

不同剂量干扰素- α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患儿的疗效分析

王莉妮(成都市公共卫生临床医疗中心 610041)

【摘要】 目的 研究不同剂量的普通干扰素- α 、治疗乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(乙肝)患儿的临床效果。**方法** 选取 80 例 HBeAg 阳性的慢性乙肝患儿,随机均分为标准剂量组(普通干扰素- α 5 mU/m² 体表面积,3 次/周,治疗 6 个月)和高剂量组(普通干扰素- α 以 10 mU/m² 体表面积,3 次/周,治疗 6 个月)。**结果** 高剂量组的 HBV DNA 阴转率明显高于标准剂量组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。丙氨酸氨基转移酶复常率、乙肝病毒表面抗原血清转换率、HBeAg 血清转换率和不良反应发生率两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 两种剂量的普通干扰素- α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患儿均安全、有效,高剂量较标准剂量能更快地抑制 HBV DNA 的复制。

【关键词】 乙型肝炎; 干扰素- α ; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.02.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)02-0195-02

Analysis on clinical effects of different doses of interferon- α in treating children with HBeAg-positive chronic hepatitis B

WANG Li-ni(Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu, Sichuan 610041, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effects of different doses of common interferon- α in the treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Methods** 80 children patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B in our hospital were selected and randomly divided into the standard-dose group(common interferon- α 5MU/m² body surface area, 3 times per week for 6 months) and the high-dose group(common interferon- α 10MU/m² body surface area, 3 times per week for 6 months). **Results** The HBV DNA negative-converting rate of the high-dose group was significantly higher than that of standard-dose group($P < 0.05$). There was no statistical difference in the ALT normalization rate, HBeAg seroconversion rate, HBsAg seroconversion rate and occurrence rate of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** The two doses of common interferon- α are both safe and effective in treating HBeAg-positive chronic hepatitis B. However, the high-dose for suppressing HBV DNA replication is faster than the standard-dose.

【Key words】 hepatitis B; interferon- α ; Children

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国常见的慢性传染病之一,严重危害人民健康,其中围生期或者婴幼儿期感染 HBV 占到 90.00%^[1]。早期对 HBV 感染的自然进程进行阻断,对于预防慢性 HBV 感染的并发症至关重要^[2]。本研究选取中心 80 例 HBV e 抗原(HBeAg)阳性的慢性乙型肝炎(乙肝)患儿作为研究对象,旨在比较研究不同剂量的普通干扰素- α 治疗 HBeAg 阳性的慢性乙肝患儿的临床效果。现将研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中心 2010 年 2 月至 2013 年 1 月收治的 80 例 HBeAg 阳性的慢性乙肝患儿,随机均分为标准剂量组和高剂量组。入选标准^[3]:确诊为慢性 HBV 感染,排除其他肝炎病毒重叠感染;HBV 表面抗原(HBsAg)阳性,HBeAg 阳性及 HBV e 抗体(抗-HBe)阴性超过 6 个月;血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 40 U/L,且 ALT ≤ 400 U/L;既往未进行过干扰素及核苷类似物的抗病毒治疗;年龄 2~16 岁。标准剂量组男 25 例,女 15 例,年龄 6~14 岁,平均(12.48 $\pm$ 4.36)岁,HBV DNA(8.23 $\pm$ 2.21)copy/mL,ALT(149 $\pm$ 82)U/L;高剂量组男 22 例,女 18 例,年龄 5~15 岁,平均(13.26 $\pm$ 5.43)岁,HBV DNA(8.42 $\pm$ 2.03)copy/mL,ALT(152 $\pm$ 78)U/L。两组患者在临床资料、病程、病情等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 标准剂量组按 5 MU/m² 体表面积的剂量肌肉注射普通干扰素- α ,3 次/周,治疗 6 个月;高剂量组按 10 MU/m² 体表面积的剂量肌肉注射普通干扰素- α ,3 次/周,治疗 6 个月。

1.3 观察指标 比较两组患者 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清转换率、HBsAg 血清转换率和不良反应发生率的差异。血清 ALT 采用全自动生化分析仪检测,HBV DNA 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测器检测。不良反应由临床医生观察记录下患者治疗过程中出现的不适反应。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行数据统计,计数资料比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

标准剂量组 ALT 复常率 78.00%,HBV DNA 阴转率 42%,HBeAg 血清转换率 23.00%,HBsAg 血清转换率 0.0%,不良反应发生 2 例,不良反应发生率 5.00%。高剂量组 ALT 复常率 80.00%,HBV DNA 阴转率 71.00%,HBeAg 血清转换率 24.00%,HBsAg 血清转换率 0.01%,不良反应发生 3 例,不良反应发生率 7.50%。高剂量组的 HBV DNA 阴转率显著高于标准剂量组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。ALT 复常率、HBeAg 血清转换率、HBsAg 血清转换率和不良反应发生率两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 1。

表 1 80 例患儿治疗结束后观察指标比较

组别	n	ALT 复常率(%)	HBV DNA 阴转率(%)	HBeAg 血清转换率(%)	HBsAg 血清转换率(%)	不良反应[n(%)]
标准剂量组	40	78.00	42.00	23.00	0.00	2(5.00)
高剂量组	40	80.00	71.00	24.00	0.01	3(7.50)
χ^2		0.32	5.73	0.46	0.36	0.52
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

慢性 HBV 感染是我国的常见病和多发病,部分患者可进展为肝硬化、肝癌甚至肝衰竭,严重危害人民健康。有研究表明,围生期 HBV 感染者中超过 90% 发展为慢性感染,6 岁前的儿童感染后慢性化的危险性约为 30%^[4]。预后主要取决于是否存在活动性病毒复制和肝损害的程度。尽早进行抗病毒治疗,抑制 HBV 复制,是阻止病情向进行性肝病发展的关键。临床治疗成人慢性乙肝的干扰素有普通干扰素-α 和长效干扰素-α,且被证实长效干扰素-α 比普通干扰素-α 疗效更好,但长效干扰素-α 用于治疗慢性乙肝儿童的临床研究尚不确切。目前临床应用于治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患儿的主要药物是普通干扰素-α,其临床疗效已被很多研究结果证实^[5]。Scott 等^[6]于 2010 年的研究结果显示,观察组先给予 3 MU/m² 体表面积 of 普通干扰素剂量,后增加到 6 MU/m² 体表面积,通过 6 个月的治疗发现共有 26.00% 的患儿产生 HBeAg 血清转换和 HBV DNA 阴转,相比之下,对照组使用安慰剂仅有 11% 的患儿有病毒学应答。

干扰素的作用机制是结合靶细胞受体,诱导靶细胞产生抗病毒蛋白,抑制病毒核酸及蛋白质的合成,从而减缓病毒的复制。同时干扰素还能增强细胞毒性 T 淋巴细胞的溶解作用,使靶细胞易于被识别并杀死,以达到增强免疫细胞活性的目的,最终清除 HBV^[7]。本研究结果显示,标准剂量组 HBV DNA 阴转率 42.00%,高剂量组 HBV DNA 阴转率 71.00%,高剂量组的 HBV DNA 阴转率明显高于标准剂量组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。说明高剂量的普通干扰素-α 较标准剂量在治疗期间可更有效地降低 HBV 复制速度,其抗病毒作用很可能存在剂量-效应关系,与丁桂华^[8]报道的结果相符。本研究中,标准剂量组的 ALT 复常率 78.00%,HBeAg 血清转换率 23.00%,HBsAg 血清转换率 0%,高剂量组的 ALT 复常率 80.00%,HBeAg 血清转换率 24.00%,HBsAg 血清转换率 0.01%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。提示两种剂量的普通干扰素-α 用于 HBeAg 阳性慢性乙肝患儿的治疗,均能促进 HBeAg 血清转换,起到有效的治疗作用^[9]。普通干扰素-α 可带来一些不良反应,如引起黄疸、恶心、疲劳、发热、头痛、肝病一过性加剧、转氨酶升高 2~5 倍、注射部位皮疹和末梢血象的异常等,甚至出现骨髓抑制或肝功能衰竭,所以应用普通干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝临床受到一定的限制^[10]。本研究中,标准剂量组的不良反应发生 2 例,不良反应发生率 5.00%,高剂量组的不良反应发生 3 例,不良反应发生率 7.50%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明使用高剂量的普通干扰素-α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患儿并不明显增加患儿的不良反应,于强等^[9]的研究数据予以支持。

高剂量的普通干扰素-α 较标准剂量能够更有效地抑制治疗期间的 HBV DNA,但对于 HBeAg 血清转换和不良反应发生率,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。由于本文存在标本量尚不能保证足够的统计效能,缺乏对肝脏组织学变化的对比等方面的局限,还需待进一步研究结果证实。同时,临床治疗

在用普通干扰素-α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患儿时,监测 HBV DNA 的同时还应监测 HBeAg 血清转换和 HBsAg 定量来决定是否改变治疗方案和剂量^[11-12]。

综上所述,两种剂量的普通干扰素-α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患儿均安全、有效,高剂量较标准剂量能更快地抑制 HBV DNA 的复制。

参考文献

[1] 丁桂华. 普通 α-普通干扰素联合拉米夫定治疗儿童慢性乙肝的不同方案的疗效对比[J]. 海峡药学,2012,24(6): 70-73.

[2] Tangkijvanich P,Komolmit P,Mahachai V,et al. Comparison between quantitative hepatitis B surface antigen,hepatitis B e-antigen and hepatitis B virus DNA levels for predicting virological response to pegylated interferon-α-2b therapy in hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatol Res,2010,40(3):269-277.

[3] 刘江福,张琳,冯国和,等. 核苷类似物治疗乙型肝炎病毒感染相关肝衰竭患者的临床研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(9):930-935.

[4] 万漠彬,翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议[J]. 中华传染病杂志,2010,28(4):193-200.

[5] 张鸿飞. 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(7):493-494.

[6] Scott DR,Levy MT. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis[J]. Antivir Ther,2010,15(1):1-11.

[7] 王姣,邓洪,谢冬英,等. HBV 特异性 CTLs 表面 CD244 和 PD-1 共表达与慢性乙型肝炎严重程度的相关性[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(12):2254-2260.

[8] 丁桂华. 不同剂量的干扰素-α 治疗 e 抗原阳性的慢性乙型肝炎儿童患者的疗效对比[J]. 海峡药学,2012,24(5):72-74.

[9] 于强,彭伟明,张涵,等. HBsAg 和 HBeAg 定量检测在急性慢性乙型肝炎患中临床意义[J]. 现代预防医学,2012,39(19):5113-5115.

[10] 郭晓东,张莹月,熊璐,等. 慢加急性重型乙型病毒性肝炎患者血清干扰素 γ 水平的检测及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2012,12(28):5460-5462.

[11] 李奕鑫,潘兴南,杨红,等. 干扰素联合胸腺素 α1 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 52 周疗效分析[J]. 中华临床感染病杂志,2011,4(1):48-50.

[12] 窦晓光,赵连荣. 儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗的疗效监测及治疗终点评估[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(12):905-907.