

聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝

杨永锐¹⁾, 李 晖¹⁾, 贾 婷¹⁾, 沈 凌²⁾

(1) 昆明市第三人民医院, 云南昆明 650041; 2) 昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 探讨阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝的疗效. **方法** 将 122 例 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者, 随机分成 2 组, 治疗组和对照组, 每组 61 例. 治疗组, 采用阿德福韦酯 10 mg/d 口服并联合聚乙二醇干扰素 α -2a 180 ug, 每周 1 次皮下注射, 治疗 48 周; 对照组, 聚乙二醇干扰素 α -2a 180ug 每周 1 次皮下注射. **结果** 治疗 24 周及 48 周时在 HBeAg 血清学转换率, HBV-DNA 阴转率方面, 2 组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** 阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝抗病毒效果优于单用聚乙二醇干扰素 α -2a 抗病毒效果.

[关键词] 乙型肝炎; 阿德福韦酯; 聚乙二醇干扰素 α -2a

[中图分类号] R512.6*2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 10 - 0106 - 03

The Curative Effect of Polyethylene Glycol (peg) Interferon Alpha 2a Combined with Adefovir on HbeAg Positive Chronic Hepatitis B

YANG Yong - rui¹⁾, LI Hui¹⁾, JIA Ting¹⁾, SHEN Ling²⁾

(1) The Third People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650041; 2) School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To explore the curative effect of combination of polyethylene glycol interferon alpha 2 a and adefovir on HbeAg positive chronic hepatitis B. **Methods** 122 patients with HbeAg positive chronic hepatitis B were randomly divided into two groups: treatment group and control group. Patients in the treatment group were given oral administration of adefovir for 10 mg/d and subcutaneous injection of polyethylene glycol interferon alpha 2 a for 80 ug once a week for 48 weeks. Patients in the control group were only given subcutaneous injection of polyethylene glycol interferon alpha 2 a for 80 ug once a week for 48 weeks. **Result** There was statistically significant difference in the serology conversion rate of HbeAg and negative transfer rate of HBV-DNA in patients between two groups after treatment for 24 week and 48 week ($P < 0.05$). **Conclusion** The antiviral effect of combination of adefovir and polyethylene glycol interferon alpha 2 a is better than single use of polyethylene glycol interferon alpha 2 a in treatment of HbeAg positive chronic hepatitis B.

[Key words] Hepatitis B; Adefovir; Polyethylene glycol (peg); Interferon alpha α -2a

根据 WHO 的数据, 世界上大约有近 20 亿人曾经感染 HBV, 慢性 HBV 感染者近 3.5 亿^[1]. 我国是 HBV 的高发区, HBV 感染人数约为 1.2 亿人, 占世界 HBV 感染人数的 1/3, 而在一般人群的 HbsAg 阳性率为 9.09%. 由于 HBV 治疗上的复杂

性和长期性, 对患者、家属和社会都造成比较严重的心理压力和经济压力, 对人民群众的健康造成严重危害. 尽量减少或清除 HBV, 把肝功能失代偿、肝硬化及 HCC 的发生减少到最低, 从而提高病患的生活质量和增加生存时间, 是治疗 HBV

[作者简介] 杨永锐 (1970~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事肝病临床工作.

[作者简介] 沈凌. E-mail:shenlingkmca163.com

的目标. 在治疗慢性 HBV 的 5 步 (抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗) 中, 抗病毒治疗是最为重要的一步. 本研究选择聚乙二醇干扰素 α -2a 加用核苷类似物阿德福韦酯 (ADV) 进行联合治疗, 以探讨是否能提高其治疗效果.

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月至 2011 年 2 月在昆明市第三人民医院接受聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗并完成 48 周疗程的住院及门诊病例共 122 例, 其中男 86 例, 女 36 例, 年龄 25~53 岁, 平均 (39.1 ± 11.4) 岁. 所有入选本研究的病例, 全部符合 2000 年发布的《病毒性肝炎防治方案》中关于病毒性肝炎诊断标准, 同时排除感染甲型、丙型、丁型或戊型肝炎病毒者, 自身免疫性肝病、酒精性肝病, 肝硬化和肝癌, 人类免疫缺陷病毒, 严重心脑血管疾病者, 孕妇以及哺乳期妇女, 严重干扰素禁忌症者. HBsAg 和 HBeAg 均阳性, 以及抗 HBcAg 阳性超过 6 个月, HBV-DNA 水平介于 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$ 拷贝/mL, 血清谷丙转氨酶的数值超过正常值的上限 (ULN) 2 倍, 低于正常值上限 10 倍. 分组: 把入选的 122 例患者, 按照统计学方法随机分 2 组, 治疗组 61 例, 为阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合用药组, 观察组 61 例为单用聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μ g. 入选 2 组的病例性别、年龄、实验室检查等相关指标, 经统计学处理, 差异无统计学意义, 具有可比性.

1.2 治疗的步骤与方法

治疗组: 阿德福韦酯 (正大天晴公司, 商品名: 名正), 10 mg/d, 口服并联合聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μ g (罗氏公司, 商品名: 派罗欣) 皮下注射每周一次. 对照组: 聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μ g (罗氏公司, 商品名: 派罗欣) 皮下注射每

周一次. 共治疗 48 周. 第 48 周作为治疗和观察终点.

1.3 检测的有关项目

检测标本为空腹静脉血血清, 采用 Beckman 生化检测仪及其配套试剂, 进行常规肝功能项目检测, 包括: ALT、AST、TBIL 等. 采用 ELISA 法检测 HBV 的血清学标志物, 包括: HBsAg、HBeAg、抗-HBs、抗-HBc、抗-HBe; 荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA, 试剂均由广州中山大学医学院达安基因股份有限公司提供; HBsAg、HBeAg 定量采用 Moudular E170 系统电化学发光法检测, 试剂由上海罗氏公司提供.

1.4 观察时间和指标

在病例治疗 12 周、24 周、36 周、48 周时, 采集病例血清, 并进行病毒指标的检测, 包括: 血常规、血糖、肝、肾功能, 以及 HbsAg、HbeAg、HBVDNA、HbeAb 等.

1.5 数据录入

为了保证数据的准确性, 收集到的所有数据采用双录入进行输入.

1.6 统计学处理

所有研究数据, 统一采用 SPSS 进行分析进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

根据患者在 24 周、48 周时 HBV-DNA 阴转率, HbeAg 血清学转换率, ALT 复常率情况, 接受阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合治疗的患者 HBV-DNA 阴转率, HbeAg 血清学转换率明显优于单用聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗患者, 有显著性差异 ($P < 0.05$), 但在 ALT 复常率情况上 2 组患者无显著性差异 ($P < 0.05$), 2 组相关检测值比较见表 1、表 2.

表 1 治疗 24 周 2 组疗效比较 [n(%)]

Tab. 1 Comparison of curative effect 24 weeks after treatment between two groups [n(%)]

组 别	n	HBV-DNA 阴转率	HbeAg 血清转换率	ALT 复常率
联合治疗组	61	48(45.2)	40(37.7)	64(62.7)
聚乙二醇干扰素 α -2a	61	36(33.9)*	16(15.1)*	58(54.7)*

与联合治疗组比较, * $P < 0.05$.

表 2 治疗 48 周 2 组疗效比较

Tab. 2 Comparison of curative effect 48 weeks after treatment between two groups

组 别	n	HBV-DNA 阴转率 (%)	HBeAg 血清转换率 (%)	ALT 复常率 (%)
联合治疗组	61	85(80.1)	72(68.2)	92.4(98)
聚乙二醇干扰素 α -2a	61	71(66.9)*	57(53.7)*	87.7(93)*

与联合治疗组比较, * $P < 0.05$.

讨论

干扰素 α 和核苷(酸)类似物是治疗慢性乙肝两类主要抗病毒药物。近年聚乙二醇干扰素的临床应用,在促进 HBeAg 血清转换和抑制 HBV DNA 复制方面明显优于普通干扰素。核苷类似物具有很强的抑制 HBV DNA 复制能力,替比夫定外,其他 3 种核苷类似物(拉米夫定,阿德福韦酯和恩替卡韦)在促进 HBeAg 血清转换方面稍逊于聚乙二醇干扰素。由于作用机制不同,两类药物联合治疗存在理论协同作用^[2]。已有研究发现干扰素和拉米夫定联合治疗并不增加抗病毒疗效;干扰素联合替比夫定可导致周围神经病变的发生,因而不被推荐。对于聚乙二醇干扰素和阿德福韦酯联合治疗,目前抗病毒治疗的联合用药成为临床研究的热点之一^[3]。ADV 是阿德福韦的前体,为 5',-单磷酸脱氧阿糖苷的无环类物;ADV 在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用,持续抑制 HBV 的复制,迅速耗竭体内的 cccDNA 库,最终达到抗病毒的疗效。一般认为 ADV 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。国内报道干扰素联合阿德福韦酯能提高肝纤维化改善的疗效^[4]。

本研究结果显示,在 24 周、48 周时 DNA 转阴率与 HBeAg 血清转换率明显增高,差异具有统计学意义,提示核苷类似物阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合治疗时,具有不同的作用位点,联合治疗不仅能够有效抑制 HBVDNA 复制,且可以明显抑制 HBeAg 蛋白的表达,两者有协同作用,提高抗病毒疗效,是一种安全有效的方法。但由于例数有限,还需进一步扩大样本进行研究。

[参考文献]

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(3): 56-62.
- [2] NIEDERAU C, HEINTGES T, LANGE S, et al. Long term follow up of HBeAg-positive patients treated with interferon for chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 1996, 334(8): 1422-1427.
- [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(7): 180-183.
- [4] 袁海宁, 罗光汉, 邓一鸣. 阿德福韦酯联合 1-干扰素对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(4): 254-255.

(2012-07-05 收稿)