

延长聚乙二醇干扰素疗程对普通干扰素治疗无应答的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效

陈茹, 郭静静, 刘涛, 段建平

陈茹, 郭静静, 刘涛, 段建平, 青岛市第六人民医院肝病科
山东省青岛市 266033

陈茹, 副教授, 副主任医师, 主要从事肝病方面的研究。

作者贡献分布: 本文的主要实验、临床资料整理、数据分析、文章起草由陈茹完成; 病例选择、样本取材由郭静静、刘涛及段建平完成; 课题设计、文章修改与审阅由段建平完成。

通讯作者: 段建平, 副主任医师, 266033, 山东省青岛市抚顺路9号, 青岛市第六人民医院肝病科. crs188@163.com

收稿日期: 2015-12-02

修回日期: 2015-12-20

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Efficacy of prolonged pegylated interferon α -2a treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with no response to ordinary interferon therapy

Ru Chen, Jing-Jing Guo, Tao Liu, Jian-Ping Duan

Ru Chen, Jing-Jing Guo, Tao Liu, Jian-Ping Duan, Department of Hepatology, the Sixth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266033, Shandong Province, China

Correspondence to: Jian-Ping Duan, Associate Chief Physician, Department of Hepatology, the Sixth People's Hospital of Qingdao, 9 Fushun Road, Qingdao 266033, Shandong Province, China. crs188@163.com

Received: 2015-12-02

Revised: 2015-12-20

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of prolonged

pegylated interferon α -2a treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B patients who failed ordinary interferon therapy.

METHODS: Twenty-seven HBeAg positive chronic hepatitis B patients who failed ordinary interferon treatment were treated with pegylated interferon α -2a for 72 wk (group A), and 31 patients who failed ordinary interferon treatment were treated with pegylated interferon α -2a for 48 wk (group B). The patients were followed for 24 wk after treatment. HBsAg, HBeAg, anti HBe, HBV DNA and liver function were detected.

RESULTS: At the end of the treatment, HBsAg negative conversion rate, HBV DNA negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate were significantly higher in group A than in group B (14.8% vs 6.5%, $P < 0.05$; 66.7% vs 45.1%, $P < 0.05$; 48.1% vs 29.0%, $P < 0.05$). At the end of treatment of 24 wk of follow-up, HBsAg negative conversion rate, HBV DNA negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate were also significantly higher in group A than in group B (18.5% vs 6.5%, $P < 0.05$; 70.4% vs 38.7%, $P < 0.05$; 55.6% vs 32.2%, $P < 0.05$). The recovery rate of ALT in group A was higher than that of group B, but there was no statistical significance between the two groups.

CONCLUSION: Prolonged treatment can improve efficacy in HBeAg positive chronic hepatitis B who failed interferon therapy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB) 是我国临床上常见的传染性疾病, 是引起肝细胞癌和肝硬化的主要病因之一, 积极开展抗病毒治疗是阻断抑制乙型肝炎病程的关键措施, 很多患者仍选用普通IFN, 因而也造成了较多治疗不理想的患者, 需要大家重视。

■同行评议者

卡世全, 副主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

■ 研发前沿

全球CHB发病率及病死率高, 干扰素 α -2a(interferon α -2a, IFN α -2a)抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)治疗应答率仍较低, IFN抗HBV的作用机制及引起IFN治疗无应答的内在机制尚未完全明确。有研究认为, IFN的抗病毒作用和疗程有关, 疗程越长, 病毒的抑制与清除作用越明显, 分析原因可能是长疗程IFN通过持久抑制HBV, 保护新生肝细胞不受感染。

Key Words: Chronic hepatitis B; HBeAg positive; Pegylated interferon α -2a; Failed ordinary interferon therapy

Chen R, Guo JJ, Liu T, Duan JP. Efficacy of prolonged pegylated interferon α -2a treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with no response to ordinary interferon therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 579-582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/579.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.579>

摘要

目的: 观察研究延长聚乙二醇干扰素 α -2a (polyethylene glycol interferon α -2a, PEG-IFN α -2a)疗程对普通IFN治疗无应答的HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者的疗效。

方法: A组27例为普通IFN治疗无应答的HBeAg阳性CHB患者, 采用PEG-IFN α -2a治疗, 疗程72 wk。B组31例患者为普通IFN治疗失败的HBeAg阳性CHB患者, 采用PEG-IFN α -2a治疗观察, 疗程48 wk。治疗结束随访24 wk。检测HBsAg和HBeAg、抗-HBe、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA及肝功能。

结果: 在治疗结束时, A组HBsAg阴转率、血清转换率、HBV DNA阴转率分别高于B组(14.8% vs 6.5%, 48.1% vs 29.0%, 66.7% vs 45.1%, $P<0.05$), 差异有统计学意义。在治疗结束随访24 wk时, A组HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率、HBeAg血清阴转率均高于B组(18.5% vs 6.5%, 70.4% vs 38.7%, 55.6% vs 32.2%, $P<0.05$), 差异有统计学意义, A组ALT复常率高于B组, 但两者差异无统计学意义。

结论: 延长PEG-IFN α -2a治疗疗程可以在普通IFN治疗无应答的HBeAg阳性CHB患者身上取得较好疗效, 能帮助更多的患者获得理想的治疗终点。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; HBeAg阳性; 长效干扰素 α -2a; 普通干扰素治疗无应答

核心提示: 以早期应答判断疗效, 指导治疗方案并不是唯一的最佳选择, 因此不能放弃国产干扰素(interferon, IFN)治疗不理想的患者, 我们改用长效IFN并延长疗程治疗, 取得了较好的疗效。

陈茹, 郭静静, 刘涛, 段建平. 延长聚乙二醇干扰素疗程对普通干扰素治疗无应答的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 579-582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/579.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.579>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)是我国临床上常见的传染性疾病, 是引起肝细胞癌和肝硬化的主要病因之一, 积极开展抗病毒治疗是阻断抑制乙型肝炎病程的关键措施^[1,2]。因为核苷类药物有疗程长、易产生耐药性等不确定因素^[3], 很多患者尤其是年轻患者选用干扰素(interferon, IFN)抗病毒的较多, 虽然已经确定长效IFN疗效确优于普通IFN, 但因为经济原因目前很多患者仍选用普通IFN, 因而也造成了较多治疗不理想的患者, 此类患者中有些选用了核苷类药物, 有些仍不愿长期服药, 对这类患者我们进行了换用长效IFN治疗和换用长效IFN后延长疗程的治疗对比, 临床总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-01/2012-01在青岛市第六人民医院住院和门诊就诊的CHB患者58例, 男性43例, 女性15例, 均为用普通IFN 24 wk乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA无下降或下降小于2个log值, 判断治疗无应答的患者。年龄17-45岁, 平均年龄35.1岁。诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)的标准^[4]。排除肝硬化、肝癌、脂肪肝、药物性肝损害及HBV以外的其他肝炎病毒感染, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组27例患者应用聚乙二醇干扰素 α -2a(polyethylene glycol interferon α -2a, PEG-IFN α -2a)(派罗欣, 瑞士罗氏制药公司, 180 μ g \times 1支), 1次/wk, 皮下注射, 治疗72 wk, B组31例患者应用PEG-IFN α -2a(派罗欣, 瑞士罗氏制药公司, 180 μ g \times 1支), 1次/wk, 皮下注射, 治疗48 wk。两组患者均口服水飞蓟宾保肝。定期检查肝功能, 乙型肝炎病毒标志物, HBV DNA定量, 血、尿常规, 随时记录主要临床症状、体征及不良反应情况。停药后随访24 wk。

1.2.2 检测: 采用电化学发光法定量检测HBsAg

■ 创新盘点

对IFN治疗应答欠佳的患者, 多数意见是换用核苷类似物, 但核苷类似物有疗程长、耐药率高、停药困难等缺点, 所以本文选用长效IFN治疗以期达到定期疗效。

表 1 两组患者基线水平比较

分组	n	男性[n(%)]	体质量(kg)	HBV DNA(log10 IU/mL)	ALT(U/L)
A组	27	20(74.07)	66.79 ± 10.39	5.80 ± 1.30	180.90 ± 80.30
B组	31	23(74.19)	60.21 ± 11.01	6.10 ± 1.20	204.20 ± 96.10

ALT: 谷丙转氨酶。

表 2 治疗结束时和结束24 wk时疗效比较 n(%)

分组	n	时间	HBsAg转阴	HBV DNA转阴	HBeAg血清转换	ALT复常
A组	27	治疗结束	4(14.8)	18(66.7)	13(48.1)	24(88.9)
		结束后24 wk	5(18.5)	19(70.4)	15(55.6)	24(88.9)
B组	31	治疗结束	2(6.5)	14(45.1)	9(29.0)	25(80.6)
		结束后24 wk	2(6.5)	12(38.7)	10(32.2)	23(74.2)

ALT: 谷丙转氨酶。

和HBeAg、抗-HBe(罗氏公司); 采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测HBV DNA(湖南圣湘生物有限公司); 采用速率法检测ALT(罗氏公司)。

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据进行处理, 计量资料采用mean±SD表示, 同一指标的多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用配对t检验, 计数资料用例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组病例基本情况 A组27例, B组31例, 两组在年龄、性别、用药史及基线时病毒载量和谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)等方面比较($P>0.05$), 差异均无统计学意义(表1)。

2.2 治疗结束及随访24 wk时疗效比较 在治疗结束时, A组患者HBsAg阴转率、HBeAg血清转换率、HBV DNA阴转率均显著高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$), ALT复常率无明显差异。在治疗结束后随访24 wk时, B组患者疗效显著优于A组($P<0.05$), ALT复常率无明显差异(表2)。

2.3 不良反应 A组有3例、B组有5例患者因白细胞一过性降低而短期应用粒细胞集落刺激因子, 无患者减量或停用PEG-IFN α -2a治疗。

3 讨论

CHB是由乙型肝炎病毒感染引起的我国二类

传染性疾病, 乙型肝炎病毒是一种DNA病毒, 仅对人以及猩猩有易感性, 病毒本身对肝细胞无明显的直接损害, 是由于其在肝内不断的繁殖最终诱发肝细胞的免疫反应及免疫损伤。据调查研究表明, 乙型肝炎病毒是最容易变异的病毒之一, 这也造成了该病的治疗难点。

CHB患者的HBsAg清除被认为是最佳治疗终点。NA类药物治疗可抑制HBV DNA复制, 但治疗期间HBsAg转阴率较低(治疗1年约为0%-3%)且停药后常出现病毒学复发^[5]。目前国内外学者比较公认IFN是治疗CHB的首选, 而且又是有效药物之一^[6]。IFN是机体免疫细胞产生的一种细胞因子, 具有抗病毒、抗细胞增殖和免疫调节等生物活性, 通过细胞表面受体作用, 诱导细胞产生抗病毒蛋白、细胞因子, 增强巨噬细胞、自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞活力, 具有免疫调节和抗病毒双重作用^[7]。他能抑制病毒DNA复制、降解病毒RNA、抑制病毒蛋白的合成、转运和成熟病毒的分泌等^[8]。与普通IFN相比, PEG-IFN是IFN与蛋白修饰剂PEG结合而成^[9], 可使其免受蛋白酶的水解, 从而提高IFN的生物活性, 血清半衰期增加了大约10倍, 同时封闭了一些IFN抗原位点, 降低了免疫原性, 减少了IFN抗体的产生^[10], 所以他的抗病毒疗效远远大于普通IFN^[11,12], 有研究^[13]认为, IFN的抗病毒作用和疗程有关, 疗程越长, 病毒的抑制与清除作用越明显, 分析原因可能是肝内病毒共价闭环状DNA(cccDNA)是乙型肝炎复发的根源, 目

应用要点

本文对IFN治疗应答欠佳的患者, 改用长效IFN并延长疗程治疗, 取得了较好的疗效, 为这部分患者的治疗提供了一种可行的方法。

■同行评价

本文设计较科学, 数据分析合理, 结果较为客观, 对临床有一定指导意义和实用价值。

前任何药物均对其无效, 他只能随肝细胞的不断更新才有可能逐步清除和杀灭病毒。长疗程IFN通过持久抑制HBV, 保护新生肝细胞不受感染, 有可能耗竭患者肝细胞核内的HBV cccDNA, 从而长期维持抗病毒疗效的作用。

经过多年的临床研究^[14-16]发现, 延长PEG-IFN α -2a疗程治疗HBeAg阳性CHB患者更有可能在治疗结束后维持良好的病毒学和生物化学应答, 减少疾病复发, 以改善远期预后, 这些都是初始即选用PEG-IFN α -2a的患者, 对应用普通IFN失败的患者则鲜有这方面的报道, 而经过我们两年多的临床观察和随访, 发现延长PEG-IFN α -2a疗程治疗普通IFN治疗失败的HBeAg阳性乙型肝炎患者可取得比较满意疗效。这一方面证实了长效IFN的作用确实优于普通IFN, 另一方面也为普通IFN治疗失败的患者提供了一种有效的治疗办法, 给乙型肝炎患者带来了福音, 值得临床进一步观察研究推广。

4 参考文献

- 1 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 2 金友国. 慢性乙型病毒性肝炎的抗病毒治疗进展. *中国临床药理学杂志* 2011; 20: 125-128
- 3 钱方兴, 杨彬菲, 刘岩红, 沈思兰, 施敏, 张小楠, 施碧胜. 聚乙二醇干扰素单药与普通干扰素优化拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的初步研究. *肝脏* 2013; 18: 228-230
- 4 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 81-89
- 5 欧阳仁杰, 叶晓光. 核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 28-33
- 6 万莫斌, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议. *中华传染病杂志* 2010; 28: 195-200
- 7 Lan P, Zhang C, Han Q, Zhang J, Tian Z. Therapeutic recovery of hepatitis B virus (HBV)-induced hepatocyte-intrinsic immune defect reverses systemic adaptive immune tolerance. *Hepatology* 2013; 58: 73-85 [PMID: 23447417 DOI: 10.1002/hep.26339]
- 8 Wang YD, Zhao CY, Wang W, Shen C, Lu HZ, Zhang L, Yu WY, Zhou JY, Yan WZ. Improved efficacy by individualized combination therapy with Peg IFN-a 2a and ADV in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 680-686 [PMID: 22441104]
- 9 潘蕾, 魏欣, 谢玉梅, 郝春秋, 王九平, 贾战生, 白雪帆. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性丙型肝炎病毒/乙型肝炎病毒共感染临床疗效. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 84-85
- 10 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 362
- 11 肖作汉, 孟冈, 王立志. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎持久免疫控制的临床研究. *中国实用医刊* 2014; 41: 73-75
- 12 曹振环, 马丽娜, 柳稚立, 金怡, 何智敏, 鲁俊峰, 张永宏, 陈新月. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的临床研究. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 498-501
- 13 占国清, 谭华炳, 李芳, 李儒贵, 李刚, 张薇薇, 郭鹏. α -干扰素治疗慢性乙型肝炎完全应答后5年随访报告. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 380-383
- 14 王灿, 苏良, 朱成宝, 张惠芸, 吕卉. 延长聚乙二醇干扰素OL-2a疗程治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者疗效观察. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 159-160
- 15 Mahdavi M, Amirasouli H, Alavian SM, Behnava B, Kazerooni F, Keshvari M, Namaki S, Gholami Fesharaki M, Rahimpour 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]
- 16 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: 2159-2162

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

