

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 15. 004

对 48 周聚乙二醇干扰素- α 治疗应答不佳的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者治疗策略的探索*

舒丹¹, 龚 觅², 黄湘荣¹, 纪燕华¹, 蒋育进¹, 许 诚^{1 Δ}

(深圳市第三人民医院:1. 肝病内科;2. 肝病研究所, 广东深圳 518112)

摘要:目的 探索对于经聚乙二醇干扰素- α (PegIFN α)标准疗程治疗而未获得 HBeAg 血清学转换的慢性乙型肝炎(CHB)患者,延长 PegIFN α 疗程是否能提高疗效。**方法** 选取 PegIFN α 治疗 48 周未能获得 HBeAg 血清学转换的患者,根据患者的意愿分为 2 组:A 组将 PegIFN α 疗程延长 24 周,然后序贯恩替卡韦(ETV)治疗;B 组立即改用 ETV 治疗。观察 96 周,每 12 周检测 HBV DNA 及 HBV 病毒学标志物。**结果** A 组在 24、48、96 周时 HBeAg 血清学转换率为 0.00%、20.83%、25.00%。B 组则分别为 9.67%、29.03%、48.39%。B 组的 HBeAg 血清学转换率较 A 组高,但差异无统计学意义($P=0.33, 0.49, 0.08$)。2 组在观察期血清 HBsAg 水平均无明显下降。**结论** 对于经标准疗程 PegIFN α 治疗而未获得 HBeAg 血清学转换的 CHB 患者,延长 PegIFN α 疗程并未使患者的应答率提高。

关键词:慢性乙型肝炎; 乙型肝炎 e 抗原; 聚乙二醇干扰素- α ; 恩替卡韦

中图分类号:R512.6+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2204-04

Investigation of treatment strategy for HbeAg positive chronic hepatitis B patients with suboptimal response after 48 weeks peg-interferon- α therapy*

SHU Dan¹, GONG Mi², HUANG Xiangrong¹, JI Yanhua¹, JIANG Yujin¹, XU Cheng^{1 Δ}

(1. The Third Department of Hepatology; 2. the Institute of Liver Disease, the Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518112, China)

Abstract: Objective To investigate whether prolonged peg-interferon- α (PegIFN α) therapy would improve the efficacy for chronic hepatitis B (CHB) patients who did not achieve HBeAg seroconversion after 48 weeks of PegIFN α treatment. **Methods** CHB patients with HBeAg-positive who were treated with PegIFN α for 48 weeks and did not reach HBeAg seroconversion were enrolled into 2 groups based on their preferences. Patients in group A received PegIFN α for a further 24 weeks before switching to entecavir (ETV). Patients in group B received ETV. The observation period was 96 weeks. Hepatitis B virus (HBV) DNA and viology markers data were collected every 12 weeks. **Results** At the end of 24, 48, 96 weeks, the rate of HBeAg seroconversion in group A were 0.00%, 20.83%, 25.00% respectively, and those in group B were 9.67%, 29.03%, 48.39% respectively. The rates of HBeAg seroconversion were higher in group B, but there were no significant differences between the two groups ($P=0.33, 0.49, 0.08$). HBsAg in two groups didn't decrease. **Conclusion** Patients who don't achieve HBeAg seroconversion after 48 weeks of PegIFN α therapy, extending the duration of PegIFN α shows no superiority.

Key words: chronic hepatitis B; hepatitis B e antigen; peg-interferon- α ; entecavir

对慢性乙型肝炎(CHB)患者的抗病毒治疗的首要目的是控制乙型肝炎病毒(HBV)复制,进而清除病毒,最终阻止疾病的进展。对于 HBeAg 阳性的 CHB 患者,获得 HBeAg 血清学转化是治疗的满意终点,理想终点则是 HBsAg 消失。聚乙二醇干扰素- α (PegIFN α)与恩替卡韦(ETV)均为抗 HBV 一线药物。PegIFN α 作为具有抗病毒能力的免疫调节剂,48 周疗程的 HBeAg 血清学转换率仅为 32%^[1]。ETV

是核苷(酸)类似物中的代表,通过终止 HBV 的 DNA 链合成而抑制病毒复制,但 5 年疗程的 HBeAg 血清转换率仅 56%^[2]。本研究选取经 48 周 PegIFN α 治疗未获得 HBeAg 血清学转换的患者为研究对象,比较延长疗程与直接序贯 ETV 治疗的应答情况,评价延长 PegIFN α 疗程能否提高疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2012 年 1 月至 2014 年 12

* 基金项目:广东省深圳市科技创新研发资金项目(JCYJ20150402111430634)。

作者简介:舒丹,女,副主任医师,主要从事肝病的研究。 Δ 通信作者,E-mail: xucheng_L@126.com。

月使用 PegIFN α -2a(商品名:派罗欣,上海罗氏制药有限公司,治疗方法:每次 180 μ g,皮下注射,1 次/周)的 HBeAg 阳性 CHB 患者 55 例,入选标准:PegIFN α 治疗前 HBsAg 阳性持续超过半年,且 6 个月内至少 2 次检测到丙氨酸氨基转移酶(ALT)介于 1.3~10 倍正常值上限(ULN)、总胆红素 < 40 μ mol/L; PegIFN α -2a 治疗 24 周时血清 HBV DNA 下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL 且 HBsAg < 20 000 IU/mL,但治疗 48 周时未获得 HBeAg 血清学转换。排除标准:肿瘤、自身免疫性疾病患者,重叠感染丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者,以及妊娠或有妊娠计划者。

1.2 分组及后续治疗方案选择 所有研究对象按照患者意愿分为 A、B 组,A 组 24 例,其中男 18 例,女 6 例,25~36 岁,平均(30.6 \pm 5.9)岁;B 组 31 例,其中男 22 例,女 9 例,23~45 岁,平均(32.2 \pm 7.6)岁。2 组研究对象性别比例及年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。A 组继续采用 PegIFN α -2a 治疗 24 周,仍未获得 HBeAg 血清学转换者则换用 ETV 治疗(上海施贵宝制药有限公司),治疗方法:每次 0.5 mg,口服,每天 1 次。B 组立即换用 ETV 治疗,具体方法与上述 ETV 治疗方法相同,每 12 周接受肝功能、HBsAg、HBeAg/HBeAb、HBV DNA 及不良反应监测,共监测 96 周。理想治疗终点:HBeAg

血清学转换。满意终点:HBsAg 下降。

1.3 实验室检查 血清 HBV DNA 的检测采用荧光定量 PCR 方法(深圳匹基公司试剂),定量检测范围为(1.0e+2~5.0e+9)IU/mL。HBV 标志物的检测采用电发光法(雅培公司 Architect 试剂),HBsAg 定量检测范围为 0.05~250 IU/mL。HBeAg 血清学转换定义为 HBeAg 消失及 3 个月内至少 2 次 HBeAb 出现。

1.4 不良反应监测 治疗期间对患者精神状态、甲状腺功能、血糖、磷酸肌酸激酶(CK)、肾功能等进行评估。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;呈非正态分布的连续变量以中位数(最大值~最小值)[$M(\text{Min} \sim \text{Max})$]表示,采用非参数检验进行比较,或进行对数转换后以 t 检验进行比较。计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的 2 组比较采用 Fisher 精确概率检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者主要基线特征比较 2 组患者开始 PegIFN α 治疗前及入组时的 ALT、HBsAg、HBV DNA 等水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者主要基线特征比较

组别	n	HBV 基因型 (B:C,n:n)	治疗前			
			ALT	HBsAg	HBeAg	HBV DNA
			[$M(\text{Min} \sim \text{Max})$,U/L]	($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ IU/mL)	($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ PEIU/mL)	($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ IU/mL)
A 组	24	15:9	135(91~357)	3.67 \pm 1.69	2.79 \pm 1.12	6.75 \pm 1.75
B 组	31	19:12	108(87~258)	4.36 \pm 2.11	2.94 \pm 1.01	7.11 \pm 2.15
P		0.93	0.24	0.52	0.56	0.21

组别	n	入组时				
		ALT	HBsAg	HBeAg	HBV DNA	HBV DNA
		[$M(\text{Min} \sim \text{Max})$,U/L]	($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ IU/mL)	($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ PEIU/mL)	($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ IU/mL)	<4.0 \log_{10} IU/mL[n(%)]
A 组	24	53(22~58)	3.10 \pm 1.32	1.79 \pm 0.22	5.23 \pm 0.41	14(58.33)
B 组	31	64(35~114)	3.44 \pm 0.97	2.16 \pm 0.56	5.81 \pm 0.74	11(35.48)
P		0.15	0.77	0.38	0.51	0.09

表 2 2 组患者采用不同治疗方案后的疗效比较

组别	项目	12 周	24 周	36 周	48 周	72 周	96 周
A 组	HBeAg 血清学转换率[n(%)]	—	0(0.00)	—	5(20.83)	—	6(25.00)
	HBsAg 变化幅度(\log_{10} IU/mL)	-0.05	-0.10	-0.03	+0.06	+0.01	-0.01
B 组	HBeAg 血清学转换率[n(%)]	—	3(9.67)	—	9(29.03)	—	15(48.39)
	HBsAg 变化幅度(\log_{10} IU/mL)	-0.03	-0.02	-0.02	-0.03	-0.03	-0.02

注:—为无数据

2.2 2组患者采用不同治疗方案后的疗效比较 2组患者采用不同治疗方案治疗24、48、96周后的HBeAg血清学转换率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.93, 0.48, 3.13, P = 0.33, 0.49, 0.08$)。见表2。2组患者基线HBV DNA $< 4.0 \log_{10}$ IU/mL的患者在96周时的HBeAg血清学转换率分别为35.71% (5/14)、63.64% (7/11),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.97, P = 0.33$)。2组患者的血清HBsAg水平与基线相比均无明显下降,无一例HBsAg消失。

2.3 不良反应 整个观察期中无患者因不良反应退出研究。A组2例有间歇发低热,15例有乏力,17例食欲下降,2例失眠,15例白细胞减少,2例血小板减少,上述反应在停用PegIFN α 后3个月内均自行缓解;序贯ETV后有1例出现一过性CK升高,1例ALT反弹。B组有3例出现一过性CK升高,1例一过性失眠,1例腹部不适。

3 讨论

有研究提示HBeAg阳性CHB患者在PegIFN α 疗程12或24周高HBsAg水平者经48周标准疗程的治疗后应答率极低^[3],本课题组将PegIFN α 疗程24周末血清HBV DNA下降 $\leq 2.0 \log_{10}$ IU/mL且HBsAg $\geq 20\ 000$ IU/mL定义为早期无应答,发现这些患者立即换用ETV的疗效优于继续PegIFN α ^[4];对于获得早期应答但经过标准的48周PegIFN α 治疗后仍未能获得HBeAg血清学转换的患者,序贯ETV治疗可以使患者获得生化学及病毒学控制,但大部分患者面临5~10年内不能停药的困境,部分患者甚至需终身用药。如何使这些患者在有限疗程中达到治疗终点,这是临床医师面临的共同难题。

有研究显示在PegIFN α 基础上加用ETV并未提高HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率^[5],也有研究提示延长PegIFN α 疗程可以提高HBeAg阳性CHB患者的应答率^[6],另有研究显示对于无早期应答患者,延长PegIFN α 疗程并同时加用核苷类药物可以提高HBsAg及HBV DNA载量下降的幅度^[7],但是有研究显示联合用药并不能提高疗效^[8]。因此,本研究A组患者放弃了联合治疗方案,尝试将患者的PegIFN α 疗程延长24周后再序贯ETV治疗,观察其应答率是否优于直接序贯ETV治疗者(B组患者),结果在24、48、96周2组的HBeAg转阴率差异无统计学意义($P > 0.05$)。这与近期发表的一项大型前瞻性多中心研究结果相符,该研究中将患者的疗程延长至96周,不论加或不加阿德福韦酯治疗,均未能提高HBeAg血清学转换率及HBsAg转阴率^[9]。通常情况下,基线低HBV DNA水平者对PegIFN α 应答较好^[10],本研究中2组患者入组时HBV DNA $< 4.0 \log_{10}$ IU/mL者对PegIFN α 应答率并无差异,提示这一规律对于延长疗程者并不成立。

有研究显示PegIFN α 疗程24周末获得早期应答

(血清HBsAg $< 1\ 500$ IU/mL且HBV DNA $< 4.0 \log_{10}$ IU/mL)者延长PegIFN α 疗程后能观察到HBsAg继续下降^[9],本研究中未能观察到此现象,这可能与入组患者的条件不同有关。有研究发现核苷类似物治疗期间HBsAg明显下降者更倾向于获得HBeAg血清学转换^[11-12]。本研究中,2组患者在使用ETV后HBsAg均无明显变化,提示延长PegIFN α 疗程可能并不能使患者的后续ETV疗程缩短,该策略从药物经济学上讲并不划算。

由于本研究是一个非随机、开放、单中心研究,样本量偏小,因此研究结论还需经严格设计的随机对照研究来进一步确认。下一步还需对这些患者作长期追踪,以进一步评估不同方案的远期疗效。

参考文献

- [1] LAU G K, PIRATVISUTH T, LUO K X, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Eng J Med*, 2005, 352(26):2682-2695.
- [2] ARENDS P, SONNEVELD M J, ZOUTENDIJK R, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B; limited role for risk scores in Caucasians[J]. *Gut*, 2015, 64(8):1289-1295.
- [3] SONNEVELD M J, HANSEN B E, PIRATVISUTH T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3):872-880.
- [4] 舒丹, 许诚, 王松, 等. 聚乙二醇干扰素- α 治疗HBeAg阳性慢性乙肝的优化方案探索[J]. *今日药学*, 2015, 25(7):510-512.
- [5] XIE Q, ZHOU H, BAI X, et al. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon Alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B "e" antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12):1714-1723.
- [6] ZHU Y Y, CHEN J, DONG J, et al. Prolonged therapy is much better than routine duration of pegylated interferon lafa-2a to HBeAg-positive chronic hepatitis B: single center cohort study[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(Suppl 1):S289-S289.
- [7] 陈璐, 周惠娟, 郭斯敏, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者基于聚乙二醇干扰素- α 24周应答采用不同治疗方案的疗效及预测因素分析[J]. *肝脏*, 2016, 25(7):528-531.
- [8] VIGANÒ M, INVERNIZZI F, GROSSI G, et al. Review article: the potential of interferon and nucleos(t)ide analogue combination therapy in chronic hepatitis B infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(7):653-661.
- [9] SUN J, MA H, XIE Q, et al. Response-guided peginterferon therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized controlled study[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4):674-682.

再学习方案可帮助脑卒中偏瘫患者恢复。马茜等^[21]发现运动再学习方案可帮助脑卒中患者功能康复,改善患者吞咽功能、运动功能等,为较好的康复训练方法,临床应用较广。

本研究显示,干预前2组患者NIHSS、iEMG、FMA、FIM评分无明显差异,干预后各组患者各项评分均在一定程度上改善,且观察组改善程度优于对照组,可见常规康复训练与肌电生物反馈疗法结合运动再学习方案均可帮助脑卒中运动功能障碍患者恢复,但后者干预效果更佳,患者神经功能恢复更好,运动功能、生活能力均提升。干预后2组患者步行能力等级均改善,关节活动度范围增大,观察组改善程度优于对照组,观察组对干预的满意度高达97.96%,高于对照组的83.67%,可见肌电生物反馈疗法结合运动再学习方案均可帮助脑卒中运动功能障碍患者步行能力恢复,还可扩大关节活动度,且得到患者高度认可。

综上所述,肌电生物反馈疗法结合运动再学习方案在脑卒中运动功能障碍患者中应用价值极高,可帮助患者运动功能恢复,值得推广应用。

参考文献

- [1] 赵晓川,赵昕,杨晓旭,等. 监测 NT-ProBNP 水平指导 β 受体阻滞剂治疗危重冠心病心力衰竭患者疗效观察[J]. 临床军医杂志,2016,44(5):495-499.
- [2] 杨昊翔,尹立勇,于丹军,等. 阿司匹林抵抗与缺血性脑卒中复发相关性研究[J]. 临床军医杂志,2017,45(9):957-959.
- [3] 周琪,张玉敏,顾全,等. 脂蛋白 a、N-末端脑钠肽前体和白细胞计数联合检测在脑卒中诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(3):267-270.
- [4] 万芳,高应东. 缺血修饰白蛋白的临床应用进展[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(7):823-826.
- [5] 董明霞. 功能训练的护理模式在脑卒中吞咽障碍患者中的应用效果评价[J]. 检验医学与临床,2016,13(18):2668-2670.
- [6] 周宏,罗光华,谢佩含,等. 多模态磁共振成像在缺血性脑卒中微出血的应用研究[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(4):364-368.
- [7] 马书明,杨勇. 康复理疗干预对脑卒中后遗症期患者生存质量的影响[J]. 检验医学与临床,2015,12(16):2384-

2385.

- [8] 彭凤玲,莫中成,龙双涟. 血管紧张素 II 2 型受体与缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(6):696-700.
- [9] 向乔,柴铁劬,汪伟,等. “气机升降调脾胃”配穴法针刺治疗脑卒中后偏瘫临床研究[J]. 针灸临床杂志,2017,33(8):20-23.
- [10] 张少成,李颖,杨军,等. 神经嫁接术治疗脑外伤、脊髓伤后痉挛性瘫痪的神经干内显微解剖与嫁接位点的选择[J]. 解剖学杂志,2015,13(3):308-310.
- [11] 徐萌,郭怡菁. 高血糖与急性缺血性脑卒中的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2015,34(5):855-858.
- [12] 丁建. 不同类型急性缺血性脑血管病患者脑微出血的对比研究[J]. 东南大学学报(医学版),2015,34(1):96-99.
- [13] 张珂铭. 中枢神经损伤后膀胱功能障碍的治疗[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(6):556-560.
- [14] 乔淑媛,李淑英,张建天,等. 青龙满族自治县居民脑卒中患病现状及影响因素调查分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(1):18-21.
- [15] 张育德,冯翠玲,白树风. 替罗非班联合奥扎格雷钠治疗进展性脑卒中的临床疗效及对血小板功能的影响[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(14):1306-1309.
- [16] 姚淑珍,勾丽洁,刘旭东,等. 镜像疗法结合肌电生物反馈疗法促进脑卒中偏瘫患者上肢功能重建的临床观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2016,38(10):746-749.
- [17] 吴正波. 表面肌电生物反馈疗法联合吞咽康复训练对脑卒中后吞咽障碍功能恢复的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(9):69-71.
- [18] 田野,熊高华,胡可慧,等. 肌电生物反馈疗法联合神经肌肉电刺激对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能及营养状况的影响[J]. 中国康复,2016,31(6):430-433.
- [19] 谢羽婕,张驰,胥方元. 肌电生物反馈疗法对脑卒中患者肢体功能障碍的治疗进展[J]. 中国老年学杂志,2015,8(24):7275-7277.
- [20] 费英俊,贾锐,邵宗利. 运动再学习结合悬吊运动疗法治疗脑卒中后偏瘫的疗效观察[C]//中国康复医学会疗养康复专业委员会第二十五届学术会议论文集,吉林,2015:370-372.
- [21] 马茜,王辛,朱洁,等. 运动再学习方案在脑卒中患者功能康复中的应用进展[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(27):2103-2106.

(收稿日期:2018-02-04 修回日期:2018-05-03)

(上接第2206页)

- [10] 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(2015年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- [11] ZOULIM F, CAROSI G, GREENBLOOM S, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naive patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study[J]. J Hepatol, 2015, 62

(1):56-63.

- [12] LEE M H, LEE D A M, KIM S S, et al. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naive patients with chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2011, 83(7):1178-1186.

(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-03-18)