

聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦 治疗老年慢性乙型肝炎的效果及影响因素

康晓^{1a}, 俞力², 王蕾^{1a}, 霍江波^{1a}, 黄莉^{1b}

(1. 首都医科大学大兴教学医院, a 消化科, b 超声科, 北京 102600; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院消化科)

[摘要] **目的** 探究聚乙二醇干扰素 α -2a(pegIFN α -2a)联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型肝炎(CHB)中乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎E抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)的转阴情况及影响因素。**方法** 选取110例CHB患者按随机数字表法分为常规组(50例)与联合组(60例)。所有患者均给予常规对症支持治疗,联合组则在此基础上加用pegIFN α -2a。两组CHB患者均连续治疗8周,观测其HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴情况,并对影响老年CHB患者HBsAg、HBeAg、HBV-DNA转阴的因素进行分析。**结果** 治疗后,联合组患者的HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴率分别为18.3%、15.0%、86.7%,显著高于常规组的4.0%、0.0%、54.0%(P 均 <0.05)。经多因素logistic回归分析,患者治疗前谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平 ≥ 1.5 ULN和未使用干扰素治疗为影响老年CHB患者HBsAg和HBeAg转阴的独立危险因素($P < 0.05$),患者治疗前ALT水平 ≥ 1.5 ULN和未使用干扰素治疗以及治疗的依从性差为影响老年CHB患者HBV-DNA转阴的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** pegIFN α -2a联合恩替卡韦对老年CHB患者具有较好的治疗效果,可显著改善其HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴情况;ALT水平、治疗的依从性等均能影响临床治疗效果。

[关键词] 乙型肝炎,慢性;干扰素 α ;抗病毒药;影响因素分析;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.01.020

Effect of polyethylene glycol interferon α -2a on elderly patients with chronic hepatitis B and analysis of influencing factors Kang Xiao*, Yu Li, Wang Lei, Huo Jiangbo, Huang Li(* Department of Gastroenterology, Capital Medical University Daxing Teaching Hospital, Beijing 102600, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the negative conversion of hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B E antigen (HBeAg) and hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) in the treatment of elderly chronic hepatitis B (CHB) with peginterferon α -2a (pegIFN α -2a) and its influencing factors. **Methods** 110 elderly patients with CHB were randomly divided into the conventional group (50 cases) and the combined group (60 cases). All patients were given comprehensive symptomatic and supportive treatment in conventional internal medicine. pegIFN α -2a was added to the combined group. Two groups of elderly patients with CHB were treated continuously for 8 weeks. The negative conversions of HBsAg, HBeAg and HBV-DNA were observed, and the risk factors in elderly patients with CHB were analyzed. **Results** After treatment, the negative conversion rates of HBsAg, HBeAg and HBV-DNA in the combined group were 18.3%, 15.0% and 86.7%, respectively, which were significantly higher than those in the conventional group (4.0%, 0.0%, 54.0%, $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that alanine aminotransferase (ALT) ≥ 1.5 ULN before treatment and interferon not used before treatment were independent risk factors for HBsAg and HBeAg negative conversion in elderly CHB patients ($P < 0.05$). ALT ≥ 1.5 ULN before treatment, interferon not used before treatment and poor compliance of patients with treatment were independent risk factors for HBV-DNA negative conversion in elderly CHB patients ($P < 0.05$). **Conclusion** PegIFN α -2a combined with ticavir has a good therapeutic effect on elderly patients with CHB, which can significantly improve the negative conversion of HBsAg, HBeAg and HBV-DNA, and is worthy of clinical promotion. It is worth noting that both the level of ALT and treatment compliance can affect the clinical treatment effect.

[Keywords] Hepatitis B, chronic; Interferon-alpha; Antiviral agents; Root cause analysis; Aged

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起免疫功能失调所致传染性疾病,发病隐匿且早期症状不典型,易于进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌,老年人群由于机体功能下降,是HBV的易感人群^[1-2]。研究发现,聚乙二醇干扰素 α -2a(pegIFN α -2a)在治疗CHB期间表现出更持久的病毒学应答及血清学应答,临床疗效更为显著。但干扰素在临床使用中也可能存在一定不良反应,且易受多种因素影响而致其对HBV相关抗原的血清转换率欠佳^[3-4]。目前,关于pegIFN α -2a在治疗CHB患者过程中影响乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎E抗原(HBeAg)血清转换率的因素尚未明确^[5-7]。本研究通过对CHB患者影响因素进行分析,为提高pegIFN α -2a联合恩替卡韦治疗CHB提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年7月至2019年6月在首都医科大学大兴教学医院感染病科就诊的CHB患者,共110例,其中男性64例,女性46例;肝功能分级(依据Child-Pugh分级标准)A级31例,B级47例,C级32例;年龄范围60~85岁,年龄(68.2±6.3)岁,<70岁者64例,≥70岁者46例;病程范围2~8年,病程(4.9±1.9)年;文化程度为初中及以下36例,高中及中专43例,大专及本科以上31例;代偿期73例,失代偿期37例。将所有患者按照随机数字表法分为常规组(50例)与联合组(60例)。两组CHB患者的性别、肝功能分级、年龄、病程、文化程度、代偿与否等具有可比性($P > 0.05$)。本研究经首都医科大学大兴教学医院伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[8]中CHB的相关诊断标准,并经影像学检查和肝功能检测确诊;(2)HBV-DNA ≥ 10⁷拷贝/毫升,HBsAg以及HBeAg阳性,且均在6个月以上;(3)6个月内未接受过抗病毒、免疫调节治疗等;(3)对本研究知情同意,积极配合治疗及观察。排除标准:(1)接受过肝移植者;(2)合并其他类型肝炎病毒、EB病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、梅毒等感染者;(3)合并有自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝炎、肝海绵状血管瘤、遗传代谢性肝病、肝包虫病等其他肝病者;(4)合并恶性肿瘤、肝占位性病变或肝脓肿者患者;(5)伴有精神性疾病、严重脏器器质性病变、内分泌疾病及血液系统疾病者;(6)对本研究所用药物不耐受者;(7)妊

娠及哺乳期妇女;(8)甲状腺功能明显异常者。

1.3 治疗方法 两组CHB患者均连续治疗8周,观测其HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴情况,并对影响老年CHB患者HBsAg、HBeAg、HBV-DNA转阴的因素进行分析。

1.3.1 基础处置及常规组治疗方法 所有患者在入组后完善检查,并给予免疫调节、维持水电解质平稳、饮食指导、护肝药物[促肝细胞生长素注射液(威海赛洛金药业有限公司生产)、抗病毒治疗[恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司生产)、卧床休息等常规治疗。

1.3.2 联合组治疗方法 在此基础上加用pegIFN α -2a(上海罗氏制药有限公司生产),180微克/次,每周1次,皮下注射使用。

1.4 检测方法

1.4.1 HBV-DNA表达检测 采用聚合酶链反应法检测两组老年CHB患者治疗前后的HBV-DNA的表达情况,未检测到HBV-DNA即为HBV-DNA转阴,HBV-DNA转阴率(%) = HBV-DNA转阴者例数/总例数 × 100%。

1.4.2 血清HBsAg、HBeAg水平测定 采用电化学发光法检测两组老年CHB患者治疗前后的血清HBsAg、HBeAg水平,未检测到HBsAg、HBeAg即为HBsAg/HBeAg转阴,HBsAg/HBeAg转阴率(%) = HBsAg/HBeAg转阴者例数/总例数 × 100%^[9]。

1.5 统计学处理 使用SPSS 17.0统计软件进行分析。计数资料以n(%)表示,使用 χ^2 检验和单因素分析。独立危险因素筛选使用多因素logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴情况 治疗后,联合组患者的HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴率均显著高于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗后HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴情况比较[例(%)]

组别	例数	HBsAg	HBeAg	HBV-DNA
常规组	50	2(4.0)	0(0.0)	27(54.0)
联合组	60	11(18.3)	9(15.0)	52(86.7)
χ^2 值		6.988	7.688	35.714
P值		0.008	0.006	<0.001

注:HBsAg为乙型肝炎表面抗原,HBeAg为乙型肝炎E抗原,HBV-DNA为乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸

2.2 HBsAg 转阴单因素分析 选择了年龄等可能影响 HBsAg 转阴的因素共 6 个,并设计适当的水平分层,分别进行表 2 的各单因素分析比较。结果:病程、治疗前谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平和治疗药物的选择均和 HBsAg 转阴结果有密切关联($P < 0.05$),提示其可能是老年 CHB 患者 HBsAg 转阴的影响因素,见表 2。

2.3 HBeAg 转阴单因素分析 病程、治疗前 ALT 水平和治疗药物的选择可能为老年 CHB 患者 HBeAg 转阴的影响因素, $P < 0.05$ 。见表 3。

2.4 HBV-DNA 转阴单因素分析 病程、治疗前 ALT 水平、治疗药物的选择以及患者治疗依从性可能为老年 CHB 患者 HBV-DNA 转阴的影响因素, $P < 0.05$ 。见表 4。

2.5 多因素分析 回归设计:建立非条件 logistic 回归模型,以本研究资料为样本,分别以老年 CHB 患者 HBsAg 和 HBeAg、HBV-DNA 转阴状况为应变量,赋值 1 = 未转阴,0 = 转阴。分别以前述单因素分析(表 2,表 3,表 4)中 $P < 0.10$ 的指标/因素为自变量。回归过程均采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除} = 0.10, \alpha_{入选} = 0.05$ 。

表 2 影响老年 CHB 患者 HBsAg 转阴的单因素分析[例(%)]

影响因素	转阴 (n=13)	未转阴 (n=97)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.068	0.794
<70	8(61.5)	56(57.7)		
≥ 70	5(38.5)	41(43.3)		
性别			0.256	0.613
男	6(46.2)	52(53.6)		
女	7(53.8)	45(46.4)		
病程(年)			5.689	0.017
<5	11(84.6)	48(49.5)		
≥ 5	2(15.4)	49(50.5)		
治疗前 ALT 水平			7.056	0.008
<1.5 ULN	12(92.3)	52(53.6)		
≥ 1.5 ULN	1(7.7)	45(46.4)		
治疗药物			5.376	0.020
常规药物	2(15.4)	48(49.5)		
α -干扰素	11(84.6)	49(50.5)		
治疗依从性			0.173*	0.677
良好	12(92.3)	81(83.5)		
差	1(7.7)	16(16.5)		

注:ALT 为谷氨酸氨基转移酶,下表同;*为校正后 χ^2 值

表 3 影响老年 CHB 患者 HBeAg 转阴的单因素分析

影响因素	转阴 (n=9)	未转阴 (n=101)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.030*	0.850
<70	6(66.7)	58(57.4)		
≥ 70	3(33.3)	43(42.6)		
性别			0.032*	0.861
男	5(55.6)	53(52.5)		
女	4(44.4)	48(47.5)		
病程(年)			4.898	0.027
<5	8(88.9)	51(50.5)		
≥ 5	1(11.1)	50(49.5)		
治疗前 ALT 水平			5.300*	0.021
<1.5 ULN	9(100.0)	55(54.5)		
≥ 1.5 ULN	0(0.0)	46(45.5)		
治疗药物			6.289*	0.010
常规药物	0(0.0)	50(49.5)		
α -干扰素	9(100.0)	51(50.5)		
治疗依从性			0.742*	0.389
良好	9(100.0)	84(83.2)		
差	0(0.0)	17(16.8)		

注:*为校正后 χ^2 值

表 4 影响老年 CHB 患者 HBV-DNA 转阴的单因素分析

影响因素	转阴 (n=79)	未转阴 (n=31)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.171	0.679
<70	45(57.0)	19(61.3)		
≥ 70	34(43.0)	12(38.7)		
性别			0.326	0.568
男	43(54.4)	15(48.4)		
女	36(45.6)	16(51.6)		
病程(年)			5.720	0.017
<5	48(60.8)	11(35.5)		
≥ 5	31(39.2)	20(64.5)		
治疗前 ALT 水平			6.727	0.009
<1.5 ULN	52(51.5)	12(38.7)		
≥ 1.5 ULN	27(48.5)	19(61.3)		
治疗药物			14.379	<0.01
常规药物	27(34.2)	23(74.2)		
α -干扰素	52(65.8)	8(25.8)		
治疗依从性			4.730*	0.030
良好	71(89.9)	22(71.0)		
差	8(10.1)	9(29.0)		

注:*为校正后 χ^2 值

表5 影响老年 CHB 患者 HBsAg 转阴的多因素 logistic 回归分析

应变量	自变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR (95% CI) 值
HBsAg 转阴状况	病程 ≥ 5 年	0.405	0.275	2.173	0.140	1.500(0.875 ~ 2.572)
	治疗前 ALT 水平 ≥ 1.5 ULN	0.693	0.216	10.345	0.001	2.000(1.311 ~ 3.051)
	未用干扰素治疗	0.916	0.423	4.690	0.030	2.500(1.091 ~ 5.729)
HBeAg 转阴状况	病程 ≥ 5 年	0.531	0.323	2.698	0.100	1.700(0.903 ~ 3.202)
	治疗前 ALT 水平 ≥ 1.5 ULN	0.588	0.184	10.218	0.001	1.800(1.255 ~ 2.581)
	未用干扰素治疗	0.833	0.358	5.409	0.020	2.300(1.140 ~ 4.641)
HBV-DNA 转阴状况	病程 ≥ 5 年	0.470	0.250	3.534	0.060	1.600(0.980 ~ 2.612)
	治疗前 ALT 水平 ≥ 1.5 ULN	0.742	0.205	13.089	<0.001	2.100(1.405 ~ 3.139)
	未用干扰素治疗	1.065	0.459	5.373	0.020	2.900(1.179 ~ 7.135)
	治疗依从性差	1.253	0.539	5.411	0.020	3.500(1.218 ~ 10.058)

注:本表自变量均含有阳性方向赋值

回归结果:患者治疗前 ALT 水平 ≥ 1.5 ULN 和治疗未使用干扰素为影响老年 CHB 患者 HBsAg 和 HBeAg 转阴的独立危险因素($P < 0.05$),患者治疗前 ALT 水平 ≥ 1.5 ULN 和治疗未使用干扰素以及患者治疗的依从性差为影响老年 CHB 患者 HBV-DNA 转阴的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

pegIFN α -2a 是聚乙二醇与重组干扰素 α -2a 相结合所形成的长效干扰素,临床抗 HBV 疗效较好^[10]。本研究结果显示,治疗后,联合组患者的 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 的转阴率均显著高于常规组,说明 pegIFN α -2a 联合恩替卡韦使用,能发挥较好的抗病毒作用。其中,恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物,对 HBV 聚合酶的高亲和力,可通过抑制聚合酶的引发持续抑制病毒复制,以其有效的抗 HBV 效应而闻名,是抗 HBV 的新型一线药物,但价格昂贵,单药治疗疗效欠佳,联合其他抗病毒药物治疗可能是优化抗病毒治疗的最佳策略^[11-12]。pegIFN α -2a 则目前国际公认的抗病毒有效药物之一,可通过在肝细胞内产生一种特殊抗病毒蛋白,抑制 HBV-DNA 的复制,进而清除肝细胞内的 HBV;亦能有效上调巨噬细胞、NK 细胞、T 淋巴细胞亚群等免疫细胞的活性,进而改善其免疫应答,发挥较好的免疫调节作用,有助于与改善老年 CHB 患者的自身抵抗力,阻止病情进展为肝硬化、肝癌等^[13-14]。核苷类似物、干扰素 α 均可抑制 HBV-DNA 复制,但

两者抗 HBV 病毒的作用机制并不相同。在老年 CHB 患者的临床治疗过程中,可选用 pegIFN α -2a 联合恩替卡韦。

本研究经多因素 logistic 回归分析发现,患者治疗前 ALT 水平 ≥ 1.5 ULN 和治疗未使用干扰素为影响老年 CHB 患者 HBsAg 和 HBeAg 转阴的独立危险因素,患者治疗前 ALT 水平 ≥ 1.5 ULN 和治疗未使用干扰素,以及患者治疗的依从性差为影响老年 CHB 患者 HBV-DNA 转阴的独立危险因素。其中,HBsAg 和 HBeAg 转阴是疾病缓解的标志,同时也预示着肝癌和肝硬化发生风险的降低^[15]。而 ALT 是一种与肝细胞的纤维化进程密切相关、可较好反映肝细胞破坏程度的血清生化指标,ALT 水平 ≥ 1.5 ULN 的患者其肝功能已出现严重损伤,局部炎症加重,免疫调节功能下降,使得 HBsAg 和 HBeAg 转阴率下降,HBV 入侵并不断繁殖,加重感染^[16]。使用干扰素进行治疗的老年 CHB 患者,治疗期间可发挥较好的免疫调节作用,不仅能有效清除 HBV,亦能改善局部炎症,随着药物起效,ALT 水平逐渐下降^[17]。治疗依从性则可反映老年 CHB 患者的治疗态度,依从性较差的患者,往往是由于对自身 CHB 临床治疗效果及病情稳定的控制状况呈悲观心态,进而产生不良心理应激反应,无法按时服药以控制病情;反之,则越可能采取积极的应对策略面对自身病情进展过程,有助于改善临床预后,发挥抗病毒药物的临床疗效^[18]。

综上所述,pegIFN α -2a联合替卡韦治疗对老年CHB患者具有较好的治疗效果,可显著改善其HBsAg、HBeAg、HBV-DNA的转阴情况。值得注意的是,ALT水平、治疗的依从性等均能影响临床治疗效果,应该给予密切关注并及时给予针对性措施。

参考文献

[1] 钟跃,卢强,罗燕.高频超声评价慢性乙型肝炎患者肝纤维化的研究[J].临床超声医学杂志,2019(8):597-601.

[2] 刘芳,魏琳,王珊珊,等.瞬时弹性成像技术联合血清学指标对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J].中国全科医学,2016,19(25):3039-3044.

[3] 朱丽,王丽,曾义岚,等.聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗高病毒载量HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J].实用药物与临床,2016,19(1):110-113.

[4] YANG S Y, LEE H W, LEE Y J, et al. Highly effective peginterferon alpha-2a plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in hemophilia in Korea[J]. Clin Mol Hepatol, 2015, 21(2):125-130.

[5] GANE E J, DEJESUS E, JANCZEWSKA E, et al. Simeprevir with peginterferon alpha-2a/ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-experienced patients; an open-label, rollover study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):389.

[6] TORRES-CORNEJO A, RUIZ-VALDERAS R, JIMENEZ-JIMENEZ L, et al. Impact of the peginterferon-alpha 2a and ribavirin plasma levels on viral kinetics and sustained virological response in genotype 1 HCV/HIV-co-infected patients with the unfavourable non-CC IL28B genotypes[J]. J Viral Hepat, 2014, 21(3):178-188.

[7] ZENG D W, LIU Y R, DONG J, et al. Serum HBsAg and HBeAg levels are associated with liver pathological stages in the immune clearance phase of hepatitis B virus chronic infection[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5):3465-3472.

[8] 龚旭,张玲.恩替卡韦联合自拟中药治疗慢性乙型肝炎患者疗效初步评价[J].实用肝脏病杂志,2017,20(6):680-683.

[9] PAPATHEODORIDIS G, TRIANTOS C, HADZIYANNIS E, et al. Serum HBsAg kinetics and usefulness of interfer-

on-inducible protein 10 serum in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(12):1079-1087.

[10] AL-GHAMDI S, ALAULAQI N, AL-AMOUDI A A, et al. Superiority of peginterferon alpha-2a and ribavirin combination over peginterferon alpha-2a monotherapy in the management of hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017, 28(4):799-805.

[11] 龚旭,张玲.恩替卡韦联合自拟中药治疗慢性乙型肝炎患者疗效初步评价[J].实用肝脏病杂志,2017,20(6):680-683.

[12] 李旭.恩替卡韦联合水飞蓟宾葡甲胺治疗慢性乙型肝炎合并NAFLD患者疗效初步研究[J].实用肝脏病杂志,2017,20(6):676-679.

[13] 李正军,王争艳,金钊,等.延长聚乙二醇干扰素 α -2a疗程对慢性乙型肝炎患者疗效的影响[J].内科,2015,10(4):442-445.

[14] 林志鹏,苏密龙,苏智军,等.替诺福韦联合聚乙二醇干扰素 α 2a注射液治疗耐药慢性乙型病毒性肝炎患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(2):108-110.

[15] 包依夏姆·阿巴拜克力,努力比亚·阿不杜克尤木,张跃新.乙型肝炎疫苗联合HBIG接种阻断HBsAg/HBeAg双阳性孕妇HBV母婴传播的效果研究[J].实用肝脏病杂志,2017,20(2):248-249.

[16] KIM Y M, SHIN H P, LEE J I, et al. Real-world single-center experience with entecavir and tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive and experienced patients with chronic hepatitis B[J]. Saudi J Gastroenterol, 2018, 24(6):326-335.

[17] 陈胜,林昌锋,陈积武.肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(8):2065-2069.

[18] 史罗明,周根法.阿德福韦或恩替卡韦联合甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎患者临床研究[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):54-57.

(收稿日期:2019-09-05)