

# 聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床观察

孙芳\*(绍兴市第六人民医院肝二科,浙江绍兴 312000)

中图分类号 R512.6<sup>+</sup>2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4543-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.10

**摘要** 目的:观察聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性。方法:将80例慢性乙型肝炎患者随机均分为观察组和对照组。所有患者均给予常规治疗,在此基础上对照组患者给予拉米夫定100 mg,1次/日,饭前或饭后服用;观察组患者在对照组治疗的基础上给予聚乙二醇干扰素注射液180 μg,皮下注射,1次/周。观察组患者均根据患者个体情况调整聚乙二醇干扰素的用药剂量。两组患者疗程均为48周。观察两组患者临床疗效,治疗6个月、12个月时的乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阴转率、HBeAg转化率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率和并发症发生率及并发症评分,记录不良反应发生情况。结果:两组患者治疗6个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗12个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者总有效率、ALT复常率显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者并发症发生率、并发症评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎较单用拉米夫定疗效更显著,安全性相似。

**关键词** 聚乙二醇干扰素;拉米夫定;慢性乙型肝炎;疗效

## Clinical Observation of Polyethylene Glycol Interferon Combined with Lamivudine in the Treatment of Chronic Hepatitis B

SUN Fang (Second Dept. of Hepatic Disease, Shaoxing Sixth People's Hospital, Zhejiang Shaoxing 312000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of polyethylene glycol interferon combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B (CHB). METHODS: 80 CHB patients were randomly divided into observation group and control group. All patients were given conventional treatment. On this basis, control group was given lamivudine 100 mg, once a day, before meals or after meals. Observation group was additionally given Polyethylene glycol interferon injection 180 μg subcutaneously once a week on the basis of control group. The dose of polyethylene glycol interferon was adjusted in observation group according to individual condition. Treatment course of 2 groups lasted for 48 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate, rate of HBeAg conversion, ALT recovery rate and the incidence of complications were observed after 6 months and 12 months of treatment. The occurrence of ADR was also recorded. RESULTS: There was no statistical significance in HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate and HBeAg conversion rate between 2 groups after 6 months of treatment ( $P>0.05$ ); there was statistical significance in above index between 2 groups after 12 months of treatment ( $P<0.05$ ). Total effective rate and ALT recovery rate of observation group were significantly higher than those of control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence and score of complications between 2 groups ( $P>0.05$ ). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Polyethylene glycol interferon combined with lamivudine is more effective and safer than lamivudine alone in the treatment of CHB.

**KEYWORDS** Polyethylene glycol interferon; Lamivudine; Chronic hepatitis B; Therapeutic efficacy

- 49(16):6.
- [15] 刘凯南,索娟,陈军,等.3种喹诺酮类药三联方对幽门螺杆菌体外抗菌效果与临床根除率观察[J].医学研究杂志,2010,39(3):111.
- [16] Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate helicobacter pylori infection: Time trends in a spanish multicenter study of 1 000 patients[J]. *J Clin Gastroen-*
- terol*, 2013,47(2):130.
- [17] 陈震球,张喜梅,张振玉,等.含兰索拉唑、左氧氟沙星三联方案治疗幽门螺杆菌临床研究[J].山东医药,2009,49(40):75.
- [18] Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for helicobacter pylori infection: a multicentre clinical trial.[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011,66(8):1 847.

\* 副主任医师。研究方向:传染病与肝病。E-mail:sanren8@126.com

(收稿日期:2014-08-11 修回日期:2014-10-27)

慢性乙型肝炎是传染科常见疾病之一,其主要由乙型肝炎病毒复制于体内引起患者机体免疫功能紊乱,导致患者病情反复迁延、难以治愈。有研究证实,病情若迁延不愈,慢性乙型肝炎患者具有极大的恶变倾向<sup>[1]</sup>,科学准确的治疗方案对控制病情发展、增进患者机体健康具有极其重要的意义。聚乙二醇干扰素和拉米夫定均为治疗慢性乙型肝炎的常用药物,其临床效果各有利弊。有研究报道<sup>[2-3]</sup>,将两种药物联合应用可以提高治疗效果,改善患者的临床症状。因此,笔者观察了聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院2012年3月—2014年3月收治的80例慢性乙型肝炎患者,男性43例,女性37例;年龄21~60岁。纳入标准:(1)符合《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准<sup>[4]</sup>,乙肝表面抗原(HBsAg)阳性超过6个月,乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA) $>1.0 \times 10^5$ 拷贝/ml,乙型肝炎病毒e抗体(抗-HBe)呈阴性,3个月内丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>2$ 倍正常值上限;(2)均接受超过48周的相关治疗且无并发肝脏恶性病变;(3)本研究方案经我院医学伦理会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。排除标准:(1)血小板计数大于 $75 \times 10^9 L^{-1}$ ,白细胞计数大于 $3.0 \times 10^9 L^{-1}$ ;(2)妊娠期及哺乳期妇女;(3)合并其他肝炎病毒感染或其他严重肝脏疾病;(4)合并恶性肿瘤、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染或严重的心、脑、肺、肾、血液性疾病、内分泌疾病及其他对研究结果存在干扰的疾病。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。其中,观察组男性21例,女性19例;年龄20~58岁,平均(41.5±3.6)岁;病程6月~3年,平均(12.5±4.6)个月。对照组男性22例,女性18例;年龄21~60岁,平均(42.6±4.0)岁;病程6月~15个月,平均(12.8±4.5)个月。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

所有患者均给予常规护肝降酶药治疗。在此基础上,对照组患者给予拉米夫定[葛兰素史克制药(苏州)有限公司生产]100 mg,1次/日,饭前或饭后服用。观察组患者在对照组治疗的基础上给予聚乙二醇干扰素注射液(瑞士F. Hoffmann-La Roche Ltd.)180 μg,皮下注射,1次/周。观察组患者均根据患者个体情况调整聚乙二醇干扰素的用药剂量。两组患者疗程均为48周。治疗过程中如果出现较严重的不良反应应立即停药。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗6个月、12个月时的HBV-DNA阴转率、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阴转率、HBeAg转化率、ALT复常率和并发症发生率及并发症评分,记录不良反应发生情况。

采用ABI5700型PCR荧光定量分析仪检测HBV-DNA(仪器、试剂盒均由中山大学达安基因股份有限公司提供),采用荧光定量法检测HBsAg、HBeAg(试剂盒由上海新波公司生产)。根据我院自制的并发症评分量表对患者的并发症进行

评分,评分范围0~100分,0分为无并发症发生,100分为死亡,评分越高,并发症越严重。

### 1.4 疗效判定标准

(1)显效:ALT恢复正常,HBV-DNA转阴,HBeAg阴转;(2)有效:ALT恢复正常,HBV-DNA转阴,HBeAg阳性;(2)无效:ALT未恢复正常,HBV-DNA和/或HBeAg阳性。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 15.0统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;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 两组患者HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率比较

两组患者治疗6个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗12个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate and HBeAg conversion rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	治疗6个月			治疗12个月		
		HBV-DNA 阴转率	HBeAg 阴转率	HBeAg 转化率	HBV-DNA 阴转率	HBeAg 阴转率	HBeAg 转化率
观察组	40	31(77.50)	18(45.00)	16(40.00)	38(95.00)*	29(72.50)*	24(60.00)*
对照组	40	27(67.50)	12(30.00)	8(20.00)	33(82.50)	17(45.00)	9(22.50)

与对照组比较: \* $P<0.05$

vs. control group: \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者ALT复常率、并发症发生率、并发症评分比较

治疗后观察组患者ALT复常率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者并发症发生率、并发症评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者ALT复常率、并发症发生率、并发症评分比较

Tab 2 Comparison of ALT recovery rate and the incidence of complication and complication score between 2 groups

组别	n	ALT复常率,例(%)	并发症发生率,例(%)	并发症评分,分
观察组	40	36(90.00)*	16(40.00)	50.3±7.5
对照组	40	17(22.50)	13(32.50)	46.2±9.1
P		$<0.05$	$>0.05$	$>0.05$

与对照组比较: \* $P<0.05$

vs. control group: \* $P<0.05$

### 2.3 两组患者临床疗效比较

治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

### 2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

表3 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	40	26	10	4	90.0
对照组	40	9	8	23	42.5

### 3 讨论

慢性乙型肝炎患者常发展为失代偿性肝病、肝硬化及肝癌等危重肝病,肝脏功能显著下降,需要通过合理的抗病毒治疗以延缓病情发展、改善患者预后<sup>[5]</sup>。干扰素具有抑制病毒、调节免疫、HBeAg转换率高、停药后复发率低、疗程相对固定、不良反应发生少等特点<sup>[6]</sup>,但聚乙二醇干扰素HBeAg转换率与有效率均欠佳,需要联合药物治疗,以提高HBeAg转换率<sup>[7]</sup>。聚乙二醇干扰素为重组干扰素 $\alpha$ -2a(普通干扰素)与聚乙二醇(PEG)结合后生成的长效干扰素<sup>[8]</sup>,可通过细胞表面的特异性 $\alpha$ 受体激活细胞内的信号传递通路和相关基因转录过程,除可抑制感染细胞内的病毒复制、抑制细胞增殖、免疫调节外,还具有体外抗病毒和抗增殖活性的作用<sup>[9-10]</sup>。在用药过程中,由于该药疗效的特殊性,较大的药动学差异及可能引发抑郁等并发症的因素,患者必须在专业医师的指导下合理用药<sup>[11]</sup>。相关研究提示,聚乙二醇干扰素联合拉米夫定的临床应用疗效随用药时间的增长而显著提高,聚乙二醇干扰素与拉米夫定的联合应用具有可行性<sup>[12]</sup>。

拉米夫定常用于治疗肝功能代偿、伴有ALT增高及病毒复制的慢性乙型肝炎。有临床研究提示,多数慢性乙型肝炎患者对拉米夫定的耐受性较好,不良反应发生率较低<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,两组患者治疗6个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率比较,差异均无统计学意义;治疗12个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义。观察组患者总有效率、ALT复常率均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义;两组患者并发症发生率、并发症评分比较,差异均无统计学意义。安全性方面,两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎较单用拉米夫定疗效更显著,安全性相似。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步

证实。

### 参考文献

- [1] 孙娜,李小青,战寒秋.拉米夫定在妊娠合并慢性乙型肝炎患者中的安全性研究[J].中国药学杂志,2012,47(18):1457.
- [2] 丁向春,马丽娜,李玉芳,等.拉米夫定、阿德福韦酯初始联合治疗育龄期HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者48周疗效评估[J].中华传染病杂志,2012,30(4):244.
- [3] 刘冠军,单艳华.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效分析[J].中国医疗前沿,2011,6(1):30.
- [4] 包广杰.血清CysC检测在妊娠期乙型肝炎患者肾损伤早期诊断中的临床意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(6):685.
- [5] 徐双林.健肝乐颗粒联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化疗效及安全性研究[J].河北医药,2012,34(21):3262.
- [6] 周荃.恩替卡韦与拉米夫定治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效对比[J].中国实用医药,2013,8(33):13.
- [7] Chemin I, Zoulim F. Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*[J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(1):52.
- [8] 张金霞.替比夫定与拉米夫定长期治疗慢性乙型肝炎的安全性评价[J].中国医药指南,2012,10(30):150.
- [9] 占美,吴逢波,吴斌,等.替比夫定与拉米夫定比较治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(1):101.
- [10] 刘宏伟,王玉华.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合脱氧核苷酸钠治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].中国药业,2013,22(14):38.
- [11] 孙蓓蓓,管世鹤. IFN- $\alpha$ 和PEG-IFN- $\alpha$ 治疗慢性乙肝的作用机制[J].国际检验医学杂志,2012,33(23):2887.
- [12] Kumars KS, Byrne G. Some evidence shows that certain mouth rinses can reduce halitosis[J]. *J Am Dent Assoc*, 2010, 141(8):1008.
- [13] 罗建君,周帅.鳖甲消癥丸联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2013,29(4):260.

(收稿日期:2014-07-17 修回日期:2014-11-01)

## 国家中医药管理局组团赴新加坡参加卫生管理培训

**本刊讯** 应新加坡卫生部邀请,由国家中医药管理局、部分省中医药管理部门、部分中医药大学和中医医院领导一行19人组成的卫生管理培训代表团,于2014年11月10日至14日赴新加坡进行了为期5天的培训和参观。

在新期间,代表团访问了新加坡卫生部、卫生科学局,参观了广惠肇留医院、新保集团综合诊疗所、新加坡中央医院等3家不同类型、规模和层次的医疗机构。新加坡卫生部门组织了“新加坡医疗保健体系”“新加坡注册与认证法规”“中成药的管理”“新加坡中医药管理”等主题的专题讲座,代表团与新

加坡有关官员及医院管理人员进行了座谈,大家就医疗改革和管理的有关问题进行了深入的探讨和交流。

自1999年我国国家中医药管理局与新加坡卫生部签署中新中医药谅解备忘录以来,新方开始为中国中医管理人员进行短期培训。迄今为止,已组织10批代表团赴新进行为期1周的医疗卫生管理方面的培训,使不同地区的中医药管理人员全面了解新加坡的医院管理方式、医疗体制,为中医药发展提供了很多宝贵的信息和可资借鉴的经验。