml,平均 HBV DNA(7.79±0.64)lg copies/ml。两组性别、年龄、病程、Child 分级、ALT 及 HBV DNA 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究获得我院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合中华医学会肝病学分会拟定的《慢性乙型肝炎诊断标准 2015 版》中 CHB 的相关诊断标准<sup>[8]</sup>;②病程≥6 个月或具有 CHB 典型症状体征者;③年龄≤70 岁。排除标准:①合并其他类型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒者;②合并脂肪性、药物性、酒精性肝病或肝胆胰腺肿瘤者;③严重脑、肺、肝、肾功能障碍,血液或免疫系统功能异常者;④精神功能异常者;⑤近半年进行抗病毒或免疫调节药物治疗及研究药物过敏者。

1.3 方法 所有患者均给予保肝、利尿、抗炎、抗纤维化及免疫调节等常规基础治疗。对照组给予恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237,规格:0.5 mg/片)口服治疗,0.5 mg/次,1 次/d;观察组在此基础上给予聚乙二醇干扰素注射液(Merck Sharp & Dohme Limited,批准文号 S20120063,规格:180 μg/支)皮下注射治疗,180 μg/次,1 次/周,均连续治疗 24 周。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效,肝功能[谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷氨酰转氨酶(GGT)],肝纤维化[血清透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]及不良反应发生情况(恶心呕吐、头痛及贫血等)。

1.4.1 临床疗效 评价标准<sup>[8]</sup>:①显效:临床症状体征消失或明显改善,ALT、AST 及 TBIL 水平降至正常,

HBsAg 完全清除,HBeAg 阴性,HBV DNA 转阴,血清肝纤维化指标水平恢复正常;②有效:ALT、AST 及 TBIL 水平降至正常,HBV DNA 转阴;③无效:临床症状体征及各项指标较治疗前无明显变化,甚至恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 实验室指标 分别于治疗前、治疗后,抽取患者空腹静脉血 5 ml,全自动生化仪测量肝功能水平(AST、ALT、TBIL、GCT);酶联免疫吸附法检测肝纤维化水平(HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 对数据进行统计学处理。计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料采用[n(%)]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用 Mann-Whitney Test 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	49	24(48.98)	19(38.78)	6(12.24)	43(87.76)
对照组	49	18(36.73)	14(28.57)	17(34.69)	32(65.31)
统计值		$Z=-6.562$		$\chi^2=6.874$	
<i>P</i>		0.000		0.009	

2.2 两组肝功能水平比较 治疗后,两组 AST、ALT、TBIL、GCT 水平均降低,且观察组于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 两组肝纤维化水平比较 治疗后,两组 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 水平均降低,且观察组于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 2 两组肝功能水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	AST(U/L)		ALT(U/L)		TBIL(μmol/L)		GCT(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	190.48±28.67	30.15±6.78*	231.45±51.34	34.29±7.74*	128.54±30.17	26.96±5.33*	112.59±26.73	61.12±10.35*
对照组	49	185.23±30.05	41.19±7.03*	228.63±48.26	52.67±9.01*	132.89±29.65	35.18±5.84*	110.31±27.18	74.89±11.23*
<i>t</i>		0.885	-7.913	0.280	-10.832	-0.720	-7.277	0.419	-6.312
<i>P</i>		0.378	0.000	0.780	0.000	0.473	0.000	0.676	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 3 两组肝纤维化水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	<i>n</i>	HA		PCⅢ		LN		Ⅳ-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	351.78±52.35	104.41±17.13*	203.37±30.18	135.12±19.67*	192.55±28.47	103.27±16.69*	105.38±21.12	49.86±8.34*
对照组	49	348.29±50.64	183.65±28.49*	205.80±29.77	167.86±23.58*	199.13±29.12	128.44±20.73*	101.89±20.94	65.20±12.39*
<i>t</i>		0.335	-16.685	-0.401	-7.463	-1.131	-6.620	0.821	-7.190
<i>P</i>		0.738	0.000	0.689	0.000	0.261	0.000	0.413	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	头痛	贫血	血小板减少	甲功异常	总发生率
观察组	49	4(8.16)	2(4.08)	6(12.24)	5(10.20)	2(4.08)	19(38.78)*
对照组	49	9(18.37)	5(10.20)	7(14.29)	2(4.08)	0	23(46.94)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=0.667$ , $P=0.414$ 

### 3 讨论

CHB 是一种由 HBV 持续感染所导致的肝脏慢性炎症性疾病<sup>[9]</sup>。CHB 的进展及恶化主要在于 HBV 的感染及复制能力<sup>[10]</sup>。HBV 损害机体肝细胞,导致肝细胞纤维化及细胞炎症反应等,并通过性接触、母婴及血液途径传播扩散。CHB 发病率高、发病范围广、传染性强,目前已成为严重的全球公共卫生问题,受到广泛的关注与重视<sup>[11]</sup>。

恩替卡韦是治疗 CHB 的常用抗病毒类药物之一,可有效抑制 HBV 多聚酶活性,通过磷酸化作用与 HBV 多聚酶底物进行竞争,进而抑制 HBV DNA 复制增殖,具有起效快、安全性高等优点<sup>[12]</sup>。本研究在恩替卡韦的治疗基础上,联合聚乙二醇干扰素进行治疗,结果显示观察组整体临床疗效及总有效率均优于单纯使用恩替卡韦,提示联合聚乙二醇干扰素治疗的抗病毒作用更强,可有效抑制 DNA 病毒复制过程,促使 HBeAg 转阴。两种药物联合使用,可有效发挥协同作用,增强病毒清除效果,减轻肝组织炎症,降低细胞炎症性坏死及肝纤维化发生风险。聚乙二醇干扰素是目前最为常用的干扰素之一,广泛用于 CHB 的抗病毒治疗,可有效发挥广谱抗病毒、抗增殖及免疫调节等功能<sup>[13]</sup>。聚乙二醇干扰素作用于人体,结合肝细胞表面受体,对肝细胞信号传导功能有效触发激活,调节细胞内生化反应。此外,聚乙二醇干扰素还可有效抑制 HBV 病毒复制与增殖,提高免疫细胞杀伤效果,改善人体免疫调节功能,增强抗病毒能力<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,两组治疗后各项肝功能指标水平均下降,且观察组肝功能指标水平优于对照组,提示在抗病毒治疗后,可改善患者肝功能状态,减少肝脏失代偿的发生,提高临床疗效。肝纤维化是 CHB 向肝硬化发展必经阶段,是 HBV 感染后反复刺激损伤、修复的病理结局。HA 是肝脏星状细胞所合成的糖胺多糖,肝脏发生损伤时,HA 合成增多降解减少,血清 HA 水平异常升高。同时,肝细胞损伤导致内肽酶水解作用下降,PCⅢ水平升高。LN 是反映肝脏毛细血管纤维化的重要指标,高表达可引起毛细血管化。IV-C 在肝损伤后大量沉积,其水平与肝纤维化程度呈正相关。本研究结果显示,两组治疗后 HA、PCⅢ、LN、IV-C 水平均降低,且观察组各项肝纤维化指标水平均低于对照组,提示聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦具有较好的抗肝纤维化作用,可进一步

延缓或逆转 CHB 患者的肝纤维化进程。本研究结果还显示,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明两种药物联合使用并没有增加不良反应的发生风险,充分证实了药物具有安全性。

综上所述,聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗 CHB 临床疗效显著,可有效发挥抗病毒作用,改善患者肝功能状态,延缓肝纤维化进程,安全性高。

### 参考文献:

- [1] 吴明山,刘振球,陈兴栋,等.全球乙型肝炎病毒基因型的分布现状[J].中华疾病控制杂志,2020,24(2):217-221.
- [2] 陶军秀,李晓东,高小莲,等.抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者的生存质量影响因素研究[J].中国全科医学,2019,22(23):2798-2804.
- [3] 滕俊,陈竹,吴敬.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J].肝脏,2018,23(4):362-363,369.
- [4] 杨东亮.丙氨酸转氨酶复常在乙型肝炎抗病毒治疗中的价值[J].中华肝病杂志,2019,27(10):741-747.
- [5] 鲍旭丽,郭佳,顾娜,等.聚乙二醇干扰素联合核苷(酸)类似物临床治愈慢性乙型肝炎的分析[J].北京医学,2018,40(4):359-361.
- [6] 郑伟,宋文渊,何强,等.核苷(酸)类药物初始抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者 144 周疗效和对肾功能的影响[J].中华临床感染病杂志,2017,10(5):335-340.
- [7] 陈胜,林昌锋,陈积武.肝苏片联合聚乙二醇化干扰素  $\alpha_2$  治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(8):2065-2069.
- [8] 中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(6):384.
- [9] 曾艳丽,魏君锋,宋晨馨,等.慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒核心抗体与肝脏炎症程度的相关性分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(7):642-645.
- [10] 鲍腾,胡庆刚,叶璐,等. HBsAg 水平在慢性 HBV 感染者疾病进展中的动态监测价值[J].临床肝胆病杂志,2017,33(8):1475-1478.
- [11] 宁琴.慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J].临床肝胆病杂志,2019,35(8):1693-1701.
- [12] 赵云,朱培福.恩替卡韦联合微生态制剂对乙型肝炎肝硬化患者肝功能、HBV-DNA 和肝纤维化指标的影响[J].河北医药,2018,40(5):759-761.
- [13] 王永力,吴文煜,尤洁,等.核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者干扰素  $\alpha$  治疗过程中细胞因子信号抑制因子 3 的表达与抗病毒疗效的关系[J].中华肝病杂志,2019,27(1):27-32.
- [14] 王健.恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性评价[J].中国医药科学,2020,10(4):71-74.

收稿日期:2021-02-04;修回日期:2021-03-03

编辑/成森