

重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高甲胎蛋白慢性乙型肝炎的临床观察

张俊霞*, 张丹, 李丽芳, 孔洪彬, 赵斗贵(邯郸市传染病医院, 河北邯郸 056000)

中图分类号 R512.6² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1173-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.08

摘要 目的:观察重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高甲胎蛋白(AFP)慢性乙型肝炎的疗效及安全性。方法:选择我院82例高AFP慢性乙型肝炎患者,随机均分为观察组和对照组。观察组患者采用重组人干扰素 α -2b注射液300万U肌肉注射,每日1次,连用4周后改为500万U,隔日1次;并以薄芝糖肽4ml加入5%葡萄糖注射液200ml中静脉滴注,每日1次。对照组患者仅采用重组人干扰素 α -2b注射液治疗,用法用量同观察组。两组疗程均为16周。比较两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乙型肝炎e抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)拷贝数和AFP的变化,并观察不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者ALT复常率和HBeAg转阴率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者HBV-DNA拷贝数和AFP水平均显著低于本组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高AFP慢性乙型肝炎较单用重组人干扰素疗效更好,可有效改善肝功能、抑制病毒增殖,且安全性较好。

关键词 慢性乙型肝炎;甲胎蛋白;重组人干扰素;薄芝糖肽

Clinical Observation on Recombinant Human Interferon Combined with Bozhi Glycopeptides in Treatment of Hepatitis with High Alpha-fetoprotein

ZHANG Jun-xia, ZHANG Dan, LI Li-fang, KONG Hong-bin, ZHAO Dou-gui (Handan City Hospital of Infectious Diseases, Hebei Handan 056000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy and safety of recombinant human interferon combined with Bozhi glycopeptides in the treatment of hepatitis with high alpha-fetoprotein (AFP). **METHODS:** 82 hepatitis patients with high AFP were randomly divided into observation group and control group. Observation group was given intramuscular injection with recombinant human interferon α -2b injection 3 million U, once a day; after 4 weeks, it changed to 5 million U, once every other day. And it was also treated with intravenous injection of Bozhi glycopeptides 4 ml in 5% glucose injection 200 ml, once a day. Control group was only given recombinant human interferon α -2b injection with the same dosage as observation group. The course was 16 weeks. The clinic data was compared before and after treatment, including the changes of alanine aminotransferase (ALT), hepatitis B virus e antigen (HBeAg), hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) copy number and AFP, and adverse reactions. **RESULTS:** After treatment, the normalization rate of ALT and negative conversion rate of HBeAg in observation group were significantly higher than control group, with significant difference ($P<0.05$). The HBV-DNA copy number and AFP level in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was significantly lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Recombinant human interferon combined with Bozhi glycopeptides has better efficacy than only recombinant human interferon in the treatment of hepatitis with high AFP level. It can effectively improve liver function and inhibit viral propagation with better safety.

KEYWORDS Hepatitis B; Alpha-fetoprotein; Recombinant human interferon; Bozhi glycopeptides

[8] 胡佳,王丽君,曲元明.神经科抗凝药物治疗的应用进展[J].中华神经外科疾病研究杂志,2012,11(4):379.

[9] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Inter-

disciplinary Working Group[J]. *Stroke*, 2007, 38(6):2 001.

[10] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Response to letter regarding article, "Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RELY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis"[J]. *Circulation*, 2014, 130(22):e195.

(收稿日期:2014-12-05 修回日期:2015-02-02)

(编辑:周 箐)

* 主治医师。研究方向:临床肝病治疗。E-mail: zhang-zichen668@sina.com

慢性乙型肝炎是临床常见传染病,我国人群中乙肝病毒表面抗原(HBsAg)阳性率为7.18%^[1],该疾病对公共健康有极大危害。甲胎蛋白(AFP)是由肝脏合成的一种糖蛋白,血清AFP水平的高低可以作为判别肝病严重程度和进展的重要指标^[2]。治疗慢性乙型肝炎的关键在于抗病毒,常用的抗病毒药物有干扰素和核苷类药物两类,而单一的重组人干扰素 α 治疗仅可使25%~40%的慢性乙型肝炎患者获得有效应答^[3]。薄芝糖肽是从薄芝菌丝体纯化分离得到的有效成分,具有免疫调节作用,有促进免疫细胞增殖以及加强和扩大免疫监视及免疫增强的作用^[4]。本研究观察了重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高AFP慢性乙型肝炎的疗效及安全性,旨在为临床治疗该类患者提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

病例来源于2012年1月—2013年1月期间我院传染科收治的高AFP慢性乙型肝炎患者82例,按随机数字表法均分为观察组和对照组。观察组男性27例,女性14例;年龄19~63岁,平均(37.4±9.4)岁;病程9个月~12年,平均(4.3±2.6)年;>20~100 ng/ml者7例,>100~400 ng/ml者18例,>400~1 000 ng/ml者16例;平均血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平为(177.4±159.2)U/L。对照组男性25例,女性16例;年龄22~59岁,平均(38.2±7.8)岁;病程1~14年,平均(5.6±3.7)年;AFP为>20~100 ng/ml者6例,>100~400 ng/ml者20例,>400~1 000 ng/ml者15例;平均血清ALT水平为(189.2±184.8)U/L。两组患者性别、年龄、病程、病情等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

病例纳入标准^[5]:(1)既往有乙型肝炎病史或HBsAg检查呈阳性超过6个月;(2)目前HBsAg或HBV脱氧核糖核酸(HBV-DNA)检查呈阳性;(3)AFP水平>20 ng/ml;(4)治疗前ALT水平>80 U/L,HBV-DNA拷贝数 $\geq 20\ 000$ U/ml,乙肝病毒e抗原(HBeAg)检查呈阳性;(5)近6个月内未接受过干扰素或其他免疫调节剂治疗。病例排除标准:(1)因肝细胞肝癌等其他原因导致的AFP水平升高,或AFP水平>1 000 ng/ml;(2)合并丙型肝炎病毒、人类获得性免疫缺陷病毒(HIV)等其他病毒感染;(3)AFP、ALT、HBV-DNA或HBeAg未达纳入标准;(4)酒精性、自身免疫性肝病和药物性肝损伤等非乙型肝炎性肝病;(5)合并心、脑、肾等器官严重疾患;(6)妊娠或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

两组患者均给予葡糖醛酸内酯、丹参片、维生素和还原型谷胱甘肽进行常规护肝治疗以及营养支持,有相关并发症(腹水、低蛋白血症、肝性脑病)的患者给予相应的对症治疗。在此基础上,观察组患者采用重组人干扰素 α -2b注射液(北京凯

因科技股份有限公司,规格:300万U、500万U)300万U肌肉注射、每日1次,连用4周后改为500万U、隔日1次;并以薄芝糖肽(北京赛生药业有限公司,规格:2 ml)4 ml加入5%葡萄糖注射液200 ml中静脉滴注,每日1次。对照组患者仅采用重组人干扰素 α -2b注射液治疗,用法用量同观察组。两组患者疗程均为16周。

1.4 观察指标

分别于治疗前及治疗3个月时采集患者清晨空腹肘静脉血测定ALT和HBeAg水平,以评价ALT复常率和HBeAg转阴率,并测定HBV-DNA拷贝数和AFP水平。同时,观察并记录患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件包对研究数据进行统计分析。ALT复常率及HBeAg转阴率采用独立样本R \times C列联表资料的 χ^2 检验;HBV-DNA拷贝数及AFP水平采用均数比较的 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者ALT复常率及HBeAg转阴率比较

治疗后,观察组患者ALT复常率和HBeAg转阴率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗后血清ALT复常率及HBeAg转阴率比较(%)

Tab 1 Comparison of normalization rate of ALT and negative conversion rate of HBeAg between 2 groups before and after treatment (%)

组别	<i>n</i>	ALT复常率	HBeAg转阴率
观察组	41	92.7(38/41)*	75.6(31/41)*
对照组	41	73.2(30/41)	53.7(22/41)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后HBV-DNA拷贝数比较

治疗前,两组患者HBV-DNA拷贝数比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者HBV-DNA拷贝数均显著低于本组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后HBV-DNA拷贝数比较($\bar{x}\pm s$,U/ml)

Tab 2 Comparison of HBV-DNA copy number between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$,U/ml)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	41	$1.7\times 10^6\pm 0.4\times 10^6$	$0.3\times 10^6\pm 0.2\times 10^{6**}$
对照组	41	$1.5\times 10^6\pm 0.6\times 10^6$	$0.9\times 10^6\pm 0.4\times 10^{6*}$

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后AFP水平比较

治疗前,两组患者AFP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者AFP水平均显著低于本组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后 AFP 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

Tab 3 Comparison of AFP level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	41	298.5±143.6	45.2±31.7**
对照组	41	327.0±153.5	94.8±56.1*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.4 不良反应

对照组患者有5例出现发热、头痛等流感样症状,4例出现白细胞和/或血小板计数减少;观察组患者有2例出现发热,1例出现白细胞和血小板计数减少。两组予对症治疗或调整药物用量后均缓解或消失。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

慢性乙型肝炎患者的 AFP 持续异常升高,常提示有转变为肝细胞肝癌的高度危险性;另一方面,严重肝损害时 AFP 升高又提示有强烈的肝细胞再生,与重型肝炎的预后有密切联系^[6]。HBV 所造成的肝损伤主要是通过介导机体的免疫反应引起的,重组人干扰素作为免疫增强剂的抗病毒作用已在多年的临床应用中得到证实。而薄芝糖肽是从薄树芝菌丝体纯化分离得到的有效成分,属于中药制剂,不仅具有免疫增强作用,而且还能拮抗免疫抑制剂、抗肿瘤药应激导致的免疫功能抑制,具有双向免疫调节功能^[7]。近年来有报道,薄芝糖肽药源丰富,临床实用价值大,联合传统重组人干扰素使用能克服后者单独治疗获得免疫应答率低的缺陷^[8]。

本研究结果显示,经过16周的治疗,观察组患者的 ALT 复常率显著高于对照组,表明重组人干扰素联合薄芝糖肽在恢复患者肝功能上的效果优于单用重组人干扰素。并且,观察组患者 HBeAg 转阴率显著高于对照组,而 HBeAg 是反映 HBV 复制及传染性的指标,加之观察组患者治疗后的 HBV-DNA 拷贝数显著低于本组治疗前及对照组,表明联合用药能有效抑制病毒增殖、灭活病毒,从而降低病毒载量。

本研究结果还显示,两组患者治疗前 AFP 均处于高水平,大部分患者 AFP > 400 ng/ml,虽然治疗后其平均值仍高于正常参考值 (< 20 ng/ml),但较治疗前已有显著下降,且应用重组人干扰素联合薄芝糖肽的观察组降低程度更大。有学者认为,AFP 的升高及其程度间接反映了肝细胞的再生质量和肝损害的严重程度^[9]。一般认为,慢性乙型肝炎患者血清 AFP 水平的增高与肝细胞的坏死后再生有关,慢性肝炎、肝硬化患者肝组织的重度不规则肝细胞再生是发生肝细胞肝癌的高危因素^[10]。李国钦^[11]在对6例高 AFP 慢性乙型肝炎患者使用干扰素治疗的结果分析中发现,异常高水平的 AFP 提示有较强烈的肝细胞再生。结合本研究结果来看,慢性乙型肝炎患者 AFP 的高水平常伴有肝功能的损害和病毒的高载量,而随着患者肝功能的恢复,AFP 水平也可逐渐下降。说明受损的肝

细胞及其功能可被新生的正常肝细胞有效代偿,代偿后肝细胞的增生指数降低,AFP 随之降低。

安全性方面,发热寒战、头晕乏力、肌肉酸痛等流感样症状是重组人干扰素的主要不良反应,而其常见的血液学不良反应为白细胞和血小板计数减少。本研究两组患者均未见严重不良反应发生,且观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,表明在重组人干扰素的基础上联合使用薄芝糖肽有助于减少不良反应的发生。

综上所述,重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高 AFP 慢性乙型肝炎较单用重组人干扰素疗效更好,可有效改善肝功能、抑制病毒增殖,且安全性较好。由于本研究样本量较小、研究时间较短,所得结论有待大样本、多中心、更长时间的研究进一步证实。

参考文献

- [1] 中国网.我国 B 型肝炎免疫预防获成效 表面抗原携带率为 7.18% [EB/OL]. (2008-04-21) [2014-08-20]. http://big5.china.com.cn/news/2008-04/21/content_14986303.htm.
- [2] Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA- II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (3): 339.
- [3] 姚光弼.乙型和丙型肝炎药物治疗进展 [J]. 传染病信息, 1999, 12(1): 1.
- [4] 孙仁山,陈晓红,李文维,等.薄芝糖肽的临床应用 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2101.
- [5] 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]. 中华传染病杂志, 2011, 29(2): 65.
- [6] Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2005, 41(1): 26.
- [7] 刘经亮.灵芝多糖的药物研究进展 [J]. 广州医药杂志, 2000, 10(2): 46.
- [8] 崔洪岭,胡文杰,封飞,等.干扰素 α 、泛昔洛韦和薄芝糖肽注射液联合治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(3): 321.
- [9] 符小波.乙型肝炎预后与 AFP 水平的关系 [J]. 现代医药卫生, 2004, 20(24): 2681.
- [10] 何泽宝,朱坚胜,蔡修熙,等.甲胎蛋白与肝炎病毒关系研究 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(3): 176.
- [11] 李国钦.6 例高甲胎蛋白慢乙肝患者用干扰素治疗的随访分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(2): 105.

(收稿日期:2014-09-24 修回日期:2015-02-12)

(编辑:周 箫)