

聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物治疗 高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎的疗效

王明杰,秦玉杰

(天津市滨海新区海滨人民医院感染性疾病科,天津 300280)

摘要:目的 研究聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物治疗高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎的临床疗效。方法 选取2019年8月-2020年4月我院诊治的68例高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各34例。对照组采用聚乙二醇干扰素 α 序贯治疗,观察组在对照组基础上联合核苷类药物治疗,比较两组临床治疗总有效率、HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBsAg清除率、肝功能指标变化以及临床不良反应发生情况。结果 观察组临床治疗总有效率为94.11%,高于对照组的82.35%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBsAg清除率均大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后ALT、TBIL均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应发生率为14.70%,与对照组的11.76%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物治疗高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎效果确切,可提高治疗总有效率,提升HBV-DNA和HBeAg转阴率以及HBsAg清除率,改善肝功能,且不会增加不良反应。

关键词:聚乙二醇干扰素 α ;核苷类药物;乙型肝炎;高病毒载量;e抗原阳性

中图分类号:R512.62

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.19.027

文章编号:1006-1959(2021)19-0107-03

Efficacy of Peginterferon α Sequential Combined with Nucleoside Drugs in the Treatment of High Viral Load e Antigen Positive Hepatitis B

WANG Ming-jie, QIN Yu-jie

(Department of Infectious Diseases, Tianjin Binhai New Area People's Hospital, Tianjin 300280, China)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of peginterferon α sequential combined with nucleoside drugs in the treatment of high viral load e antigen positive hepatitis B. Methods Totally 68 patients with high viral load e antigen positive hepatitis B were selected from August 2019 to April 2020, and were divided into control group and observation group by random number table method, with 34 cases in each. The control group was treated with polyethylene glycol sequential therapy, and the observation group was treated with nucleoside drugs on the basis of the control group, the total effective rate, negative rate of HBV-DNA, negative rate of HBeAg, clearance rate of HBsAg, changes of liver function index and clinical adverse reactions were compared between the two groups. Results The total effective rate of the observation group was 94.11%, which was higher than that 82.35% of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the negative rate of HBV-DNA, the negative rate of HBeAg and the clearance rate of HBsAg in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); after treatment, ALT and TBIL in the two groups were lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the incidence of adverse reaction in the observation group was 14.70%, which was compared with 11.76% of the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Conclusion Peginterferon α sequential combined with nucleoside drugs in the treatment of high viral load e antigen positive hepatitis B is effective, which can improve the total effective rate of treatment, enhance HBV-DNA and HBeAg negative conversion rate and HBsAg clearance rate, and improve liver function, and will not increase the adverse reaction.

Key words: Peginterferon α ; Nucleoside drugs; Hepatitis B; High viral load; e antigen positive

乙型肝炎(hepatitis B)是临床常见疾病,已经发展成为全球公共卫生问题^[1]。研究显示^[2],高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎是发展成为肝硬化、肝细胞癌的危险因素,因此临床积极有效的治疗至关重要。抗病毒治疗可一定程度减轻肝脏炎症,阻止或延缓疾病的进展,减少或预防肝硬化的发生^[3]。临床常规采用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗,其HBeAg血清转阴率高,耐药发生率低,且停药后持续应答^[4],但临床适应证较局限,注射给药治疗个体差异性较大,且治疗费用较高,临床难以推广应用。核苷类药物通过竞争性抑制HBV-DNA多聚酶的活性,可直接抑制HBV-DNA复制,实现机体持久免疫控制需求^[5],但治疗疗程较长,患者依从性较差。此外,核苷类药物

停药后会产生病毒变异,甚至病情恶化等问题^[6]。故,临床提出联合应用聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物治疗,理论上两者可以互相促进,达到持久免疫控制、减少耐药和不良反应的目的,但具体应用效果、安全性等尚未完全明确,需要临床进一步探究证实^[7]。本研究结合2019年8月-2020年4月我院诊治的68例高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎患者临床资料,观察聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物治疗高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎的临床疗效,以为临床治疗提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年8月-2020年4月天津市滨海新区海滨人民医院诊治的68例高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各34例。对照组男性

作者简介:王明杰(1982.7-),男,山东潍坊人,本科,主治医师,主要从事感染及肝病方面的工作

18例,女性16例;年龄18~50岁,平均年龄(34.17±3.78)岁;病程2~8年,平均病程(4.78±1.10)年。观察组男性20例,女性14例;年龄20~49岁,平均年龄(34.09±4.01)岁;病程2~9年,平均病程(4.93±1.21)年。两组年龄、性别、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①均符合临床高病毒载量e抗原阳性乙型肝炎诊断标准^[8];②HBsAg和HBeAg阳性>6个月且HBV-DNA $>1\times 10^7$ IU/ml^[9];③纳入前3个月均未接受抗病毒和免疫调节治疗。

1.2.2 排除标准 ①合并脑、肾、心血管等严重系统疾病者;②合并感染甲、丙、丁、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒等;③合并药物性肝损伤、自身免疫性疾病、肝硬化等;④随访资料不完善者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用聚乙二醇干扰素 α 序贯治疗:派罗欣(上海罗氏制药有限公司,国药准字J20120075,规格:180 μ g/0.5 ml/支),皮下注射,1次/周,1.0 μ g/(kg·次),连续治疗10个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合核苷类药物治疗:拉米夫定(葛兰素史克制药<苏州>有限公司,国药准字H20030581,规格:0.1 g/片),口服,1次/d,100 mg/次,连续治疗10个月。

1.4 观察指标 比较两组临床治疗总有效率、HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBsAg清除率、肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、血清总胆红素(TBIL)]变化

以及临床不良反应(发热、白细胞下降、全身肌肉酸痛)发生情况。临床治疗疗效^[10]:①显效:患者临床乏力、肝区疼痛等症状均消失,病毒学应答恢复正常,HBV-DNA较基线降低超过102 IU/ml;②有效:患者临床症状改善,病毒学应答有改善;③无效:以上标准均未达到,甚至有加重趋势;总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。HBV-DNA $<1\times 10^3$ IU/ml为转阴,HBeAg <1.000 S/CO为转阴,HBsAg <0.05 S/CO为转阴^[11]。ALT、TBIL检测:取晨起空腹静脉血5 ml,离心操作后进行检测,试剂盒由上海研生物科技有限公司提供,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法 采用统计软件包SPSS 21.0版本对数据进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床治疗总有效率高

于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组HBV-DNA和HBeAg转阴率以及HBsAg清除率比较 观察组HBV-DNA转阴率、HBeAg转阴率、HBsAg清除率均大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组肝功能指标比较 两组治疗后ALT、TBIL均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生率比较 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1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	34	20(58.82)	12(35.29)	2(5.89)	32(94.11)*
对照组	34	18(52.94)	10(29.41)	6(17.64)	28(82.35)

注:*与对照组比较, $\chi^2=6.175$, $P=0.033$

表2 两组HBV-DNA和HBeAg转阴率以及HBsAg清除率比较[n(%)]

组别	n	HBV-DNA转阴率	HBeAg转阴率	HBsAg清除率
观察组	34	13(38.23)	8(23.52)	5(14.70)
对照组	34	7(20.58)	3(8.82)	1(2.94)
χ^2		10.487	11.983	16.934
P		0.010	0.008	0.000

表3 两组肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	105.01±7.68	41.01±7.68*	20.91±8.10	11.67±5.45*
对照组	34	104.53±5.40	53.53±5.40*	21.01±6.75	13.98±6.30*
t		1.356	13.140	1.651	13.578
P		0.056	0.003	0.068	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	发热	白细胞下降	全身肌肉酸痛	总发生率
观察组	34	2(5.88)	1(2.94)	2(5.88)	5(14.70)*
对照组	34	1(2.94)	1(2.94)	2(5.88)	4(11.76)

注:*与对照组比较, $\chi^2=1.065$, $P=0.203$

3 讨论

高病毒载量 e 抗原阳性乙型肝炎患者体内病毒载量较高,具有较强的传染性^[12]。目前临床主要以抗病毒治疗为主,通过药物抑制病毒复制,阻止乙型肝炎病毒对肝脏的损伤,预防病情进一步恶化、发展,促进患者的生存质量^[13]。核苷类药物虽然可抑制病毒复制,但是不能清除细胞内的 HBV-DNA,停药后会启动病毒复制循环。但是聚乙二醇干扰素 α 属于不同的作用机制药物,不仅可抑制病毒复制,而且可阻断病毒再感染过程,可有效清除感染肝细胞。但是因为载量病毒较高,单一抗病毒治疗效果有限,临床治疗效果不理想^[14]。聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物治疗高病毒载量 e 抗原阳性乙型肝炎可通过不同机制发挥作用,但是否可提高临床治疗效果尚未有定论。

本研究结果显示,观察组临床治疗总有效率高,提示聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物可提高治疗总有效率,改善治疗临床疗效,该结论与李国军等^[15]研究基本一致,分析认为聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物,因为前者为长效干扰素,可与特异性受体结合,在抗病毒同时具有免疫调节作用,从而可强化病毒抑制效果,进一步提高临床治疗效果。同时观察组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBsAg 清除率均大于对照组($P<0.05$),表明联合应用可提高 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBsAg 清除率,考虑原因在干扰素基础上加以核苷类药物,可增加核苷类药物竞争性,与病毒结合作用,有效提高干扰素免疫应答作用,进一步促进 HBV-DNA 的转阴。此外,本研究中两组治疗后 ALT、TBIL 均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),提示联合治疗可一定程度改善肝功能指标,减轻肝功能损伤,促进肝功能恢复。而两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明联合应用不会增加临床不良反应,具有良好的应用安全性。

综上所述,聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物可治疗高病毒载量 e 抗原阳性乙型肝炎效果确切,可提高治疗总有效率,提升 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率以及 HBsAg 清除率,改善肝功能,且不会增加不良反应发生率。

参考文献:

[1]朱丽,王丽,曾义岚,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦

治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J].实用药物与临床,2016,19(1):110-113.

[2]安丽娜,吴玮,孙晓慧,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 并恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的效果[J].齐鲁医学杂志,2016,31(3):366-368.

[3]陈璐,郭斯敏,庄焱,等.联合聚乙二醇干扰素- α 对恩替卡韦经治 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和预测因素[J].肝脏,2015,2(6):434-437.

[4]中华医学会肝病学分会,感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].临床肝胆病杂志,2015,12(31):1941-1960.

[5]Zhang K,Cao H,Liang J,et al.CONSORT: Effects of adding adefovirdipivoxil to peginterferon alfa-2a at different time points on HBeAg-positive patients: A prospective, randomized study[J]. Medicine,2016,95(31):e4471.

[6]黄金.聚乙二醇干扰素 α 序贯联合核苷类药物治疗高病毒载量 e 抗原阳性乙型肝炎 1 年疗效观察[D].杭州:浙江中医药大学,2016.

[7]安红杰,何文艳,徐金凤,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦治疗 e 抗原阳性高病毒载量慢性乙型肝炎给药时机的选择[J].解放军医药杂志,2015(8):79-82.

[8]曹振环,柳雅立,马丽娜,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 联合拉米夫定或阿德福韦治疗乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎 96 周疗效观察[J].中华传染病杂志,2016,34(7):422-424.

[9]鲍旭丽,渠亚超,熊芳,等.聚乙二醇干扰素联合核苷(酸)类似物 96 周延长疗程治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者的效果观察[J].中国综合临床,2016,32(8):673-676.

[10]Wu D,Ning Q.Toward a Cure for Hepatitis B Virus Infection: Combination Therapy Involving Viral Suppression and Immune Modulation and Long-term Outcome [J]. J Infect Dis, 2017,216(suppl 8):S771-S777.

[11]李仕雄,朱宇佳,许超宇,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗高病毒载量慢性乙型肝炎疗效观察[J].广西医学,2015,44(5):701-702.

[12]贾云利.替比夫定与干扰素 α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者临床疗效观察[J].临床医学研究与实践,2016,1(3):19.

[13]Huang J,Zhang K,Chen W,et al.Switching to PegIFNalpha-2b leads to HBsAg loss in patients with low HBsAg levels and HBV DNA suppressed by NAs[J].Sci Rep,2017,7(1):13383.

[14]许俊,黄敏.拉米夫定联合聚乙二醇干扰素初始和再治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2016,19(2):210-211.

[15]李国军,喻一奇,范平,等.乙型肝炎表面抗原水平对核苷(酸)类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎患者的疗效预测[J].中华传染病杂志,2015,32(2):100-106.

收稿日期:2021-03-22;修回日期:2021-04-07

编辑/刘欢