

拉米夫定联合阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察

马 刚

西安市唐都医院 传染科, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 研究拉米夫定联合阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察。**方法** 选取 2012 年 5 月—2014 年 5 月西安市唐都医院传染科收治的慢性乙肝患者 80 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者在综合治疗的基础上口服阿德福韦酯片, 10 mg/次, 1 次/d, 同时, 腹部皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液 180 μ g, 1 次/周。治疗组患者在对照组基础上口服拉米夫定片, 0.1 g/次, 1 次/d。两组均连续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后总胆红素、丙氨酸转氨酶 (ALT)、血清白蛋白、HBV-DNA 的变化。记录两组 HBV-DNA 转阴、HBeAg 转阴及 ALT 复常情况。应用健康状况调查问卷 (SF-36) 对两组患者的生活质量进行评定。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 70.0%、90.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组总胆红素、ALT、HBV-DNA 均显著降低, 血清白蛋白均显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者的 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率及 ALT 复常率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的生理机能、生理职能、精神健康、情感职能评分及总分均显著升高, 社会功能、躯体疼痛、活力评分均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些项目评分的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 拉米夫定联合阿德福韦酯和聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的临床效果显著, 能够有效改善患者的肝功能和生活质量, 且不会增加患者的不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 拉米夫定片; 阿德福韦酯片; 聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液; 慢性乙型肝炎; 总胆红素; 丙氨酸转氨酶

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)09-1115-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.09.016

Clinical observation of lamivudine combined with adefovir dipivoxil and peginterferon α -2a in treatment of chronic Hepatitis B

MA Gang

Department of Infection, Xi'an Tangdu Hospital, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of lamivudine combined with adefovir dipivoxil and peginterferon α -2a in treatment of chronic Hepatitis B. **Methods** Patients (80 cases) with chronic Hepatitis B in Department of Infection of Xi'an Tangdu Hospital from May 2012 to May 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were *po* administered with Adefovir Dipivoxil Tablets on the basis of comprehensive treatment, 10 mg/time, once daily, and they were *sc* administered with Peginterferon α -2a Solution for injection (180 μ g), once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Lamivudine Tablets on the basis of the control group, 0.1 g/time, once daily. The patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, the changes of total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), serum albumin, and HBV-DNA were compared. The negative conversion ratios of HBV-DNA, HBeAg, and ALT in two groups were recorded. Health questionnaire (SF-36) was applied to assess the life quality. **Results** After the treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 70.0% and 90.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, total bilirubin, ALT, and HBV-DNA in two groups were significantly decreased, serum albumin was significantly

收稿日期: 2015-06-26

作者简介: 马 刚 (1979—), 擅长于病毒性肝炎、肝硬化、流行性出血热、及发热待查的疾病的诊疗。

increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The improved degree of those observation indicators in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The negative conversion ratios of HBV-DNA, HBeAg, and ALT in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The scores of physiological function, physical function, mental health, emotional function, and total score in the treatment group were significantly higher, and the scores of social function, body pain, and vitality scores were significantly lower, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The improved degree of those observation indicators in the treatment group was better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Lamivudine combined with adefovir dipivoxil and peginterferon α -2a has remarkable clinical effect in treatment of chronic Hepatitis B, and can effectively improve liver function and life quality with less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Lamivudine Tablets; Adefovir Dipivoxil Tablets; Peginterferon- α -2a Solution for Injection; chronic Hepatitis B; total bilirubin, alanine aminotransferase

在全世界范围内,慢性乙型肝炎属于一种重要的传染病,有乙肝病毒(HBV)感染的患者高达4亿,病情在HBV持续存在及不断复制的作用下进展,通常情况下会引发无症状携带者、肝硬化等一系列疾病^[1]。因此,对HBV的复制进行有效抑制能够极大程度地促进患者预后,并能显著降低死亡率。现阶段,临床治疗慢性乙型肝炎的常用药物治疗方案为阿德福韦酯联合干扰素,但是多数临床实践证实其疗效并不显著^[2],在临床的应用受到了一定程度的限制,因此治疗慢性乙型肝炎更为有效的治疗方案成为临床医生研究的重点。本研究采用拉米夫定联合阿德福韦酯和聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年5月—2014年5月西安市唐都医院传染科收治的慢性乙肝患者80例,所有患者均符合慢性乙型肝炎的相关诊断标准^[3],均知情同意;将有肝硬化证据、半年内接受干扰素等治疗、合并人类免疫缺陷病毒感染、肝脏损伤由自身免疫性肝病等引发等的患者排除在外。其中男51例,女29例,年龄34~71岁,平均年龄 (46.7 ± 10.8) 岁。

1.2 药物

拉米夫定片由葛兰素史克制药(苏州)有限公司,规格0.1 g/片,产品批号20110813;阿德福韦酯片由葛兰素史克(天津)有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号20110505;聚乙二醇干扰素 α -2a注射液由罗氏制药公司生产,规格180 μ g/0.5 mL/支,产品批号20111242。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机分组的方法随机分为对照

组和治疗组,每组各40例。其中,对照组男25例,女15例;年龄35~70岁,平均年龄 (48.6 ± 10.8) 岁。治疗组男26例,女14例;年龄34~71岁,平均年龄 (47.8 ± 10.9) 岁。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予综合治疗保肝治疗、营养支持治疗等。对照组患者在综合治疗的基础上口服阿德福韦酯片,10 mg/次,1次/d,同时,腹部皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a注射液180 μ g,1次/周。治疗组患者在对照组基础上口服拉米夫定片,0.1 g/次,1次/d。两组均连续治疗12周。

1.4 临床疗效评定标准^[4]

依据《病毒性肝炎防治方案》,如果治疗后患者的临床症状显著好转,具有正常的肝功能,HBV-DNA、乙型肝炎E抗原(HBeAg)均比检测下限低,则评定为显效;如果治疗后患者的临床症状得到有效改善,具有较好的肝功能,HBV-DNA、HBeAg降低但是并不比检测下限低,则评定为有效;如果治疗后患者的临床症状没有得到有效改善,具有较差的肝功能,HBV-DNA、HBeAg没有降低,则评定为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗前后采用钼酸氧化法测定血清总胆红素,运用双项同测法测定血清丙氨酸转氨酶(ALT),运用溴甲酚紫法检测血清白蛋白,运用荧光定量PCR法检测HBV-DNA。并记录两组HBeAg转阴、HBV-DNA转阴、ALT复常例数。

应用健康状况调查问卷(SF-36)对两组患者的生活质量进行评定,该量表共包括生理机能(PF)、社会功能(SF)、生理职能(RP)、情感职能(RE)、

躯体疼痛 (BP)、精神健康 (MH)、活力 (V)、总体健康 (GH) 8 个方面, 分值在 0~100 分, 患者的生活质量和分值呈显著的正相关关系^[5]。

1.6 不良反应

观察并记录两组在治疗过程中有无发热、乏力、头痛、关节酸痛、胃肠道反应等不良反应发生。

1.7 统计学分析

分析处理所有数据时使用统计学软件 SPSS 20.0, 计量结果采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 10 例, 有效 18 例, 无效 12 例, 总有效率为 70.0%; 治疗组显效 16 例, 有效 24 例, 无效 4 例, 总有效率为 90.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组总胆红素、ALT、HBV-DNA 均显著降低, 血清白蛋白均显著升高, 同组治疗前后

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 HBV-DNA 转阴、HBeAg 阴转及 ALT 复常情况比较

治疗组 HBV-DNA 转阴 25 例, HBeAg 转阴 20 例, ALT 复常 35 例, HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率及 ALT 复常率分别为 62.5%、50.0%、87.5%; 对照组 HBV-DNA 转阴 10 例, HBeAg 转阴 7 例, ALT 复常 23 例, HBV-DNA、HBeAg 转阴率及 ALT 复常率分别为 25.0%、17.5%、57.5%。治疗组 HBV-DNA、HBeAg 转阴率及 ALT 复常率均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组生活质量比较

治疗后, 两组 PF、RP、MH、RE 评分及总分均显著高于治疗前, SF、BP、V 评分均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些项目评分的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	10	18	12	70.0
治疗	40	16	24	4	90.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	总胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	血清白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	HBV-DNA/(copy·mL ⁻¹)
对照	治疗前	53.38 ± 10.24	87.59 ± 10.32	18.28 ± 5.18	6.20 ± 2.25
	治疗后	46.21 ± 16.80*	69.07 ± 17.12*	29.78 ± 13.12*	4.98 ± 1.91*
治疗	治疗前	52.42 ± 10.65	88.41 ± 10.26	18.69 ± 5.42	6.22 ± 2.41
	治疗后	35.02 ± 13.68*▲	36.60 ± 14.20*▲	35.34 ± 2.96*▲	4.12 ± 2.35*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 HBV-DNA 转阴、HBeAg 阴转及 ALT 复常情况比较

Table 3 Comparison on negative conversion ratios of HBV-DNA, HBeAg, and ALT between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 阴转		HBeAg 阴转		ALT 复常	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
对照	40	10	25.0	7	17.5	23	57.5
治疗	40	25*	62.5*	20*	50.0*	35*	87.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 4 Comparison on life quality between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	PF/分	RP/分	MH/分	SF/分	BP/分
对照	治疗前	11.25 ± 1.25	3.44 ± 0.25	2.46 ± 0.64	5.23 ± 0.54	5.28 ± 0.42
	治疗后	24.44 ± 4.49*	5.50 ± 1.46*	4.28 ± 1.33*	3.34 ± 1.76*	2.09 ± 0.90*
治疗	治疗前	10.04 ± 1.15	3.42 ± 0.21	2.45 ± 0.92	5.22 ± 0.51	5.35 ± 0.15
	治疗后	29.35 ± 2.92*▲	7.35 ± 0.92*▲	5.62 ± 0.78*▲	2.14 ± 0.63*▲	1.37 ± 0.65*▲
组别	观察时间	V/分	RE/分	GH/分	总分/分	
对照	治疗前	5.49 ± 0.25	29.46 ± 4.27	20.25 ± 1.34	96.18 ± 5.15	
	治疗后	2.18 ± 1.17*	36.57 ± 4.31*	20.32 ± 1.98	102.36 ± 6.65*	
治疗	治疗前	5.41 ± 0.51	30.36 ± 4.25	20.08 ± 1.41	96.45 ± 5.42	
	治疗后	1.33 ± 0.54*▲	37.83 ± 4.44*▲	20.07 ± 1.79	109.16 ± 5.66*▲	

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组出现发热 1 例, 乏力 1 例, 头痛 1 例, 胃肠道反应 1 例, 不良反应发生率为 10.0%; 治疗组出现发热 1 例, 乏力 1 例, 头痛 1 例, 关节酸痛 1 例, 胃肠道反应 1 例, 不良反应发生率为 12.5%, 两组不良反应发生率比较差异不具有统计学意义。

3 讨论

临床在治疗慢性乙型肝炎的过程中通常采用抗病毒治疗。阿德福韦酯属于核苷类似物抗病毒药物, 其作用机制为对 DNA 多聚酶及多聚链终止作用进行直接抑制, 从而对 HBV 复制进行有效抑制^[6]; 在 DNA 多聚酶的不同靶点作用, 其抗病毒的作用点不同于拉米夫定, 二者不具有交叉耐药性^[7-8]。干扰素的主要作用为抗病毒、免疫调节等, 且其作用极为广泛, 主要通过结合细胞膜上干扰素受体, 诱生多种抗病毒蛋白, 对 HBV 复制进行抑制, 进而将自身作用充分发挥出来。对于没有干扰素禁忌症且 HBeAg 为阳性的患者, 则应该首选干扰素^[9]。同时, 如果女性患者具有明显较高的 ALT, HBV-DNA 在 108 copies/mL 以内, 年龄在 40 岁以下, 具有较轻的肝纤维程度等, 也应该首选干扰素。聚乙二醇干扰素 α -2a 属于一种新型干扰素, 具有较为简单的使用方法和较高的安全性及较长的半衰期, 给药频率为每周 1 次就能够促进持久病毒反应率及治疗末病毒反应率的显著提升, 和传统干扰素相比具有无比的优越性^[10]。但是要想持久缓解病情, 则必须和抗病毒药物联合应用。

拉米夫定属于核苷类似物, 拉米夫定三磷酸盐掺入到病毒 DNA 链中, 阻断病毒 DNA 的合成。拉米夫定三磷酸盐不干扰正常细胞脱氧核苷的代谢, 对哺乳动物 DNA 聚合酶 α 和 β 的抑制作用微弱, 对哺乳动物细胞 DNA 含量几乎无影响, 长期应用可显著改善肝脏坏死、炎症性改变, 并减轻或阻止肝脏纤维化的进展。拉米夫定作为抗病毒药, 用于乙型肝炎病毒感染所致肝胆疾病的治疗, 能够以较快的速度对 HBV 复制进行有效抑制, 其具有较少的不良反应、较好的耐受性及较为低廉的价格等优势, 因此在慢性乙型肝炎的治疗中得到了极为广泛的应用^[11]。但是, 相关医学研究表明, 其耐药率较高, 一旦有耐药发生, 那么严重的情况下会导致疾病以较快的速度进展, 引发肝功能衰竭^[12]。临床通常联合应用阿德福韦酯和拉米夫定治疗, 以促进换用阿德福韦酯耐药产生的极大减少, 同时对疗效进行切实有效的巩固。

本研究结果表明, 治疗组患者的总胆红素、ALT、HBV-DNA 均显著低于对照组, 血清白蛋白显著高于对照组, HBV-DNA、HBeAg 转阴率及 ALT 复常率均显著高于对照组, 但两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义, 说明拉米夫定联合阿德福韦酯和聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎具有较好的疗效。本研究结果还表明, 治疗组患者治疗的总有效率显著高于对照组; 治疗组患者的 PF、RP、MH、RE 评分及总分均显著高于对照组, SF、BP、V 评分均显著低于对照组, 但两组患者的 GH 评分之间的差异无统计学意义, 充分说明

了拉米夫定联合阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙肝能够显著提高患者治疗的总有效率及患者的生活质量, 具有优越性。

综上所述, 拉米夫定联合阿德福韦酯和聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙肝的临床效果显著, 能够有效改善患者的肝功能和生活质量, 且不会增加患者的不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 78-80.
- [2] 张 弦, 蒋道荣, 姚登福. 阿德福韦酯对慢性乙型肝炎患者调节性细胞表达水平的影响 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1080-1082.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-331.
- [5] 李春波, 何燕玲. 健康状况调查问卷 SF-36 的介绍 [J]. 国外医学: 精神病学分册, 2002(2): 52-55.
- [6] 刘爱平, 耿爱文, 李 阳. 拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者应用拉米夫定联合阿德福韦酯或恩替卡韦治疗的疗效评价 [J]. 吉林医学, 2013, 34(2): 246-246.
- [7] 曹 民. 拉米夫定耐药后的治疗选择 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(9): 1439-1439.
- [8] 龚 菁, 郭凤彩, 李大春, 等. 联合阿德福韦酯或换用恩替卡韦治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(27): 23-24.
- [9] 高绪聪, 张金晓, 肖宇萌, 等. 重组人干扰素 β -1a 注射液制剂安全性研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 380-383.
- [10] 张兆勤. 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 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1283-1286.
- [11] 王泉滔, 王茂林. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 46 例疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2011, 4(22): 79.
- [12] Lee S J, Yim H J, Hwang S G, *et al.* Treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B infection: a multicenter retrospective study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(2): 196-204.