

聚乙二醇干扰素 α -2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎38例

刘方军, 刘智慧

刘方军, 刘智慧, 中国人民解放军第89医院感染病科 山东省潍坊市 261021

刘方军, 副主任医师, 主要从事传染病的临床工作。

作者贡献分布: 此课题由刘方军设计; 由刘方军与刘智慧共同组织实施; 本论文写作由刘方军完成。

通讯作者: 刘方军, 副主任医师, 261021, 山东省潍坊市北宫西街256号, 中国人民解放军第89医院感染病科。

liufangjun89@163.com

收稿日期: 2014-03-05 修回日期: 2014-04-03

接受日期: 2014-04-09 在线出版日期: 2014-05-28

PEG-IFN- α -2a combined with Liuweiwuling tablets for treatment of patients with HBeAg positive hepatitis B

Fang-Jun Liu, Zhi-Hui Liu

Fang-Jun Liu, Zhi-Hui Liu, Department of Infectious Diseases, 89th Hospital of Chinese PLA, Weifang 261021, Shandong Province, China

Correspondence to: Fang-Jun Liu, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, 89th Hospital of Chinese PLA, 256 Beigongxi Street, Weifang 261021, Shandong Province, China. liufangjun89@163.com

Received: 2014-03-05 Revised: 2014-04-03

Accepted: 2014-04-09 Published online: 2014-05-28

Abstract

AIM: To observe the clinical effect of PEG-IFN- α -2a combined with Liuweiwuling tablets in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Seventy-five HBeAg positive CHB patients were randomly divided into either a treatment group ($n = 38$) or a control group ($n = 37$). The treatment group was treated with PEG-IFN- α -2a 180 μ g (s.c., once a week) and Liuweiwuling tablets, while the control group was treated with glycyrrhizinate capsules on the basis of PEG-IFN- α -2a treatment. The treatment lasted 24 wk in both groups.

RESULTS: After 24 wk of treatment, the values of ALT, AST and TBIL in the treatment group (24.9 U/L \pm 16.6 U/L, 21.2 U/L \pm 16.5 U/L and

18.1 μ mol/L \pm 10.1 μ mol/L) were significantly lower than those in the control group (44.7 U/L \pm 19.7 U/L, 49.1 U/L \pm 20.5 U/L and 27.2 μ mol/L \pm 17.4 μ mol/L) ($P < 0.05$ for all). No obvious adverse reactions were observed in either group during the treatment.

CONCLUSION: PEG-IFN- α -2a combined with Liuweiwuling tablets can improve the liver function, and the efficacy of PEG-IFN- α -2a for suppressing HBV replication is not affected.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PEG-IFN- α -2a; Liuweiwuling tablets; Chronic Hepatitis B

Liu FJ, Liu ZH. PEG-IFN- α -2a combined with Liuweiwuling tablets for treatment of patients with HBeAg positive hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(15): 2159-2162 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i15.2159>

摘要

目的: 探讨PEG-IFN- α -2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的临床疗效。

方法: 选择75例HBeAg阳性的CHB患者, 随机分为观察组(38例)和对照组(37例), 观察组给予PEG-IFN- α -2a 180 μ g, 皮下注射1次/wk, 同时服用六味五灵片2.0 g, 3次/d。对照组给予PEG-IFN- α -2a 180 μ g皮下注射1次/wk, 同时服用甘草酸二胺胶囊, 疗程均为24 wk。

结果: 治疗24 wk后, 观察组丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)值分别为24.9 U/L \pm 16.6 U/L, 21.2 U/L \pm 16.5 U/L和18.1 μ mol/L \pm 10.1 μ mol/L均显著低于对照组(44.7 U/L \pm 19.7 U/L、49.1 U/L \pm 20.5 U/L和27.2 μ mol/L

■背景资料

慢性乙型肝炎的治疗是目前临床上棘手问题。治疗的原则包括抗病毒、改善肝功能、调节免疫、抗纤维化及抗炎等。临床已证实PEG-IFN- α -2a对E抗原阳性慢性乙型肝炎具有良好抗病毒及免疫调节作用, 对E抗原转阴或抗原有抗体转换、HBV DNA转阴有良好作用, 是慢性乙型肝炎治疗的一线药物。六味五灵片具有抗肝细胞损害、免疫调节作用、抑制病毒复制等作用。

■同行评议者

汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

■研发前沿

各国指南都推荐PEG-IFN- α -2a为慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物。III期注册临床试验结果显示,经过1年的PEG-IFN- α -2a治疗,HBsAg阳性慢性乙型肝炎患者的病毒学应答率还不十分理想,HBsAg血清学转换率在30%左右,但发生HBsAg血清学转换的患者有50%-90%可维持持久应答。

$\pm 17.4 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$), 差异均具有显著性意义。治疗过程中, 两组患者均未见明显不良反应。

结论: PEG-IFN- α -2a联合六味五灵片可以有效地改善肝功能, 同时不影响PEG-IFN- α -2a抑制乙型肝炎病毒复制的作用, 值得临床推广应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 聚乙二醇干扰素 α -2a; 六味五灵片; 慢性乙型肝炎

核心提示: 本研究采用PEG-IFN- α -2a联合六味五灵片治疗乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性慢性乙型肝炎38例, 治疗24 wk后患者的临床症状、肝功能生化指标丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase)及总胆红素(total bilirubin)均有明显好转, 且乙型肝炎病毒DNA及HBeAg低于检测值下限的比率与对照组相当, 表明六味五灵片不影响PEG-IFN- α -2a的抗病毒疗效, 且两药合用还能获得更高的肝功能复常率, 可能与六味五灵片均具有良好免疫调节、保肝抗炎作用有关, 值得临床应用。

刘方军, 刘智慧. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎38例. 世界华人消化杂志 2014; 22(15): 2159-2162 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i15.2159>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗是目前临床上棘手问题。治疗的原则包括抗病毒、改善肝功能、调节免疫、抗纤维化及抗炎等^[1]。临床已证实PEG-IFN- α -2a对E抗原阳性CHB具有良好抗病毒及免疫调节作用, 对E抗原转阴或抗原抗体转换、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA转阴有良好作用, 是CHB治疗的一线药物。六味五灵片具有抗肝细胞损害、免疫调节作用、抑制病毒复制等作用。2010-10/2013-10中国人民解放军第89医院感染病科采用PEG-IFN- α -2a联合六味五灵片治疗E抗原阳性CHB取得了良好疗效, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-10/2013-10中国人民解放军第89医院感染病科门诊或住院的CHB患者75

例, 男性48例, 女性27例; 年龄18-35岁, 平均年龄 27.2 ± 5.9 岁。病程1-16年。患者HBsAg阳性, HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ IU/mL。诊断均符合2010年发布的CHB防治指南的标准^[1], 排除其他肝炎病毒重叠感染、妊娠及哺乳期妇女、合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、未控制的糖尿病、甲状腺疾病、既往有精神病史者。无PEG-IFN- α -2a治疗禁忌证。按就诊时间先后顺序, 将75例患者随机分为观察组38例和对照组37例。两组患者病情、平均年龄、肝功能情况以及HBV DNA水平比较, 无显著性差异, 具可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 给予观察组患者PEG-IFN- α -2a(商品名: 派罗欣, 上海罗氏制药有限公司)180 μg 皮下注射, 1次/wk, 同时给予六味五灵片(山东世博金都药业有限公司)2.0 g口服, 3次/d; 给予对照组患者PEG-IFN- α -2a 180 μg 皮下注射, 1次/wk, 同时服用甘草酸二胺胶囊(甘利欣, 江苏正大天晴药业股份有限公司)150 mg, 3次/d, 两组患者疗程均为24 wk。

1.2.2 检测: 采用日立7600全自动生化分析仪及配套试剂检测肝肾功能; 采用美国ABI7000荧光定量PCR仪检测HBV DNA(试剂盒购自深圳市匹基生物工程股份有限公司, 检测灵敏度 < 500 copies/mL, 即检测灵敏度 < 89 IU/mL); 采用ELISA法检测血清乙型肝炎病毒标志物(上海科华生物工程股份有限公司)。

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析, 采用 t 检验分析肝功能变化情况, 采用 χ^2 检验分析治疗后血清HBV DNA和乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转阴情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前及治疗后肝功能ALT、AST、TBIL变化情况 治疗前, 两组患者肝功能数值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗24 wk后, 两组患者丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)均明显下降, 且观察组下降幅度明显优于对照组, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者治疗后血清HBV DNA和HBeAg转阴情况 治疗24 wk后, 两组患者HBV DNA及HBeAg低于检测下限的比率比较, 差异无统计

表 1 两组患者治疗前及治疗后肝功能变化比较 (mean \pm SD)

	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)
观察组	38			
治疗前		355.2 \pm 190.5	193.6 \pm 73.1	29.1 \pm 18.0
治疗后24 wk		24.9 \pm 16.6 ^a	21.2 \pm 16.5 ^a	18.1 \pm 10.1 ^a
对照组	37			
治疗前		346.1 \pm 188.9	184.8 \pm 87.2	28.3 \pm 18.2
治疗后24 wk		44.7 \pm 19.7	49.1 \pm 20.5	27.2 \pm 17.4

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后24 wk. ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素.

表 2 两组患者治疗前后HBV DNA及HBeAg低于检测下限的比率 *n*(%)

	<i>n</i>	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg低于检测下限的比率
观察组	38	13(65.8)	26(31.6)
对照组	37	19(48.6)	31(15.9)
χ^2		2.253	2.426
<i>P</i> 值		0.133	0.119

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原.

学意义($P > 0.05$)(表2).

2.3 不良反应 两组患者治疗初期多数发热, 白细胞减少, 均经对症治疗后好转, 未影响治疗. 对照组1例甲状腺功能轻微减退, 需口服甲状腺素片治疗.

3 讨论

CHB是一种严重的进展性疾病, 在我国CHB是肝硬化的重要病因, 严重危害我国人民的健康水平^[2]. 近几年, 随着对CHB发病机制特别是免疫机制的深入研究, 认为CHB的发病与血液和肝组织中的HBV持续存在并不断复制有关, 机体免疫损伤和进行性肝脏炎症是造成肝脏损害的原因.

现代医学认为HBV侵袭是本病的主要原因, 免疫功能紊乱、低下是发病的关键, 肝组织损伤、微循环障碍是本病的基本病理变化^[3]. 抗病毒治疗是目前治疗HBeAg阳性CHB患者的主要方法, 其目的是使HBV由复制活跃状态转化为非复制状态, 病毒抗原出现血清学转换, 阻止肝脏疾病的进一步恶化^[4]. PEG-IFN- α -2a通过产生抗病毒蛋白的直接抗病毒作用和免疫调节的间接抗病毒作用以达到抑制病毒复制的同时, 使机体产生对病毒的免疫控制^[5,6].

各国指南都推荐PEG-IFN- α -2a为CHB的一线抗病毒药物. III期注册临床试验结果显示, 经

过1年的PEG-IFN- α -2a治疗, HBeAg阳性CHB患者的病毒学应答率还不十分理想, HBeAg血清学转换率在30%左右, 但发生HBeAg血清学转换的患者有50%-90%可维持持久应答^[6,7]. 此外, Ouzan等^[8]通过对10例HBeAg阳性乙型肝炎患者长达96 wk的跟踪治疗得出: 通过加用PEG-IFN- α -2a, 有6例患者目前已停止服用核苷酸类似物进行治疗.

依据中医学理论与现代医学理论相结合研制的六味五灵片是在五味子的基础上科学组方, 运用中药君臣佐使, 加入灵芝孢子粉、连翘、莪术、苣荬菜、女贞子组成, 除具有保肝降酶、修复肝细胞、抗肝纤维化外^[6,7], 还有抑制病毒复制, 双向调节免疫功能. 而对正常免疫无明显影响^[8,9], 可能与诱导内生性干扰素有关^[10-14]. 此外, 安纪红等^[15]通过对430例慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察得出: 六味五灵片能快速消除或环节肝病患者的临床症状和体征, 并能促使慢性肝组织损伤的程度显著改善和逆转, 促进沉积于肝内的结缔组织降解与重吸收, 从而阻止CHB向肝纤维化的进展.

本研究采用PEG-IFN- α -2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性CHB 38例, 治疗24 wk后患者的临床症状、肝功能生化指标ALT、AST、TBIL均有明显好转, 且HBV DNA及HBeAg低于检测值下限的比率与对照组相当, 表明六味五灵

■相关报道

Ouzan等通过对10例HBeAg阳性乙型肝炎患者长达96 wk的跟踪治疗得出: 通过加用PEG-IFN- α -2a, 有6例患者目前已停止服用核苷酸类似物进行治疗.

■同行评价

本研究探讨PEG-IFN- α -2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床疗效,设计合理,研究具有临床实际意义。

片不影响PEG-IFN- α -2a的抗病毒疗效,且两药合用还能获得更高的肝功能复常率,可能与六味五灵片均具有良好免疫调节、保肝抗炎作用有关,值得临床应用。本研究的临床观察时间尚短,观察的例数有限,其远期疗效尚有待进一步观察。

4 参考文献

- 1 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(2010年版). 肝脏 2011; 16: 2-16
- 2 拉米夫定临床应用专家组. 2004年拉米夫定临床应用专家共识. 中华肝病杂志 2004; 12: 425-428
- 3 王洪坤, 韩景献. 慢性肝炎的病因学说及其辩证论治最新概论. 中华中医药学刊 2007; 25: 334-337
- 4 朱月永, 董菁, 陈攸涛, 陈靖, 江家骥. 聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒e抗原阳性慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒表面抗原消失的相关因素. 中华传染病杂志 2011; 29: 553-557
- 5 Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305 [PMID: 12823597]
- 6 Mahdavi M, Amirrasouli H, Alavian SM, Behnava B, Kazerouni F, Keshvari M, Namaki S, Gholami Fesharaki M, Rahimipour H, Mohammadzade J, Zohrehbandian F, Mahdavi-pour F. Impact of pegylated interferon-alfa-2a on perforin level in patients with chronic hepatitis B; preliminary study. *Hepat Mon* 2013; 13: e11903 [PMID: 24348645]
- 7 窦晓光. 慢性乙型肝炎初始单药或联合抗病毒治疗疗效和安全性比较. 病毒性肝炎论坛 2010; 8: 5-8
- 8 Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-717 [PMID: 24183313]
- 9 李晖, 杨晓冬, 李晓林, 田德英. 六味五灵片治疗非酒精性脂肪性肝病31例. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 178-179
- 10 赵松峰, 阚全程. 六味五灵片对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用. 中国药理学报 2011; 27: 872-875
- 11 陈卫国. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察. 中国肝病杂志(电子版) 2011; 3: 12-14
- 12 金虹. 六味五灵片联合HD-91-II型肝病治疗仪治疗慢性肝病肝纤维化的临床研究. 医学信息(上旬刊) 2010; 23: 4559-4560
- 13 修丹, 宋凯. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化76例. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 53-54
- 14 荣义辉, 董政, 米冰. 六味五灵片治疗酒精性肝炎的疗效观察. 传染病信息 2009; 22: 107-109
- 15 安纪红, 倪文, 乔杰. 中药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察及生存质量研究. 中华肝病杂志 2014; 22: 30-32

编辑 田滢 电编 鲁亚静

