

拉米夫定与 IFN α -1b 序贯治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患者临床疗效观察

田 群¹ 左维泽¹ 曹玉文² 朱庆峰¹ 季 榕¹ 詹爱琴¹

(1 石河子大学医学院第一附属医院感染科 2 石河子大学医学院 新疆 石河子 832008)

摘要 目的 观察比较拉米夫定联合 IFN α -1b 的序贯疗法与拉米夫定、IFN α -1b 的单药疗法在治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎方面的疗效差异。方法 将 98 例 HBeAg 阳性慢性乙肝患者随机分为序贯治疗组、拉米夫定治疗组和 IFN α -1b 治疗组。序贯治疗组 33 例,年龄 37.85 $\pm$ 7.70 岁,男/女:18/15,首先使用拉米夫定(100mg 一日一次口服 疗程 24 周),序贯使用 IFN α -1b(60ug 隔日一次皮下注射 疗程 28 周),在第 20 周至 24 周同时使用拉米夫定和 IFN α -1b,总疗程 48 周。拉米夫定治疗组 34 例,年龄 39.42 $\pm$ 6.88 岁,男/女:20/14,仅口服拉米夫定,100mg 一日一次口服 疗程 48 周。IFN α -1b 治疗组 31 例,年龄 35.71 $\pm$ 6.14 岁,男/女:14/17,仅皮下注射 IFN α -1b,60ug 隔日一次 疗程 48 周。治疗 12 周、24 周、48 周时检测肝功能、乙肝两对半、HBV-DNA 等指标变化。结果:在治疗 12 周、24 周时三组间肝功复常率、HBeAg 阴转率无差异,序贯治疗组、拉米夫定组 HBV-DNA 阴转率优于 IFN α -1b 治疗组,实验疗程结束时序贯治疗组 HBeAg 阴转率、抗-HBe 转换率及 HBV-DNA 阴转率显著高于其他两组 $P<0.05$,但在 HBV-DNA 阴转率方面序贯治疗组与拉米夫定治疗组差异不显著。结论 拉米夫定和 IFN α -1b 序贯疗法在 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率和抗 HBe 转换率三方面的疗效优于拉米夫定、IFN α -1b 单一用药。

关键词 慢性乙肝 序贯治疗 拉米夫定 干扰素 α -1b HBV-DNA

中图分类号 R512.6 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)19-3694-03

Clinic Efficacy of Sequential Therapy with Lamivudine and Recombinant Human Interferon α -1b Combination Compared to Lamivudine or Recombinant Human Interferon α -1b Monotherapy in HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Patients

TIAN Qun¹, ZUO Wei-ze¹, CAO Yu-wen², ZHU Qing-feng¹, JI Rong¹, ZHAN Ai-qin¹

(1 Department of infectious disease, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University;

2 Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832008, China)

ABSTRACT Objective: To compare the efficacy of sequential lamivudine and IFN α -1b therapy versus lamivudine or IFN α -1b monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. **Methods:** 98 CHB with HBeAg positive patients were randomly divided into three groups: observation group was treated with combined lamivudine and IFN α -1b, (n=33 age:37.85 $\pm$ 7.70 years old, Male/Female:18/15) received lamivudine (100 mg qd po) monotherapy from 1st day to 24th weeks, then added IFN α -1b (6 MIU qod ih) from 20th weeks to 48 weeks; lamivudine group (n=34 age:39.42 $\pm$ 6.88 years old, Male/Female:20/14) was treated with lamivudine for 48 weeks; IFN α -1b group (n=31 age:35.71 $\pm$ 6.14 years old, Male/Female:14/17) was treated with IFN α -1b (6 MIU qod ih) for 48 weeks. Exam the liver function, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb and HBV-DNA at 12th weeks, 24th weeks and 48th weeks. **Results:** The rates of liver function normalization and HBeAg loss were not statistically significant among three groups at 12th and 24th weeks, but rate of HBV-DNA suppression (<1000 copies / ml) in observation group and lamivudine group were higher significant than IFN α -1b group, $P<0.05$; Rates of HBeAg loss and anti-HBe appearance in sequential therapy group were higher significant than other groups at end of experiment, $P<0.05$; but the rate of HBV-DNA suppression (<1000 copies / ml) wasn't statistically significant between observation group and lamivudine group. **Conclusions:** The results demonstrate that sequential therapy is superior to lamivudine or IFN α -1b monotherapy in rates of HBV-DNA suppression, HBeAg loss and anti-HBe appearance.

Key words: Chronic hepatitis B; Sequential therapy; Lamivudine; Interferon- α 1b; HBV-DNA

Chinese Library Classification(CLC): R512.6 **Document code:** A

Article ID 1673-6273(2011)19-3694-03

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B virus) 感染与肝硬化 (hepatocirrhosis)、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma) 密切相关^[1], 目前全球每年因 HBV 感染相关的终末期肝病而死亡的人数多

达 100 万^[2], 是一个严重的公共卫生问题。慢性乙型肝炎的治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化及对症治疗, 其中抗病毒治疗是关键, 持续有效的抑制病毒能延缓甚至阻滞肝病进程, 改善慢性 HBV 感染者生活质量^[3]。拉米夫定 (lamivudine) 和干扰素 α (interferon- α) 是目前全球公认有效的抗乙型肝炎病毒药物^[4], 但临床观察发现, 二者在使用过程中存在

作者简介: 田群 (1970-) 女, 副主任医师, 从事传染病的研究,

联系电话: 13579755583 E-mail: tianqun0518@126.com

(收稿日期: 2011-06-21 接受日期: 2011-07-17)

着无明确疗程、应答率有限、停药后易反复等诸多问题,为改善疗效,许多学者进行了联合用药抗乙肝病毒的探索,可在最终疗效的评定上出现了较多争议^[5-6]。2009年1月至2010年6月,我们选取了98例慢乙肝患者,采用病例对照的方法对拉米夫定联合IFN α -1b序贯疗法的抗病毒效果进行了临床观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料及入选标准

98例研究对象为我院门诊及住院的慢性乙肝患者,其中男52例,女46例,年龄22岁-55岁。所有病例均符合2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》慢性乙肝诊断标准^[7]。所有研究对象HBsAg、HBeAg、HBV-DNA均阳性,丙氨酸氨基转移酶在正常参考值上限2倍以上、10倍以下;总胆红素在正常参考值上限2倍以下。排除标准:①治疗前6个月内接受抗病毒治疗或者免疫调节治疗者;②有未控制平稳的心肺疾病、内分泌疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、及慢性感染性疾病;③治疗观察期间病情加重不能继续参与临床试验的④对治疗和观察不能依从和耐受者。所有研究对象均知情同意。

1.2 病例分组及治疗方法

按患者就诊顺序采用随机数字表进行分组,将98例患者分为拉米夫定联合IFN α -1b序贯治疗组、拉米夫定治疗组、IFN α -1b治疗组,拉米夫定(100mg,葛兰素史克公司,商品名:贺普丁)。IFN α -1b(60ug,深圳科兴公司,商品名:赛若金),疗程48周,疗程结束后据疗效调整抗病毒治疗方案。

序贯治疗组:33例,男性18例,女性15例,平均年龄37.85 $\pm$ 7.70岁,首先使用拉米夫定(100mg 每日一次口服 疗程24周)在第20周至24周同时使用拉米夫定和IFN α -1b(60ug 隔日一次皮下注射)24周后单独使用IFN α -1b至第48周。

拉米夫定组:34例,男性20例,女性14例,平均年龄39.42 $\pm$ 6.88岁,贺普丁100mg,每日1次口服,疗程48周。

IFN α -1b组:31例,男性14例,女性17例,平均年龄35.71 $\pm$ 6.14岁,赛若金60ug,每日一次皮下注射,2周后调整为60ug,隔日一次皮下注射。

三组患者在年龄、性别等一般资料上具有可比性,治疗过程中,三组均酌情应用甘利欣、维生素等无抗病毒、免疫调节作用药物保肝治疗和对症处理,停药后不再使用保肝药物。

1.3 观察指标及评价标准

检测标本均为空腹静脉血血清。肝功包括ALT、AST、TBIL等常规项目,采用日本日立全自动生化检测仪及其配套试剂检测;乙肝两对半检测,采用中国上海艾研公司的酶免乙肝五项试剂盒进行检测;HBV-DNA采用广州中山大学达安基因有限公司试剂,应用实时荧光定量PCR法检测,检测下限为1 $\times$ 10³拷贝/ml。同时监测血球分析、肾功、甲状腺功能。具体检验工作由我院检验科、中心实验室专业检验医师完成。

显效:肝功指标ALT $\leq$ 正常值上限,HBV-DNA<1 $\times$ 10³拷贝/ml,HBeAg转阴或HBeAb转阳。

有效:肝功指标ALT $\leq$ 正常值上限,HBV-DNA<1 $\times$ 10³拷贝/ml。

无效:肝功指标ALT>正常值上限,HBV-DNA>1 $\times$ 10³拷贝/ml。

1.4 统计学分析

用SPSS13.0统计软件作统计分析,计量资料实验结果用,组间率的比较采用 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.05$,以P<0.05为差异具有显著统计学意义。

2 结果

表1 98例HBeAg阳性的慢乙肝患者治疗前后血清生化指标

Chart 1 Chang of serum chemical indexes from 98 chronic hepatitis B patients with HBeAg positive at pretherapy and post-treatment.

组别 Groups	治疗前 pretherapy			治疗后 post-treatment		
	ALT	AST	TBIL	ALT	AST	TBIL
序贯治疗组 Seq ther group	117.16 $\pm$ 45.71	79.28 $\pm$ 53.82	18.45 $\pm$ 7.55	36.59 $\pm$ 13.42	32.25 $\pm$ 11.77	15.62 $\pm$ 7.28
拉米夫定组 Lam group	102.55 $\pm$ 63.28	82.28 $\pm$ 41.76	13.86 $\pm$ 9.47	34.89 $\pm$ 9.75	30.55 $\pm$ 16.29	18.25 $\pm$ 9.72
IFN- α -1b组 IFN- α group	110.34 $\pm$ 56.45	72.28 $\pm$ 60.35	15.45 $\pm$ 6.48	39.25 $\pm$ 10.18	38.25 $\pm$ 21.58	17.25 $\pm$ 7.56

* P>0.05 组间比较差异无显著性
Serum chemical indexes comparison among three groups weren't statistically significant.

3 讨论

HBV-DNA高载量、HBeAg阳性与肝硬化、肝癌的风险呈正相关^[8-9],其中HBV-DNA高载量是最强的肝硬化发生的预测因子,因此,积极有效的抗病毒治疗,能减轻肝损伤并有效降低肝硬化、肝癌的发生风险。拉米夫定通过抑制HBVDNA多聚

酶,干扰HBV-DNA的逆转录过程,能有效抑制HBV-DNA复制,但无法清除cccDNA^[10],长期使用会出现HBVDNA多聚酶基因酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸(YMDD)位点耐药突变,以致血清HBV-DNA载量反跳,甚至导致重型肝炎^[11],需加用或换用阿德福韦酯或其他抗病毒药物,增加了治疗成本,由于其HBeAg血清转换率低,一旦停药,病情很快反复。干

扰素具有抗病毒和免疫调节作用,对 HBV-DNA 低水平的患者疗效较好,但对 HBV-DNA 高水平的患者转阴率较低^[12],且长期使用副反应较多,临床耐受性差。拉米夫定的耐药和疗程相关^[13] HBV 变异多发生在应用拉米夫定治疗 6 个月之后,序贯使用拉米夫定和 IFN-α 既可以利用拉米夫定快速抑制 HBV DNA 的优点,又可以充分利用 IFN-α 对 HBV-DNA 低水平患者疗效好的长处,同时还降低了长期使用拉米夫定导致耐药的风险,切实做到了取长补短。在本课题中,序贯治疗组患者 HBeAg 阴转率、抗 HBe 血清转换率及 HBV-DNA 阴转率显著

高于单药治疗组,与已有的联合治疗临床实践的结论类似,但在 HBeAg 阴转率、抗 HBe 血清转换率方面存在一些出入^[14-15],考虑与实验结果都来自小样本课题,且观察、随访周期较短有关。目前抗乙肝病毒治疗的目标是尽可能长期的抑制 HBV,为保护患者权益,本研究在实验疗程终止后将对各组患者进行优化抗病毒治疗,因此,缺乏持续病毒学应答的资料。但现有的结果已可以证实拉米夫定联合 IFN-α 1b 序贯治疗能够取得优于单药治疗的抗病毒效果,并在保证抗病毒治疗连续性的基础上,帮助一部分无法长期抗病毒治疗的患者获得了安全停药的

表 2 治疗各个时间段疗效比较

Chart 2 The curative effect comparison between sequential therapy group and control groups at different segment times

组别(病例数)		肝功复常		Cases	rate	HBeAg 转阴	Cases	rate	抗 -HBe 转阳	Cases	rate	HBV-DNA 转阴
Groups(cases)		liver function normalization		HBsAg loss		anti-HBe appearance		HBV-DNA suppression		rate		Cases
序贯治疗组(33) sequential therapy group	12 周	22	66.6%	0	0%	0	0%	23	69.7%*			
	24 周	25	75.8%	2	6%	0	0%	29	87.8%*			
	48 周	29	87.8%	14	42.4%*	6	18.2%*	32	97.0%*			
拉米夫定组(34) Lamivudine group	12 周	23	67.6%	0	0%	0	0%	24	70.6%			
	24 周	28	82.4%	3	8.8%	0	0%	30	88.2%			
	48 周	28	82.4%	6	17.6%	1	2.9%	31	91.2%			
IFN-α -1b 组(31) IFNα -1b group	12 周	16	51.6%	0	0%	0	0%	5	16.1%			
	24 周	21	67.7%	5	16.1%	3	9.6%	8	25.8%			
	48 周	24	77.4%	9	29.0%	5	16.1%	14	45.2%			

* P<0.05 与对照组比较差异有显著性

The rates of HBV-DNA suppression, HBeAg loss and anti-HBe appearance ,sequential therapy group significantly higher than control group.

机会。

参考文献(References)

[1] Chien RN, Liaw YF. Thymalfasin for the treatment of chronic hepatitis B. [J].Expert Review of Anti-infective Therapy,2004, 2(1):9-16

[2] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences [J]. New England Journal of Medicine, 2004,350(11):1118-1129

[3] HU Ke-qin. Update on Chronic Hepatitis B (CHB) Treatment. [J]. North American journal of medicine & science, 2009;2(3):84-87

[4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B [J]. Journal of Hepatology,2009,50:227-242

[5] Janssen HL,van Zonneveld M,Senturk H.et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B:8 randomised trial [J]. Lancet,2005,365:123-129

[6] Erik H.C.J. Buster, Martijn J. ter Borg, Harry L.A. Janssen. Pegylated interferon alpha for chronic hepatitis B-alone or in combination with lamivudine[J]. Hot Topics in Viral Hepatitis 2007;4:21-28

[7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志, 2001 ,19(1):56-62

Society of Infectious Diseases, Parasitic Diseases and Hepatology, Chinese Medical Association. prevention and control programme of hepatitis virus.[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2001,19(1): 56-62

[8] Illoeje UH, YANG Hwai-I, SU Jun,et al. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load [J]. Gastroenterology,2006,130(3):678-686

[9] Wursthorn K, Manns MP, Wedemeyer H. Natural history: The importance of viral load, liver damage and HCC.[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology,2008,22(6):1063-1079

[10] Kock J , Baumert TF , Delaney Wet , et al. Inhibitory effect of adefovir and lamivudine on the initiation of hepatitis B virus infection in primary tupaia hepatocytes[J]. Hepatology,2003,38 (6) :1410-1418

[11] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S,et al.Antiviral Drug-Resistant HBV: Standardization of Nomenclature and Assays and Recommendations for Management[J]. Hepatology, 2007;46: 254-265

[12] Mohamadzadeh M, Luftig R. Dendritic cells: In the forefront of immunopathogenesis and vaccine development-A review [J].J Immune Based Ther Vaccines,2004,2:221-231

[13] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. [J].Hepatology, 2007,45: 507-539

(下转第 3699 页)

- Lin Yuanhao, Xu Shanshui, Li Zhenqiu, et al. Clinical analysis of cerebral schistosomiasis in 8 cases [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 1995, 11: 301-302
- [2] 上海第一医学院《实用内科学》编写组. 实用内科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 265-268
Composers of Practical Internal Medicine of Shanghai First Medical College [M]. Sixth edition. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1978. 265-268
- [3] 祝新. 开颅术治疗脑型血吸虫病 [J]. 中华医学杂志, 2003, 2 (4): 52
Zhu Xin. Chirurgical therapy of cerebral schistosomiasis [J]. Chinese Journal of medicine, 2003, 2(4): 52
- [4] Ferrari TC. Involvement of central nervous system in the schistosomiasis [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004, 99 (5 Suppl 1): 59-62
- [5] 张作洪, 刘建雄, 陈世洁, 等. 脑型血吸虫病 87 例临床分析[J]. 中华神经外科杂志, 2002, 18 (6): 387-389
Zhang Zuohong, Liu Jianxiong, Chen Shijie, et al. Clinical analysis of cerebral schistosomiasis in 87 cases. Chinese Journal of Neurosurgery, 2002, 18 (6): 387-389
- [6] Silva LM, Oliveira CN, Andrade ZA. Experimental Neuroschistosomiasis in adequacy of the Murine Model [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2002, 97: 599-600
- [7] 侯熙德, 主编. 神经病学[M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 1997, 150-159
Hou Xide. Neurology[M]. Third edition. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1997, 150-159
- [8] 任伯绪, 吴明灿. 脑血吸虫的临床、病理及 MRI 表现分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2006, 17(5): 288-289
Ren Boxu, Wu Mingcan. Analyses on pathology, clinical symptomatology and MRI findings of cerebral schistosomiasis [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2006, 17(5): 288-289
- [9] 周文辉, 杨智云, 刘四斌, 等. 脑血吸虫病的 CT 和 MRI 诊断[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2004, 2(2): 8-11
Zhou Wenhui, Yang Zhiyun, Liu Sibin, et al. CT and MRI diagnosis of the cerebral schistosomiasis [J]. Journal of Diagnostic Imaging & Interventional Radiology, 2004, 2(2): 8-11
- [10] Raso P, Tafuri A, Lopes Nda F, et al. The tumoral form of cerebellar schistosomiasis: case report and measure of granulomas [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2006, 39: 283-286
- [11] 秦卫和, 龙宇辉, 付飞先. 脑血吸虫病的 MRI 诊断 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2006, 4: 12-13
Qin Weihe, Fu Feixian, Long Yufei. Diagnosis of schistosomiasis in brain using MRI. Chinese Journal of CT and MRI, 2006, 4: 12-13
- [12] Kaw GJ, Sitoh YY. Chronic cerebral paragonimiasis: clinics in diagnostic imaging[J]. Singapore Med J, 2001, 42 (2): 89-91
- [13] 宋朝政, 戴义琼. 小儿脑型肺吸虫病 31 例临床分析 [J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1999, 1(12): 44
Song Chaozheng, Dai Yiqiong. Clinical analysis of Cerebral Paragonimiasis in 31 children cases [J]. Journal of Chinese Parasite Prevention and Cure, 1999, 1(12): 44
- [14] 谭光喜, 鲁际, 张晓磷, 等. 脑型肺吸虫病的 CT 诊断(附 7 例报告) [J]. 中国医学影像学杂志, 2001, 9 (1): 34-35
Tan Guangxi, Lu Ji, Zhang Xiaolin, Yu Chengxing, et al. CT diagnosis of cerebral paragonimiasis (An analysis of 7 cases)[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2001, 9 (1): 34-35
- [15] 江勇, 谭春晖. 脑血吸虫病 58 例 CT 影像分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 12(6): 2357
Jiang Yong, Tan Chunhui. CT analysis of cerebral schistosomiasis in 58 cases[J]. Journal of Chinese Diagnostic Errors, 2006, 12(6): 2357

(上接第 3696 页)

- [14] 丁宁玲, 朱翔, 王勇平. 拉米夫定联合干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(30): 5272-5273
Ding Ning-ling, Zhu Xiang, Wang Yong-ping. Observation of combination of lamivudine and interferon in the treatment of patients with chronic hepatitis B [J]. Jilin Medical Journal, 2010, 31(30): 5272-5273
- [15] 游选旺, 唐毕华, 黄健, 等. 拉米夫定和 α 干扰素序贯治疗对慢乙肝

患者拉米夫定耐药突变的抑制作用 [J]. 山东医药, 2011, 51(9): 48-49

You Xuan-wang, Tang Bi-bi, Huang Jian, et al. The inhibition effect of sequential therapy with lamivudine and interferon- α combination to chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistance [J]. Shandong Medical Journal, 2011, 51(9): 48-49