

重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响

梁超¹, 毛重山², 闫宏宪³

1. 济源市人民医院感染科, 河南 济源 454651

2. 河南省人民医院感染科, 河南 郑州 450003

3. 河南省人民医院肝胆外科, 河南 郑州 450003

摘要: 目的 分析重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响。方法 选取2016年1月—2018年1月济源市人民医院收治的慢性乙型肝炎患者95例为研究对象, 根据入院顺序随机将其分为对照组和观察组, 对照组49例患者给予恩替卡韦进行治疗, 观察组46例患者给予重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦进行治疗, 两组患者均治疗3个月。对比两组患者的临床疗效、免疫功能变化及不良反应情况。结果 观察组治疗总有效率为89.13%, 对照组治疗总有效率为77.55%, 观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者的 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、C3、C4水平均无统计学差异; 治疗后, 对照组 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平与治疗前比较差异不显著; 观察组患者的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均显著升高, $CD8^+$ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组C3、C4水平均显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组患者的C3、C4水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应总发生率为23.91%, 与对照组不良反应总发生率24.49%比较, 差异无统计学差异。结论 重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果显著, 该方法可有效改善患者的免疫功能、且不良反应未增加, 临床应用价值较高。

关键词: 重组人干扰素 α -2b; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 免疫功能

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 05-0967-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.032

Effect of Peginterferon alfa-2b combined with Entecavir on immune function in patients with chronic hepatitis B

LIANG Chao¹, MAO Chongshan², YAN Hongxian³

1. Infection Department, Jiyuan City People's Hospital of Henan Province, Jiyuan 454651, China

2. Infection Department, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

3. Hepatological Surgery Department, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To analyze the effect of pegylated interferon alfa-2b plus entecavir on immune function in patients with chronic hepatitis B. **Methods** We selected 95 patients with chronic hepatitis B treated in our hospital between January 2016 and January 2018 as subjects. According to the order of admission, they were randomly divided into a control group of 49 patients (treated with entecavir) and a study group of 46 patients (treated with pegylated interferon alfa-2b plus entecavir). The treatment effect of the two groups of patients was compared. **Results** The total effective rate of treatment in the study group was (89.13%) significantly higher than that of the control group (77.55%) ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, C3, and C4 between the two groups. After treatment, the levels of $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the study group were significantly lower than those in the treatment group ($P < 0.05$); C3 and C4 levels in study group were significantly lower than before treatment and control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 23.91%, and 24.49% in the control group was not statistically different. **Conclusions** The effect of pegylated interferon alfa-2b combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B is significant. This method can effectively improve the patient's immune function and does not increase the adverse reactions. The clinical application value is high.

Key words: Peginterferon alfa-2b; Entecavir; chronic hepatitis B; immune function

收稿日期: 2018-12-19

第一作者: 梁超(1977—),男,河南济源人,本科,副主任医师,研究方向为传染病。E-mail: liangchao_197711@163.com

慢性乙型肝炎是一种临床上常见的由乙型肝炎病毒引起的传染性肝病,畏食、乏力、恶心、腹胀、肝区疼痛等是患者主要临床症状。慢性乙型肝炎患者在全身各个系统均可发生并发症,预后较差,终末期为肝硬化^[1-2]。恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物,能够促使患者发生HBsAg血清学转换,显著抑制病毒复制,具有耐药性低、疾病控制率高等优点^[3-4]。聚乙二醇干扰素 α -2b是一种干扰素 α -2b的衍生物,由单聚乙二醇化的重组人干扰素 α -2b组成,具有生物活性高、半衰期长、抗病毒作用强的特点^[5]。本文通过选取2016年1月—2018年1月济源市人民医院收治的慢性乙型肝炎患者95例为研究对象,旨在分析重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月—2018年1月济源市人民医院收治的慢性乙型肝炎患者95例为研究对象,根据入院顺序随机将其分为46例患者的观察组和49例患者的对照组,对照组中男性患者30例、女性患者19例,年龄在25~68岁,平均年龄为(43.6±5.7)岁,病程在8个月~13年,平均病程为(9.1±2.8)年,观察组中男性患者28例、女性患者18例,年龄在24~70岁,平均年龄为(44.3±5.5)岁,病程在5个月~14年,平均病程为(9.3±2.6)年,统计学对比两组患者的基础资料,无差异。

1.2 治疗方法

给予对照组患者恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237,规格0.5 mg,生产批号:1201663、20130211、20131214)进行治疗,每天1次,每次0.5 mg。给予观察组患者恩替卡韦片联合重组人干扰素 α 2b注射液(安徽安科生物工程(集团)股份有限公司,国药准字S20000013,规格300万IU/支,生产批号:20110316、20110323、20110330)进行治疗,恩替卡韦的用法用量与对照

组相同,聚乙二醇干扰素 α -2b,每次180 μ g,1周1次,皮下注射。两组患者均接受治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效对比 治疗后,患者临床症状显著改善,且肝功能指标改善 $\geq 50\%$ 即为显效;患者的临床症状较之前有所改善,肝功能指标改善 $\geq 30\%$ 即为有效;未达上述指标者即为无效。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.3.2 免疫功能对比 空腹取5 mL肘静脉血,离心得血清,采用SAP法对两组患者治疗前、后的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平进行检测,同时,经免疫散射比浊法对其血清中补体C3、C4水平进行检测。

1.3.3 不良反应对比 统计两组患者的不良反应发生率,包括食欲下降、恶心呕吐、乏力、头痛等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0进行数据分析,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比采用 χ^2 检验,计量资料以例数和百分比表示,对比采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效对比

治疗后,观察组中显效者26例(56.52%),有效者15例(32.61%),无效者5例(10.87%);对照组中显效者21例(42.86%),有效者17例(34.69%),无效者11例(22.45%);观察组治疗总有效率89.13%,与对照组治疗总有效率77.55%比较,显著升高($P < 0.05$)。

2.2 两组患者的免疫功能对比

治疗前,两组患者的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、C3、C4水平均无统计学差异;治疗后,对照组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平与治疗前比较差异不显著;观察组患者的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高,CD8⁺水平显著降低($P < 0.05$);治疗后,两组C3、C4水平均显著高于治疗前($P < 0.05$);且观察组患者的C3、C4水平均显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者的免疫功能对比

Table 1 Comparison on immune function between two groups

组别	n/例	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	C3/(g·L ⁻¹)	C4/(g·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	32.87±4.93	33.94±5.72	0.99±0.22	0.49±0.07	0.11±0.02
		治疗后	35.25±5.37	32.04±4.92	1.05±0.19	0.87±0.09*	0.18±0.03*
观察	46	治疗前	33.25±5.13	34.12±6.32	1.02±0.20	0.51±0.08	0.12±0.03
		治疗后	41.81±6.24**	27.56±4.52**	1.51±0.32**	1.20±0.07**	0.26±0.04**

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

2.3 两组患者的不良反应对比

治疗后, 观察组中出现食欲下降者4例(占8.70%), 恶心呕吐者3例(占6.52%), 乏力者3例(占6.52%), 头痛者1例(占2.17%); 对照组中出现食欲下降者4例(占8.16%), 恶心呕吐者4例(占8.16%), 乏力者2例(占4.08%), 头痛者2例(占4.08%)。观察组不良反应总发生率为23.91%, 与对照组不良反应总发生率24.49%比较, 差异无统计学差异。

3 讨论

慢性乙型肝炎在乙肝病毒活动性复制下可引起肝内慢性活动性炎症及坏死长期存在, 容易导致肝内纤维组织增生, 一部分病情进展为肝硬化, 甚至肝癌^[6-7]。因此, 积极寻找有效的治疗方式是确保患者身心健康的重要保障。

本文研究结果显示, 观察组患者的治疗总有效率89.1%显著高于对照组77.6% ($P < 0.05$)。表明重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果优于单一治疗。分析其原因可能与干扰素的双重作用机制有关, 首先, 重组人干扰素 α -2b可通过与细胞膜上受体结合, 进而诱导多种抗病毒蛋白的产生, 有效阻止病毒核酸、蛋白的合成, 从而对病毒的复制起到抑制作用; 其次, 其通过使细胞膜上人类白细胞抗原(HLA)表达增强, 进而使得细胞毒性T细胞对HBV感染的靶细胞杀伤作用增强, 故其疗效较为显著^[8-11]。慢性乙型肝炎的发病机制是许多因素综合缘故, 既有乙肝病毒的持续存在同时又有机体免疫功能失调; T淋巴细胞介导了细胞免疫应答, 分为功能相反的CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞两个亚群^[12-14]。加之, 补体是免疫系统的重要组成部分, 引起慢性乙型肝炎炎症反应和细胞损伤的主要原因是免疫系统失衡导致的自身免疫攻击^[15]。本文研究结果显示, 治疗前, 两组患者的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、C3、C4水平均无统计学差异; 治疗后, 对照组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平与治疗前比较差异不显著; 观察组患者的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高, CD8⁺水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组C3、C4水平均显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组患者的C3、C4水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。表明重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦可有效改善慢性乙型肝炎患者的免疫功能。最后, 本文研究结果还显示, 观察组患者的不良反应发生率(24.5% 12/49与对照组(23.9%)无统计学差异。表明在慢性乙型肝炎患者的治疗过程中, 采用重组

人干扰素 α -2b与恩替卡韦联合治疗, 患者的不良反应未增加, 安全性较好。

综上所述, 重组人干扰素 α -2b联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果显著, 该方法可有效改善患者的免疫功能、且不良反应未增加, 临床应用价值较高。

参考文献

- [1] 史继静, 常文仙, 李元元, 等. 慢性乙型肝炎临床治疗的现状与挑战 [J]. 科技导报, 2016, 34(20): 34-39.
- [2] 冯因克, 刘亚敏, 陈启龙, 等. 慢性乙型肝炎后肝硬化中西医结合治疗研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(29): 28-31.
- [3] 韦贞伟, 刘燕芬, 林艳荣, 等. 恩替卡韦在肺结核合并慢性乙型肝炎患者中的治疗观察 [J]. 中国热带医学, 2016, 16(1): 87-89.
- [4] 张伟. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗中恩替卡韦和干扰素的应用观察 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(z2): 204-205.
- [5] 李杰, 刘红云, 王小莉, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b对慢性乙型肝炎患者的免疫调节及抗病毒效果分析 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(8): 86-89.
- [6] 孟庆华, 侯维. 2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》--慢性乙型肝炎抗病毒治疗指南解读 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1613-1615.
- [7] 陈红英, 丁洁, 游晶, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者血清流行病学研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(8): 939-942, 947.
- [8] 袁宇慧, 程辉. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(5): 712-714, 717.
- [9] 赵朋涛, 李泽鹏, 池晓玲, 等. 血清补体C₃和C₄对慢性乙型肝炎患者肝组织病理状态的预测价值 [J]. 肝脏, 2012, 17(10): 712-714.
- [10] 邱红霞, 马科, 徐立, 等. 抗病毒治疗对慢性乙型肝炎病毒性肝炎患者免疫球蛋白及补体的影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(6): 60-62.
- [11] 廖金瑶, 陈学福, 陈小苹, 等. 基线Anti-HBc联合HBsAg预测聚乙二醇干扰素 α -2a在恩替卡韦经治慢性乙型肝炎的治疗应答 [J]. 循证医学, 2017, 17(5): 287-292.
- [12] 李哲成, 陈朝霞, 吴昭颐, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎病人肝功能及肝纤维化的影响 [J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1490-1493.
- [13] 寇小妮, 郝明霞, 解新科, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α -2a对乙型肝炎病毒复制及肝纤维化指标的影响 [J]. 肝脏, 2017, 22(6): 538-542.
- [14] 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HBsAg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.
- [15] 朱琼香, 李小丹, 秦永照, 等. 聚乙二醇化干扰素 α -2b联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. 重庆医学, 2015, 44(35): 5021-5023.