

◇ 药物与临床 ◇

聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎病人肝功能及肝纤维化的影响

李哲成¹, 陈朝霞², 吴昭颐³, 吴雅莉⁴, 邹震⁵

(1. 中南大学湘雅医学院, 湖南 长沙 410013; 2. 湖南省肿瘤医院检验科, 湖南 长沙 410006;
3. 湖南省人民医院普外科, 湖南 长沙 410005; 4. 湖南省妇幼保健院临床药学部, 湖南 长沙 410008;
5. 湖南省中医药研究院附属医院骨伤一科, 湖南 长沙 410006)

摘要: **目的** 探讨聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎病人肝功能及肝纤维化的影响。 **方法** 将 70 例慢性乙型肝炎病人分为观察组和对照组, 各 35 例。全部病人给予常规综合治疗, 对照组采用恩替卡韦治疗, 观察组采用聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗, 比较两组病人肝功能及肝纤维化程度。 **结果** 观察组总有效为 88.57%, 对照组为 62.86%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.293, P < 0.05$); 两组治疗后总胆红素 (TBil)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转肽酶 (GGT) 均显著降低 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 AST、ALT、TBil、GGT 显著低于对照组治疗后, 差异有统计学意义 ($t = 5.410, 7.084, 7.414, 2.460, P < 0.05$); 两组治疗后透明质酸酶 (HA)、Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、层连黏蛋白 (LN)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C) 均显著降低 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 显著低于对照组治疗后, 差异有统计学意义 ($t = 14.194, 3.666, 3.896, 4.362, P < 0.05$); 两组均未出现明显的全身或局部不良反应。 **结论** 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦能显著提高慢性乙型肝炎病人的肝功能, 逆转肝纤维化进程。

关键词: 恩替卡韦; 聚乙二醇干扰素 α -2a; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.08.037

Effect of pegylated interferon α -2a combined with entecavir on hepatic function and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B

LI Zhecheng¹, CHEN Zhaoxia², WU Zhaoyi³, WU Yali⁴, ZOU Zhen⁵

(1. Xiangya Medical College of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China; 2. Inspection Department of Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan 410006, China; 3. General Surgery Department of Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China; 4. Department of Clinical Pharmacy, Maternal and Child Health Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410008, China; 5. Department of Orthopedics, The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

通信作者: 陈朝霞, 女, 副主任技师, 研究方向: 临床生化检验, E-mail: 893003891@qq.com

- [13] PARK YJ, KIM JA, SON EJ, et al. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(2): 339-344.
- [14] KIM I, KIM EK, YOON JH, et al. Diagnostic role of conventional ultrasonography and shearwave elastography in asymptomatic patients with diffuse thyroid disease: initial experience with 57 patients[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1): 247-253.
- [15] KWAK JY, KIM EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances[J]. Ultrasonography, 2014, 33(2): 75-82.
- [16] 邵军, 李祁, 曹晖, 等. 甲状腺影像报告和数据系统分类联合声弹性图在甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的应用价值[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(12): 989-993.
- [17] 杨静洲, 黄道中, 宋海英, 等. 甲状腺微小癌的高频超声和弹性成像声像图特征及误诊原因分析[J]. 中华超声影像学杂志, 2015, 24(1): 28-31.
- [18] SHWEEL M, MANSOUR E. Diagnostic performance of combined elastosonography scoring and high-resolution ultrasonography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(6): 995-1001.
- [19] RUSS G, ROYER B, BIGORGNE C, et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(5): 649-655.
- [20] KO SY, KIM EK, SUNG JM, et al. Diagnostic performance of ultrasound and ultrasound elastography with respect to physician experience[J]. Ultrason Med Biol, 2014, 40(5): 854-863.

(收稿日期: 2016-12-28, 修回日期: 2017-01-17)

Abstract: Objective To investigate the effects of pegylated interferon α -2a combined with entecavir on liver function and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods** 70 cases of chronic hepatitis B were divided into observation group ($n=35$) and control group ($n=35$). All patients were treated with conventional therapy. The control group used in treatment with entecavir. The observation group were treated with pegylated interferon α -2a combined with entecavir. Liver function and liver fibrosis in two groups were compared. **Results** The total effective of observation group was 88.57% and the control group was 62.86%. There were statistically significant differences between the two groups ($\chi^2=6.293, P<0.05$). After treatment in the two groups of total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), valley ammonia acyl turn peptidase (GGT) were significantly decreased ($P<0.05$), but the observation group was significantly lower than the control group. The difference was statistically significant ($t=5.410, 7.084, 7.414, 2.460, P<0.05$). After treatment, hyaluronidase (HA), type III collagen (PC III), the layer of mucin (LN) and type IV peptide (IV-C) were significantly decreased ($P<0.05$). And the observation group was significantly lower than the control group. The difference was statistically significant ($t=14.194, 3.666, 3.896, 4.362, P<0.05$). There were no obvious systemic or local adverse reactions in the two groups. **Conclusion** Pegylated interferon α -2a combined with entecavir can significantly improve liver function in patients with chronic hepatitis B and reverse the process of hepatic fibrosis.

Key words: Entecavir; Pegylated interferon α -2a; Chronic hepatitis B; Liver fibrosis

肝硬化是慢性乙型肝炎长期进展、反复活动的结果,其主要病理特征包括肝组织纤维化,病毒不断增殖,肝炎病情不断加重,可引起多种并发症。目前西医治疗慢性乙肝的原则为抗病毒治疗,抑制乙肝病毒的复制,从而减轻肝细胞的损伤,延缓肝脏纤维化进程,阻止肝硬化或肝癌的发生^[1-2]。临床采用核苷类药物抗病毒治疗发挥了不错的疗效。但由于慢性乙肝的特殊性,长期抗病毒治疗可导致病毒出现耐药,病毒基因缺失或变异,并且停药后易出现复发,因此抗病毒治疗在临床运用受到了限制^[3]。Dogan 等^[4]研究表明,聚乙二醇干扰素 α -2a 能显著改善乙肝病人肝功能。为寻找更佳的慢性乙肝的治疗方案,本研究对 35 例慢性乙肝病人在恩替卡韦治疗的基础上,给予聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗,获得了较好的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月—2015 年 6 月湖南省中医药研究院附属医院收治的慢性乙型肝炎病人 70 例,按照数字表法随机分为两组,每组 35 例。观察组男 19 例,女 16 例,年龄 21~53 岁,平均 (35.28 ± 4.27) 岁,病程 0.8~3.5 年,平均 (2.16 ± 0.48) 年,按病情程度可分为轻度 13 例,中度 22 例。对照组男 21 例,女 14 例,年龄 20~51 岁,平均 (35.09 ± 4.36) 岁,病程 0.9~3.2 年,平均 (2.08 ± 0.52) 年,按病情程度可分为轻度 15 例,中度 20 例。两组男女比、年龄、平均病程、病情对比差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合《慢性乙型肝炎诊断标准 2010 版》中相关标准^[5]:血清乙肝表面抗原阳性持

续至少 6 个月;血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 异常。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:(1)无心脑血管、哮喘、恶性肿瘤等相关疾病;(2)1 年内无免疫调节药物、抗病毒药物治疗史;(3)本研究经湖南省中医药研究院附属医院医学伦理委员会批准,病人自愿签署知情同意书。排除标准:(1)免疫性肝炎、肝硬化、甲肝、药物性肝炎等其他肝脏疾病;(2)心、肺、肾功能不全者;(3)合并糖尿病等代谢性疾病;(4)依从性差,未按时进行复诊者。

1.4 治疗方法 全部病人采用常规综合治疗,包括保肝护肝、利尿、补充白蛋白等对症治疗。对照组:在综合治疗基础上,给予恩替卡韦(江苏正大天晴药业股份有限公司,规格:0.5 mg,批号:9230408),每天 1 次,每次 0.5 mg,连续服用 6 个月。

观察组:在对照组治疗基础上,给予皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a(霍夫曼罗氏有限公司,规格:180 μ g,批号:20130907),每周 1 次,每次 180 μ g,连续治疗 24 周。

两组病人均于治疗 6 个月后统计疗效。

1.5 疗效标准 参考《慢性乙型肝炎防治指南 2011 年更新版》中相关标准拟定^[6],显效:疗程结束时,症状明显改善或消失,ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及总胆红素 (TBil) 降至正常水平,血清乙肝病毒的脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴,乙型肝炎 E 抗原/乙型肝炎 E 抗体 (HBeAg/HBeAb) 血清转换,血清肝纤维化指标恢复正常水平;有效:疗程结束时,血清 HBV-DNA 转阴, HBeAg/HBeAb 血清未转换,ALT、AST 及 TBil 降至正常;无效:疗程结束时,症状无明显改善或病情加重。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 观察指标 于治疗前、治疗后,抽取病人清晨空腹静脉血 5 mL,采用全自动生化仪(奥林巴斯 AU400 型)进行肝功能检测,记录 AST、ALT、TBil、谷氨酰转肽酶(GGT)水平变化;采用酶联免疫吸附法检测血清透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层连黏蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平变化,试剂盒由贝克曼公司生产。观察治疗过程中两组病人不良反应发生情况。

1.7 统计学方法 数据录入 SPSS19.0 处理分析。计数资料采用百分比表示,两两率的比较行 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行成组 t 检验。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组总有效为 88.57%,对照组为 62.86%,两组对比差异有统计学意义($\chi^2 = 6.293, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组肝功能比较 两组治疗前 AST、ALT、TBil、GGT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 AST、ALT、TBil、GGT 均显著降低($P < 0.05$);观察组治疗后 AST、ALT、TBil、GGT 显著低于对照组治疗后,差异有统计学意义($t = 5.410、7.084、7.414、2.460, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组肝纤维化比较 两组治疗前 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 均显著降低($P <$

0.05);观察组治疗后 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 显著低于对照组治疗后,差异有统计学意义($t = 14.194、3.666、3.896、4.362, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较 用药期间,两组均未出现明显的全身或局部不良反应。

3 讨论

慢性乙型肝炎临床主要的治疗原则为抗病毒治疗。恩替卡韦属于核苷类药物,具有强效抑制 HBV-DNA 复制作用,且服用简便,起效快,安全性高,已被广泛用于临床乙肝抗病毒治疗^[6-7]。恩替卡韦主要通过磷酸化为三磷酸盐来发挥药理作用,半衰期长达 15 h,能在机体内发挥持续强效的抗病毒作用^[8]。聚乙二醇干扰素 α -2a 是干扰素 α -2a 与聚乙二醇的结合物,具有更持久、更强效的抗病毒作用,能显著抑制病毒 DNA 复制,促使 HBeAg 转换^[9]。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,结果表明,聚乙二醇干扰素 α -2a 能显著提高恩替卡韦的治疗效果,可能的原因为聚乙二醇干扰素 α -2a 与恩替卡韦发挥了协同作用,能共同激活及促进细胞免疫功能,进一步清除乙肝病毒^[10]。本研究结果还发现,两组治疗后肝功能指标均显著改善,而观察组的改善程度显著优于对照组。结果表明,慢性乙型肝炎经抗病毒治疗后,能显著改善病人肝功能,并且聚乙二醇干扰素 α -2a 能显著提高抗病毒治疗疗效^[11]。

表 1 两组疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	35	12(34.29)	10(28.57)	13(37.14)	22(62.86)
观察组	35	19(54.29)	12(34.28)	4(11.43)	31(88.57)

表 2 两组治疗前后 AST、ALT、TBil、GGT 水平变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	AST/U · L ⁻¹		ALT/U · L ⁻¹		TBil/ μ mol · L ⁻¹		GGT/ μ mol · L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	189.91 ± 18.26	37.66 ± 7.31 ^a	229.94 ± 49.22	50.61 ± 10.37 ^a	133.92 ± 49.29	34.62 ± 3.54 ^a	110.98 ± 31.47	72.84 ± 16.76 ^a
观察组	35	193.25 ± 20.41	28.63 ± 6.64 ^{ab}	233.53 ± 42.12	33.68 ± 9.61 ^{ab}	129.52 ± 42.15	27.63 ± 4.31 ^{ab}	113.52 ± 32.19	63.41 ± 15.28 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 水平对比/(μ g · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HA		PCⅢ		LN		Ⅳ-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	349.64 ± 12.16	178.23 ± 23.61 ^a	191.96 ± 42.13	165.16 ± 30.13 ^a	191.01 ± 38.23	131.17 ± 30.34 ^a	103.95 ± 34.07	63.12 ± 12.14 ^a
观察组	35	353.52 ± 19.8	102.21 ± 21.13 ^{ab}	201.74 ± 40.15	134.22 ± 39.81 ^{ab}	182.81 ± 39.29	101.54 ± 33.23 ^{ab}	106.89 ± 32.14	50.75 ± 11.58 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

肝纤维化是慢性肝炎向肝硬化发展的必经过程,肝细胞在炎症介质等多种因素刺激下逐渐坏死,肝脏在修复损伤肝细胞时纤维结缔组织降解与生成的平衡紊乱,肝脏逐渐纤维化^[12]。HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 是临床常用评价肝纤维化的指标^[13]。其中 HA 是由肝星状细胞合成的糖胺多糖,肝脏损失时,HA 的合成增多而降解明显减少,导致血清 HA 水平明显提高;PCⅢ是由成纤维细胞合成并进入血液循环,当肝细胞损伤后,内肽酶水解作用明显减弱,血清中 PCⅢ水平明显提高;LN 是构成基底膜的糖蛋白,其高表达可引起毛细血管化,是反映肝毛细血管纤维化的重要指标;Ⅳ-C 是基底膜的主要成分,肝损伤后,Ⅳ-C 大量沉积,促使肝窦毛细血管化,其水平与肝纤维化程度呈正相关^[14]。本研究结果显示,两组治疗后 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C 水平均显著降低,并且观察组降低的程度显著优于对照组。结果表明,聚乙二醇干扰素 α -2a 具有显著的抗肝纤维化的作用,能进一步延缓或逆转乙肝病人纤维化进程^[15]。

综上所述,聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦具有良好的抗病毒作用,能显著提高慢性乙型肝炎病人的肝功能,逆转肝纤维化进程。但由于本研究研究时间有限,未对病人远期疗效进行随访,且临床样本数较少,本研究存在的不足也为下一步研究提供了方向。

参考文献

- [1] 唐琪咏. 慢性乙型肝炎肝硬化血小板减少与疾病相关性的研究[J]. 中国社区医师, 2014, 30(2): 23-24.
- [2] 王海艳. 核苷类似物联合治疗 HBeAg 阴性慢性乙肝患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(17): 4772-4775.
- [3] 孙海霞, 杨小安, 张烨琼, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 序贯替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢乙肝的短期疗效与安全性[J]. 中华

实验和临床病毒学杂志,2014,28(3):213-215.

- [4] DOGAN UB, GOLGE N, AKIN MS. The comparison of the efficacy of pegylated interferon α -2a and α -2b in chronic hepatitis B patients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25 (11) : 1312-1316.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2010 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 121-122.
- [6] 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 年更新版[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2011, 5(1): 79-100.
- [7] 徐建波, 祁付珍, 许刚, 等. 干扰素辅助治疗乙肝相关性肝癌术后患者的 Meta 分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(2): 81-85.
- [8] 余敏, 王立坤. 干扰素联合核苷类药物对乙肝患者外周血 T 淋巴细胞亚群表达改变的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(5): 415-417.
- [9] 贾华锋. 乙肝抗纤汤联合干扰素治疗乙型肝炎后肝纤维化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(6): 631-633.
- [10] 谢立民. 恩替卡韦和替比夫定治疗代偿期乙型肝炎肝硬化疗效比较[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(1): 100.
- [11] 张云涛, 孟明星, 李焱, 等. 恩替卡韦和干扰素在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 127-128.
- [12] 祝娟娟, 吴娴, 朱霞, 等. 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗 15 例慢乙肝的疗效观察[J]. 贵州医药, 2016, 40(1): 76-77.
- [13] SANAI FM, BABATIN MA, BZEIZI KI, et al. Accuracy of international guidelines for identifying significant fibrosis in hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(11): 1493-1499.
- [14] 林小萍, 侯卫平, 陆军平, 等. 恩替卡韦联合微生态制剂对乙肝肝硬化患者肝功能及预后的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6): 993-995.
- [15] 常庆华, 姜锡平, 吴迪. 两种药物治疗 HBeAg 阳性乙肝患者的疗效及预测因素分析[J]. 安徽医学, 2015, 36(10): 1254-1256.

(收稿日期:2016-08-04,修回日期:2016-12-26)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

《安徽医药》关于文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。