

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.018

替诺福韦联合干扰素 α 对慢性乙型肝炎患者肝功能及血清 HBV-DNA 转阴率的影响

王 哲

(湖北省潜江市中心医院感染性疾病科 33100)

摘 要:目的 探讨替诺福韦联合干扰素 α 在慢性乙型肝炎患者中的应用效果。方法 选取该院 2015 年 5 月至 2017 年 4 月收治的慢性乙型肝炎患者 81 例,按照随机数字表法分组,对照组 40 例采用恩替卡韦片治疗,观察组 41 例采用替诺福韦联合干扰素 α 治疗。比较两组临床治疗效果及治疗前后肝功能各指标[血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)]、血清白细胞介素 10(IL-10)、血清干扰素 γ 水平,并统计两组血清乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)转阴率及不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率为 90.24%(37/41),高于对照组的 67.50%(27/40),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 48 周后,观察组血清 ALT、AST 及 TBIL 水平低于对照组($P<0.05$);治疗 12 周时,观察组血清干扰素 γ 水平明显升高且高于对照组,治疗 48 周后观察组血清 IL-10、干扰素 γ 水平明显下降且低于对照组($P<0.05$);观察组治疗 12 周时血清 HBV-DNA 转阴率为 53.66%(22/41)、治疗 24 周时为 63.41%(26/41)、治疗 48 周时为 90.24%(37/41),高于对照组(30.00%、40.00%、70.00%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应发生率为 12.20%(5/41),对照组为 12.50%(5/40),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 干扰素 α 联合替诺福韦可改善慢性乙型肝炎患者血清干扰素 γ 、IL-10 水平,提高血清 HBV-DNA 转阴率,促进患者肝功能恢复,疗效确切,安全可靠。

关键词:慢性乙型肝炎; 替诺福韦; 干扰素 α

中图法分类号:R512.6+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1218-04

Effects of tenofovir combined with interferon α on liver function and serum HBV-DNA negative rate in patients with chronic hepatitis B

WANG Zhe

(Department of Infectious Disease, Qianjiang Central Hospital, Qianjiang, Hubei 433100, China)

Abstract: **Objective** To explore the application effect of tenofovir combined with interferon α on liver function and serum HBV-DNA negative rate in patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 81 patients with chronic hepatitis B treated in our hospital from May 2015 to April 2017 were divided into groups according to the random number table method. Forty cases in the control group were treated with entecavir tablets, and 41 cases in the observation group were treated with tenofovir combined with interferon α . The effects of clinical treatment, and the changes of liver function indexes [serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL)] and serum interleukin-10 (IL-10) and serum interferon gamma (IFN- γ) before and after treatment of the two groups were compared. The negative rate of hepatitis B virus-DNA (HBV-DNA) and the incidence of adverse reactions in two groups were also analyzed. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.24% (37/41), higher than that of the control group [67.50% (27/40)], difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment for 48 weeks, the serum levels of ALT, AST and TBIL in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). At the 12 week of treatment, the level of serum IFN- γ in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After 48 weeks of treatment, the level of serum IL-10 and IFN- γ in the observation group decreased significantly and they were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The negative rates of HBV-DNA in the observation group were 53.66% (22/41) at 12 weeks, 63.41% (26/41) at 24 weeks and 90.24% (37/41) at 48 week of treatment, which were significantly higher than those of the control group (30.00%, 40.00%, 70.00%) ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 12.20% (5/41), that of control group was 12.50% (5/40). The difference had no statistical significance between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of interferon α and tenofovir can improve the level of serum IFN- γ and IL-10 in patients with chronic hepatitis B, which could improve the negative rate of serum HBV-DNA and promote the

recovery of liver function. The curative effect is accurate, safe and reliable.

Key words: chronic hepatitis B; tenofovir; interferon α

慢性乙型肝炎为临床常见多发传染性疾病,有统计数据显示,全球范围内慢性乙型肝炎患者高达 3 亿,其中我国约有慢性乙型肝炎患者 2 000 万,主要由乙型肝炎病毒感染引起,若未及时治疗可导致病情加重,进展为肝硬化,甚至肝癌,增加病死率^[1]。有报道显示,全球每年约有 100 万患者死于慢性乙型肝炎所继发的并发症,为全球十大疾病所致死亡原因之一,对患者生命安全造成极大威胁^[2-5]。恩替卡韦片作为环戊酸鸟苷类似物,可抑制乙型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA)复制启动及 HBV-DNA 聚合酶逆转录,防止肝脏组织受损,减少肝纤维化的发生,治疗肝脏病变效果较佳;但有临床研究证实其对已受损肝细胞并不敏感,存在一定局限性^[6]。干扰素 α 为目前临床公认的治疗慢性乙型肝炎主要药物之一,具有乙型肝炎病毒核心抗原(HBcAg)血清学转换率高、疗效确切等优势,可直接抑制病毒复制,增强机体抗病毒能力,改善患者临床症状。有学者指出,替诺福韦可通过抑制病毒 DNA 链延长,将病毒的复制路径阻断,控制乙型肝炎向肝硬化、肝癌进展^[7]。基于此,本研究将干扰素 α 、替诺福韦联合应用于慢性乙型肝炎患者,探讨二药联合使用功能对患者肝功能及血清 HBV-DNA

转阴率的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月至 2017 年 4 月在本院治疗的 81 例慢性乙型肝炎患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎诊断标准^[8];(2)对本研究所用药物成分无禁忌证;(3)无其他传染性疾病;(4)知晓本研究并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)近期使用免疫抑制剂治疗者或进行放化疗者;(2)哺乳期或妊娠期女性;(3)肝功能失代偿者;(4)酒精性脂肪肝、中毒性肝病、脂肪肝或自身免疫性肝病患者;(5)心肺功能不全或肾功能衰竭者;(6)出现甲型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等其他病毒感染;(7)肝癌或伴有其他恶性肿瘤患者;(8)并发甲状腺疾病;(9)合并泌尿系统或心血管系统疾病;(10)合并其他内科慢性疾病;(11)伴有双相情感障碍或其他严重精神疾病或视听障碍无法配合完成本研究者。按照随机数字表法将患者分为两组,其中对照组 40 例,观察组 41 例。两组年龄、性别、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审批同意。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女 (n/n)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	受教育年限 ($\bar{x}\pm s$,年)	付费方式(n)		ALT ($\bar{x}\pm s$,U/L)	体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)	HBV 基因型(n)		户籍性质(n)	
						自费	医保			B 型	C 型	农村	城市
观察组	41	53.10 $\pm$ 6.40	25/16	5.53 $\pm$ 1.20	13.50 $\pm$ 2.12	14	27	27.50 $\pm$ 2.30	58.40 $\pm$ 5.10	3	38	21	20
对照组	40	53.50 $\pm$ 6.14	25/15	5.40 $\pm$ 1.30	13.68 $\pm$ 2.35	15	25	28.30 $\pm$ 2.50	57.90 $\pm$ 5.30	3	37	20	20
t/χ^2		0.287	0.020	0.468	0.362	0.099		1.499	0.433		0.154		0.012
P		0.775	0.888	0.641	0.718	0.753		0.138	0.666		0.694		0.913

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用口服恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20080798)治疗,每次 0.5 mg,1 次/天,持续治疗 48 周。

1.2.2 观察组 采用皮下注射干扰素 α (天津未名生物医药有限公司,国药准字 S20000018)治疗,每次 50 μ g,3 次/周;同时口服替诺福韦(安徽贝克联合制药有限公司,国药准字 H20130087)治疗,每次 300 mg,1 次/天。共治疗 48 周。

1.2.3 血清学指标检测 抽取 6 mL 空腹肘静脉血,以 3 000 r/min 转速离心处理 10 min,移液枪取上清液,采用全自动生化分析仪(泰安市泰诺科贸有限公司,HD-F2600 型)进行分析。采用酶速率法测定血清 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及总胆红素(TBIL)水平。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清白细胞介素 10(IL-10)及干扰素 γ 水平,试剂盒购自上海逸峰生物科技有限公司。

1.3 疗效评价 无效:治疗后症状和体征加重或无

改善,肝纤维化及肝功能指标无改善,HBV-DNA 载量下降不足 2 $\log_{10}$ copies/mL;有效:症状和体征较治疗前明显好转,肝功能有所改善,肝纤维化指标有 2 项下降幅度 $\geq 25\%$,HBV-DNA 载量下降值 $\geq 2 \log_{10}$ copies/mL,但 HBV-DNA 载量 $\geq 1\,000$ copies/mL;显效:症状体征基本消失,肝功能明显改善,HBV-DNA 载量低于 1 000 copies/mL^[9]。总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1)临床治疗效果。(2)治疗前及治疗 48 周后血清 ALT、AST 及 TBIL 水平变化情况。(3)治疗前及治疗 12 周时、48 周后血清 IL-10、干扰素 γ 水平变化情况。(4)血清 HBV-DNA 转阴率。HBV-DNA 定量不足 1 000 copies/mL 为 HBV-DNA 转阴^[10]。(5)不良反应发生率,包括恶心、头晕、头痛、轻微肾小管损害等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采

用 Ridit 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗效果比较 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床治疗效果比较[n(%)]

组别	n	无效	有效	显效	总有效
观察组	41	4(9.76)	17(41.46)	20(48.78)	37(90.24)
对照组	40	13(32.50)	16(40.00)	11(27.50)	27(67.50)
u/χ^2			2.405		6.316
P			0.016		0.012

2.2 两组肝功能各指标比较 治疗前两组肝功能各指标对比差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 48 周后,观察组 ALT、AST 和 TBIL 与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$,U/L)

时间	组别	n	ALT	AST	TBIL
治疗前	观察组	41	218.50±45.47	153.38±25.45	37.20±7.21
	对照组	40	217.70±46.23	154.30±24.17	37.70±7.74
	t		0.079	0.167	0.301
	P		0.938	0.868	0.764
治疗 48 周后	观察组	41	37.90±12.18	38.20±6.55	15.23±2.51
	对照组	40	70.42±13.59	52.08±9.86	21.10±3.40
	t		11.347	7.480	8.555
	P		0.000	0.000	0.000

2.3 两组血清 IL-10、干扰素 γ 水平比较 治疗前两组血清 IL-10、干扰素 γ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗 12 周时血清干扰素 γ 水平明显升高且高于对照组($P<0.05$);治疗 48 周后血清 IL-10、干扰素 γ 水平明显下降且低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 对比两组治疗前后血清 IL-10、干扰素 γ 水平变化情况($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

时间	组别	n	IL-10	干扰素 γ
治疗前	观察组	41	33.50±12.80	18.48±5.46
	对照组	40	34.70±11.20	18.60±5.80
	t		0.449	0.096
	P		0.655	0.924
治疗 12 周时	观察组	41	32.30±12.25	68.07±9.06
	对照组	40	33.46±12.10	20.10±5.45
	t		0.429	28.786
	P		0.669	0.000
治疗 48 周后	观察组	41	20.20±9.87	13.80±4.28
	对照组	40	28.40±10.50	19.20±5.10
	t		3.622	5.167
	P		0.001	0.000

2.4 血清 HBV-DNA 转阴率 观察组治疗 12、24、48 周时血清 HBV-DNA 转阴率高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组血清 HBV-DNA 转阴率比较[n(%)]

组别	n	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 48 周
观察组	41	22(53.66)	26(63.41)	37(90.24)
对照组	40	12(30.00)	16(40.00)	28(70.00)
χ^2		4.653	4.446	5.235
P		0.031	0.035	0.022

2.5 两组不良反应发生情况比较 观察组总不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.088,P>0.05$),见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	轻微肾小管损害	头晕头痛	恶心	总不良反应
观察组	41	1(2.44)	2(4.88)	2(4.88)	5(12.20)
对照组	40	0(0.00)	3(7.50)	2(5.00)	5(12.50)

3 讨 论

慢性乙型肝炎是以不同程度肝脏炎性病变为主要特征的感染性疾病,具有病程长、病情迁延反复、传染性强、无法治愈、病死率高等特点^[11]。最大程度减轻肝细胞炎症坏死、长期抑制 HBV、延缓肝脏纤维化与肝脏失代偿、减少肝硬化等并发症的发生、延长患者生存时间为其主要治疗目标。恩替卡韦片为临床治疗慢性乙型肝炎的常用药物,虽可有效控制病情恶化,避免发生肝硬化、肝癌等严重并发症,但其对已受损的肝细胞无直接修复作用,导致部分患者症状改变不理想^[12-13]。替诺福韦作为腺嘌呤核苷类似物,对 HBV 复制具有强效抑制作用,口服进入机体后可在肠道内被迅速吸收并降解为替诺福韦双磷酸盐,降低 HBV-DNA 逆转录酶活性,终止 DNA 链延长,进而抑制病毒复制,使患者血清氨基转移酶正常化,改善肝脏组织学,促进患者肝功能恢复;此外替诺福韦半衰期约为 17 h,因此每天口服 1 次即可达到良好的血药浓度,恢复抗病毒作用^[14];干扰素是目前较普遍的治疗慢性乙型肝炎的重要药物,可调节宿主清除病毒免疫功能,还可以抑制病毒基因复制,具有双重机制抗病毒活性^[15]。其中干扰素 α 具有促进 HBV e 抗原(HBeAg)血清转换率高,复发率低等特点,是治疗慢性乙型肝炎的首选药物。故本研究采用干扰素 α 联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者^[16-17]。

本研究发现,观察组治疗总有效率显著高于对照组,且治疗后观察组血清 ALT、AST 及 TBIL 水平显著低于对照组($P<0.05$),提示替诺福韦联合干扰素 α 改善患者肝功能,提高了临床疗效。本研究结果显示,观察组的 HBV-DNA 转阴率显著高于对照组,说明干扰素 α 联合替诺福韦对于病毒复制有较强的抑制效果。近年来有研究发现,慢性乙型肝炎的发生、发展与机体免疫系统的平衡有关^[18]。Th1/Th2 的动态平衡是机体正常的保证,Th1、Th2 分别介导细胞免疫应答及体液免疫应答,Th1 可分泌干扰素 γ 等促炎性因子,参与细胞免疫应答;而 Th2 主要分泌 IL-10 等抗炎细胞因子^[19-21],其中 IL-10 抑制 Th1 型细胞分泌细胞因子干扰素 γ ,引发机体对慢性乙型肝炎的免

疫耐受,降低机体免疫功能,致使 HBV 感染持续存在,促进其慢性化。因此从该角度出发进行免疫调节治疗,可作为临床治疗慢性乙型肝炎的重要靶点。本研究发现,采用替诺福韦联合干扰素 α 治疗,治疗 12 周时观察组血清干扰素 γ 水平明显升高且远高于对照组,IL-10 水平与治疗前相比无明显变化,说明患者经替诺福韦、干扰素 α 二者联合治疗后,机体免疫反应处于激活状态,干扰素 γ 因子分泌增加,Th1 占主导地位,有利于机体的免疫应答清除病毒。同时本研究发现,治疗 48 周后观察组血清 IL-10、干扰素 γ 水平明显下降,接近于正常水平,且显著低于对照组 ($P < 0.05$),说明经替诺福韦联合干扰素 α 治疗 48 周后,患者血清干扰素 γ 、IL-10 水平可逐渐复常,减轻炎症活动,促进患者肝功能恢复。此外,本研究发现,两组不良反应发生率均较低,且差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明替诺福韦与干扰素 α 联合治疗慢性乙型肝炎的安全性高,这可能与替诺福韦服药 72 h 后 70%~80% 的药物已随尿液排出有关,可作为临床治疗慢性乙型肝炎的有效方案。有研究指出,对于慢性乙型肝炎患者,免疫清除期及再激活期进行抗病毒治疗,效果会更佳^[22];本研究未对其抗病毒最佳时机进行研究,且选取样本量较小,有待临床完善研究方案、扩大样本量,进行深入研究。

综上所述,干扰素 α 与替诺福韦联合治疗慢性乙型肝炎,效果显著,主要体现为患者肝功能改善、血清 HBV-DNA 转阴率提高,且可改善血清 IL-10、干扰素 γ 水平,不良反应少,具有较高临床推广应用价值。

参考文献

- [1] LIM Y S, YOO B C, BYUN K S, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial[J]. Gut, 2016, 65(6): 1042-1051.
- [2] 何佳,宁会彬,曾艳丽,等. 血清中 β_2 微球蛋白,视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 在替诺福韦或恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎早期肾功能变化中的意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(9): 643-646.
- [3] 高峰,李建红,荀健,等. 替诺福韦酯和阿德福韦酯治疗乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效比较[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(4): 554-556.
- [4] 李忠斌,邵清,李梵,等. 替诺福韦酯单独与联合恩替卡韦挽救治疗恩替卡韦治疗拉米夫定经治慢性乙型肝炎失败患者疗效比较[J]. 肝脏, 2016, 21(3): 165-167.
- [5] BROUWER W P, XIE Q, SONNEVELD M J, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a multicenter randomized trial (ares study)[J]. Hepatology, 2015, 61(5): 1512-1522.
- [6] 林厚雄. 替诺福韦与恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性初治慢性乙型肝炎患者的临床疗效[J]. 山东医药, 2016, 56(33):

- 92-94.
- [7] 袁国盛,杨年欢,王欣欣,等. 替诺福韦治疗其他核苷(酸)类药物耐药或应答不佳慢性乙型肝炎 48 周疗效分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(1): 4-8.
- [8] 中华医学会肝病学会. 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]. 中华内科杂志, 2011, 50(2): 168-179.
- [9] 陈俊,张玲玲,刘俊英. 干扰素 α -1b 联合替比夫定序贯治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对患者 sPD-1 和 sICOS 水平的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(13): 2104-2107.
- [10] 朱小荣,于锋,王坚. 聚乙二醇干扰素 α -2a 与恩替卡韦辅助慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性比较[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(29): 1-2.
- [11] FONTAINE H, KAH I S, CHAZALLON C, et al. Anti-HBV DNA vaccination does not prevent relapse after discontinuation of analogues in the treatment of chronic hepatitis B: a randomised trial-ANRS HB02 VAC-ADN[J]. Gut, 2015, 64(1): 139-147.
- [12] 朱丽,王丽,曾义岚,等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(1): 110-113.
- [13] 郭斯敏,王晖,周惠娟,等. 接受恩替卡韦治疗的 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者短程加用聚乙二醇干扰素 α -2a 的抗病毒疗效和影响因素[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(1): 14-19.
- [14] 徐建明,李兵,游红勇,等. 恩替卡韦联合替诺福韦与恩替卡韦联合阿德福韦治疗拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者疗效比较[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(13): 1788-1791.
- [15] 杨建锋. 恩替卡韦联合干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床效果[J]. 北方药学, 2017, 14(7): 92-93.
- [16] 梁娴,荀运浩,王薇薇,等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中医体质与聚乙二醇干扰素 α 治疗应答的相关性[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(2): 72-73.
- [17] 施寒艳,徐晓蓉. α -干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 17(4): 488-489.
- [18] 阿力木江·毛拉艾沙,布力布力·马那甫,古丽加孜依拉,等. 不同用药方案治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的效果及对血清 IFN- γ 、IL-10 的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(5): 137-140.
- [19] 李志强,何玉霞,耿建洪,等. 聚乙二醇 α 干扰素对慢性乙型肝炎患者血清 IFN- γ 、IL-17、IL-10 的影响作用及机制[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(1): 116-120.
- [20] 耿爱文,肖丽,咸建春,等. 慢性乙型肝炎核苷酸类似物耐药患者外周血 IL-21、 γ -IFN、IL-10 及 β -TGF 变化的临床研究[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(9): 69-71.
- [21] 吴敏. 慢性乙型肝炎患者病毒载量与 IFN- γ 、IL-10、CD19~(+)水平的相关性[J]. 肝脏, 2015, 20(4): 320-323.
- [22] 骆佩怡,唐正运,刘伟东. 替诺福韦酯单用治疗慢性乙型肝炎的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(34): 4216-4219.