

阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝

杨永锐, 李 晖

(昆明市第三人民医院, 云南 昆明 650041)

[摘要] **目的** 观察阿德福韦酯 (ADV) 与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合用药对慢性乙肝患者的疗效。 **方法** 聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗的 120 例 HBeAg 阳性慢性乙肝患者在第 24 周时进行 HBVDNA 荧光定量 PCR 检测, 若 HBV DNA $>1 \times 10^3$ 拷贝 /mL, 则加用 ADV (A 组, 35 例) 或不加用 ADV (B 组, 35 例) 治疗; 若 $\leq 1 \times 10^3$ 拷贝 /mL, 则继续聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 (C 组, 50 例), 对比分析在治疗 48 周时的 HBeAg 血清转换率、ALT 复常率和 HBV DNA 抑制率的差别。 **结果** 治疗至第 48 周时, A、B、C 3 组的 HBeAg 血清转换率分别为 25.7%、20.0% 和 66.0%, ALT 复常率和 HBV DNA 抑制率的差异无统计学意义。在治疗 24~48 周期间, A、B 2 组 HBeAg 血清转换率和 ALT 复常率差异无统计学意义; HBV DNA 转阴率 ($<1 \times 10^3$ 拷贝 /mL) 和转氨酶复常率, B 组较 A 组明显偏低 ($P < 0.05$)。 **结论** 在聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗第 24 周未能实现 HBV DNA 显著抑制时, 加用阿德福韦酯联合治疗能明显增加对 HBV DNA 复制的抑制效果。

[关键词] 乙型; 肝炎; 阿德福韦酯; 聚乙二醇干扰素 α -2a; 乙肝治疗

[中图分类号] R575.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 12-0087-04

Efficacy of IFN α -2a Combined with Adefovir Dipivoxil in the Treatment of HbeAg Positive Chronic Hepatitis B

YANG Yong-rui, LI Hui

(The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether the combination therapy of pegylated IFN α -2a plus adefovir dipivoxil (ADV) improve the efficacy of the treatment in CHB patients with HBeAg positive or not. **Methods** 120 CHB patients with HBeAg positive who received 48-week pegylated IFN α -2a therapy were enrolled into this study. If serum HBV DNA levels exceeded 1000 copies/mL at week 24, the patients were assigned to group A (pegylated IFN- α 2a plus ADV, 35 cases) or group B (pegylated IFN α -2a only, 35 cases); otherwise, they received the unceasing monotherapy of pegylated IFN α -2a (group C, 50 cases). **Results** At week 48, HBeAg seroconversion rates were 25.7%, 20.0% and 66.0%, but rates of aminotransferases normalization and HBV DNA suppression ($<1\ 000$ copies/mL) were not statistically significant among three groups. But during week 24 to week 48, rates of HBeAg seroconversion, aminotransferases normalization and HBV DNA suppression had no statistically significant difference between group A and B. **Conclusion** An ADV add-on therapy in pegylated IFN α -2a treatment seems able to improve the inhibition of HBV DNA in chronic hepatitis B patients with positive HBeAg.

[Key words] Hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Interferon Alfa-2 α ; Hepatitis therapy

α -干扰素和核苷(酸)类似物是治疗慢性乙肝的两类主要抗病毒药物^[1]。近年聚乙二醇干扰素应用于临床,在促进 HBeAg 血清转换和抑制 HBV DNA 复制疗效方面较普通干扰素有了大幅度提高,

疗效非常显著。临床研究表明,核苷(酸)类似物具有很强的抑制 HBV DNA 复制能力,除替比夫定外,而其他三种核苷类似物(拉米夫定,阿德福韦酯和恩替卡韦)在促进 HBeAg 血清转换方面不如

聚乙二醇干扰素, 采取联合方案治疗慢性乙型肝炎成为当前研究的热点^[2]。而干扰素联合替比夫定可导致周围神经病变的发生^[3]。对于聚乙二醇干扰素和阿德福韦酯联合治疗慢性乙肝研究比较少。笔者尝试对聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗 24 周时未能实现 HBV DNA 抑制 ($\leq 1 \times 10^3$ 拷贝 /mL) 的病例, 加用阿德福韦酯进行治疗, 探讨是否能提高第 48 周的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 1 月至 2011 年 12 月在昆明市第三人民医院接受聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗并完成 48 周疗程的 CBH 门诊和住院病例共 120 例。所有患者均符合 2000 年修订的《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[4], 入选前近 1 a 来未给予任何抗病毒治疗, 治疗前均为乙肝表面抗原 (HBsAg)、e 抗原 (HBeAg) 和核心抗原 (HBcAb) 阳性并伴血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 波动性升高 (> 80 U/L) 超过半年, 但低于 400 U/L, 血清 HBVDNA 水平介于 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$ 拷贝 /mL, 无明确干扰素治疗的禁忌证, 无其他肝炎病毒感染、白血病、自身免疫病、HIV、Wilson 病、 α -抗胰蛋白酶缺乏症等所致慢性肝炎; 无肝功能失代偿表现和 (或) 失代偿性肝硬化, 不合并严重心、肾、脑、肺、血液、内分泌、精神系统疾病, 排除妊娠。所有患者均签署 CHB 抗病毒治疗知情同意书。

1.2 分组与用药

所有患者开始时都接受聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ (商品名: 派罗欣, 罗氏公司生产) 治疗, 180 μ g 皮下注射, 每周 1 次, 在治疗至第 24 周时检测肝功能、乙肝两对半定量和 HBVDNA 荧光定

量 PCR 检测, 根据 HBVDNA 水平进行分组治疗。

A 组 ($n = 35$): HBVDNA $> 1 \times 10^3$ 拷贝 /mL, 35 例, 继续原剂量聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗基础上, 加用 ADV 胶囊 10 mg (江苏连云港正大天晴医药有限公司生产) 每天 1 次口服, 持续服用 24 周; B 组 ($n = 35$): HBVDNA $> 1 \times 10^3$ 拷贝 /mL, 35 例, 不加用 ADV; C 组 ($n = 50$): HBVDNA $\leq 1 \times 10^3$ 拷贝 /mL, 50 例, 继续原剂量聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 皮下注射, 每周 1 次治疗。

1.3 检测项目

1.3.1 肝功能检测 ALT、AST、TBIL 等项目, 标本为清晨空腹静脉血血清, 采用美国 Beckman 全自动生化检测仪及其配套试剂检测。

1.3.2 HBeAg 和 HBeAb、HBcAb 定量检测 检测标本为空腹静脉血血清, 采用美国 Abbott 公司第二代试剂微粒子酶联免疫法 (MEIA) 进行检测。

1.3.3 HBVDNA 检测 检测标本为空腹静脉血清, 采用广州中山大学达安基因有限公司试剂和 PE9600 热循环仪, 应用实时荧光定量 PCR 法检测, 检测下限为 1×10^3 拷贝 /mL。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 统计软件进行统计分析, 两组间率的比较采用 Fisher 精确概率法; 2 组间均数比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

第 48 周作为治疗和观察终点。3 组患者一般情况及肝功能 ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和总胆红素 (TBIL) 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 120 例 HBeAg 阳性慢性乙肝患者治疗前基线特征 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Baseline characteristics of serum chemical indexes and HBV DNA Levels from 120 chronic hepatitis B patients with positive HBeAg ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	天冬氨酸转氨酶 (U/L)	总胆红素 U (MOL)	乙肝病毒 DNA (log 10 copies/mL)
A	35	30.1 \pm 6.8	121.1 \pm 101.2	79.1 \pm 52.7	16.1 \pm 8.3	7.03 \pm 1.11
B	35	29.6 \pm 6.5	125.3 \pm 110.1	80.3 \pm 62.5	17.3 \pm 11.9	7.12 \pm 1.18
C	50	29.4 \pm 7.2	122.3 \pm 109.3	130.2 \pm 102.5	21.0 \pm 9.8	6.44 \pm 1.12
P		0.439	0.038*	0.114	0.234	0.073
A:B		0.278	0.899*	0.072	0.589	0.763
A:C		0.261	0.028*	0.056	0.120	0.064
B:C		0.898	0.038*	0.168	0.407	0.053

* 进行 log 10 对数转换后方差不齐, 进行 ANOVA 分析。

2.1 各组疗程第 48 周时疗效比较

A、C 组病例的肝功能转氨酶复常率和 HBVDNA 转阴率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A、B 2 组间在 HBeAg 血清转换率的差异无统计意义 ($P > 0.05$), A、B 组较 C 组明显偏低 ($P < 0.05$). HBVDNA 转阴率 ($< 1 \times 10^3$ 拷贝 /mL) 和转氨酶复常率, B 较 A 组及 C 组明显偏低 ($P < 0.05$), 见表 2, 3.

2.2 不良反应

干扰素治疗第 1 周, 绝大多数患者均有不同程度的流感样症状, 轻度低热, 但可耐受; 有 6 例用药 36 周时外周白细胞减少至正常值以下 (加服升 WBC 药物后, 继续治疗); 7 例有轻微脱发现象. 加用 ADV 组在治疗过程中, 未出现明显不良反应.

表 2 聚乙二醇干扰素单药治疗至第 24 周分组时的基线特征 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Baseline characteristics of serum chemical indexes and HBV DNA Levels after 24-week pegylated IFN- α monotherapy ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	丙氨酸转氨酶 (U/L)	天冬氨酸转氨酶 (U/L)	总胆红素	乙肝病毒 DNA (log 10 copies/mL)
A	35	103.1 \pm 78.2	65.1 \pm 62.7	10.1 \pm 5.3	5.83 \pm 1.31
B	35	102.3 \pm 105.1	65.3 \pm 53.5	12.3 \pm 5.9	4.52 \pm 1.28
C	50	90.3 \pm 129.3	60.2 \pm 60.5	12.5 \pm 4.8	-
P		0.963*	0.950	0.678	0.019

表 3 3 组治疗至第 48 周时各组疗效比较 [n(%)]

Tab. 3 The results of therapy in three groups after 48-week [n(%)]

组 别	n	转氨酶复常率	HBeAg 血清转换率	HBV-DNA 转阴率
A	35	60.0(21) [△]	25.7(9)*	71.4(25) [△]
B	35	20.0(7)	20.0(7)*	25.7(9)
C	50	86.0(43) [△]	66.0(33)	96.0(48) [△]

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, [△] $P < 0.05$.

3 讨论

HBV 持续复制导致肝脏炎性反应是疾病发生发展的关键因素, 对于慢性 HBV 感染者抗病毒治疗是控制疾病进展的根本措施. 临床上对 ALT 正常或 ALT < 2 倍以下患者的恰当管理, 是各个指南争论的焦点之一. Lai 等^[9]研究发现, ALT 持续正常的患者 37% 肝组织存在明显的炎性反应和纤维化, ALT 在 1.0 ~ 1.5 倍患者 46% 肝组织存在显著病变.

对 CBH 的抗病毒治疗药物, 主要为核苷类似物和干扰素类. 核苷类似物的疗程很难确定, 患者一般要使用几年以上. 停药以后 HBV 容易反弹, 个别患者需要终生用药; 长效干扰素作为抗病毒治疗首选药物. 干扰素作用靶位是在 RNA, 可抑制 HBVDNA 复制, 同时可抑制病毒蛋白的表达, 具有抗病毒和免疫调节作用, 但在治疗过程中 HBVDNA 转阴率较低. 目前, 抗病毒治疗的联合用药成为临床研究的热点之一^[6,7]. ADV 是阿德

福韦的前体, 是 5'-单磷酸脱氧阿糖苷的无环类药物, 在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用, 它可以使 HBV 的复制受到持续抑制, 从而使体内 cccDNA 库耗竭, 而达到抗病毒的疗效, 它与干扰素具有不同的作用机制, 理论上存在协同作用或者叠加效应^[9].

本研究对聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 单药治疗 24 周时未能实现有效 HBV DNA 抑制 ($\leq 1 \times 10^3$ 拷贝 /mL) 的 120 例 HBeAg 阳性 CBH 病例中, 加用与不加 ADV 进行对比治疗观察. 研究结果显示, 在加用 ADV 的 A 组治疗前的 HBV DNA 水平高于单用聚乙二醇干扰素的 B 组, 随着用药时间的延长, 在 48 周时加用 ADV 组 HBV DNA 转阴率和转氨酶复常率均明显高于未加用 ADV 组. 这显然符合两药的作用机制不同, 支持具有协同效应的理论. 两药联合治疗明显增加 HBV DNA 的抑制效果, 同时明显促进肝细胞修复, 且未出现明显不良反应. 结果提示 A 组 ADV 治疗 24 周后, 转氨酶复常率和 HBV DNA 阴转率与 24 周时取得 HBV 有效复制的 C 组, 结果无明显差异. 因此认为, 对于

聚乙二醇干扰素 α -2a 单药治疗 24 周未能实现 HBV DNA 有效抑制的病例加用 ADV 对于实现 HBV DNA 有效抑制是可行的。A、B 组在第 48 周治疗终点时 HBeAg 血清转换率低于 C 组（不加用 ADV），这可能与 C 组 HBV 基因型不同有关^[9]，两药联用未能显著提高 HBeAg 的血清转换，这与国内外一些研究的结果相符合^[10-12]。导致该结果可能联合治疗疗程、随访观察时间太短有关。因此，聚乙二醇干扰素 α -2a 加用 ADV 联合治疗的时机、何时停药以及长时间联合治疗的安全性如何，仍是进一步研究的课题，治疗效果还需通过增加样本例数、多中心研究和延长随访时间深入探索。

[参考文献]

- [1] WONG K, SUN G, ZHANG X, et al. PEL-B- chitosan, a novel gene delivery system with transfection efficiency comparable to poly ethylenimine in vitro and after liver administration in vivo [J]. *Bioconj Chem*, 2006, 17(1): 152 - 158.
- [2] SCHALM S W, HEATHCOTE J, CIANCIARAL J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial [J]. *Cut*, 2000, 46(2): 562 - 568.
- [3] 张雪松, 金瑞. 替比夫定单用及与阿德福韦或干扰素联用出现肌病的初步观察 [J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10: 180 - 183.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学会联合修订. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 56 - 62.
- [5] LAI M, HYATT B J, NASSER I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection [J]. *J Hepatol*, 2007, 47: 760 - 767.
- [6] CHEONG J Y. Management of chronic hepatitis B in treatment naive patients [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2008, 51(6): 338 - 345.
- [7] 贾红宇, 卢微, 郑临, 等. 拉米夫定单药及其初始联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效比较 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(2): 84 - 87.
- [8] JONAS M M, BLOCK J M, HABER B A, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options [J]. *Hepatology*, 2010, 52(6): 2192 - 2205.
- [9] SENTURK H, BAYSAL B, TAHAN V, et al. Long-term effect of interferon therapy in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B infection [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(1): 208 - 212.
- [10] 经继生, 孙宝忠, 周华, 等. 干扰素单用及联合拉米夫定、阿德福韦、胸腺肽 α 1 治疗 e 抗原阳性、C 基因型慢性乙型肝炎的疗效 [J]. *肝脏*, 2009, 4: 37 - 139.
- [11] 马丽华, 王龙益, 冯萍. 阿德福韦酯片单用与联合干扰素 α -2b 治疗慢性乙型肝炎 100 例 [J]. *西部医学*, 2008, 20: 311 - 313.
- [12] INGILIZ P, VALANTIN M A, THIBAUH V, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon- α -2a for the treatment of lamivudine resistant hepatitis B virus infection in HIV- infected patients [J]. *Antivir Ther*, 2008, 13: 895 - 900.

(2012-09-17 收稿)