

# 恩替卡韦联合干扰素及利巴韦林治疗HBV、HCV重叠感染87例临床观察

高鹏(河南省传染病医院, 郑州 450015)

**摘要:** 目的 对恩替卡韦联合干扰素(IFN)  $\alpha$ -2b及利巴韦林片治疗HBV与HCV重叠感染的疗效进行观察。方法 选择2010年6月至2014年6月河南省传染病医院乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)重叠感染的慢性肝炎患者87例, 随机分为两组, 试验组49例, 对照组38例, 两组均用IFN- $\alpha$ -2b(安福隆)  $5 \times 10^6$  U, 肌内注射, 隔日1次, 利巴韦林片0.9 g/d, 疗程48周, 均口服护肝药(甘草酸二铵肠溶胶囊)治疗1个月。试验组: 加用恩替卡韦片(博路定) 0.5 mg/d, 口服。对照组: 不加恩替卡韦片。观察两组患者HCV RNA、HBV DNA、ALT复常率的变化。结果 治疗48周时, 试验组的治疗有效率为53.0%, 高于对照组的31.57% ( $\chi^2 = 3.4536$ ,  $P = 0.036$ )。结论 对于HBV与HCV重叠感染的患者, 恩替卡韦联合干扰素及利巴韦林治疗效果显著优于单用干扰素治疗。

**关键词:** HBV; HCV; 重叠感染; 恩替卡韦; 干扰素

## Clinical observation of entecavir combined with interferon and ribavirin in treatment of 87 cases with HBV and HCV coinfection

GAO Peng (Henan Provincial Hospital of Infectious Diseases, Zhengzhou 450015, China)

**Abstract: Objective** To observe the curative effect of entecavir combined with interferon and ribavirin in treatment of HBV and HCV coinfection. **Methods** From June 2010 to June 2014, 87 patients with HBV and HCV coinfection in Henan Infectious Disease Hospital were divided into experimental group and control group randomly, 49 cases in the experimental group and 38 cases in the control group. Both groups were given interferon  $5 \times 10^6$  U by intramuscular injection and ribavirin tablets 0.9 g/d orally, the course of treatment was 48 weeks. The two groups were also given diammonium glycyrrhetate (DG) enteric capsules orally for 1 month. On this basis, the experimental group were given entecavir (Baraclude) 0.5 mg/d orally. The normalization rates of HCV RNA, HBV DNA and ALT of the two groups were observed. **Results** After 48 weeks' treatment, the effective rate of the experimental group (53%) was higher than that of the control group (31.57%) ( $\chi^2 = 3.4536$ ,  $P = 0.036$ ). **Conclusion** The efficacy of entecavir combined with interferon and ribavirin in treatment with HBV and HCV coinfection was better than interferon alone.

**Key words:** HBV; HCV; Coinfection; Entecavir; Interferon

我国现有80%以上的肝硬化、肝癌等疾病是由乙型肝炎发展而来<sup>[1]</sup>。临床中HBV、HCV重叠感染, 甚至HBV、HCV、HIV三重感染的患者逐渐增多<sup>[2]</sup>。HBV与HCV重叠感染影响肝病预后, 慢性肝病患者在HBV与HCV双重感染后, 可能会加速肝病进展, 而同时针对二者的抗病毒治疗尤为重要。但关于此类治疗的相关报道并不多。现将2010年6月至2014年6月, 对河南省传染病医院HBV、HCV重

叠感染的87例患者治疗, 诊断均符合2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会修订的《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准<sup>[3]</sup>, 所取得的临床疗效报告如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料及病例选择 纳入病例均为河南省传染病医院住院患者, 明确诊断为慢性乙型肝炎合并丙型肝炎<sup>[4]</sup>。所选病例均为血清HBsAg阳性、HBV DNA  $> 10^3$  IU/ml, 并且血清抗-HCV和HCV RNA

均阳性。纳入的87例患者中男49例,女38例,年龄18~45岁,平均35.2岁,其中有11例为HIV感染者,均完成48周疗程。随机分为试验组49例,对照组38例。治疗前检查血清抗-HCV、ALT、血清HBV DNA、HCV RNA,两组病例性别、年龄、疗效、血清HBV DNA、HCV RNA、ALT经统计学处理无显著差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 用药方法** 两组均用干扰素(IFN)  $\alpha$ -2b(安福隆)  $5 \times 10^6$  U,肌内注射,隔日1次,利巴韦林片0.9 g/d,疗程48周,均口服护肝药(甘草酸二铵肠溶胶囊)治疗1个月。试验组:加用恩替卡韦片(博路定)0.5 mg/d,口服。对照组:不加用恩替卡韦。

**1.3 观察方法及指标** 有效:于12周检测HBV DNA、HCV RNA均低于检测下限(PCR定量 $\leq 3 \log_{10}$  IU/ml)持续至48周。无效:未达到上述标准者为无效。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 19.0软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

**2.1 两组疗效观察** 见表1。治疗48周时:试验组有效26例,无效23例;对照组有效12例,无效26例,试验组治疗有效率明显高于对照组(53.06% vs. 31.57%;  $\chi^2 = 3.45$ ,  $P = 0.036$ )。

**2.2 不良反应** 为干扰素常见不良反应,如发热、乏力、外周血白细胞降低、脱发等,给予对症处理后好转,未见严重的不良反应。

## 3 讨论

HBV、HCV重叠感染常见于乙型肝炎高发区,多发于静脉毒品使用者、艾滋病患者、多脏器损伤、血液透析以及不洁血制品使用者<sup>[5]</sup>。HBV和HCV均为肠道外途径传播,两种病毒常可由相同途径发生感染;患者体内的HBV和HCV在病毒学方面相互干扰,在病变方面相互叠加<sup>[6]</sup>。据报道广

州地区HBV、HCV重叠感染率较低,HBV DNA水平可能与患者的疾病进展相关<sup>[7]</sup>。HBV合并HCV感染,可使慢性肝脏疾病的病情加速进展,肝功能衰竭风险增大,肝硬化及肝癌的发病率明显升高<sup>[8]</sup>。对HBV、HCV重叠感染的患者,尚无特异的治疗方案,在治疗前,明确哪种病毒起主导作用十分重要<sup>[9]</sup>。目前的抗-HBV、HCV病毒的药物主要为IFN,有近半数患者单用IFN达不到预期的疗效,并且其抗-HBV功效较低、不良反应多<sup>[10]</sup>。另有报道称,HBV、HCV合并感染,以HCV为优势病毒株,HBV复制受抑制<sup>[11]</sup>。在两者同时感染的患者中,HCV在疾病进展中发挥更重要的作用<sup>[12]</sup>。HBV和HCV重叠感染患者的4种病毒学模式中,HBV DNA水平与疾病严重程度无关,但与疾病进展和转归有关。HCV RNA水平越低,病情越重,而HCV RNA与HBeAg血清学转换无关<sup>[13]</sup>。在选择入组病例时许多HBV DNA  $< 10^3$  IU/ml的患者未能入组。所以此类重叠感染,在使用IFN抑制HCV后,其优势病毒株对HBV复制的抑制也减弱,易造成HBV复制,从而加重肝损伤。所以同时联合恩替卡韦对抑制HBV、防止其复制尤为重要。HBV感染者重叠感染HCV与病情加重和慢性化的形成有关<sup>[14]</sup>,因此恩替卡韦的长期治疗也十分必要。也有报道<sup>[15,16]</sup>表明使用阿德福韦酯联合干扰素治疗HBV、HCV重叠感染时,能够利用其不同的作用位点,发挥不同作用,从而达到理论协同作用。由此推断恩替卡韦也会有与此类似的效果。

HBV合并HCV重叠感染后,病毒间相互干扰<sup>[17]</sup>,病变方面相互叠加,治疗时要明确起主导作用的病毒,需联合治疗以防止另一种病毒感染的发作。重叠感染发病机制复杂,其发病机制与治疗方案,有待更加深入研究。

表1 两组慢性乙型肝炎并丙型肝炎患者治疗48周情况

组别	性别		平均年龄(岁)	治疗48周情况		
	男(例)	女(例)		有效(例)	无效(例)	有效率(%)
试验组(n=49)	27	24	38.5	26	23	53.06
对照组(n=38)	22	17	33.8	12	26	31.57
$\chi^2$ 值	0.1072			-	-	3.4536
P值	0.7433			-	-	0.0362

## 参考文献

- [1] 罗辉. 大病防治●之乙肝篇[J]. 中国医药指南,2006:42-62.
- [2] 张小丽, 范晶华, 段志文, 等. HIV与HBV/HCV共感染的临床研究进展[J]. 医学综述,2013,18:3335-3338.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19:56-62.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7:1-18.
- [5] Rudowska E, Basta L, Piwowarska G, et al. The epidemiological trends connected with detection of HIV,HCV,HBV and syphilis markers in blood donors in the years 2006-2009[J]. Pol Merkur Lekarski,2011,30:181-186.
- [6] 何丽, 胡萍, 申焕君, 等. HBV/HCV重叠感染的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30:569-572.
- [7] 施海燕, 许敏, 廖宝林, 等. 广州地区HBV/HCV重叠感染患者流行及临床特征研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2014,28:286-288.
- [8] Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Gastroenterology,2004,126:1024-1029.
- [9] Hamzaoui L, El Bouchtili S, Siai K, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection:A therapeutic challenge[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2013, 37:e16-e20.
- [10] 杨志勇, 张冬平, 刘腊香. 膦甲酸钠联合干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效[J]. 中国新药杂志,2000,9:790-793.
- [11] 于建武, 孙丽杰, 赵勇华, 等. 乙型和丙型肝炎病毒合并感染患者的临床特征及抗病毒治疗的应答[J]. 中华传染病杂志,2010,28:150-154.
- [12] Tseng FC, Edlin BR, Zhang M, et al. The inverse relationship between chronic HBV and HCV infections among injection drug users is associated with decades of age and drug use[J]. J Viral Hepat,2008,15:690-698.
- [13] 张卡, 曹红, 杨小安, 等. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒不同模式重叠感染患者临床特征分析[J]. 中华传染病杂志,2011,29:429-432.
- [14] 陈宪锐, 玄梅香, 吴多文, 等. 乙型和丙型肝炎病毒重叠感染的研究[J]. 中华流行病学杂志,1999,20:141-143.
- [15] 王春梅. 阿德福韦联合干扰素治疗HBV/HCV重叠感染的疗效分析[J]. 转化医学电子杂志,2014,1:64-65.
- [16] 吴浩如. 阿德福韦酯联合重组干扰素 $\alpha$ -2b治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国初级卫生保健,2012,26:96.
- [17] 夏伟, 陈芳. HCV及其与HBV重叠感染患者血清HCV RNA检测的临床意义[J]. 中国医药导报,2012,9:84-85.

收稿日期: 2015-04-14

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 《中国医学前沿杂志(电子版)》征稿启事

《中国医学前沿杂志(电子版)》创刊于2008年9月,是国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办的集光盘、纸版导读、网络、手机报、微信、微博等多位一体的国家级电子期刊,现为月刊,国内统一刊号:CN 11-9298/R,国际标准刊号:ISSN 1674-7372,全国公开发行,邮发代号:82-136,光盘定价:20元/期,2013年9月加入中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。

《中国医学前沿杂志(电子版)》已被万方、知网等数据库全文收录,2013年扩展影响因子为1.586,在全国129种医药卫生总论类期刊中排名第1;2013年核心影响因子为0.796,在全国47种医学综合类期刊中排名第7。

《中国医学前沿杂志(电子版)》常设栏目有院士论坛、述评、专题笔谈、专家论坛、论著、中国循证指南共识、国际循证指南共识、病例报告、百家讲坛(视频)、会议纪要等

征稿栏目: 论著

征稿方向: 医学各学科

投稿方式: www.yixueqianyan.cn