

# 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合阿德福韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效观察

李全国\*,张云凤\*(濮阳市第五人民医院,河南濮阳 457000)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4112-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.28

**摘要** 目的:观察聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(Peg-IFN  $\alpha$ -2a)联合阿德福韦(ADV)治疗乙肝E抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效。方法:采用开放随机对照临床试验,将70例HBeAg阳性CHB患者按随机数字表法分为观察组与对照组,各35例。观察组患者使用Peg-IFN  $\alpha$ -2a与ADV联合治疗,对照组患者单用Peg-IFN  $\alpha$ -2a治疗,分别在治疗24周和48周进行疗效评估与安全性评价。结果:治疗24周后,观察组与对照组的丙氨酸转氨酶(ALT)复常率分别为51.43%、25.71%,乙肝病毒基因(HBV-DNA)阴转率分别为68.57%、37.14%,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );乙肝表面抗原(HBsAg)阴转率与HBeAg血清转换率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗48周后,观察组与对照组的ALT复常率分别为77.14%、54.29%,HBeAg血清转换率分别为54.29%、31.43%,HBV-DNA阴转率分别为82.86%、42.86%,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );HBsAg阴转率及不良反应发生情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:Peg-IFN  $\alpha$ -2a联合ADV治疗HBeAg阳性CHB疗效较好,优于Peg-IFN  $\alpha$ -2a单药治疗,且不良反应较小。

**关键词** 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a;阿德福韦;联合用药;慢性乙型肝炎;乙肝E抗原;阳性

## Efficacy Observation of Pegylated Interferon $\alpha$ -2a Combined with Adefovir in the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B

LI Quan-guo, ZHANG Yun-feng (Puyang Fifth People's Hospital, Henan Puyang 457000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of pegylated interferon  $\alpha$ -2a (Peg-IFN  $\alpha$ -2a) combined with adefovir (ADV) in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB). METHODS: An open randomized controlled clinical trial was performed. According to random number table, 70 patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B were divided into observation group and control group, with 35 cases in each group. Observation group received Peg-IFN  $\alpha$ -2a combined with ADV, and control group was treated with Peg-IFN  $\alpha$ -2a only. Therapeutic efficacy and safety evaluation were evaluated after 24 and 48 weeks of treatment. RESULTS: After 24 weeks of treatment, ALT normalization rate of observation group and control group were 51.43% and 25.71%, and HBV-DNA negative rate of 2 groups were 68.57% and 37.14% respectively, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance between HBsAg negative rate and HBeAg negative rate ( $P>0.05$ ). After 48 weeks of treatment, ALT normalization rate of observation group and control group were 77.14% and 54.29%, and HBeAg negative rate 54.29% and 31.43%, and HBV-DNA negative rate 82.86% and 42.86% respectively, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in HBsAg negative rate and ADR ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Peg-IFN  $\alpha$ -2a combined with ADV have good clinical efficacy in the treatment of HBeAg-positive CHB, and it is better than Peg-IFN  $\alpha$ -2a monotherapy and has less ADR.

**KEYWORDS** Pegylated interferon  $\alpha$ -2a; Adefovir; Drug combination; Chronic hepatitis B; HBsAg; Positive

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)属于病毒性感染疾病,其中处于乙肝E抗原(HBeAg)阳性期的CHB患者表明在病毒复制活跃期,不仅具有较强的传染性,更是病情恶化的关键时期<sup>[1]</sup>。目前,针对该病的治疗手段主要包括抗病毒、抗炎和抗氧化、抗纤维化及免疫调节等,其中抗病毒治疗是关键。有研究表明,采用联合用药方式对该病进行抗病毒治疗,可提高疗效<sup>[2]</sup>。我院联合应用聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(Pegylated interferon  $\alpha$ -2a, Peg-IFN  $\alpha$ -2a)与阿德福韦(Adefovir, ADV)治

疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(CHB),取得了较好疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。选择2012年5月—2013年6月我院门诊及住院患者共70例作为研究对象。按随机数字表法分为观察组和对照组,各35例。两组患者性别、年龄、丙氨酸转氨酶(ALT)、乙肝病毒基因(HBV-DNA)等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合2000年版《病毒性肝炎防治方案》<sup>[3]</sup>中关于病毒性肝炎的诊断标准,所有病例HBV-DNA  $>10^3$  copies/ml

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0393-4600199。E-mail: lqglyj@163.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:肝病内科。电话:0393-8956866。E-mail: 196242946@qq.com

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s, n=35$ )

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ( $\bar{x} \pm s, n=35$ )

组别	性别(男/女),例	年龄,岁	ALT,U/L	HBV-DNA,log <sub>10</sub> IU/ml	HBeAg定量,COI
观察组	17/18	30.5±5.2	198.3±97.1	6.2±1.3	713.7±389.6
对照组	19/16	31.3±6.1	185.6±93.2	6.5±1.7	735.2±413.5

(相当于2 000 IU/ml),血清ALT升高至正常上限值(ULN)的2~10倍,血清总胆红素<2×ULN,治疗前均未进行抗病毒治疗,1年内未接受过免疫调节药物治疗。

排除标准:其他肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者;合并严重心、肺、肾及精神神经系统疾病者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者应用Peg-IFN  $\alpha$ -2a注射液(商品名:派罗欣,包装企业:上海罗氏制药有限公司,分包装批准文号:国药准字J20120075,规格:180  $\mu$ g/0.5 ml/支)皮下注射,每次180  $\mu$ g,每周1次;观察组患者在对照组基础上,加用阿德福韦酯片(商品名:代丁,天津药物研究院药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20050803,规格:10 mg)口服,每次10 mg,每日1次。分别在治疗24周和48周后进行疗效评估与安全性评价。

### 1.4 检测方法

采用贝克曼DXC800型全自动生化分析仪检测ALT与天冬氨酸转氨酶(AST)水平;采用罗氏Cobas e601型全自动电化学发光免疫分析仪检测HBeAg、乙肝e抗体(抗HBe)、乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗HBs)和核心抗体(抗HBe);采用ABI7300型实时荧光定量PCR核酸分析仪检测血清HBV-DNA含量,以低于500 copies/ml定为阴性。

### 1.5 疗效评价指标<sup>[4]</sup>

病毒学应答:HBV-DNA低于检测下限500 copies/ml;血清学应答:分为HBeAg血清学转换+HBsAg转阴及HBsAg血清学转换;生化学应答:ALT复常。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗24周后疗效比较

治疗24周后,两组患者的ALT复常率与HBV-DNA阴转率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),HBsAg阴转率与HBeAg血清转换率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗24周后疗效比较见表2。

表2 两组患者治疗24周后疗效比较[例(%),  $n=35$ ]

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacy between 2 groups after 24 weeks of treatment [case(%),  $n=35$ ]

组别	ALT复常	HBsAg阴转	HBeAg血清转换	HBV-DNA阴转
观察组	18(51.43)	1(2.86)	6(17.14)	24(68.57)
对照组	9(25.71)	0(0)	2(5.7)	13(37.14)
$\chi^2$	4.884	0.314	2.258	6.937
$P$	0.027	1.000	0.133	0.008

### 2.2 治疗48周后疗效比较

治疗48周后,两组患者的HBsAg阴转率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但观察组的ALT复常率、HBeAg血清转换率、HBV-DNA阴转率均显著优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗48周后疗效比较见表3。

表3 两组患者治疗48周后疗效比较[例(%),  $n=35$ ]

Tab 3 Comparison of therapeutic efficacy between 2 groups after 48 weeks of treatment [case(%),  $n=35$ ]

组别	ALT复常	HBeAg阴转	HBeAg血清转换	HBV-DNA阴转
观察组	27(77.14)	2(5.71)	19(54.29)	29(82.86)
对照组	19(54.29)	0(0)	11(31.43)	15(42.86)
$\chi^2$	4.058	2.059	5.952	11.993
$P$	0.044	0.151	0.015	0.001

### 2.3 治疗48周后不良反应比较

两组患者在整个治疗过程中无一死亡与终止治疗。观察组与对照组因不良反应分别有2例和1例调整剂量,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),给予对症治疗后症状均减轻。两组患者治疗48周后不良反应比较见表4。

表4 两组患者治疗48周后不良反应比较[例(%),  $n=35$ ]

Tab 4 Comparison of ADR between 2 groups after 48 weeks of treatment[case(%),  $n=35$ ]

组别	发热、头痛	寒战、乏力	轻度腹泻	恶心、食欲不振	脱发	白细胞减少
观察组	24(68.57)	18(51.43)	10(28.57)	8(22.86)	4(11.43)	3(8.57)
对照组	25(71.43)	20(57.14)	12(34.29)	7(20.00)	5(14.29)	5(14.29)
$\chi^2$	0.068	0.230	0.265	0.085	0.128	0.565
$P$	0.794	0.631	0.631	0.771	0.721	0.452

## 3 讨论

CHB是我国的常发病,其中HBeAg阳性CHB表明病毒在活跃复制,可增加肝硬化和肝细胞癌进展的风险。有研究表明,HBeAg阳性或HBeAg血清转换延迟的患者发展为肝硬化的几率要显著高于HBeAg阴性或HBeAg血清转换较早者<sup>[5-6]</sup>。HBV感染及持续复制所导致的免疫功能紊乱,是CHB病情进展的主要原因,有效的抗病毒治疗可延缓疾病进展、降低病死率。目前,对于HBeAg阳性CHB的治疗目标是维持HBeAg的消失和HBeAg血清转换,同时伴有HBV-DNA阴转和ALT复常<sup>[7-8]</sup>。

普通干扰素通过刺激机体产生免疫应答及产生抗病毒蛋白而有效发挥抗病毒作用,其抗CHB疗效明确,持久应答率可达20%~40%,病毒变异发生率低。Peg-IFN  $\alpha$ -2a相对于普通干扰素,可延缓吸收和清除,延长半衰期,只需1周给药1次即可使血清药物浓度维持在有效水平,提高了患者用药依从性。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。Peg-IFN  $\alpha$ -2a在治疗初始的病毒减少、治疗结束时的病毒应答及持续的病毒应答率方面均显示出较好的治疗效果。

有研究显示,Peg-IFN  $\alpha$ -2a治疗ALT<2×ULN且肝组织学炎症分级(G)≥2的CHB患者可获得良好的病毒学、血清学应答和组织学改善,且安全性好<sup>[9]</sup>。这与Peg-IFN  $\alpha$ -2a可提高机体免疫功能、促进细胞毒性T淋巴细胞的增殖、较早发生HBeAg血清转换有关。

ADV属于新一代核苷类似物,在体内外均具有广谱的抗病毒活性,且使用方便,是目前CHB治疗的普遍选择<sup>[10]</sup>。其可竞争性抑制HBV-DNA多聚酶,抑制病毒复制,终止病毒的DNA链延长,从而发挥抗病毒作用。此外,ADV还可诱导机体内源性干扰素,激活NK细胞,从而增强机体免疫力。一般认为Peg-IFN  $\alpha$ -2a与ADV对HBV的作用靶位与机制不同,理论上两者联合用药存在协同作用或者叠加效应。陈禄彪等<sup>[11]</sup>研究表明,Peg-IFN  $\alpha$ -2a与ADV联合治疗可显著增加对HBV-DNA复制的抑制效果。一项Meta分析也表明,Peg-IFN  $\alpha$ -2a联合ADV治疗HBeAg阳性CHB患者可显著提高HBV-DNA阴转率及HBeAg血清转换率<sup>[12]</sup>。

本研究使用Peg-IFN  $\alpha$ -2a与ADV联合治疗HBeAg阳性CHB患者,结果表明,治疗24周后,观察组患者的ALT复常率与HBV-DNA阴转率有显著改善( $P<0.05$ ),而HBsAg阴转率与HBeAg血清转换率改善不明显( $P>0.05$ ),这可能与治疗疗程较短有关,如延长疗程可能会提高疗效。持续治疗至48周,观察组患者的ALT复常率、HBeAg血清转换率与HBV-DNA阴转率分别为77.14%、54.29%与82.86%,均得到显著改善( $P<0.05$ ),这与李文兵等<sup>[10]</sup>研究结论一致。而本研究中的HBsAg阴转率改善并不显著,提示HBsAg很难消除,可能需要更长疗程的治疗来改善。在安全性方面,两组患者常见不良反应为发热、头痛、乏力、腹泻、恶心,组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明Peg-IFN  $\alpha$ -2a与ADV联合用药并不会显著增加CHB患者不良反应的发生。因此,可认为该联合治疗方案能提高CHB抗病毒疗效,且不增加毒副作用,值得进一步探索。

综上所述,Peg-IFN  $\alpha$ -2a与ADV联合治疗HBeAg阳性CHB患者,可获得良好的病毒学、血清学和生化学应答,其临床疗效优于Peg-IFN  $\alpha$ -2a单药治疗,且不会显著增加患者不良反应的发生。但由于本研究入组病例较少、研究周期较短,其疗效与安全性评价还有待于大样本及长期的临床研究来验证。

## 参考文献

[1] 敖飞健,马为民,周伯平,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a、阿德福韦酯单用及联合应用治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效及安全性比较[J].中华传染病杂志,2010,28

(4):214.

- [2] 陈海鸥,刘洪娟,胡小宣.阿德福韦酯联合聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a治疗高病毒载量慢性乙肝的疗效观察[J].胃肠病学和肝病学杂志,2013,12(5):122.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].肝脏,2000,5(4):257.
- [4] 李文兵,丁继光,孙庆丰,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a与阿德福韦酯联合治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的研究[J].中华医院感染学杂志,2013,23(6):1250.
- [5] 韩思源,荣光,王燕.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J].中国实用医药杂志,2014,9(20):1.
- [6] 成娟,王大伟,邢陈,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a治疗阿德福韦酯经治的e抗原阳性慢性乙型肝炎临床观察[J].肝脏,2014,19(9):689.
- [7] 王蜀强,徐开菊,吴家箴,等.不同疗程干扰素联合核苷(酸)类似物治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效[J].中华肝脏病杂志,2011,19(10):785.
- [8] 肖作汉,孟冈,王立志,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效系统评价[J].实用肝脏病杂志,2015,18(1):24.
- [9] 陈学福,陈小苹,陈文莉,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的对照研究[J].中华传染病杂志,2010,28(1):42.
- [10] 许国兵,陆海湖,李四海.替诺福韦酯与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎对比研究[J].中南药学,2015,13(2):206.
- [11] 陈禄彪,舒欣,揭育胜,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a加用阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的短期疗效观察[J].中华实验和临床病毒学杂志,2010,24(1):39.
- [12] 吴发玲,丁洋,窦晓光,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的Meta分析[J].实用药物与临床,2012,15(1):4.

(收稿日期:2015-04-10 修回日期:2015-07-01)

(编辑:胡晓霖)

## 国家卫生和计划生育委员会副主马晓伟会见香港食物及卫生局局长高永文一行

本刊讯 2015年9月16日,国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟在京会见了香港特别行政区食物及卫生局局长高永文一行,双方就实施分级医疗及开展突发事件紧急医学救援合作进行了交流。

马晓伟指出,以往两地在突发公共卫生事件、食品安全等领域合作广泛,今后双方应该在体制、政策研究、人才培养等方面深入研究,开展合作。根据国务院发布的《关于推进分级诊疗制度建设的指导意见》,合理的就医格局是医改最终成果的体现,分级医疗是公立医院改革的出发点和立足点。医改要纳入地方的区域规划中,鼓励民营、非营利性资本进入医疗卫生领域。总体来说,两地虽然社会制度不同,但在体现医疗的公益性、福利性方面是相同的。另外,两地在突发事件紧急

医疗救援领域,应深入探讨可能的合作方式,充分考虑到两地医疗体系的不同,积极开展合作。

高永文表示,香港虽已建立分级医疗格局,但在基层医疗方面仍有待提高。在落实分级医疗的过程中,香港将通过建立调控机制,实现公私营之间的平衡;通过发挥分级医疗功能,促进公私营合作。香港市民如在境外遇到突发事件,香港医院管理局将动员医疗队为香港伤员及其家属提供援助。内地在卫生灾难应变方面专业水平高,成就显著,香港热切希望在应急救援领域与内地开展合作。

国家卫生和计划生育委员会应急办、港澳台办有关负责人参加了会见。