

干扰素为基础的个体化路线图治疗 HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床观察

付小义¹, 张秀峰¹, 林海华¹, 彭雁忠² (1.深圳市第七人民医院 肝病科, 广东 深圳 518081; 2.北京大学深圳医院, 广东 深圳 518000)

摘要: 目的 观察应用个体化抗病毒路线图治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效及药品性价比。寻找符合国情的疗效好, 价格便宜的治疗方案。方法 在患者知情同意的情况下, 选择符合条件的患者66例分为个体化组(36例)和对照组(30例)。个体化组依据路线图进行治疗, 对照组初始干扰素联合恩替卡韦治疗。治疗24、48、72周及停药24周时进行生物化学、病毒学、血清学评估, 应答疗效比较采用 χ^2 检验。结果 治疗24周, 个体化组和对照组的HBsAg低于检测下限的比率, HBeAg低于检测下限的比率, HBV DNA低于检测下限的比率分别为11.1%, 27.8%, 38.9%和16.7%, 40.8%, 96.7%。对照组好于个体化组, 但继续治疗至72周时, 个体化组与对照组的HBsAg、HBeAg、HBV DNA低于检测下限的比率分别为30.6%、69.4%、97.2%和20%、43.3%、93.3%。两组比较HBeAg差异有统计学意义($P < 0.05$), 个体化组人均药品费用[(20000 ± 5000)元]低于对照组[(30000 ± 5000)元]。结论 应用个体化路线图方案来治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者不仅提高HBsAg、HBeAg低于检测下限的比率, 还可为患者节省药品费用。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 干扰素类; 恩替卡韦

Clinical observation of interferon as a basis for individual roadmap for treating HBeAg positive chronic hepatitis B

FU Xiao-yi¹, ZHANG Xiu-feng¹, LIN Hai-hua¹, PENG Yan-zhong² (1. Department of Liver Diseases, Shenzhen Seventh People's Hospital, Shenzhen 518081, China; 2. Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, China)

Abstract: Objective To observe treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B with individual antiviral efficacy and drug price roadmap. To look for a suitable, effective and inexpensive treatment. **Methods** After patients are informed consent, 66 eligible patients, were divided into individual group 36, control group 30. Individual group is treated according to the roadmap treatment, the control group with interferon and entecavir treatment initially. The biochemical, virological, serological indicators at week 24, week 48, week 72 and week 24 after drug withdrawal were evaluated, response efficacy was compared with χ^2 test. **Results** HBsAg negative rate, HBeAg negative conversion rate, HBV DNA seroconversion rates of individual group and control group at week 24 were 11.1%, 27.8%, 38.9% and 16.7%, 40.8%, 96.7%, the control group was better than the individual group. But at week 72, HBsAg negative rate, HBeAg negative conversion rate, HBV DNA seroconversion rates of individual group and control were 30.6%, 69.4%, 97.2% and 20%, 43.3%, 93.3%. There is significant difference between two groups HBeAg ($P < 0.05$), individual group and the control group, the average cost of drugs are (20000 ± 5000) yuan and (30000 ± 5000) yuan. **Conclusions** The use of individual road map plan to the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B can improve HBsAg, HBeAg negative conversion rate, but also save the cost of drugs, but it is need randomized clinical trials for larger sample size to prove.

Key words: Hepatitis B chronic; Interferons; Entecavir

抗病毒治疗是CHB最重要的治疗措施,但针对不同患者,采取何种方案抗病毒治疗是每一位临床医生首先要考虑的问题。在治疗过程中如何修改方案,以达到满意效果是目前研究的热点。本研究是在本市多位专家临床经验的基础上,先拟定一套比较可行的路线图,再依照该路线图治疗36例CHB患者,取得显著疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2010年1月至2012年1月深圳市第七人民医院收治的住院及门诊患者66例,根据平行对照方法结合患者意愿分为个体化组(36例)和对照组(30例)。个体化组包括男性20例,女性16例,年龄18~57岁,平均年龄(38.1 ± 11.1)岁。对照组包括男性18例,女性12例,年龄18~56岁,平均年龄(38.9 ± 10.0)岁。患者疾病诊断均符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[1]标准:年龄18~58岁,HBsAg阳性≥6个月,血清ALT(2~10)ULN,HBV DNA > 10⁴拷贝/ml,代偿性肝病,无抗病毒治疗史,无合并HIV、HCV或HDV及其他疾病,无干扰素应用禁忌证。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

1.2 方法 个体化组依据路线图(见图1)进行治疗;对照组应用干扰素联合恩替卡韦治疗(ETV 0.5 mg, 1次/日,口服;重组干扰素 α 1b或重组干扰素 α 2a或重组干扰素 α 2b 500 MU或600 MU, 3次/周,肌肉注射),两组患者均治疗72周后,停药观察24周。治疗过程中,可根据患者外周血中性粒细胞计数及血小板计数调整药物剂量或相对应处理。

1.3 检测仪器 HBV血清标志物HBsAg、HBeAg采用罗氏化学发光法检测;HBV DNA采用德国Eppendorf荧光定量PCR法,检测下限为100 IU/L;ALT检测应用全自动生化仪。

1.4 观察指标 ①主要指标:治疗24、72周HBsAg、HBeAg、HBV DNA低于检测下限的比率(检测下限100 IU/ml);②次要指标:治疗48周及停药24周时HBsAg、HBeAg、HBV DNA低于检测下限的比率,ALT复常率,HBV DNA病毒突破率。

1.5 统计学处理 采用统计软件SPSS 16.0对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;HBV DNA取对数后再进行计算,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗24周疗效比较 两组患者治疗24周,ALT复常率和HBsAg、HBeAg低于检测下限的比率差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组HBV DNA低于检测下限的比率明显优于个体化组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明短期联合治疗优于单药治疗,见表1。

2.2 两组患者治疗72周疗效比较 两组患者ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率差异无统计学意义($P > 0.05$)。个体化组HBsAg低于检测下限的比率略优于对照组($P > 0.05$),但差异无统计学意义;个体化组HBeAg低于检测下限的比率优于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表2。

2.3 两组患者停药24周疗效比较 停药24周,个体化组有5例(14.3%)出现病毒学突破,有3例(8.6%)出现生物化学学突破和病毒学均突破;对照组有5例(17.9%)出现病毒学突破,有4例(14.3%)出现生物化学学和病毒学同时突破,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2.4 两组患者费用比较 个体化组人均药品费用为(20 000 ± 5000)元,对照组为(30 000 ± 5000)元,两组比较,个体化组费用更低。

2.5 两组患者72周HBV DNA未达标情况比较 治疗72周,个体化组有1例HBV DNA未低于检测下限,

表1 两组患者治疗24周生物化学及病毒学转换率比较[例(%)]

	ALT复常率	HBsAg低于检测下限	HBeAg低于检测下限	HBV DNA低于检测下限
个体化组(n=36)	34(94.4)	4(11.1)	10(27.8)	14(38.9)
对照组(n=30)	30(100.0)	5(16.7)	12(40.8)	29(96.7)
χ^2	0.350	0.087	1.100	21.560
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

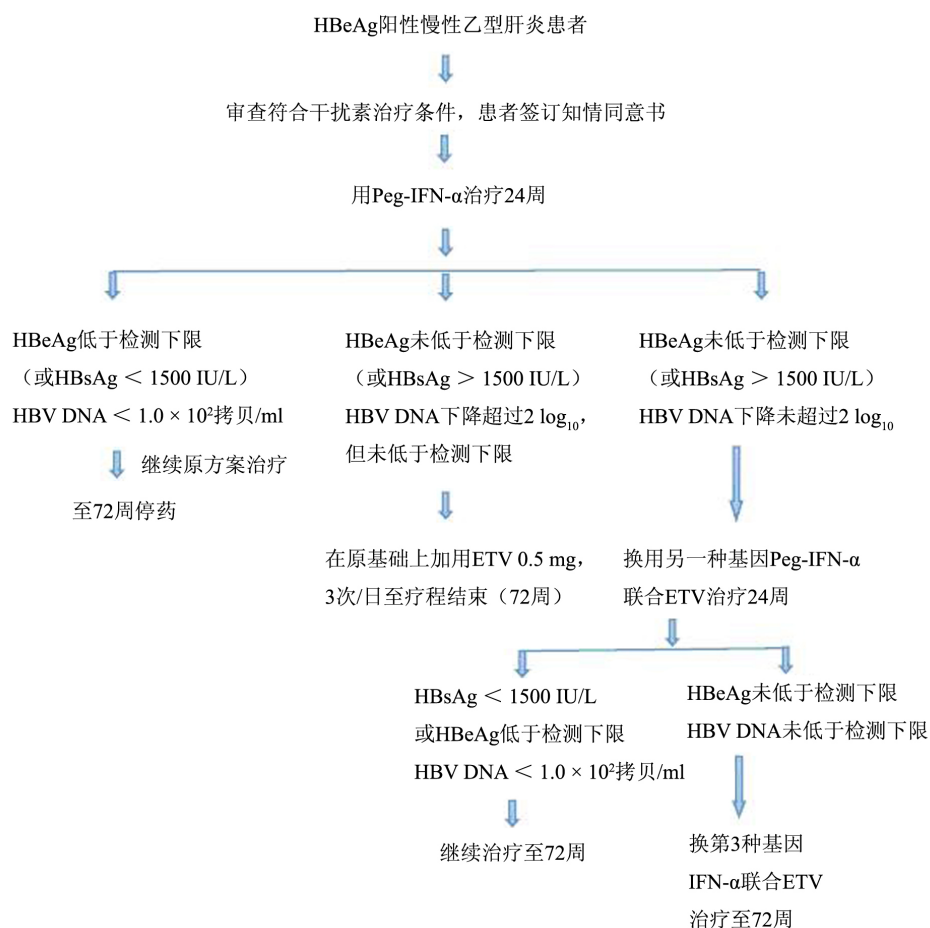


图 1 路线图

表 2 两组患者治疗72周生物化学及病毒学转换率情况[例（%）]

组别	ALT复常率	HBsAg低于检测下限	HBeAg低于检测下限	HBV DNA低于检测下限
个体化组（n = 36）	36（100.0）	11（30.6）	25（69.4）	35（97.2）
对照组（n = 30）	30（100.0）	6（20.0）	13（43.3）	28（93.3）
χ^2	-	0.45	4.62	0.02
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

对照组有2例HBV DNA未低于检测下限，均停用IFN。

2.6 两组患者安全性比较 两组患者各有4例体重减轻4~9 kg，各有6例中性粒细胞下降至 $0.25 \times 10^9/L$ 以下，血小板下降至 $5 \times 10^9/L$ 以下，经口服药物对症治疗均好转，完成治疗疗程。对照组有1例血清白蛋白降至30 g/L以下，通过把IFN减至300万单位并治疗12周，该患者的血清白蛋白恢复正常并完成疗程，未发现T3、T4升高及性功能减退现象。

3 讨论

我国CHB发病率高，治疗关键是通过抗病毒治疗达到清除或长久抑制HBV复制，实现持久免疫

控制，减少肝硬化或肝癌的发生，提高生活质量。

目前抗病毒治疗药物有两类作用机理不同的药物（IFN- α 和核苷类似物）。联合用药是目前研究的热点^[2-6]，理想的联合方案应选择即无交叉耐药，又可分别作用于HBV复制不同环节的药物且药物之间具有相互协同或相互加强作用。同时，无不良反应的增加。IFN- α 具有免疫调节和抗病毒双重作用，一方面有提高病毒特异性或非特异性功能，另一方面，可经IFN- α 信号通路产生多种抗病毒蛋白作用于乙型肝炎病毒复制，转录的多个环节。核苷类似物（NUCs）主要通过竞争性抑制HBV DNA多聚合酶的活性直接抑制HBV DNA复制。IFN- α 优势更体

现在增强机体免疫功能,而NUCs优势更体现在强效、快速抑制病毒复制^[7]。因此,IFN- α 和NUCs联合抗病毒治疗,具有潜在的提高疗效,降低耐药发生率的基础。

目前国内外联合治疗方式多种、安全性好^[8-10]但是疗效不一。如干扰素与拉米夫定的两个联合方式的报道,一是干扰素与拉米夫定的同时应用,二是拉米夫定在干扰素应用数周前或数周后应用,这些研究均表明停药后联合治疗组与干扰素单药治疗组的HBV DNA消失率与HBeAg血清学转换率无明显差异,停用拉米夫定后均出现HBV DNA反弹^[11,12]。Chan等^[13]的研究中,拉米夫定在干扰素应用8周后再加用,治疗结束时的病毒学应答率为60%,比既往的报道数据高(但不具体)。黄湛镡等^[14]的研究中,拉米夫定在Peg-IFN- α 2a治疗12周后疗效不佳的HBeAg阳性患者短程联合应用12周可提高HBV DNA低于检测下限的比率50%,HBeAg低于检测下限的比率38%,HBsAg低于检测下限的比率4%。

本实验总结以前研究经验,结合每个患者的临床症状不同,设计个体化联合治疗路线图,根据治疗效果更改药品以达到满意治疗效果。通过本研究发现,用这个联合治疗路线图来治疗慢性乙型肝炎患者,其HBsAg、HBeAg、HBV DNA低于检测下限的比率均明显升高。提高了临床指标,又降低了治疗成本。其可能机制是先使用的干扰素调节了机体免疫力,若HBV DNA仍没有下降明显的患者说明其HBV DNA池中数量太多,影响了干扰素的发挥免疫调节作用,通过最强抑制HBV DNA复制药品(如ETV)迅速下降HBV DNA,减少HBV DNA池中病毒数量,更有利于激活T细胞免疫,发挥干扰素的免疫调节作用^[15]。再者,停药后利用干扰素的后续作用减少了ETV停药后反弹的概率。提高应答率,但具体的机制有待进一步研究。

本研究中应用国产干扰素,减轻了患者的经济

负担,但本研究样本量较少,停药观察时间短,还有待进一步的扩大样本随机临床试验证实。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.
- [2] 刘琼.干扰素联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的效果[J].中国医药科学,2013,3:89-90.
- [3] 李文兵,丁继光,孙庆丰,等.聚乙二醇干扰素 α -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,2013,23:1250-1252.
- [4] 谢志伟,周福元,周元平,等.干扰素 α 和恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效的预测因素[J].南方医科大学学报,2013,33:878-881.
- [5] 范文君,侯金林,江家骥,等.应答指导治疗策略下聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的经济学评价[J].中国药物经济学,2013,2:19-22.
- [6] 何艳,唐晓鹏,郑宣鹤,等.干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2013,29:114-116,119.
- [7] 陈新月,金怡.干扰素在核苷(酸)类似物耐药慢乙肝患者中的应用探讨[J].乙肝免疫控制前沿,2013,2:1-4.
- [8] 邓琪.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].实用肝脏病杂志,2011,14:359-360.
- [9] 李晶. α -干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期疗效[J].肝脏,2012,17:714-716.
- [10] 李勇.干扰素 α -2b与恩替卡韦联合治疗慢性乙型肝炎患者疗效观察[J].中国实用医药,2011,6:136-138.
- [11] Janssen HL, Van zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg Positive chronic hepatitis B: a randomized trial[J]. Lancet,2005,365:123-129.
- [12] Yuen MF, Lai CL. Combination therapy for churoni hepatitis B: simultaneous or sequential?[J]. Am J Gastroenterd,2007,102:105-106.
- [13] Chan HL, Leung NW, HuiAY, et al. A randomised, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone[J]. Ann intem Med,2005,142:240-250.
- [14] 黄湛镡,赵志新,邓洪,等.聚乙二醇干扰素 α -2a联合短程拉米夫定临床HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效[J].中华肝脏病杂志,2010,18:419-422.
- [15] 徐薇,熊思东.细胞免疫应答在慢性乙肝控制中的作用[J].乙肝免疫控制前沿,2013,2:27-31.

收稿日期:2013-08-29