

聚乙二醇干扰素 α -2a 对慢性乙型肝炎患者 肝功能与肝纤维化指标的影响

唐静煜

(扬州市第三人民医院感染病科, 江苏 扬州 225125)

【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(CHB)患者肝功能、肝纤维化指标及安全性的影响。**方法** 选取扬州市第三人民医院 2018 年 10 月至 2021 年 10 月收治的 48 例 CHB 患者, 依据随机数字表法分为两组, 对照组(24 例)患者采用恩替卡韦治疗, 观察组(24 例)患者采用聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗, 两组均于治疗 1 年后评估治疗效果。对比两组患者临床指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、HBeAg 血清转换率、乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)转阴率、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)转阴率], 治疗前后肝功能指标[ALT、总胆红素(TBil)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)]、肝纤维化指标[IV 型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII)、透明质酸(HA)]水平, 以及不良反应发生情况。**结果** 观察组患者 ALT 复常率、HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均显著高于对照组(均 $P<0.05$); 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 ALT、TBil、AST 水平均显著降低, 且观察组更低; 血清 ALB 水平显著升高, 且观察组更高(均 $P<0.05$); 与治疗前比, 治疗后两组患者血清肝纤维化指标水平均显著降低, 且观察组更低(均 $P<0.05$); 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗 CHB 能够有效抑制机体乙型肝炎病毒复制, 改善患者肝功能, 减少肝脏纤维组织增生, 且不会明显增加不良反应。

【关键词】慢性乙型肝炎; 聚乙二醇干扰素 α -2a; 肝功能; 肝纤维化指标

【中图分类号】R575.1

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.15.0043.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.013

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是指机体受乙型肝炎病毒(HBV)的持续感染导致肝脏发生炎症和(或)肝纤维化的慢性疾病, 常见临床症状有乏力、食欲减退、肝掌、肝脾肿大等, 随着病情的发展, 可转变为肝癌或肝硬化, 对患者的生命安全造成严重威胁^[1]。临床治疗 CHB 常用的抗病毒药物为恩替卡韦, 该药物属于鸟嘌呤核苷类似物, 可抑制 HBV 复制, 改善肝脏炎症, 但有研究显示, 长期应用单一药物容易导致药物耐药突变, 影响疗效, 且停药后病情易复发^[2], 为了进一步提高治疗效果, 临床多联合用药。聚乙二醇干扰素 α -2a 作为干扰素分子与聚乙二醇分子的复合物, 具有相对持久的病毒学应答率, 对 CHB 患者具有免疫调节与抗病毒双重作用^[3]。基于此, 本研究旨在探讨聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦对 CHB 患者临床指标、肝功能及肝纤维化指标的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取扬州市第三人民医院 2018 年 10 月至 2021 年 10 月收治的 48 例 CHB 患者, 依据随机数字表法分为两组, 各 24 例。对照组中男、女患者分别为 13、

11 例; 年龄 19~70 岁, 平均 (43.52 ± 10.12) 岁; 病程 2~31 年, 平均 (19.15 ± 5.42) 年。观察组中男、女患者分别为 14、10 例; 年龄 20~69 岁, 平均 (44.61 ± 10.23) 岁; 病程 3~30 年, 平均 (19.24 ± 5.14) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[4] 中 CHB 的诊断标准。纳入标准: 均符合上述诊断标准者; 近 1 年内未接受过抗病毒或免疫调节剂治疗者; 特异血清病原学诊断结果显示乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)呈阳性者; 无长期饮酒史者等。排除标准: 对本研究使用药物过敏者; 合并恶性肿瘤者; 失代偿期肝硬化者等。本研究经扬州市第三人民医院医学伦理委员会批准, 且患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均进行护肝、免疫调节药物治疗及饮食指导, 此外, 给予对照组患者恩替卡韦片(北京百奥药业有限责任公司, 国药准字 H20193077, 规格: 0.5 mg/片)口服治疗, 0.5 mg/次, 1 次/d。在对照组的基础上给予观察组患者聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液(上海罗氏制药有限公司, 国药准字 SJ20150056, 规格: 180 μ g : 0.5 mL)皮下注射, 180 μ g/次, 1 次/周。两组患者

均持续治疗 1 年后评估疗效。

1.3 观察指标 ①临床指标。采集患者空腹肘静脉血 2 mL，离心（3 500 r/min,15 min）后取血清，采用全自动生化分析仪 [罗氏诊断产品（上海）有限公司，型号：cobas 8000 c 702] 检测患者血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平，使用酶联免疫吸附法测定患者血清 HBeAg 水平，使用聚合酶链反应法测定患者血清乙型肝炎病毒基因（HBV-DNA）水平，记录两组患者 ALT 复常率、HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 转阴率（ $<5\times 10^2$ copies/mL）及 HBeAg 转阴率。②肝功能指标。分别于治疗前后采集两组患者血样，采集、血清处理方法同①，采用全自动生化分析仪（同①）检测两组患者血清总胆红素（TBiL）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、白蛋白（ALB）水平。③肝纤维化指标。采血、血清制备方法同①，使用酶联免疫吸附法检测患者血清层粘连蛋白（LN）、Ⅳ型胶原（Ⅳ-C）、Ⅲ型前胶原（PCⅢ）、透明质酸（HA）水平。④不良反应发生率。记录两组患者治疗期间恶心、腹泻、发热等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据，计数资料包括临床疗效与不良反应总发生率，以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；计量资料包括肝功能指

标与肝纤维化指标，经 S-W 法检验符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者 ALT 复常率、HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均显著高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较 与治疗前比，治疗后两组患者血清 ALT、TBiL、AST 水平均显著降低，且观察组更低；ALB 水平显著升高，且观察组更高，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者肝纤维化指标比较 与治疗前比，治疗后两组患者血清肝纤维指标水平均显著降低，且观察组更低，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较 治疗期间，对照组中 2 例患者有恶心症状、2 例患者有腹泻症状、1 例患者有发热症状，不良反应总发生率为 20.83%（5/24）；观察组中 2 例患者有恶心症状、3 例患者有腹泻症状、3 例患者有发热症状，不良反应总发生率为 33.33%（8/24），两组患者

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	ALT 复常	HBeAg 血清转换	HBV-DNA 转阴	HBeAg 转阴
对照组	24	12(50.00)	4(16.67)	11(45.83)	11(45.83)
观察组	24	19(79.17)	15(62.50)	21(87.50)	18(75.00)
χ^2 值		4.463	10.541	9.375	4.269
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：HBeAg：乙肝 e 抗原；ALT：丙氨酸氨基转移酶；HBV-DNA：乙肝病毒基因。

表 2 两组患者肝功能指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	例数	ALT(U/L)		TBiL(μ mol/L)		AST(U/L)		ALB(g/L)	
		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	24	136.46 \pm 14.74	51.65 \pm 11.82*	74.52 \pm 8.26	46.82 \pm 6.82*	93.26 \pm 12.35	42.83 \pm 3.43*	25.46 \pm 3.35	32.24 \pm 3.58*
观察组	24	136.35 \pm 14.65	32.56 \pm 8.37*	75.15 \pm 8.24	24.58 \pm 2.27*	94.15 \pm 12.28	33.36 \pm 3.52*	25.75 \pm 3.36	37.26 \pm 3.53*
t 值		0.026	6.457	0.265	15.158	0.250	9.440	0.299	4.892
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。TBiL：总胆红素；AST：天冬氨酸氨基转移酶；ALB：白蛋白。

表 3 两组患者肝纤维化指标比较 (μ g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Ⅳ-C		LN		PCⅢ		HA	
		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	24	192.35 \pm 40.54	120.13 \pm 61.34*	205.52 \pm 26.65	171.56 \pm 25.67*	185.45 \pm 40.26	164.23 \pm 35.66	312.25 \pm 61.25	210.34 \pm 54.21*
观察组	24	193.24 \pm 41.43	84.57 \pm 11.73*	204.31 \pm 25.54	137.44 \pm 45.19*	186.56 \pm 40.72	133.77 \pm 24.55*	313.32 \pm 62.54	157.67 \pm 68.78*
t 值		0.075	2.789	0.161	3.216	0.095	3.447	0.060	2.946
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。Ⅳ-C：Ⅳ型胶原；LN：层粘连蛋白；PCⅢ：Ⅲ型前胶原；HA：透明质酸。

不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.949$, $P>0.05$)。

3 讨论

目前, 临床治疗 CHB 患者主要目标是抑制 HBV 复制、改善患者肝功能、减少肝脏纤维组织增生、延长患者生存时间等。恩替卡韦是临床治疗 CHB 的一线用药, 口服后可以在体内代谢为三磷酸盐, 竞争性地抑制 HBV 多聚酶的自然底物三磷酸脱氢鸟嘌呤核苷, 高选择性抑制 HBV 多聚酶活性, 能够强效抑制病毒复制, 且长期应用可改善肝硬化患者组织学病变, 然而长期用药会引起耐药性问题, 难以实现持久的免疫应答^[5]。

聚乙二醇干扰素 α -2a 是干扰素 α -2a 与聚乙二醇的复合物, 是一种具有生物活性的长效干扰素, 具有调节免疫功能与抗病毒的双重作用, 且其半衰期长, 可获得相对持久的应答作用^[6]。本研究结果显示, 观察组患者 ALT 复常率、HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均显著高于对照组, 提示聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗 CHB 能够有效改善患者临床指标, 提高治疗效果。恩替卡韦对 HBV-DNA 多聚酶有抑制作用, 能够阻止病毒核酸合成, 抑制病毒复制, 减轻机体肝组织的炎症坏死程度; 聚乙二醇干扰素 α -2a 作为聚乙二醇与干扰素互相结合后形成的一类新型长效干扰素, 不仅具有调节机体的免疫功能、抑制 HBV 复制及清除 HBV 的能力, 还增加了分枝状的聚乙二醇多聚物, 能够使聚乙二醇干扰素 α -2a 在患者血液中大量积聚, 有利于维持血药浓度的稳定, 延长了药物作用时间^[7]。

HBV 的持续复制导致机体免疫系统功能紊乱, 而在淋巴细胞清除病毒的同时, 会间接损伤肝细胞, 引发肝细胞的炎症反应与肝纤维化进程加快。本研究结果显示, 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 ALT、AST、TbIL、IV-C、LN、PCⅢ、HA 水平均降低, 且观察组显著低于对照组, ALB 水平均升高, 且观察组显著高于对照组, 表明聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗可有效恢复 CHB 患者的肝功能, 延缓肝纤维化的发生和发展。Toll 样受体 (TLR) 4 是机体重要的信号传导通路, 能够特异性识别受体蛋白, 在感染初期与免疫细胞接触后增加免疫应答, 并启动细胞内核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号传导通路。恩替卡韦能够抑制 HBV 对 TLR4 的上调作用, 降低 NF- κ B 的活化, 从而有效改善 CHB 患者肝功能, 逆转肝脏的纤维化进程。聚乙二醇干扰素 α -2a 通过诱导 MyD88 (TLR 信号级联放大系统中的重要成分) 而抑制 HBV 复制, MyD88 被聚乙二醇干扰素 α -2a 诱导产生后, 增强 NF- κ B 活性, 从而抑制 HBV 转录^[8]。聚乙二醇干扰素 α -2a 能激活被感染

肝细胞内抗病毒蛋白基因, 从而合成多种抗病毒蛋白, 提高特异性 T 淋巴细胞功能, 改善 Th1 和 Th17 细胞水平, 控制机体免疫调节, 进而减轻炎症刺激, 减少肝组织受到的损伤, 从而阻滞肝组织纤维化, 控制肝纤维化进程^[9-10]。此外, 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义, 恩替卡韦安全性良好, 不良反应多为恶心、腹泻等轻微的消化系统症状; 聚乙二醇干扰素 α -2a 最常见的不良反应为流感样症候群 (发热、乏力、恶心等), 一般情况下减少用药剂量即可自行缓解。

综上, 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗 CHB 能够有效抑制机体 HBV 复制, 改善患者肝功能, 减少肝脏纤维组织增生, 且不会明显增加不良反应, 安全性良好, 但由于本研究样本量较少, 后续仍需扩大样本量进一步研究, 以证实本研究结论。

参考文献

- [1] 周薇薇, 黄俊, 潘发明. 慢性乙型肝炎流行病学特点和治疗药物研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(12): 1420-1424.
- [2] 王春莹, 屈耀宁, 乔炜, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清 HBV cccDNA 和 HBV pgRNA 水平变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 641-644.
- [3] 涂杰霞, 王安娜, 廖若汐. 干扰素 α -2b 与聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎患者疗效比较研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(5): 648-651.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 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]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [5] 王健, 吴东洋, 郑建兴, 等. 恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎抗病毒效应评估 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(5): 652-656.
- [6] 刘忠伟, 刘明, 龚红梅, 等. 血清 pgRNA 对聚乙二醇干扰素治疗低 HBeAg 水平慢性乙型肝炎患者 HBeAg 清除的预测意义 [J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(2): 155-161.
- [7] 李瑾, 董京涛, 董振博, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者相关指标的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(2): 92-96.
- [8] 焦向鲲, 高玉金, 王春颖, 等. 恩替卡韦联合长效干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(32): 4552-4555.
- [9] 张娟, 高润平. 恩替卡韦和聚乙二醇干扰素 α -2a 在成人 HBeAg 阳性免疫耐受慢性 HBV 感染者中的应用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 430.
- [10] 周红, 杨凤, 王容, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗 CHB 的效果及对肝功能和肝纤维化的影响 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(7): 682-686.