

〔文章编号〕 1007-0893(2023)01-0099-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.01.031

聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效及安全性

唐述霞 黄建平 刘训乾

(监利市人民医院, 湖北 监利 433300)

〔摘要〕 **目的:** 研究聚乙二醇干扰素 α -2a (PEG) 联合恩替卡韦 (ENT) 治疗慢性乙型肝炎疗效及安全性。**方法:** 选取监利市人民医院 2020 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 100 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 根据治疗方法分为 ENT 组与 PEG + ENT 组, 各 50 例。比较两组患者疗效、不良反应、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL)、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 细胞差异。**结果:** PEG + ENT 组患者治疗有效率、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴率及乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 转阴率均显著高于 ENT 组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。PEG + ENT 组患者骨髓抑制、肝肾功能损害、消化道症状及皮疹等并发症发生率高于 ENT 组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ENT 组和 PEG + ENT 组患者治疗后 ALT、AST、TBIL、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 均显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。PEG + ENT 组患者治疗后的 ALT、AST、TBIL 均显著低于 ENT 组患者, CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 均显著高于 ENT 组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** PEG 联合 ENT 治疗慢性乙型肝炎疗效显著高于 ENT, 可显著改善肝功能及免疫功能, 具有高效安全等优点。

〔关键词〕 慢性乙型肝炎; 聚乙二醇干扰素 α -2a; 恩替卡韦

〔中图分类号〕 R 512.6⁺2 [文献标识码] B

Efficacy and Safety of Pegylated Interferon α -2a Combined with Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B

TANG Shu-xia, HUANG Jian-ping, LIU Xun-qian

(Jianli People's Hospital, Hubei Jianli 433300)

〔Abstract〕 **Objective** To study the efficacy and safety of peginterferon α -2a (PEG) combined with Entecavir (ENT) in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods** 100 patients with chronic hepatitis B admitted to the Jianli People's Hospital from January 2020 to January 2021 were selected as research objects. According to treatment methods, they were divided into ENT group and PEG+ENT group, with 50 cases each. The differences of efficacy, adverse reactions, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ cells between the two groups were compared. **Results** The treatment effective rate, hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) negative conversion rate and hepatitis Be antigen (HBeAg) negative conversion rate in PEG+ENT group were significantly higher than those in ENT group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of bone marrow depression, liver and kidney function damage, gastrointestinal symptoms and rash in PEG+ENT group was higher than that in ENT group. ALT, AST, TBIL, CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ were significantly decreased in ENT group and PEG+ENT group after treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). ALT, AST and TBIL of PEG+ENT group were significantly lower than those of ENT group, while CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ were significantly higher than those of ENT group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The curative effect of PEG combined with ENT in the treatment of chronic hepatitis B is significantly higher than that of ENT, which can significantly improve liver function and immune function, and has the advantages of high efficiency and safety.

〔Keywords〕 Chronic hepatitis B; Polyethylene glycol interferon α -2a; Entecavir

慢性乙型肝炎发病机制与乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 密切相关, 往往发展成肝硬化及肝癌等, 抗 HBV 治疗对改善慢性乙型肝炎预后至关重要^[1-2]。目前慢性乙型肝炎的治疗主要为干扰素及核苷酸类似

〔收稿日期〕 2022 - 10 - 18

〔作者简介〕 唐述霞, 女, 主治医师, 主要研究方向是感染性疾病。

物, 但单药治疗时 HBV 脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 转阴率及乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 转阴率较低, 易产生获得性耐药且复发率高, 极大限制其在临床上的广泛应用^[3-4]。本研究采用聚乙二醇干扰素 α -2a (pegylated interferon α -2a, PEG) 联合恩替卡韦 (entecavir, ENT) 治疗慢性乙型肝炎, 探讨其疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取监利市人民医院 2020 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 100 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 根据治疗方法分为 ENT 治疗组与 PEG 联合 ENT 组, 各 50 例。ENT 组和 PEG + ENT 组患者在性别、年龄、体质量指数、糖尿病病史及高血压病史方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 50)

组别	性别		年龄 / $\bar{x} \pm s$, 岁	体质量指数 / $\bar{x} \pm s$, $\text{kg} \cdot \text{m}^2$	糖尿病病史		高血压病史	
	男	女			有	无	有	无
ENT 组	29	21	41.9 ± 6.1	23.4 ± 3.8	8	42	10	40
PEG + ENT 组	27	23	42.1 ± 6.3	23.2 ± 4.1	10	40	9	41

注: ENT—恩替卡韦; PEG—聚乙二醇干扰素 α -2a。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1) 经血清学检测、HBV-DNA 定量确诊为慢性乙型肝炎, 符合《慢性乙型肝炎防治指南》中诊断标准^[5]; (2) 初治患者; (3) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) PEG 及 ENT 禁忌证, 包括药物过敏等; (2) 排除合并严重心脑血管疾病、性肿瘤及其他肝脏疾病等。

1.3 方法

1.3.1 ENT 组 患者给予 ENT (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20052237) 治疗, ENT 口服 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$, $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续服用 3 个月为 1 个疗程, 共计治疗 4 疗程。

1.3.2 PEG + ENT 组 患者给予 PEG (厦门特宝生物工程有限公司, 国药准字 S20160001) 联合 ENT 治疗, ENT 用法同 ENT 组, PEG 皮下注射 $50 \mu\text{g} \cdot \text{次}^{-1}$, $2 \text{ 次} \cdot \text{周}^{-1}$, 1 个月后改为 $1 \text{ 次} \cdot \text{周}^{-1}$, 治疗 3 个月为 1 疗程, 共计治疗 4 疗程。

1.4 观察指标

两组患者治疗后观察疗效及不良反应。显效为治疗结束后谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 恢复且 HBV-DNA、HBeAg 转阴; 好转为 ALT 水平较治疗前下降 $\geq 50\%$ 且 HBV-DNA、HBeAg 有 1 项转阴; 无效为 ALT、HBV-DNA、HBeAg 无明显改善或症状持续加重, 总有效率 = (显效 + 好转) / 总例数 $\times 100\%$ 。不良反应包括肝肾功能损害、骨髓抑制、消化道症状及皮疹等。两组患者治疗前、治疗后检测以下指标: (1) 肝功能包括谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、ALT 及总胆红素 (total bilirubin, TBIL), 采用全自动生化检测仪检测; (2) T 淋巴细胞亚群包括 CD3^+ 、 CD4^+

及 CD8^+ 细胞, 患者空腹 8 h 后次日清晨取肘静脉血 10 mL, 采用流式细胞仪检测。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗有效率、HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率比较

PEG + ENT 组的 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率分别为 83.3% (50/60)、80.0% (48/60), ENT 组均为 60.0% (30/50)。PEG + ENT 组的治疗有效率、HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率均显著高于 ENT 组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗有效率比较 (n = 50, 例)

组别	显效	好转	无效	治疗有效率/%
ENT 组	27	10	13	74.0
PEG + ENT 组	36	10	4	92.0 ^a

注: ENT—恩替卡韦; PEG—聚乙二醇干扰素 α -2a。与 ENT 组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者不良反应发生率比较

两组患者的骨髓抑制、肝肾功能损害、消化道症状及皮疹的发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 (n = 50, n (%))

组别	骨髓抑制	肝肾功能损害	消化道症状	皮疹
ENT 组	8(16.0)	7(14.0)	7(14.0)	5(10.0)
PEG + ENT 组	12(24.0)	11(22.0)	10(20.0)	8(16.0)

注: ENT—恩替卡韦; PEG—聚乙二醇干扰素 α -2a。

2.3 两组患者治疗前后肝功能及 T 淋巴细胞亚群比较
ENT 组和 PEG + ENT 组患者治疗前 ALT、AST、TBIL、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 ALT、AST、TBIL、

CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 均显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。PEG + ENT 组患者治疗后的 ALT、AST、TBIL 均低于 ENT 组患者, CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 均高于 ENT 组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后肝功能及 T 淋巴细胞亚群比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	TBIL/μmol · L ⁻¹	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%
ENT 组	治疗前	118.7 ± 12.6	106.2 ± 11.1	21.4 ± 3.8	58.7 ± 3.2	36.2 ± 2.8	20.5 ± 2.6
	治疗后	32.5 ± 6.3 ^b	31.7 ± 4.9 ^b	16.3 ± 3.2 ^b	51.3 ± 2.9 ^b	30.1 ± 2.4 ^b	16.9 ± 2.1 ^b
PEG + ENT 组	治疗前	118.3 ± 13.1	105.9 ± 11.5	21.7 ± 3.9	58.5 ± 3.4	36.4 ± 2.9	20.7 ± 2.4
	治疗后	24.1 ± 5.2 ^{bc}	20.5 ± 4.2 ^{bc}	13.9 ± 3.1 ^{bc}	54.9 ± 3.1 ^{bc}	33.7 ± 2.6 ^{bc}	18.4 ± 2.2 ^{bc}

注: ENT — 恩替卡韦; PEG — 聚乙二醇干扰素 α-2a; ALT — 谷丙转氨酶; AST — 谷草转氨酶; TBIL — 总胆红素。与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 与 ENT 组治疗后比较, ^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

慢性乙型肝炎常用的抗病毒药物包括核苷酸类似物及干扰素等, 其中核苷酸类似物存在极易产生获得性耐药及易复发等缺点^[1,4]; 干扰素具有疗程固定及不易耐药等优点, 但其不良反应发生率高^[2,6-7]。临床上有学者结合抗病毒药物特点采用干扰素联合核苷酸类似物治疗慢性乙型肝炎, 治疗有效率高^[8-9]。本研究采用 PEG 联合 ENT 治疗慢性乙型肝炎, 治疗有效率、HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率均显著高于 ENT 治疗, 治疗后的 ALT、AST 及 TBIL 均显著低于单独 ENT 治疗, 尽管并发症发生率升高, 但并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明 PEG 联合 ENT 治疗慢性乙型肝炎疗效显著高于单独 ENT 治疗, 不明显提高并发症发生率, 具有高效安全等优点。

HBV 感染机体后可导致机体免疫功能异常及慢性炎症反应, 激活的 T 淋巴细胞可清除肝细胞内 HBV 而损伤肝细胞, 正反馈刺激机体炎症反应并激活其他免疫细胞^[10]。研究发现参与 HBV 清除的免疫细胞主要为 T 淋巴细胞, CD4⁺T 淋巴细胞可激活 B 细胞产生特异性抗体, CD8⁺T 淋巴细胞可直接产生细胞免疫而清除肝细胞内病毒, 故机体内 T 淋巴细胞水平可反映患者体内清除慢性乙型肝炎功能^[11-12]。本研究中 PEG 联合 ENT 治疗患者治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺T 淋巴细胞水平显著高于单独 ENT 治疗, 表明 PEG 联合 ENT 对患者 T 细胞免疫的损伤较少, 对 HBV 具有更高的清除能力。

综上所述, PEG 联合 ENT 治疗慢性乙型肝炎疗效显著高于 ENT, 可显著改善肝功能及免疫功能, 具有高效安全等优点。值得注意的是: 本研究为单中心研究且样本量较少, PEG 联合 ENT 治疗慢性乙型肝炎疗效及安全性有待于大规模临床实验证实。

[参考文献]

(1) 李旭东. 恩替卡韦联合复方益肝灵胶囊治疗对干扰素 α-2b

无应答的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的影响 (J). 中国卫生工程学, 2022, 21(6): 1007-1008.

(2) 郑洲松, 黄宇琨, 杨小丽, 等. 恩替卡韦序贯聚乙二醇化干扰素 α 与单用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效比较: 系统评价与分析 (J). 中国感染控制杂志, 2022, 21(11): 1110-1117.

(3) 徐欢, 谭钧元, 黄荷, 等. 聚乙二醇干扰素 α-2a 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效及其外周血单个核细胞 TLR4 和 B7-H1 表达变化 (J). 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 637-640.

(4) 林彬彬, 张道森, 肖志鸿, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者恩替卡韦经治后联合应用长效干扰素的疗效研究 (J). 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(4): 296-299, 325.

(5) 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) (J). 中国病毒病杂志, 2020, 10(1): 1-25.

(6) 夏盼盼, 颜成果, 郭心阳, 等. 干扰素 α-2b 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者的效果 (J). 中国民康医学, 2022, 34(21): 38-40.

(7) 贾婷, 李俊义, 张秀灵, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗低水平血清 HBsAg 阳性的慢性乙型肝炎患者疗效研究 (J). 实用肝脏病杂志, 2022, 25(4): 488-491.

(8) 郑志恒, 李维筠, 回振宇, 等. 聚乙二醇干扰素 α-2a 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效及血清 Pygo2 和 GP73 水平变化 (J). 实用肝脏病杂志, 2021, 24(1): 19-22.

(9) 蒋兆荣, 顾生旺, 邹梅, 等. 恩替卡韦经治 1 年后加用干扰素 α-2b 临床治愈 30 例分析 (J). 肝脏, 2021, 26(3): 316-317.

(10) 尚鹏程, 许娇, 钟晶, 等. 干扰素治疗前后慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞和中性粒细胞表面 CD64 表达变化观察 (J). 山东医药, 2023, 63(3): 22-25.

(11) Gozlan Y, Aaron D, Davidov Y, et al. HBV-RNA, Quantitative HBsAg, Levels of HBV in Peripheral Lymphocytes and HBV Mutation Profiles in Chronic Hepatitis B (J). Viruses, 2022, 14(3): 26-35.

(12) Rogers E, Todd SM, Pierson FW, et al. CD8(+)lymphocytes but not B lymphocytes are required for protection against chronic hepatitis E virus infection in chickens (J). J Med Virol, 2019, 91(11): 1960-1969.