

聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床观察

张兆勤

沭阳县中心医院 感染科, 江苏 宿迁 223600

摘要: **目的** 观察聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 沭阳县中心医院 2011 年 1 月—2013 年 1 月收治的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 130 例, 随机分为干扰素组 (43 例), 阿德福韦酯组 (39 例) 和联合治疗组 (48 例)。干扰素组皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液 180 μ g, 每周 1 次。阿德福韦酯组口服阿德福韦酯片 10 mg/次, 1 次/d。联合治疗组同时给予聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液和阿德福韦酯片, 用法用量同以上两组。3 组患者均连续治疗 48 周。观察 3 组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 复常情况、HBsAg 清除情况、HBV DNA 转阴情况。**结果** 治疗 24、48、72 周, 干扰素组、阿德福韦酯组的 HBsAg 清除率、HBV DNA 转阴率均显著低于联合治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组治疗后 ALT、HBV DNA 拷贝数、HBsAg 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且干扰素组、阿德福韦酯组患者 ALT 在治疗 48、72 周时均高于联合治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 HBV DNA 拷贝数从治疗 24 周起就高于联合治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 干扰素组 HBsAg 水平在治疗 24 周、48、72 周时均高于联合治疗组, 而阿德福韦酯组 HBsAg 水平仅在治疗 48 周时高于联合治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 两药有一定的协同作用, 优于两药单独应用。

关键词: 聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液; 阿德福韦酯片; HBeAg 阴性; 慢性乙型肝炎

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)11 - 1283 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.022

Clinical observation of peginterferon α -2a combined with adefovir dipivoxil in treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B

ZHANG Zhao-qin

Department of Infection, Shuyang County Central Hospital, Suqian 223600, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of peginterferon α -2a combined with adefovir dipivoxil in treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B. **Methods** Patients (130 cases) with HBeAg negative chronic hepatitis B who came to Shuyang County Central Hospital from January 2011 to January 2013 were randomly divided into interferon (43 cases), adefovir dipivoxil (39 cases) and combined treatment (48 cases) groups. The patients in the interferon group were sc administered with Peginterferon α -2a Injection (180 μ g), once one week. The patients in the adefovir dipivoxil group were po administered with Adefovir Dipivoxil Tablets, 10 mg/time, once daily. The patients in the combined treatment group were given Peginterferon α -2a Injection and Adefovir Dipivoxil Tablets, and the usage and dosage were the same as the above two groups. The patients in the three groups were treated for 48 weeks. The situation of ALT return to normal, HBsAg clearance, and HBV DNA overcast in three groups were observed. **Results** After treatment for 24, 48, and 72 weeks, the rates of HBsAg clearance and HBV DNA overcast in interferon and adefovir dipivoxil groups were significantly lower than those in the combination treatment group, with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, HBV DNA copies, and HBsAg in three groups were significantly reduced, and the differences were statistically significant before and after treatment ($P < 0.05$). ALT in interferon and adefovir dipivoxil groups were higher than that in the combination treatment group with the significant difference ($P < 0.05$) in the treatment of 48 weeks and 72 weeks. HBV DNA copies in two groups were higher than that in the combined treatment group from the treatment of 24 weeks, and the difference was statistically

收稿日期: 2014-07-23

作者简介: 张兆勤, 工作于沭阳县中心医院感染科。

significant ($P < 0.05$). HBsAg level in the interferon group was higher than that in the combination treatment group, with significant difference ($P < 0.05$) in the treatment of 24, 48, and 72 weeks. While HBsAg level in the adefovir dipivoxil group was higher than that in the combined treatment group only in the treatment of 48 weeks with the significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Peginterferon α -2a combined with adefovir dipivoxil has a good clinical efficacy in the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B, and the two drugs have a certain synergy, which is better than that of two drug used alone.

Key words: Peginterferon α -2a Injection; Adefovir Dipivoxil Tablets; HBeAg negative; chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎在中国约有 1.5 亿患者, 是一种范围广、发病率高、危害人民健康的传染性疾病。大多数患者病程迁延, 治疗棘手。随着抗病毒药物的不断研发, 很多患者从中受益, 同时随着时间的延长, 抗病毒治疗的相关问题逐渐凸显。临床发现单独使用一种核苷(酸)类似物药物治疗慢性乙型肝炎容易出现应答率不高、停药反弹等情况。如何提高抗病毒治疗的持久应答率, 降低停药复发的风险, 仍是临床工作的难点。研究发现干扰素联合核苷类似物治疗能够提高病毒学应答情况并减少耐药性的发生。沭阳县中心医院采用聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析沭阳县中心医院 2011 年 1 月—2013 年 1 月收治的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者 130 例, 其中男 74 例, 女 56 例, 年龄 25~58 岁, 平均年龄 (36.7 ± 7.12) 岁。所有患者均签署治疗知情同意书, 病程均处于免疫清除期, 诊断标准均符合 2005 年中国《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]。

纳入标准: (1) 血清 HBsAg 持续阳性 6 个月以上, 同时 HBeAg 阴性; (2) HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ 拷贝/mL; (3) 血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ≥ 60 IU/L; (4) 无其他肝炎的重叠感染; (5) 排除肝硬化、肝癌; (6) 无明显的心、脑、肾病史, 无精神病和糖尿病病史, 无酗酒和吸毒史及非妊娠或哺乳期女性; (7) 血常规正常。

1.2 药物

聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液由上海罗氏制药有限公司生产, 规格 180 μ g : 0.5 mL, 产品批号 B1055; 阿德福韦酯片由北京双鹭药业股份有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 100310205。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为干扰素组 (43 例), 阿德福韦酯组 (39 例) 和联合治疗组 (48 例)。其中, 干扰素组, 男 26 例, 女 17 例; 年龄 26~55 岁, 平均

年龄 (37.7 ± 7.24) 岁。阿德福韦酯组, 男 20 例, 女 19 例; 年龄 25~56 岁, 平均年龄 (35.7 ± 6.84) 岁。联合治疗组, 男 28 例, 女 20 例; 年龄 25~58 岁, 平均年龄 (35.8 ± 7.63) 岁。3 组患者性别组成、年龄、病情等一般资料差异均无统计学意义, 具有可比性。

干扰素组给予聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液 180 μ g, 每周 1 次皮下注射; 阿德福韦酯组口服阿德福韦酯片 10 mg/次, 1 次/d; 联合治疗组同时给予聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液和阿德福韦酯片, 用法用量同以上两组。3 组患者均连续治疗 48 周。所有患者治疗期间不合并使用其他保肝、降酶药物, 如出现血白细胞低于 $3.8 \times 10^9/L$ 和/或中性粒细胞低于 $1.8 \times 10^9/L$, 则加用升白细胞的药物辅助治疗。

1.4 观察指标

所有患者于治疗前和治疗后 24、48、72 周进行评价: (1) ALT 复常率: 分别于 24、48、72 周取患者血标本, 采用 AU 2700 全自动生化分析仪检测 ALT 水平, ALT 正常值为 0~40 U/L, 并计算 ALT 复常率。(2) HBsAg 清除率: 分别于 24、48、72 周取患者血标本, 采用罗氏 Modulare 170 全自动电化学发光免疫分析仪检测 HBsAg, HBsAg < 0.18 ng/mL 为阴性, 并计算 HBsAg 清除率。(3) HBV DNA 转阴率: 采用 ABI 7300 型实时荧光定量 PCR 核酸分析仪检测 HBV DNA, HBV DNA $< 1 \times 10^3$ 拷贝/mL 为阴性。

ALT 复常率 = ALT 检测值恢复正常人数 / 总人数

HBsAg 清除率 = HBsAg 阴性人数 / 总人数

HBV DNA 转阴率 = HBV DNA 阴性者 / 总人数

1.5 不良反应

观察 3 组患者在治疗过程中有无肌肉痛、关节痛、白细胞降低等不良反应发生。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组各观察指标比较

治疗 24、48、72 周, 干扰素组、阿德福韦酯组

患者的 HBsAg 清除率、HBV DNA 转阴率均显著低于联合治疗组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 3 组各观察指标的具体值

3 组治疗后 ALT、HBV DNA 拷贝数、HBsAg 水平均较治疗前显著降低，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且干扰素组、阿德福韦酯组

患者 ALT 在治疗 48、72 周时均高于联合治疗组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组 HBV DNA 拷贝数从治疗 24 周起就高于联合治疗组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；干扰素组 HBsAg 水平在治疗 24、48、72 周时均高于联合治疗组，而阿德福韦酯组 HBsAg 水平仅在治疗 48 周时高于联合治疗组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 3 组各观察指标比较
Table 1 Comparison on observational indexes in three groups

组别	n/例	ALT 复常率/%			HBsAg 清除率/%			HBV DNA 转阴率/%		
		24 周	48 周	72 周	24 周	48 周	72 周	24 周	48 周	72 周
干扰素	43	65.1	90.7	88.4	11.6*	44.2*	34.9*	32.6*	53.5*	44.2*
阿德福韦酯	39	79.5	97.4	92.3	20.5*	41.0*	30.8*	23.1*	64.1*	53.8*
联合治疗	48	75.0	95.8	85.8	29.2	75.0	70.3	52.1	83.3	79.2

与联合治疗组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs combined treatment group

表 2 3 组各观察指标的具体值 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Specific values of observational indexes in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例数	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	HBV DNA/(10 ⁴ 拷贝·mL ⁻¹)	HBsAg/(ng·mL ⁻¹)
干扰素	43	治疗前	179.52 ± 9.95	63.21 ± 4.83	4.23 ± 0.19
		治疗 24 周	71.02 ± 64.91*	43.43 ± 21.73* [▲]	2.33 ± 1.15* [▲]
		治疗 48 周	40.14 ± 31.41* [▲]	33.17 ± 15.54* [▲]	2.03 ± 1.32* [▲]
		治疗 72 周	33.72 ± 29.61* [▲]	35.52 ± 17.74* [▲]	1.01 ± 0.86* [▲]
阿德福韦酯	39	治疗前	181.48 ± 11.07	68.97 ± 6.17	3.95 ± 0.16
		治疗 24 周	64.74 ± 60.51*	48.67 ± 30.14* [▲]	2.12 ± 1.09*
		治疗 48 周	38.79 ± 29.69* [▲]	30.17 ± 15.89* [▲]	1.35 ± 1.14* [▲]
		治疗 72 周	38.87 ± 35.26* [▲]	32.56 ± 17.03* [▲]	0.12 ± 0.07*
联合治疗	48	治疗前	194.31 ± 10.55	73.48 ± 5.1	4.12 ± 0.15
		治疗 24 周	69.03 ± 62.97*	6.97 ± 2.12*	0.99 ± 0.67*
		治疗 48 周	31.29 ± 18.37*	5.37 ± 1.03*	1.05 ± 0.89*
		治疗 72 周	27.44 ± 19.43*	6.02 ± 1.13*	0.13 ± 0.06*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与联合治疗组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs combined treatment group in the same time of treatment

2.3 不良反应

治疗过程中出现 3 组共出现 103 例肌肉、关节酸痛等，其中干扰素组 33 例、阿德福韦酯组 37 例、联合治疗组 43 例，但症状较轻，仍能坚持正常工作，无需特殊处理。白细胞数较治疗前降低是最常见的现象，通常发生在治疗前 8 周，随后在低水平稳定，共发生 85 例白细胞数和/或中性粒细胞降低，其中干扰素组 26 例、阿德福韦酯组 28 例、联合治疗组 29 例；其中 77 例，包括干扰素组 24 例、阿德福韦

酯组 26 例、联合治疗组 27 例，白细胞数在 $(3.2 \sim 3.8) \times 10^9/L$ 和/或中性粒细胞数 $(1.2 \sim 1.8) \times 10^9/L$ ，口服生白片，均能持续治疗。只有 8 例（干扰素组 2 例、阿德福韦酯组 2 例、联合治疗组 4 例）白细胞数低于 $3.0 \times 10^9/L$ 和/或中性粒细胞数低于 $1.0 \times 10^9/L$ ，需注射重组人粒细胞刺激因子 1~2 次后能完成 48 周治疗。

3 讨论

1989 年英国学者 CarlTlan 等首次报道了 HBV

PreC 区 1 896 位的突变 (G-A), 氨基酸 (TGG) 变为终止密码 (TAG), 使 PreC 区蛋白的翻译终止, 从而使 HBeAg 不能合成, 在临床上表现为 HBeAg 阴性; 但并不影响病毒复制, 而慢性乙型肝炎病毒仍处于活动状态, 临床上表现为 HBV DNA 阳性, 这就是常见的 HBeAg 阴性、HBV DNA 阳性患者, 而该位点的突变有利于 HBV 前基因组 RNA 结构稳定性的增加, 从而有利于 HBV DNA 的复制^[2-3]。

我国《慢性乙型肝炎防治指南》指出“慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化和对症治疗, 其中抗病毒治疗是关键, 只要有适应证, 且条件允许, 就应进行规范的抗病毒治疗^[4]。抗病毒药物主要是包括干扰素和核苷(酸)类似物。干扰素可诱导机体产生多种抗病毒蛋白相关的细胞因子, 其作用靶点在 RNA 水平, 不但可以抑制 HBV DNA 复制, 还可抑制病毒蛋白表达, 具有免疫调节和抗病毒的双重作用^[5]。通过一定疗程治疗可使部分患者获得较为持久的应答, 使 HBsAg 消失或清除率高于核苷(酸)类似物, 但干扰素类药物治疗存在不良反应, 限制了其在临床的广泛应用。阿德福韦酯作用机制是与 ATP 竞争, 抑制 HBV 的逆转录酶, 导致病毒 DNA 链延长终止, 从而发挥抗病毒作用。另外, 阿德福韦酯还可以诱导机体内源性干扰素, 激活 NK 细胞, 增加机体免疫力^[6]。由于干扰素与阿德福韦酯对 HBV 的作用靶位与机制不同, 两者联用具有协同作用。

近年来, 干扰素联合核苷酸类似物的研究初步显示出其联合治疗的优势^[7-8]。Leemans 等^[7]研究了 38 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者接受干扰素联合阿德福韦酯治疗 48 周的疗效, 随访至 24 周时, 5 例患者获得 HBsAg 清除, 提示联合治疗能够获得可靠的停药终点。由于缺乏 HBeAg 免疫控制指标, 难以评断 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的停药终点, 而一些指南将治疗终点定义为 ALT 复常、HBV DNA 持续检测不到。由于 HBsAg 清除和血清学转换是目前慢性乙型肝炎感染者免疫系统监控病毒所

取的最佳临床评价指标, 因此可做为 HBeAg 阴性患者可靠的停药指标^[9]。

本研究结果显示, 在关于 ALT 复常方面, 3 组在各个时间段比较差异没有统计学意义。在 HBV DNA 转阴率和 HBsAg 清除率方面, 联合治疗组明显高于其他两组, 且联合用药治疗可获得可靠的停药终点。综上所述, 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 两者协同作用, 可更好的提高 HBV DNA 转阴率和 HBsAg 清除率, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005(12): 15-25.
- [2] Rafael Bárcena Marugán, Silvia García Garzón. DNA-guided hepatitis B treatment, viral load is essential, but not sufficient [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(4): 423-430.
- [3] Toru Takahashi. Interleukin 28B genetic polymorphism and hepatitis B virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12026-12030.
- [4] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011(1): 121-136.
- [5] 曹力, 尹有宽. 干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎的远期疗效 [J]. 肝脏, 2006, 11(2): 135-136.
- [6] 王亚东, 赵彩彦, 王玮, 等. 干扰素 α 与阿德福韦酯不同联合方法治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效 [J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(7): 418-423.
- [7] Leemans W F, Janssen HLA, deMan R A. Future perspectives for the management of chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(18): 2554-2567.
- [8] Marcellin P, Lau G K, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(12): 1206-1217.
- [9] 曹振环, 马丽娜, 柳雅立, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(7): 498-501.