

· 论 著 ·

干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效再评价*

赵 余, 周 智[△], 任 红

(重庆医科大学附属第二医院感染病科 400010)

摘要:目的 再评价干扰素(IFN)治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者的疗效,探索预测其疗效的相关因素。方法 严格按入选标准选择 HBeAg 阳性 CHB 患者,以常规 IFN 500~600 万单位治疗,据随访结果及患者依从性、药物不良反应等确定疗程和调整治疗方案。结果 完成疗程者 206 例,128 例(62.1%)在治疗结束前达到了 eAg-eAb 血清学转换。其中 16~25 岁者优于 26~35 岁者,非母婴垂直传播者优于可疑母婴垂直传播者;谷丙转氨酶(ALT)在治疗前 5~10 倍正常值上限(ULN)者,治疗早期(前 3 个月)较基线升高大于或等于 5 倍者,治疗 6 个月降至正常者对 IFN 反应更好;HBV-DNA 定量在治疗前低水平者,治疗早期(前 3 个月)下降大于 2 个对数级者有更高的 eAg-eAb 血清学转换率。结论 ALT、HBV-DNA 在治疗前的水平及治疗中的变化对 IFN 疗效有较好预测作用。

关键词: 肝炎,乙型,慢性;干扰素;抗病毒治疗;影响因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)12-1147-03

Re-evaluation the efficacy of interferon on HBeAg-positive chronic hepatitis B^{*}Zhao Yu, Zhou Zhi[△], Ren Hong

(Department of Infectious Diseases, Second Afiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To re-evaluate the effect of conventional interferon on HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) patients, and investigate the probable predictive factors related to the response to interferon therapy. **Methods** HBeAg-positive CHB patients with elevated ALT were treated with conventional interferon with the dosages of 50—60 μg. The duration and strategy were adjusted according to the patients' response to the therapy, compliance of the patients and side effects of interferon. **Results** 128 cases in 206 patients got eAg-eAb serum conversion at the end of treatment with a conversion rate 62.1%. Patients of 16—25 years old had a higher conversion rate than patients of 26—35 years old, and also patients with vertical transmission had a higher transmission rate. The conversion rate of eAg-eAb for patients with ALT 5-10 ULN was higher than with 2-5ULN before treatment. Patients with ALT level more than 5ULN elevation in the early three months had a higher conversion rate than less than 5ULN elevation patients. Patients whose liver function returned to normal during 6 months interferon therapy had a conversion rates of 70.2%, better than patients with a fluctuation liver function(50.6%). Patients with HBV-DNA quantity less than 1.0×10^6 copies/mL had a higher eAg-eAb serum conversion rate than with $1.0 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ copies/mL. Patients with HBV-DNA level reduction by more than 2logs in the early phase after 3 months treatment had higher conversion rate than less than 2logs patients, and there were statistic differences between the related groups. **Conclusion** ALT level and HBV-DNA load are good predictive factors for IFN response before and during treatment.

Key words: hepatitis B, chronic; interferon; antiviral therapy; influencing factors

乙型肝炎(HBV)是中国常见的传染病,严重危害着人民的健康,现今治疗效果非常不满意。研究表明抗病毒治疗可以抑制病毒复制、恢复肝功能、改善预后^[1-2]。干扰素(IFN)作为目前国内外推荐的抗 HBV 药物之一,在 20 年前就被药品监督管理局(SFDA)批准投放入市场^[3],由于早期价格较高,不良反应大,疗程和剂量都在不断探索中,抗病毒作用不及核苷/核苷酸类似物(NUC)等因素,其应用受到限制;但它不具有 NUC 的停药难题, HBeAg 血清转化率高,近年来分子生物技术和 DNA 重组技术的迅速发展使得 IFN 价格明显下降,剂量和疗程也在不断优化。所以,对 IFN 抗 HBV 的疗效有必要重新评价。事实上,许多国家及地区已经把 IFN-α 特别是 PEG-IFN-α 作为一线抗 HBV 药物^[4],特别对于相对年轻、有生育要求、期望短时间内完成治疗、初次接受抗病毒治疗及儿童等特殊患者,其意义更大。

本文严格按入选标准选择 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者,接受常规 IFN 治疗,据治疗期间随访结果及患者的依从性、对药物不良反应的耐受情况等确定疗程和调整治疗方案,观察年龄、性别、是否母婴垂直传播及治疗前、中谷丙转氨酶(ALT)水平、HBV-DNA 定量变化对 eAg-eAb 血清学转换率的影响,探讨 IFN 抗 HBV 疗效及疗效预测因素,分析如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选条件 (1)选择 2005 年 7 月至 2009 年 12 月在本院就诊的 CHB 患者,所有病例的诊断均符合 2000 年西安全国传染病及寄生虫病学术会议制定的《病毒性肝炎防治方案》中慢性乙型肝炎的诊断标准^[5]。(2)年龄在 16~35 岁之间,平均年龄 22.4 岁。(3)治疗前 HBsAg、HBeAg 阳性,HBsAb、HBeAb 阴性,其中 HBsAg 阳性大于 6 个月。(4)HBV-DNA

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30100158);重庆市渝中区科委基金资助项目(2007-2009);重庆市科委自然科学基金计划资助项目(CSTC,2009BB5063);重庆市教委基金资助项目(KJ070317)。△ 通讯作者, Tel:13883636198; E-mail:zhouzhi2300@126.com。

表 1 各组患者与 eAg-eAb 血清学转换的关系

项目	治疗前 ALT 水平 (ULN)		治疗早期 ALT 水平较基线升高		治疗后第 6 个月末 ALT 水平		治疗前 HBV-DNA 定量(拷贝/mL)		治疗早期 HBV-DNA 定量较基线下降	
	2~5	>5~10	≥5 倍	<5 倍	降至正常	仍然异常	<1.0×10 ⁶	1.0×10 ⁶ ~1.0×10 ⁸	>2 个对数级	≤2 个对数级
eAg-eAb 血清学转换组	42	86	70	58	85	43	91	37	103	25
eAg-eAb 血清学未转换组	43	35	26	52	36	42	31	47	29	49
合计	85	121	96	110	121	85	122	84	132	74
χ ²	9.96		8.88		8.20		19.72		39.46	
P	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	

定量小于 1.0×10^8 拷贝/毫升。(5)血清 ALT 反复升高持续 3 个月,密切观察 ALT 值,每月查肝功 1 次,连续 3 个月 ALT 异常,达到正常值上限的 2 倍以上,治疗前 ALT 在 2~10 ULN 之间。(6)外周血检查白细胞计数大于 $4 \times 10^9/L$,血小板大于 $80 \times 10^9/L$ 。(7)排除甲型、丙型、丁型及戊型等嗜肝病毒感染、非嗜肝病毒感染以及其他因素如药物、乙醇、脂肪性肝炎等引起的 ALT 升高。(8)治疗前 6 个月未使用过任何 IFN、免疫调节剂或 NUC 等抗病毒药物。(9)排除脂肪肝、HIV、甲状腺疾病、精神疾病、自身免疫性疾病、控制不佳的糖尿病、肝硬化(包括代偿期肝硬化)、腹水、静脉曲张出血、肝性脑病、恶性肿瘤、不稳定的或明显的心血管疾病或心电图明显异常、严重视网膜疾病、严重肾脏疾病或骨髓抑制、使用慢性全身性类固醇药物、长时间肝毒性暴露史(如酗酒或吸毒)以及有器官移植史者等。

1.2 药物使用方法及疗程 (1)患者以常规 IFN 500~600 万单位肌肉注射,第 1 周每天 1 次,以后隔日 1 次;第 1 周末检查血常规,对开始治疗时 ALT>5 ULN 者同时查肝功;对白细胞、血小板较稳定者,以后每月检测 1 次血常规和肝功,变化较大者,视具体情况增加检测次数。(2)治疗第 3 个月末检测 HBV-DNA 定量,如较基线下降大于 2 个对数级者,初步判为治疗显效;下降小于 2 个对数级者判为部分有效,对这两类患者根据其意愿继续用药至 6~12 个月,停药后随访 6 个月,每 3 个月 1 次。第 6、9、12 个月同时检测病毒抗原抗体(HBsAg/HBsAb, HBeAg/HBeAb)观察血清学转换,若治疗第 6 个月末 HBV-DNA 定量较基线下降小于 2 个对数级者,判为无效,停止治疗,随访 3 个月或改变治疗方案。(3)治疗过程中注意不良反应的发生,每 3 个月监测 1 次甲状腺功能。根据白细胞和(或)血小板计数适当减量、停药或延长给药间隔,待其回升正常恢复药物的原用量。

1.3 检测项目与方法 (1)乙型肝炎病毒免疫学标记物定量检测,采用时间分辨免疫荧光分析法。检测仪器为上海新波生物技术有限公司生产的 AnyTesT 2000,试剂盒由该公司提供。(2)HBV-DNA 定量检测:采用实时荧光定量 PCR 法。检测仪器为德国 Roche 公司生产的 Light Cycler 480 全自动荧光定量 PCR 仪,试剂盒由深圳匹基公司提供。HBV-DNA 检测下限为 1.0×10^3 拷贝/毫升。(3)肝功能:采用全自动生化分析法,检测仪器为日本 Hitach 公司生产的 7600-020 日立全自动生化分析仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理,组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 基线时患者的基本情况 符合入选标准的患者 246 例;年龄在 16~35 岁之间,平均 22.4 岁,其中 16~25 岁者 132

例,26~35 岁者 114 例;男 159 例,女 87 例;可疑母婴垂直传播者 105 例,非母婴垂直传播者 141 例;ALT 2~5 ULN 者 103 例,5~10 ULN 者 143 例;HBV-DNA 定量小于 1.0×10^6 拷贝/毫升者 138 例, $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ 拷贝/毫升者 108 例。

2.2 常规 IFN 治疗后应答情况 入组的 246 例患者中,1 例因白细胞严重下降,于治疗 2 个月退出治疗,1 例因严重脱发于治疗 2.5 个月自行停药。38 例因治疗第 6 个月末 HBV-DNA 定量下降小于 2 个对数级停止治疗。128 例在治疗结束前达到了 eAg-eAb 血清学转换,其转换率为 62.1%,其中 96 例在治疗结束时 HBV-DNA 定量低于检测限(1.0×10^3 拷贝/毫升),22 例在 $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^4$ 拷贝/毫升之间,10 例在 $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^6$ 拷贝/毫升之间。停药 6 个月后共随访 186 例,121 例(65%)仍维持 eAg-eAb 血清学转换,149 例(80%)ALT 复常。并发现 eAg-eAb 血清学转换与患者性别($P>0.05$)无关,但女性优于男性(67.5%,56/83 vs 58.5%,72/123);与年龄、是否母婴垂直传播有关,其中 16~25 岁者(70.9%,78/110)优于 26~35 岁者(52.1%,50/96),非母婴垂直传播者(79.1%,102/129)优于可疑母婴垂直传播者(33.8%,26/77),均具有统计学意义。进一步分层分析发现转换率的高低与治疗前基础 ALT 水平、病毒载量高低及治疗中 ALT 水平、病毒载量的变化等有关。治疗前 ALT 水平在 5~10 ULN 者明显高于 2~5 ULN 者,差异具有统计学意义;治疗早期(前 3 个月)ALT 水平较基线明显升高者其转换率较高,而治疗过程中 ALT 波动不明显,到治疗 6 个月仍然异常者,其转换率较低(表 1)。

完成治疗的 206 例患者中治疗前 HBV-DNA 定量小于 1.0×10^6 拷贝/毫升者 122 例,91 例发生了 eAg-eAb 血清学转换,其转换率为 74.5%。而 HBV-DNA 定量 $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ 拷贝/毫升者,其转换率为 44%。治疗早期(前 3 个月)HBV-DNA 定量下降大于 2 个对数级者,其转换率明显高于小于 2 个对数级者,差异有极显著统计学意义,见表 1。

本研究还发现 206 例患者中,52 例治疗前 ALT 水平在 5~10 ULN、HBV-DNA 定量低于 1.0×10^6 拷贝/毫升,且治疗早期(前 3 个月)ALT 水平较基线升高超过 5 倍,HBV-DNA 定量下降大于 2 个对数级,其 eAg-eAb 血清学转换率达到 85%(43/52)。

2.3 治疗中的不良反应 所有 IFN 治疗的 246 例患者中 219 例出现发热、四肢酸痛(占 89%),体温一般在 $38.0 \sim 39.0^\circ\text{C}$ 之间,发热往往在开始用药第 1 天最明显,2~3 d 以后不再发热。其次是外周血白细胞下降、脱发等。本研究在治疗早期(前 3 个月)有 1 例出现严重白细胞下降,经对症治疗仍不能缓解,终止了治疗;另有 1 例因严重脱发也自行停药,未完成治疗。本研究中未发现其它并发症如抑郁、甲状腺功能异常。

3 讨 论

本研究以 ALT 反复升高, HBV-DNA 定量低于 1.0×10^8 拷贝/毫升, 年龄小于 35 岁的 HBeAg 阳性 CHB 患者为治疗对象, 共入组 246 例患者, 完成疗程者 206 例, 128 例 (62.1%) 在治疗结束前达到了 eAg-eAb 血清学转换。进一步分层分析发现治疗前 HBV-DNA 小于 1.0×10^6 拷贝/毫升者, eAg-eAb 血清学转换率为 74.5%, 而 HBV-DNA 定量 $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ 拷贝/毫升者仅为 44%。治疗早期 (前 3 个月) HBV-DNA 定量下降大于 2 个对数级者, 转换率更高达 78%。这些结果表明治疗前患者病毒载量越低, 治疗早期下降越快, 最终获得的 eAg-eAb 血清学转换率也越高。这与国内外很多学者的报道的结论一致^[6-9]。

ALT 水平升高在一定程度上代表着肝细胞的炎症程度及机体反应状态。作为肝损害的外在表现, ALT 具有较好的疗效预测价值, 治疗前较高的 ALT 水平有较好的治疗反应。本研究观察到 eAg-eAb 血清学转换率在治疗前 ALT 水平 2~5 ULN 者为 49.4%, 5~10 ULN 者为 71.1%; 治疗早期 (前 3 个月) ALT 水平较基线升高大于或等于 5 倍者为 72.9%, 小于 5 倍者为 52.7%; 治疗后第 6 个月末 ALT 水平降至正常者为 70.2%, 仍然异常者仅 50.6%。以上结果表明, ALT 水平在治疗前越高, 治疗早期升高明显而又很快复常者 (最晚不超过第 6 个月) IFN 治疗有良好的反应, 可能与机体免疫系统被激活, 肝细胞内的病毒正在清除有关。与国内外大量研究结论一致^[10-15], 但个别文献却发现治疗前 ALT 水平与 IFN 疗效无明显关系, 其产生差异的原因不清楚, 可能与 ALT 水平在治疗前和治疗中监测的时间点不同有关^[16]。所以, 治疗前、治疗中动态观察 ALT 变化对 IFN 疗效预测有重要意义。

本研究还发现有乙型肝炎家族史、可疑母婴垂直传播者, 其 eAg-eAb 血清转换率比没有母婴垂直传播者明显降低。原因可能是母婴垂直传播者在围生期或婴幼儿期感染 HBV 时免疫系统未发育成熟, 95% 的感染者形成免疫耐受, 极少出现免疫清除现象; 非母婴垂直传播者在成人期感染 HBV, 其免疫系统发育成熟, 仅 5% 形成免疫耐受, 导致 IFN 疗效不同。

影响 IFN 抗病毒疗效的因素很多, 本研究进一步证实治疗前 ALT 水平越高, HBV-DNA 定量越低, eAg-eAb 血清学转换率越高; 治疗早期 (前 3 个月) ALT 水平明显升高而很快恢复正常者其转换率越高; 治疗早期 (前 3 个月) HBV-DNA 定量下降大于 2 个对数级者其转换率也高。所以, 在使用 IFN 抗 HBV 之前, 严格筛选治疗对象, 治疗过程中密切检测 ALT 水平及 HBV-DNA 定量变化, 及时调整治疗方案, 可进一步提高疗效、降低医疗成本。对于抗病毒治疗尚不能取得满意疗效的 CHB 患者来说, 严格筛选患者、选择治疗药物和最佳治疗时机具有重要的实际意义。

参考文献:

[1] Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National institutes of health consensus development conference statement: management of hepatitis B[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(1): 104-110.

[2] Shamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(1):

111-124.

- [3] Ramos-Bello D, Ramos-Niembro F. A review of interferons: fifty years later (1957-2007) [J]. *Gac Med Mex*, 2008, 144(1): 55-65.
- [4] Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(3): 239-245.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 18(3): 324-329.
- [6] Soderstrom A, Lindh M, Ekholm K, et al. Predictive factors and virological response to interferon treatment in children with chronic hepatitis B [J]. *Scand J Infect Dis*, 2005, 37(1): 40-47.
- [7] Vander Eijk AA, Niesters HG, Hansen BE, et al. Quantitative HBV DNA levels as an early predictor of non-response in chronic HBe-antigen positive hepatitis B patients treated with interferon alpha [J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13(2): 96-103.
- [8] 刘密霞, 鲍晚籽, 来瑞娟. 血清 HBV-DNA 和丙氨酸氨基转移酶水平与干扰素-ALB 治疗慢性乙型肝炎疗效的关系 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(2): 104-105.
- [9] 吴虹, 李钧. HBV-DNA 定量分析干扰素治疗慢性乙型肝炎临床效果 [J]. *生物医学工程与临床*, 2008, 12(1): 67-70.
- [10] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Eng J Med*, 2005, 30(26): 2682-2695.
- [11] Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy [J]. *Gut*, 2003, 52(4): 416-419.
- [12] Yao GB, Cui ZY, Wang BE, et al. A 3-year clinical trial of lamivudine in treatment of patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004, 3(2): 188-193.
- [13] Bonino F, Marcellin P. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *Gut*, 2007, 56(5): 699-705.
- [14] Li MH, Xie Y. Factor associated with HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa-2a [J]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2007, 15(4): 481-484.
- [15] Wu XJ, Wang Y. Baseline predictors of virological response for chronic hepatitis B patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(34): 4311-4315.
- [16] 李声方, 赵登蕴. 影响干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的因素探讨 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2008, 11(2): 90-92.