

# 替诺福韦联合干扰素 $\alpha$ 1b治疗慢性乙型肝炎的临床观察

李献平\*, 赵鸿霞, 张勤俭, 李丽芳, 宁振海(邯郸市传染病医院, 河北 邯郸 056001)

中图分类号 R512.6+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2382-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.26

**摘要** 目的:观察替诺福韦联合干扰素 $\alpha$ 1b治疗慢性乙型肝炎(以下简称“乙肝”)的临床疗效与安全性。方法:96例慢性乙肝患者依据随机数字表法分为对照组、A观察组与B观察组,各32例。对照组患者给予恩替卡韦口服,每次0.5 mg, qd; A观察组患者给予替诺福韦口服,每次1片, qd; B观察组患者在A观察组基础上肌内注射干扰素 $\alpha$ 1b,每次50  $\mu$ g,每周3次。3组疗程均为48周。比较3组患者的临床疗效、治疗前后血清肝功能指标、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率及不良反应发生情况。结果:B观察组患者的总有效率(84.38%)明显高于A观察组(62.60%)和对照组(37.50%), A观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,3组患者治疗后的血清天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素水平均明显下降,且B观察组患者的各项指标均明显低于A观察组和对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而A观察组和对照组之间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。B观察组患者治疗12周和24周的HBV-DNA阴转率均明显高于同期A观察组和对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而A观察组和对照组之间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患者均未见明显不良反应发生。结论:替诺福韦联合干扰素 $\alpha$ 1b治疗慢性乙肝的临床疗效显著,明显优于单用恩替卡韦和替诺福韦。

**关键词** 替诺福韦; 干扰素 $\alpha$ 1b; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎

## Clinical Observation of Tenofovir Combined with Interferon $\alpha$ 1b for Chronic Hepatitis B

LI Xianping, ZHAO Hongxia, ZHANG Qinjian, LI Lifang, NING Zhenhai (Handan Infectious Disease Hospital, Hebei Handan 056001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of individual antiviral therapy of tenofovir combined with interferon  $\alpha$ 1b for chronic hepatitis B (CHB). METHODS: 96 CHB patients were randomly divided into control group, observation group A and observation group B, with 32 cases in each group. Control group was given entecavir orally, 0.5 mg, qd; observation group A was given tenofovir orally, 1 piece, qd; observation group B was additionally given interferon  $\alpha$ 1b, 50  $\mu$ g, 3 times a week, on the basis of observation group A. The treatment course lasted for 48 weeks in 3 groups. Clinical efficacy of 3 groups was compared, and the changes of serum liver function indexes, HBV-DNA negative conversion rate and the occurrence of ADR were compared before and after treatment. RESULTS: The total effective rate of observation group B (84.38%) was significantly higher than that of observation group A (62.60%) and control group (37.50%), and that of observation group A was significantly higher than control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the serum levels of AST, ALT and TBIL were significantly decreased after treatment in 3 groups; the observation group B were significantly lower than those of observation group A and control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ); there was no statistical significance between observation group A and control group ( $P > 0.05$ ). The negative rate of HBV-DNA in observation group B were significantly higher than those in control group and observation group A after 12 and 24 weeks of treatment, with statistical significance ( $P < 0.05$ ); there was no statistical significance between observation group A and control group ( $P > 0.05$ ). No obvious ADR was found in 3 groups. CONCLUSIONS: Tenofovir combined with interferon  $\alpha$ 1b shows significant clinical efficacy for CHB, and is significantly better than that of entecavir and tenofovir alone.

**KEYWORDS** Tenofovir; Interferon  $\alpha$ 1b; Entecavir; Chronic hepatitis B

- 麻醉联合硬膜外阻滞麻醉对分娩结局的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(17): 2 050.
- [22] 李圣君, 李九会, 陈宗仁. 硬膜外麻醉与腰-硬联合麻醉用于老年患者下肢骨折的效果[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(7): 1 514.
- [23] 廖万东, 胡柳生, 石双平. 自体血联合不同胶体急性高容量血液稀释用于老年髋关节置换术的安全性[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(9): 1 476.
- [24] 蒋卫清, 鲍红光, 高玉洁, 等. 胶体液预扩容联合预注血管活性药对产妇腰-硬联合麻醉后血流动力学的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(10): 964.
- [25] 张微, 薛响. 小剂量轻比重单侧蛛网膜下腔阻滞联合硬膜外麻醉在高龄患者下肢手术中安全性探讨[J]. 重庆医学, 2013, 42(8): 932.
- [26] 胡劲杨. 老年骨科患者腰-硬联合麻醉的临床效果及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(13): 3 174.

\* 主治医师。研究方向:特殊人群的个体化抗病毒治疗。电话: 0310-8120386。E-mail: 3181714278@qq.com

(收稿日期:2015-10-20 修回日期:2016-01-14)  
(编辑:胡晓霖)

慢性乙型肝炎(以下简称“乙肝”)是临床上一种常见的传染性疾病,且为多发病,目前已发展成为一项全球性的健康问题,为全球十大死亡原因之一<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查研究发现,慢性乙肝发病率较高<sup>[3]</sup>,若不能采取及时、有效的治疗或控制措施,可能发展成肝硬化,严重者会发展为肝癌,危及患者生命。目前,慢性乙肝在临床上尚无特效的治疗药物,且无法彻底治愈。本研究旨在探讨替诺福韦联合干扰素 $\alpha 1b$ 治疗慢性乙肝的临床疗效,为该病的治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合慢性乙肝诊断标准<sup>[4]</sup>者:①乙肝e抗原(HBeAg)阳性且持续3个月以上,并无自发血清学转换;②乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量 $\leq 10^7$  copies/ml或 $\geq 10^5$  copies/ml;(2)年龄20~50岁;(3)未曾接受任何抗病毒治疗;(4)均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)不符合上述纳入标准者;(2)重型肝炎或合并其他病毒性肝炎者;(3)合并肺、肾、心等功能严重异常者;(4)急性乙肝、肝硬化及自身免疫性肝炎者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)精神疾病患者;(7)合并糖尿病、甲状腺疾病等或过敏体质者。

脱落标准:(1)在研究中自行退出,且无任何可利用数据者;(2)依从性差、出现严重并发症以及不良反应者;(3)治疗期间同时服用了治疗慢性乙肝的其他药物的患者。

### 1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核后,选取2013年3月—2015年3月我院收治的慢性乙肝患者96例,其中男性61例,女性35例;年龄20~50岁,平均年龄(31.82 $\pm$ 7.38)岁;病程1~21年,平均病程(7.89 $\pm$ 2.24)年。依据随机数字表法分为对照组、A观察组、B观察组,各32例。其中,对照组男性24例,女性8例,平均年龄(31.23 $\pm$ 7.51)岁,平均病程(7.69 $\pm$ 2.16)年;A观察组男性25例,女性7例,平均年龄(31.69 $\pm$ 7.35)岁,平均病程(7.80 $\pm$ 2.23)年;B观察组男性24例,女性8例,平均年龄(32.41 $\pm$ 7.10)岁,平均病程(7.98 $\pm$ 2.31)年。3组患者性别比、年龄、病程、基础疾病等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,批准文号:国药准字H20052237,规格:0.5 mg)口服,每次0.5 mg, qd; A观察组患者给予恩曲他滨替诺福韦片(美国Gilead Sciences Inc.,注册证号:H20120568,规格:每片含恩曲他滨200 mg、富马酸替诺福韦二吡呋酯300 mg)口服,每次1片, qd; B观察组患者在A观察组基础上加用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液(深圳科兴生物工程有限公司,批准文号:国药准字S10970070,规格:50  $\mu$ g/支)肌内注射,每次50  $\mu$ g,每周3次。3组疗程均为48周,若治疗12周后有原发应答者,则按照其病毒水平与肝功能等更改治疗方法,计入无效。

### 1.4 观察指标

(1)观察3组患者的临床疗效;(2)3组患者均于治疗前后清晨空腹抽取肘静脉血5 ml,室温下自然凝聚20~30 min,以

离心半径8 cm、转速3 000 r/min离心10 min,分离血清,-20  $^{\circ}$ C保存,测定血清肝功能指标,包括白蛋白(ALB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL);(3)测定3组患者治疗12、24周时的HBV-DNA阴转率;(4)观察3组患者的不良反应发生情况。

### 1.5 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

(1)显效:患者肝功能指标恢复正常,HBV-DNA载量检测不到或 $<1\ 000$  copies/ml;(2)有效:患者肝功能指标检测明显改善,HBV-DNA载量 $\geq 1\ 000$  copies/ml,但较前下降 $\geq 2\log_{10}$  copies/ml;(3)无效:患者肝功能指标无改善,HBV-DNA载量下降 $<2\log_{10}$  copies/ml。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.6 统计学方法

运用SPSS 19.0软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者临床疗效比较

本研究未出现脱落病例。B观察组患者的总有效率为84.38%,明显高于A观察组(62.60%)和对照组(37.50%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A观察组患者的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者临床疗效比较见表1。

表1 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy among 3 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	32	0(0.00)	12(37.50)	20(62.50)	37.50
A观察组	32	1(3.12)	19(59.38)	12(37.50)	62.60*
B观察组	32	3(9.38)	24(75.00)	5(15.62)	84.38**

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与A观察组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$ ; vs. observation group A, \*\* $P<0.05$

### 2.2 3组患者血清肝功能指标比较

治疗前,3组患者血清ALB、AST、ALT、TBIL水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前比较,3组患者治疗后血清ALB水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但血清AST、ALT、TBIL水平均明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,B观察组患者血清AST、ALT、TBIL水平均明显低于A观察组和对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而A观察组和对照组患者血清AST、ALT、TBIL水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3组患者血清肝功能指标比较见表2。

### 2.3 3组患者HBV-DNA阴转率比较

观察组B患者治疗12、24周的HBV-DNA阴转率均明显高于同期A观察组和对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而A观察组和对照组患者治疗12、24周的HBV-DNA阴转率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3组患者HBV-DNA阴转率比较见表3。

### 2.4 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

表2 3组患者血清肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s, U/L$ )Tab 2 Comparison of serum liver function indexes among 3 groups( $\bar{x} \pm s, U/L$ )

组别	n	ALB		AST		ALT		TBIL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	42.13 ± 4.32	43.46 ± 4.59	153.42 ± 25.41	53.12 ± 9.82*	218.45 ± 45.62	70.39 ± 17.32*	37.13 ± 7.28	21.39 ± 4.35*
A观察组	32	42.35 ± 4.15	42.76 ± 4.32	156.49 ± 29.81	50.76 ± 10.29*	220.14 ± 49.97	68.71 ± 14.58*	36.47 ± 7.46	20.10 ± 3.48*
B观察组	32	42.20 ± 3.89	43.27 ± 4.15	154.29 ± 30.19	38.17 ± 6.58**	217.65 ± 43.28	37.89 ± 12.19**	37.64 ± 7.80	15.18 ± 2.56**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与观察组A比较,\* $P < 0.05$

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

表3 3组患者HBV-DNA阴转率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of HBV-DNA negative conversion rate among 3 groups[case(%)]

组别	n	治疗12周	治疗24周
对照组	32	7(21.88)	9(28.13)
A观察组	32	9(28.13)	12(37.50)
B观察组	32	17(53.13)**	20(62.50)**

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与观察组A比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$ ; vs. observation group A, \* $P < 0.05$

0.05

### 3 讨论

慢性乙肝主要是指乙肝病毒检测为阳性,病程超过半年或发病日期不明确而临床有慢性肝炎表现者,可通过母婴垂直感染、医源性途径传播感染、血液以及日常生活密切接触等感染。乙肝病毒激活宿主机体产生免疫应答反应,从而诱发肝脏免疫病理损伤,致使微循环功能混乱,进一步造成肝细胞缺血、缺氧,出现继发性肝细胞损害,最终形成肝纤维化<sup>[5-7]</sup>。因此,采取积极、有效的治疗方法尤为重要。

恩替卡韦是一种环戊酸鸟苷类似物,不仅能够抑制HBV-DNA聚合酶,同时对病毒DNA复制的启动以及DNA链的延长也有抑制作用<sup>[8]</sup>,是一种新型的核苷酸类逆转录酶抑制剂,也是HBV-DNA多聚酶-逆转录酶的强效以及选择性抑制剂。替诺福韦抗病毒作用的机制主要为口服后在肠道内被迅速吸收且降解成活性代谢产物替诺福韦双磷酸盐,而后者通过细胞激酶的磷酸化作用生成具有药理活性的替诺福韦二磷酸,可使DNA链延长终止,起到抑制病毒复制的作用<sup>[9]</sup>。干扰素是目前公认的治疗慢性乙肝的重要药物,具有提高机体自身清除病毒的免疫功能以及直接抑制病毒复制的能力<sup>[11]</sup>。该类药物不仅能够抑制病毒基因复制、表达等多个环节发挥抗病毒作用,而且可调节宿主的免疫功能,形成双重机制的抗病毒活性。其中, $\alpha$ 干扰素具有HBeAg血清学转换率高、复发率低、疗程确定等优点,故已成为慢性乙肝抗病毒治疗的首选药物<sup>[12]</sup>。本研究采用替诺福韦联合干扰素 $\alpha 1b$ 个体化抗病毒治疗慢性乙肝,结果显示,B观察组患者的总有效率(84.38%)明显高于A观察组(62.60%)和对照组(37.50%),提示替诺福韦联合干扰素 $\alpha 1b$ 可明显提高临床疗效;治疗后3组患者血清AST、ALT、TBIL水平明显下降,其中B观察组患者血清AST、ALT、TBIL水平明显低于A观察组和对照组,提示替诺福韦联合干扰素 $\alpha 1b$ 可明显改善患者肝功能;B观察组患者治疗12、24周的HBV-DNA阴转率也明显高于同期A观察组和对照组,提示替诺福韦联合干扰素 $\alpha 1b$ 可明显提高HBV-DNA阴转率。

综上所述,替诺福韦联合干扰素 $\alpha 1b$ 个体化抗病毒治疗慢性乙肝的临床疗效显著,明显优于单用恩替卡韦和替诺福韦。但本研究还存在一些不足之处,如受试者例数和研究指标相对较少、研究疗程相对较短等,故还需后续做进一步多中心、大样本的深入研究,为临床提供可靠的参考依据。

### 参考文献

- [1] 胡忠金,李英姿,邓小够,等.乙型病毒性肝炎血清流行病学调查及病毒基因型研究[J].检验医学与临床,2014,8(14):1893.
- [2] 罗国庆,张长.恩替卡韦对不同病毒载量慢性乙型肝炎患者的长期疗效观察[J].国际流行病学传染病学杂志,2014,41(2):95.
- [3] 包惠玲,黎琪.阿德福韦酯联合黄芩颗粒治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及对患者血清ALT和总胆红素的影响[J].药物流行病学杂志,2015,17(5):265.
- [4] 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].肝脏杂志,2000,5(4):257.
- [5] 常海宁,赵守松.慢性乙型肝炎病理学改变与临床的相关性研究进展[J].浙江临床医学,2015,11(2):320.
- [6] 毛果,蔡光先,陈斌.1868例慢性乙型肝炎患者中医证候分布特征及与血清病毒学指标的相关性分析[J].湖南中医药大学学报,2014,17(4):24.
- [7] 曹识宇,陈恩平,王茜,等.老年慢性乙型肝炎住院患者生活质量及其影响因素[J].中国老年学杂志,2014,18(5):1398.
- [8] 周培,陈辉,王鲁文,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的近期疗效及安全性[J].中西医结合肝病杂志,2014,24(1):27.
- [9] 黄明星,李新华,吴元凯,等.替诺福韦治疗慢性乙型肝炎核苷类似物经治患者48周的疗效分析[J].中华肝脏病杂志,2014,22(4):266.
- [10] 于洁,黄玉仙.替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的进展[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(1):76.
- [11] 李仁国,胡鹏.血府逐瘀汤联合干扰素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J].陕西中医,2013,34(4):442.
- [12] 张志敏,季宝玉,李琳.恩替卡韦联合 $\alpha 2b$ 干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2014,13(5):621.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-04-06)

(编辑:胡晓霖)