

干扰素 α -2b和阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效及影响因素分析

包雪芬

[摘要] **目的** 研究国产干扰素 α -2b(IFN α -2b)和阿德福韦酯治疗乙型肝炎效果及疗效相关因素。**方法** 选择92例慢性乙型肝炎按照治疗方法分为观察组和对照组各46例,观察组给予阿德福韦酯10 mg 口服,每日一次,对照组给予 IFN α -2b 500 万U 皮下或肌肉注射,隔日一次,用药疗程均为48周。比较两组治疗48周后的谷丙转氨酶(ALT)复常率、总胆红素(TBIL)复常率、乙型肝炎病毒-DNA(HBV-DNA)转阴率、乙型肝炎e抗(HBeAg)转阴率、HBeAg血清学转换率指标及不良反应发生情况,并分析影响疗效的相关因素。**结果** 治疗48周观察组患者ALT、TBIL复常率及HBV-DNA转阴率均明显高于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=17.94、10.74、17.18, P 均 <0.05)。观察组患者HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换率与对照组比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=0.48、0.02, P 均 >0.05)。多因素logistic回归分析显示,阿德福韦酯及谷草转氨酶(AST)基线水平较高是HBV-DNA转阴的独立预测因素(OR 分别=412.52、1.01, P 均 <0.05),阿德福韦酯是HBeAg消失的独立预测因素($OR=4.66$, P 均 <0.05)。观察组患者耐受性较好,无1例发生不良反应。**结论** 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎在疗效及安全性等方面优于国产IFN α -2b,并且阿德福韦酯及AST基线水平较高是HBV-DNA转阴的独立预测因素,阿德福韦酯是HBeAg消失的独立预测因素。

[关键词] 干扰素- α ; 阿德福韦酯; 乙型肝炎; 相关因素

Effect and influence factors of interferon α -2b combined with adefovir dipivoxil on chronic hepatitis B with positive HBeAg BAO Xuefen. Department of Infectious Diseases, The First People's Hospital of Tonglu County, Tonglu 311500, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical effect and related factors of domestic interferon α -2b (IFN α -2b) and adefovir dipivoxil(ADV) in treatment for patients with chronic hepatitis B whose HBeAg is positive. **Methods** Ninety-two patients with chronic hepatitis B divided into observation group ($n=46$) and control group ($n=46$) according to different treatment methods. The observation group was taken orally ADV 10 mg, once a day, while the control group was treated with IFN α -2b five million units via subcutaneous or intramuscular injection, every other day. The course of treatment was 48 weeks. The alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin (TBIL) normalization rates, hepatitis B virus-DNA (HBV-DNA) and hepatitis B e antigen(HBeAg) negative rates, HBeAg conversion rate of serology indexes and incidence rate of adverse reactions were compared after treatment for 48 weeks in the two groups, the related factors were analyzed at meanwhile. **Results** After treatment for 48 weeks, the ALT and TBIL normalization rates and HBV-DNA negative rate of the observation group were significantly higher than those in the control group ($\chi^2=17.94, 10.74, 17.18, P<0.05$). The HBeAg negative conversion rate and HBeAg conversion rate of serology indexes between two groups were not statistically different($\chi^2=0.48, 0.02, P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that ADV and higher baseline levels of aspartate amino transferase(AST) were independent forecasting factor of HBV-DNA negative rates($OR=412.52, 1.01, P<0.05$) and ADV was independent forecasting factor of disappearance of HBeAg ($OR=4.66, P<0.05$). No case of adverse reactions was found in observation group. **Conclusions** The clinical effect and safety of ADV in treatment of patients

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.04.010

作者单位:311500 浙江桐庐,上海瑞金医院分院桐庐县第一人民医院感染科

with chronic hepatitis B is superior to those of domestic IFN α -2b. ADV and higher baseline levels of AST are independent forecasting factors of HBV-DNA negative

rates. ADV is independent forecasting factor of disappearance of HBeAg.

[Key word] interferon- α ; adefovir dipivoxil; hepatitis B; related factor

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性公共卫生问题,慢性乙型肝炎病情反复和持续性进展就是HBV的持续复制并引起机体免疫反应的结果,通过抗病毒治疗最大限度的抑制病毒复制或消除病毒是慢性乙型肝炎治疗的关键^[1,2]。本次研究对慢性乙型肝炎患者分别应用国产干扰素 α (interferon α , IFN α)-2b和阿德福韦酯治疗,探讨其临床效果及影响相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年10月至2014年10月上海瑞金医院分院桐庐县第一人民医院收治的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者92例,其中男性67例、女性25例;年龄23~64岁,平均(41.73 \pm 6.24)岁,其中HBV阳性家族史患者44例,所有患者均符合2010年中国《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准和抗病毒治疗的一般适应证。患者HBsAg阳性>6个月, HBeAg阳性, HBV-DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/ml, 患者既往未接受抗病毒治疗。排除标准:①除外血常规三系降低者;②怀孕或哺乳期妇女;③自身免疫性肝病、酒精性肝病、脂肪肝、代谢性肝病、中毒性肝病者;④合并其他类型病毒性肝炎、肝硬化及肝癌者;⑤既往有其他自身免疫性疾病者;⑥甲状腺功能异常者;⑦合并有白血病、肾功能衰竭、心肺功能不全或衰竭者。所有患者均签署知情同意书,随机将入选患者分为观察组和对照组,各46例,两组患者治疗前在平均年龄、性别、HBV-DNA、HBV阳性家族史、谷丙转氨酶(alanine amino transferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)等方面比较见表1。两者比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者治疗前一般资料比较

一般资料	观察组(n=46)	对照组(n=46)
性别(男/女)	32/14	35/11
HBV 阳性家族史/例	23	22
平均年龄/岁	42.41 \pm 6.58	42.12 \pm 6.73
HBV-DNA $\times 10^5$ 拷贝/ml	7.18 \pm 0.86	7.22 \pm 0.84
ALT/U/L	177.13 \pm 61.74	176.36 \pm 61.82
AST/U/L	157.48 \pm 71.22	158.25 \pm 70.43
TBIL/ μ .mol/L	63.71 \pm 20.93	62.54 \pm 21.17

1.2 方法 参考《亚太地区慢性乙型肝炎治疗共

识》制定治疗方案^[3]。对照组患者给予国产IFN α -2b(由长春海伯尔生物技术有限责任公司生产)500万U皮下或肌肉注射,隔日一次;观察组患者给予阿德福韦酯(由上海益生源药业有限公司生产)10 mg口服,每日一次,两组患者疗程均为48周。定期复查患者血常规、血糖、肝肾功能、乙肝五项、HBV-DNA,当因治疗无效或因不良反应不能耐受时征求患者意见给予联合用药或停药或改变治疗方案。

1.3 观察指标 ①疗效指标:比较两组血清ALT复常率及TBIL复常率,以血清ALT ≤ 40 U/L、TBIL $\leq 17.1 \mu$ mol/L为复常标准;病毒学应答:比较两组HBV-DNA转阴率,以HBV-DNA < 500 拷贝/ml为标准;血清学应答:比较两组HBeAg消失率及HBeAg血清学转换率。②安全性:记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较 t 检验;计数资料进行 χ^2 检验;影响治疗效果的相关因素采用单因素和多因素logistic回归分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者经门诊复查进行随访1年,两组患者治疗效果比较见表2

表2 两组患者治疗效果比较/例(%)

指标	观察组	对照组
ALT 复常率	41(89.13)*	21(45.65)
TBIL 复常率	35(76.09)*	18(39.13)
HBV-DNA 转阴率	40(89.96)*	20(43.48)
HBeAg 转阴率	14(30.43)	10(21.74)
HBeAg 血清学转换率	4(8.70)	5(10.87)

注: *:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,观察组患者ALT、TBIL复常率及HBV-DNA转阴率均明显高于对照组(χ^2 分别=17.94、10.74、17.18, P 均 <0.05),观察组患者HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换率与对照组比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=0.48、0.02, P 均 >0.05)。

2.2 影响48周后疗效的多因素logistic回归分析 阿德福韦酯及AST基线水平较高是HBV-DNA转阴的独立预测因素(OR 分别=412.52、1.01, P 均 <0.05);阿

德福韦酯是HBeAg消失的独立预测因素($OR=4.66$, P 均 <0.05)。

2.3 不良反应 对照组患者治疗期间不良反应较常见,其中于治疗初期出现流感样症状31例、出现白细胞异常降低17例、出现血小板异常降低5例、出现甲状腺功能异常降低4例、出现抑郁症状或精神异常3例;观察组患者耐受性较好,无1例发生不良反应。

3 讨论

慢性乙型肝炎治疗的关键是最大限度的持久抑制HBV复制,减轻肝细胞炎性坏死及肝组织纤维化,延缓或阻止疾病向肝脏失代偿、肝硬化及肝癌持续性进展^[4],尽可能地延长患者生存时间,改善患者生活质量。

干扰素(包括普通 $INF\alpha$ 和聚乙二醇 $INF\alpha$)和核苷酸类似物是目前临床上广泛应用于慢性乙型肝炎治疗的两类抗病毒药物,但其抗病毒机制不同,药理作用各有特点^[5]。 $INF\alpha-2b$ 利用携带有人白细胞干扰素 $\alpha-2b$ 基因质粒的重组假单胞菌生产的,具有广谱抗病毒、抗肿瘤、抑制细胞增殖以及提高免疫功能等作用,可增强细胞膜上的人类白细胞抗原的表达,使HBV感染的细胞更易被免疫活性细胞识别,同时还可增强免疫活性细胞如自然杀伤细胞、TC细胞、K细胞和巨噬细胞等免疫活性从而发挥免疫调节作用^[6];此外干扰素能诱导机体生成多种细胞因子,作用于HBV-DNA,同时抑制HBV复制及病毒蛋白表达,发挥抗病毒作用,减轻肝炎症状,保护肝细胞,缓解肝组织纤维化,促进肝功能恢复。临床上应用 $INF\alpha-2b$ 治疗慢性乙型肝炎具有疗程确定、有效血药浓度持续时间长、血药浓度峰-谷比低、血清学应答较高、病毒变异耐药少、病毒学应答持久的特点^[7];但有研究表明不同病人对 $INF\alpha-2b$ 的应答的差异较大^[8],加之其不良反应较为常见和注射给药的缺点,将其作为治疗慢性乙型肝炎的首选用药尚有待商榷。阿德福韦酯与HBV逆转录酶的自然底物d-ATP具有相同的结合位点,可掺杂到HBV的DNA链上,同时抑制HBV-DNA多聚酶,终止HBV-DNA的延伸和复制,同时阿德福韦酯还可诱导机体产生内源性干扰素,增强机体的免疫活性和自然杀伤细胞的杀伤作用。阿德福韦酯应用于临床具有抗HBV作用强、口服方便、不良反应少等优点,但其疗程较长,患者多需2年以上治疗,因此短期HBeAg血清学转换率较低,而在药物的选择性压力下常会导致病毒耐药^[9],若出现临床耐药或停药后

可能引起病毒学反弹和肝功能异常。

本次研究结果显示,观察组患者ALT复常率、TBIL复常率及HBV-DNA转阴率均明显高于对照组(P 均 <0.05);观察组患者HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换率与对照组比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。说明阿德福韦酯对改善乙型肝炎效果上要优越于国产 $INF\alpha-2b$ 。这与欧阳宇等^[10]报道的相符合。多因素logistic回归分析显示阿德福韦酯及AST基线水平较高是HBV-DNA转阴的独立预测因素,阿德福韦酯是HBeAg消失的独立预测因素(P 均 <0.05)。

综上所述,阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎在疗效及安全性等方面由于国产 $INF\alpha-2b$,同时阿德福韦酯及AST基线水平较高是HBV-DNA转阴的独立预测因素,阿德福韦酯是HBeAg消失的独立预测因素。本次研究的不足之处在于样本例数少,疗效观察时间短,尚需进一步研究论证。

参考文献

- 1 温小云,方先松,邱芳.乙肝病毒标记物阳性表型血清标本乙型肝炎病毒(HBV)-DNA临床检验分析的应用价值探讨[J].当代医学,2016,22(3):63-64.
- 2 王秀娟.干扰素与阿德福韦酯在慢性乙型肝炎中的应用[J].中外医疗,2015,11(30):116-117.
- 3 廖运范,刘颖,徐莹,等.亚太地区慢性乙型肝炎治疗共识(2012最新版)[J].临床肝胆病杂志,2012,28(8):641-661.
- 4 吴迪,宁琴.2014年慢性病毒性肝炎临床诊疗进展[J].实用肝病杂志,2015,18(1):10-14.
- 5 刘同燕,张龙跃,李月荣,等.干扰素 α 与阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎前瞻性队列观察[J].山东大学学报(医学版),2014,52(6):72-77.
- 6 冯盼盼,卢雪梅,金小宝,等.干扰素的药理研究进展[J].广东药学院学报,2014,30(6):780-783.
- 7 Wang LC, Chen EQ, Zhu XF, et al. Factors predicting the efficacy of adefovir dipivoxil on treatment-naive chronic hepatitis B patients at 48 weeks[J]. Gut Liver, 2011, 5(4): 478-485.
- 8 林宗梅,王蓓蓓,林秀芳,等.干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床效果及影响因素分析[J].中国生化药物杂志,2014,34(2):109-110.
- 9 王丹,段大航.乙肝患者应用阿德福韦酯相关研究[J].中外医学研究,2014,12(34):161-162.
- 10 欧阳宇,王永平,周芳.干扰素 $\alpha-2b$ 和阿德福韦酯对慢性乙型肝炎HBeAg阳性患者治疗效果及疗效相关因素分析[J].解放军医药杂志,2016,28(3):59-63.

(收稿日期 2015-12-16)

(本文编辑 蔡华波)