

长效干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察

刘浩, 徐琴, 闫桂霞, 孙晓风

新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: **目的** 探讨长效干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎临床效果, 为临床治疗提供参考依据。 **方法** 选择 2013 年 6 月至 2015 年 6 月收治的 72 例慢性乙型病毒性肝炎(乙肝)患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为观察组与对照组, 每组各 36 例, 观察组给予长效干扰素联合恩替卡韦治疗, 对照组给予恩替卡韦治疗。治疗 3、6、12 个月比较两组患者的免疫功能、生化指标、乙肝 e 抗原(HBeAg)转换率、乙型肝炎病毒(HBV)-DNA、HBV-DNA 转阴率、HBV-DNA 突破率等。 **结果** 治疗 3、6、12 个月, 观察组谷氨酸-丙酮酸转氨酶(ALT)复常率、HBV-DNA 水平、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转换率均明显高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗 12 个月, 观察组 HBV-DNA 突破率明显低于对照组($P < 0.01$); 治疗 12 个月, 观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 明显高于对照组, $CD8^+$ 明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 长效干扰素联合恩替卡韦可以更好地抑制 HBV 病毒的复制, 改善了患者免疫功能, 且未增加不良反应的发生, 值得临床重视。

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 长效干扰素; 恩替卡韦; 临床效果; 乙型肝炎病毒

中图分类号: R 512.6⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)12-1644-04

慢性乙型病毒性肝炎(乙肝)为乙型肝炎病毒(HBV)感染所造成的, 该病起病较缓, 主要是通过性接触、母婴、血液等途径传播, 目前我国乙肝患者大约有 3 000 万人^[1]。临床研究显示, HBV-DNA 高载量为乙肝患者进展至肝癌或肝硬化的重要危险因素^[2]。国外研究指出^[3], HBV 复制活跃的乙肝患者在 5 年内约有 15% 的患者会进展为肝硬化。因此, 乙肝治疗的主要目的为有效清除或者持续抑制 HBV-DNA 复制, 以减轻肝脏的炎性损伤, 避免肝功能失代偿、肝硬化或者肝癌的发生, 从而减少乙肝病死率。干扰素、恩替卡韦、阿德福韦酯均为治疗乙肝的常用药物, 其中干扰素具有持续应答率较高、复发率低、疗程相对较短、乙肝 e 抗原(HBeAg)转换率高等优点, 且 HBeAg 转换率明显高于阿德福韦酯^[4]。本研究分析了长效干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙肝的有效性与安全性, 为临床治疗提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2015 年 6 月收治的 72 例慢性乙肝患者作为研究对象, 均符合慢性

乙型肝炎防治指南(2010 版)中关于乙肝的诊断标准^[5]。入选标准:(1)乙肝表面抗原(HBsAg)阳性 ≥ 6 个月;(2)HBeAg 阴性患者 HBV-DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml, 阳性患者 HBV-DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml;(3)入组前 6 个月内未接受过抗病毒治疗;(4)血清总胆红素(TBIL)水平 $< 85.5 \mu\text{mol/L}$, 血清谷氨酸-丙酮酸转氨酶(ALT)水平较正常值升高 2~10 倍。排除标准:(1)合并严重自身免疫性疾病或者严重慢性疾病者;(2)合并肝癌、肝硬化等其他肝脏疾病;(3)合并其他类型肝炎患者;(4)妊娠期或哺乳期女性。根据随机数字表法分为观察组与对照组, 每组各 36 例, 两组患者的性别、年龄、体重指数(BMI)等资料比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 方法 两组患者均接受恩替卡韦分散片(苏州东瑞制药有限公司, 国药准字 H20100129)口服治疗, 每次 0.5 mg, 每天 1 次; 观察组加用聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液(上海罗氏制药有限公司, 国药准字 J20120074)皮下注射治疗, 每周 1 次, 每次 180 μg 。两组患者治疗 4 周为 1 个疗程, 均治疗 12 个疗程。

1.3 观察指标 分别于治疗 3、6、12 个月后测定患者的 ALT、TBIL、HBV-DNA 水平及 ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率、HBV-DNA 突破率、HBeAg 转换率, 通过荧光定量 PCR 法测定患者 HBV-DNA 水平, HBV-DNA 突破率为 HBV-DNA 水平较治疗前最低点

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)	HBsAg(U/ml)	HBeAg(DRU/Ulp)	ALT(U/L)
观察组	36	46.94 ± 8.43	29/7	23.14 ± 4.32	1794.2 ± 1042.8	9.25 ± 2.35	42.93 ± 5.32
对照组	36	47.29 ± 7.25	26/10	23.77 ± 4.16	1813.6 ± 1035.2	9.31 ± 2.12	40.81 ± 6.17
t 值		0.189	1.733	0.630	0.079	0.114	1.561
P 值		0.851	0.188	0.530	0.937	0.910	0.123

升高至少 1 log₁₀ 拷贝/ml^[6], ALT 复常率 = ALT 恢复例数/总例数 × 100%, HBV-DNA 突破率 = HBV-DNA 突破例数/总例数 × 100%, HBV-DNA 转阴率 = HBV-DNA 转阴例数/总例数 × 100%, HBeAg 转换率 = HBeAg 转换例数/总例数 × 100%。采用美国 BD 公司生产的 FACS Aria III 流式细胞仪检测患者治疗前及治疗 12 个月后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平, 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值水平, 所需试剂盒购于北京百晶生物技术有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理 通过 SPSS 20.0 进行统计分析, ALT、TBIL、免疫功能等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率、HBV-DNA 突破率、HBeAg 转换率等计数资料比较采用 χ^2 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生化指标及 ALT 复常率比较 两组患者治疗后 ALT、TBIL 比较差异无统计学意义 (P > 0.05); 观察组治疗 3、6、12 个月, ALT 复常率均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (P < 0.05, P <

0.01)。见表 2。

2.2 两组患者 HBV-DNA 水平、HBV-DNA 转阴率、HBV-DNA 突破率、HBeAg 转换率比较 治疗 3、6、12 个月, 观察组 HBV-DNA 水平、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转换率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05, P < 0.01); 治疗 3、6 个月, 两组患者 HBV-DNA 突破率比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 治疗 12 个月, 观察组 HBV-DNA 突破率明显低于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.01)。见表 3。

2.3 两组患者免疫功能指标比较 与治疗前相比治疗 12 个月后, 观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高, CD8⁺ 明显降低 (P 均 < 0.05), 对照组治疗前后各指标无明显变化 (P 均 > 0.05), 且治疗后观察组各指标均优于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 4。

2.4 两组患者不良反应发生率比较 两组患者均未出现甲状腺功能异常, 其中观察组出现乏力 2 例, 皮疹 1 例, 腹泻 1 例, 骨髓抑制 7 例, 不良反应发生率为 30.56% (11/36); 对照组乏力 1 例, 腹泻 1 例, 骨髓抑制 6 例, 不良反应发生率为 22.22% (8/36)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.643, P > 0.05$)。

表 2 两组患者生化指标及 ALT 复常率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)			TBIL(μmol/L)			ALT 复常率[例(%)]		
		治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
观察组	36	45.7 ± 23.1	36.2 ± 14.6	32.5 ± 15.8	16.9 ± 7.2	15.7 ± 4.9	16.7 ± 5.7	17(47.22)	27(75.00)	31(86.11)
对照组	36	46.9 ± 22.3	37.5 ± 15.4	34.2 ± 14.9	17.1 ± 6.8	17.3 ± 5.5	17.9 ± 7.3	8(22.22)	19(52.78)	26(72.22)
χ^2/t 值		0.224	0.367	0.470	0.121	1.303	0.777	4.963	8.056	5.454
P 值		0.823	0.714	0.640	0.903	0.197	0.439	0.026	0.004	0.019

表 3 两组患者 HBV-DNA 水平、HBV-DNA 转阴率、HBV-DNA 突破率、HBeAg 转换率比较

组别	例数	HBV-DNA(×10 ⁵ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)			HBV-DNA 转阴率[例(%)]			HBV-DNA 突破率[例(%)]			HBeAg 转换率[例(%)]		
		治疗 3 月	治疗 6 月	治疗 12 月	治疗 3 月	治疗 6 月	治疗 12 月	治疗 3 月	治疗 6 月	治疗 12 月	治疗 3 月	治疗 6 月	治疗 12 月
观察组	36	5.2 ± 0.9	4.1 ± 1.5	2.8 ± 1.3	19(52.78)	26(72.22)	30(83.33)	0	0	2(5.56)	13(36.11)	17(47.22)	23(63.89)
对照组	36	5.9 ± 1.2	5.1 ± 1.3	4.3 ± 1.6	11(30.56)	15(41.67)	23(63.89)	2(5.56)	5(13.89)	11(30.56)	4(1.11)	9(25.00)	16(44.44)
χ^2/t 值		2.800	3.023	4.366	4.987	12.774	8.440	0.187	1.221	7.604	4.820	4.553	4.860
P 值		0.006	0.003	0.000	0.025	0.000	0.004	0.665	0.269	0.006	0.028	0.033	0.027

表 4 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36	63.35 ± 5.68	67.24 ± 6.19*	38.24 ± 4.88	43.39 ± 6.25*	23.48 ± 2.15	20.85 ± 2.08*	1.66 ± 0.29	2.02 ± 0.31*
对照组	36	63.27 ± 5.79	63.52 ± 5.27	38.79 ± 4.37	39.94 ± 4.56	22.86 ± 2.04	22.09 ± 2.17	1.68 ± 0.22	1.76 ± 0.19
t 值		0.059	2.745	-0.504	2.675	1.255	-2.475	-0.329	4.290
P 值		0.953	0.008	0.616	0.009	0.213	0.016	0.743	0.000

注:与本组治疗前比较, *P < 0.05。

3 讨论

对于乙肝最为有效的治疗方案为抗 HBV 治疗, 经过较长疗程的抗病毒治疗之后可持续性控制 HBV-DNA 复制, 从而可延缓肝脏病变持续恶化, 降低肝硬化以及肝癌发病率。目前, 临床中常用抗 HBV 的药物主要是核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素。

NAs 对于 HBV-DNA 并无直接清除或者抑制作用, 也无直接调节免疫功能作用, 主要是通过干扰 HBV-DNA 多聚酶活性进行干扰, 从而减少 HBV-DNA 的复制^[7]。现有的 NAs 抗病毒治疗难以对 HBV 进行彻底清除, 仅有部分 HBeAg 为阳性且存在明显肝脏内炎症反应的乙肝患者可能会出现 HBeAg 转换, 但转换率多在 30% 以下, 而且在停药之后患者免疫应答并不持久。对于未能够出现 HBeAg 转换的乙肝患者而言, 在停药之后复发率较高, 而且长疗程之后存在耐药风险^[8]。目前, 国内常用 NAs 药物包括恩替卡韦、拉米夫定、替比夫定以及阿德福韦酯, 其中恩替卡韦作为新一代 NAs 药物已在乙肝治疗中得到了广泛应用。国外一项对于使用恩替卡韦长期随访研究显示, 患者 3 年累积耐药率在 1.9% ~ 3.4%, 提示恩替卡韦的耐药率较低^[9]。目前, 恩替卡韦已经成为欧洲肝病指南中治疗乙肝一线用药。干扰素是医学界所公认的一种效果较好的抗病毒药物, 该药具有免疫调控和抗病毒的双重作用, 而长效干扰素为重组干扰素 α -2a 与聚乙二醇结合形成, 具有持续应答率高、复发率和疗程短等优点^[10]。

本研究观察了长效干扰素联用恩替卡韦及恩替卡韦单用治疗乙肝的临床效果, 并对其进行了对照分析。研究结果显示, 治疗 3、6、12 个月, 观察组 ALT 复常率、HBV-DNA 水平、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转换率均明显高于对照组。结果提示, 长效干扰素联用恩替卡韦治疗乙肝的临床疗效优于单用恩替卡韦, 二者联用能够更好地对 HBV-DNA 病毒复制进行抑制, 且在短期内可见明显疗效。这与临床相关研究结果基本一致^[11]。同时, 本研究发现, 在治疗 3、6 个月时, 2 组患者 HBV-DNA 突破率无明显差异, 治疗 12 个月后, 观察组 HBV-DNA 突破率明显低于对照组。表明随着疗程延长, 长效干扰素联用恩替卡韦能减少治疗过程中 HBV-DNA 突破的发生。

恩替卡韦属于鸟嘌呤核苷类似物的一种, 与其他类型的抗病毒药物比较, 恩替卡韦磷酸化过程效果显著, 能够对 HBV-DNA 病毒复制过程之中的启动、逆转录以及合成 3 个关键步骤进行抑制, 从而减少了乙

肝患者 HBV-DNA 病毒复制^[12]。这也说明, 恩替卡韦要在启动、逆转录以及合成同时变异方可出现耐药, 因此恩替卡韦的耐药性要低于其他类型的 NAs 药物。但是通过本研究可以看出, 治疗 3 个月后对照组患者 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转换率均相对较低, 提示在较短疗程时恩替卡韦的临床疗效有限。其原因可能为恩替卡韦的抗病毒疗效不仅与乙肝患者免疫功能、细胞毒性、抗原递呈细胞功能状态、肝炎活动程度有关, 而且与患者治疗前的宿主 II 类 HLA 基因多态性、HBV 基因组点突变、HBV 基因型以及 HBV-DNA 载量有关^[13]。临床研究显示, 长效干扰素通过细胞合成及分泌抗病毒蛋白, 发挥抑制 HBV-DNA 病毒复制的作用^[14]。本研究中, 治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显升高, CD8⁺ 明显降低, 而对照组治疗前后上述指标无明显变化, 提示长效干扰素可改善乙肝患者的免疫功能。其作用机制为长效干扰素能够通过增强 T 淋巴细胞、巨噬细胞和 NK 细胞活性, 从而发挥免疫调节的作用, 提高自身清除病毒感染肝细胞的能力^[15-17]。因此, 长效干扰素联用恩替卡韦具有协同治疗作用, 能够增强抗病毒效果。同时, 二者联用并未增加不良反应发生率, 安全性较好。

综上所述, 长效干扰素联合恩替卡韦可以更好地抑制 HBV 病毒的复制, 改善了患者免疫功能, 且未增加不良反应的发生, 值得临床重视。

参考文献

- [1] 吴迪, 宁琴. 2014 年慢性病毒性肝炎临床诊疗进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 18(1): 10-14.
- [2] 闫雪花, 陈小勇, 李斌华, 等. 长期有效的抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝纤维化的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(20): 2933-2936.
- [3] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [4] 欧阳仁杰, 叶晓光. 核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(1): 28-33.
- [5] 中华医学杂志肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(1): 40-56.
- [6] 张丽. 阿德福韦酯联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎效果观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(6): 620-622.
- [7] 袁建军, 朱晓继. 聚乙二醇干扰素 α -2a 对核苷酸类似物治疗后的慢性乙型肝炎患者疗效分析[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(1): 80-81, 100.
- [8] 占国清, 李芳, 李儒贵, 等. 干扰素 α -1b 联合恩替卡韦治疗高病毒载量慢性乙型肝炎疗效评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19

- (1):33-36.
- [9] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Erratum to: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B; a 2012 update[J]. *Hepato Int*, 2012, 6(4):809-810.
- [10] 聂尚燕, 赵蕾, 麻慧宇, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(23):2281-2283.
- [11] 黄文峰, 谢志军, 舒涛, 等. 长效干扰素联合不同药物治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(4):366-368.
- [12] 陈辉华. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者疗效及血清中 HBVDNA 载量的影响研究. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(24):5585-5586.
- [13] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections; towards restoration of immunecontrol of viral infection[J]. *Gut*, 2012, 61(12):1754-1764.
- [14] 杨龙, 杨阳, 蒋雪花, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗多种核苷(酸)类药物耐药慢性乙型肝炎的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2014, 32(3):691-694.
- [15] 邓艳, 严志涵. 重组人干扰素 $\alpha-2b$ 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及护理观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(8):1421-1423.
- [16] 马红星. 重组人干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(9):1459-1461.
- [17] 程时德, 张涛, 沈雄山, 等. 长效与常规 IFN- α 治疗慢性病毒性肝炎的临床疗效[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(28):5531-5534.

收稿日期:2016-06-23 编辑:王国品

· 临床研究 ·

胸段食管鳞癌淋巴结转移相关因素的研究

王亦秋¹, 周颖¹, 周悦², 王伟², 骆金华², 陈亮²

1. 东南大学医学院附属徐州医院 东南大学(徐州)肿瘤研究所肿瘤外科, 江苏 徐州 221000;
2. 南京医科大学第一附属医院胸心外科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨胸段食管鳞癌淋巴结转移的规律,为食管癌手术方式的选择及术后的治疗提供参考。**方法** 回顾性研究 2011 年 1 月至 2015 年 6 月南京医科大学第一附属医院行根治性手术治疗的 264 例胸段食管鳞癌的临床资料,分析淋巴结转移的影响因素。**结果** 264 例胸段食管鳞癌患者中,115 例发生淋巴结转移,转移率为 43.56%,共检出 4 418 枚淋巴结,其中有癌转移的淋巴结个数为 364 枚;单因素分析结果显示,胸段食管鳞癌淋巴结转移与肿瘤组织学分化程度、病变长度、浸润深度、有无脉管癌栓有关,低分化、病变长度 > 1cm、浸润至外膜、有脉管癌栓的患者,更易发生淋巴结转移($P < 0.05$, $P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤病变长度、组织学分化程度以及有无脉管癌栓是影响胸段食管鳞癌淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 胸段食管鳞癌病变大于 1 cm、组织学中低度分化以及脉管癌栓时,更易发生淋巴结转移,建议进行扩大淋巴结清扫,术后放疗化疗时需综合考虑相关因素进行个体化治疗。

关键词: 食管鳞癌; 淋巴结转移; 危险因素; 组织学分化; 浸润深度; 病理形态; 病变长度

中图分类号: R 735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)12-1647-04

食管癌是临床常见的恶性肿瘤,发病率逐年提高,严重威胁人民的健康。我国食管癌病理类型 90% 以上为鳞癌,淋巴结转移是影响其预后的主要因素之一^[1]。由于食管无浆膜层且食管和纵隔之间有广泛的淋巴管相互交通,导致淋巴结转移发生时间早,且具有双向性和颈部、胸部及腹部跳跃式转移的特点^[2-3]。根治性手术目前仍是治疗食管癌主要手段,但对于食管癌淋巴结清扫范围的界定仍有争

议^[4-6],这也对食管癌术后放化疗方案的选择带来不确定性。因此本文通过回顾性分析 264 例手术治疗的食管鳞癌患者的病例资料,探讨食管鳞癌淋巴结转移相关因素及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 按照第七版美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)癌症分期指南,回顾性研究 2011 年 1 月至 2015 年 6 月南京医科大学第一附属医院胸心外科经手术治疗的胸段食管鳞癌 264 例患者的病例资料。本研究通过医院伦理委员会审批。