

聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液联合核苷(酸)类似物—— 治疗慢性乙肝 200 例临床分析

范永记^(通讯作者) 周凤秋 王春丽

单县中心医院, 山东 菏泽 274300

摘要: 目的: 探讨聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙肝优势人群的疗效及副作用。方法: 聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液用量用法, 成人每次一支, 180ug, 皮下注射, 以脐周两侧 5cm-10cm 处为注射点, 每周一次, 一个疗程为 48 周, 同时口服恩替卡韦或富马酸替诺福韦, 每次一粒, 每天一次。结果: 200 例慢性乙肝患者临床治愈 68 例。结论: 本组用聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙肝 200 例, 临床治愈率达 30%, 疗效显著。

关键词: 聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液; 核苷(酸)类似物; 慢性乙肝; 优势人群; 临床治愈率

慢性乙型肝炎现无特效药物治疗, 长期服用核苷(酸)类似物抗病毒药物治疗, 只能抑制乙肝病毒复制, 一般不能临床治愈, 不能停药, 2024 年我院感染科挂牌为慢性乙肝临床治愈科室, 近 1 年来应用聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙肝 200 例, 临床治愈率达 30%, 治疗取得较满意的疗效。现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

200 例慢性乙肝患者均来自 2024 年 1 月-2024 年 12 月本院感染科住院或门诊患者。200 例慢性乙肝患者均为聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液应用优势人群, 表面抗原低于 1500IU/ml, e 抗原阴性, 病毒阴性(少数患者乙肝病毒低量复制)。其中男性 126 例, 女性 74 例, 年龄 6-55 岁, 14 岁以下 3 例, 平均 38 岁, 男女之比为 1.70:1, 疗程平均 48 周。200 例慢性乙肝患者中, 198 例在应用聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液前一直口服核苷(酸)类似物, 多数服用恩替卡韦或富马酸替诺福韦, 少数服用丙酚替诺福韦或艾米替诺福韦。2 例为聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液和核苷(酸)类似物同时应用。

1.2 临床表现

200 例慢性乙肝患者应用聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液前均无乏力, 无纳差, 无恶心、呕吐, 无畏寒、发热, 无胸闷、气短, 无腹痛、腹泻, 夜间休息好, 无大小便异常。查体均神志清, 精神可, 有 5 例出现肝掌和蜘蛛痣。其他无不适。

1.3 辅助检查

200 例慢性乙肝患者心电图、胸片均正常, 甲状腺功能、肝功能和血常规均正常。消化系 B 超提示: 其中 168 例肝回声增强, 32 例肝胆胰脾未见异常, 30 例胆囊壁毛糙, 28 例肝内囊肿, 1 例脾稍大。e 抗原均阴性, 186 例乙肝病毒阴性和 14 例乙肝病毒低量复制, 65 例 1000IU/ml<表面抗原≤1500IU/ml, 67 例 500IU/ml<表面抗原≤1000IU/ml, 28 例 100IU/ml<表面抗原≤500IU/ml, 15 例 50IU/ml<表面抗原≤100IU/ml, 25 例表面抗原≤50IU/ml。

1.4 治疗方法

99 例口服恩替卡韦分散片抗病毒治疗, 14 周岁以下服用恩替卡韦, 根据公斤体重服用, 87 例口服富马酸替诺福韦抗病毒治疗, 2 例口服丙酚替诺福韦抗病毒治疗, 12 例口服艾米替诺福韦抗病毒治疗。14 岁以下及体重小于 50Kg 的患者, 应用 90ug 或 130ug。成人推荐剂量为每次 180μg, 每周 1 次, 共 48 周, 腹部皮下注射, 脐周两侧 5cm-10cm。进针要倾斜 45 度刺入皮下, 快速进针, 缓慢推进, 推入后针头在皮下停留 3-5 秒, 让药液在皮下扩散, 拔除后按压一会, 注射前 30 分钟将药物从冰箱取出, 使药液恢复常温。根据不良反应调整剂量。

2 结果

200 例慢性乙肝患者临床治愈 68 例, 临床治愈率达 30% 以上, 疗效显著。临床治愈标准: HBsAg 转阴, HBV-DNA 转阴(高敏检测小于定量检测下限), HBeAg 阴性, 停聚乙二醇干扰素后肝功能恢复正常。影响临床治愈率的因素中, 主要与表面抗原的值高低有关, 与年龄、性别和其他检测结果条件有一定关系, 年龄越小、女性治

愈率有一定优势,与口服那种核苷(酸)类抗病毒药物影响不大。表面抗原越低临床治愈率越高,25例表面抗原 $\leq 50\text{IU/ml}$,治愈23例,1例是依从性差,中间停止应用干扰素,1例是表面抗原已转阴,e抗原出现阳性,低度较低,0.09–0.15IU/ml之间,48周后放弃继续治疗。表面抗原 $\leq 50\text{IU/ml}$ 的患者治愈率92%;15例 50IU/ml <表面抗原 $\leq 100\text{IU/ml}$,临床治愈11例,治愈率73%;28例 100IU/ml <表面抗原 $\leq 500\text{IU/ml}$,临床治愈9例,治愈率32%;67例 500IU/ml <表面抗原 $\leq 1000\text{IU/ml}$,临床治愈16例,治愈率23.9%;65例 1000IU/ml <表面抗原 $\leq 1500\text{IU/ml}$,临床治愈9例,治愈率13.8%;未治愈病例中,表面抗原均有不同程度的降低。治疗过程中,第一针均有不同程度的发热,多数伴有畏寒,全身酸痛,疲乏无力,少数出现恶心、呕吐,仅1例出现腹痛、腹泻,第二针以上症状减轻,第三针以上症状明显减轻,第四针以后多数患者无以上症状,少数全程出现轻度疲倦乏力,食欲减退,聚乙二醇干扰素a-2b注射液减量。在疗程中,白细胞和血小板降低的占1/3,同时应用利可君治疗,白细胞和血小板均有不同程度升高,能继续治疗。患者均有不同程度的体重减轻。在应用聚乙二醇干扰素过程中无一例患者出现病情加重,未出现严重并发症等,均安全有效的坚持一个疗程。有1/4的患者出现肝功能异常,转氨酶轻度或中度升高,胆红素多数轻度异常,白蛋白均无明显异常。肾功能均无明显损害,甲状腺功能均正常。

3 讨论

我国乙肝高发,长期慢性乙型肝炎易导致肝脏发生不同程度的炎症、坏死,出现肝脏纤维化和肝硬化,甚至出现肝癌,还会导致肝功能衰竭,会造成很严重的健康问题和并发症,严重影响患者的生命安全。及早发现和治疗慢性乙肝对于预防和减轻其危害是十分重要的。长期口服单一核苷(酸)类似物抗病毒治疗,临床治疗效果并不理想,HBV-DNA难以清除,也导致HBV不能及时清除,同时发生免疫耐受,病毒难以清除,病毒由于耐药发生变异,产生耐药,更难清除。疗程长,治疗时间长,对患者的生活质量有严重影响。只是抑制HBV-DNA,并且一般不能临床治愈乙肝,目前没有治愈乙肝特效药物,现在临床上能治愈乙肝的唯一方法就是应用聚乙二醇干扰素联合核苷(酸)类似物抗病毒口服药物,是临床中比较常用的治疗慢性乙肝的组合法,这种联合治疗的方法会根据患者的具体情况而有所不同,在开始应用前,对患者要全面的医学评估,确定是否适合使用联合治疗方案。聚乙二醇干

扰素a-2b注射液属长效干扰素,由重组干扰素a-2b、聚乙二醇(40kD Y型)结合而成。聚乙二醇干扰素可以通过激活宿主免疫系统,增强机体对病毒的抵抗力,聚乙二醇干扰素与患者体内细胞表面特异性受体结合,介导细胞信号通路,激活基因转录,调控生物效应抑制乙肝病毒,有效杀死病毒,该药的半衰期长,经皮下注射后能够稳定血液中长期有效药物浓度。干扰素的免疫调节与抗病毒,可通过诱导细胞而生成抗病毒蛋白阻滞病毒复制,显著增强自然杀伤性细胞、噬细胞以及T淋巴细胞等免疫调节功能,促进抗病毒能力增强。核苷类似物恩替卡韦或替诺福韦,多作用至HBV聚合酶区域,能够有效的抑制HBV-DNA,阻滞聚合酶链持续延长,两者联合应用从而达到杀死病毒的效果,两种药物的药理机制有着显著不同,联合用药能够充分体现出药物的互补性,将起到协同作用,相辅相成,达到更好的治疗效果。近期国内应用聚乙二醇干扰素联合核苷(酸)类似物抗病毒治愈慢性乙肝的报道显著增多,因此我院感染科室近1年对慢性乙型肝炎患者中优势人群应用聚乙二醇干扰素联合核苷(酸)类似物抗病毒治疗。通过治疗可见,1.聚乙二醇干扰素a-2b注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙肝,优势人群临床治愈率可达30%左右,未治愈病例中,表面抗原均有不同程度的降低,若持续坚持治疗,有可能有部分患者出现临床治愈。2.治愈率与年龄、性别有一定影响,年龄越小和女性稍占优势,与服用那种核苷类似物关系不大。3.治愈率与患者个体差异有一定关系。4.治愈率与患者依从性有关系。5.治愈率与疗程有关系,疗程越长,治愈率越高。6.疗程中,血常规和肝功能有不同程度的异常,对肾功能、甲状腺功能和心肺功能影响不大。影响较大的是血常规,中性粒细胞:当中性粒细胞计数(ANC)小于 $0.75 \times 10^9/\text{L}$ 时,减量;小于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 时,停药,恢复至大于 $1.0 \times 10^9/\text{L}$ 时,可再恢复治疗。重新开始治疗应使用 $90\mu\text{g}$,并应监测中性粒细胞计数。血小板:当血小板计数小于 $50 \times 10^9/\text{L}$ 时,剂量减低至 $90\mu\text{g}$;小于 $25 \times 10^9/\text{L}$ 时,停药。出现转氨酶一过性反弹。提示发生了免疫清除(血清转换),轻度升高可不用治疗,中度升高可加用保肝降酶药物对症治疗。重度升高聚乙二醇干扰素剂量减小或暂时停止了治疗,当ALT复常后可以继续恢复常规治疗。7.未治愈病例中,表面抗原均有不同程度的降低,降低肝硬化的发生率,降低肝癌的发生。综上所述,聚乙二醇干扰素a-2b注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙肝,可发挥协同作用,激活细胞免疫功能,更好的清除乙肝病毒,能够有效提高

患者的临床治疗有效率,同时两种药物联合使用能够显著提高 HBV-DNA 转阴率、HBsAg 转阴率以及 HBeAg 转阴率,帮助患者改善临床症状,协同纠正肝功能,减轻患者痛苦,提高患者生活质量。优势人群治愈率可达 30%,年龄越小和女性稍占优势,疗程越长治愈率越高。对慢性乙肝病人优势人群使用聚乙二醇干扰素联合核苷类似物进行治疗,有助于更全面的抑制乙肝病毒复制,调节免疫系统,提高治疗效果,缩短治疗时间,有望治愈,且安全性高,值得临床推广。

参考文献:

- [1]田旭杰;穆泉汝;扬俊晓;聚乙二醇干扰素 a-2a 联合恩替卡韦治疗慢性乙肝的临床探讨[J].中外医疗 2020.39(09):23-25.
- [2]赵海东;陈婷婷;李艺芳等.恩替卡韦经治 HBeAg 阴性慢性乙肝患者联合聚乙二醇干扰素 a-2b 治疗的临床治愈疗效观察[J].当代医学,2021.27(21).96-98.
- [3]稽玮嘉;颜学兵.聚乙二醇干扰素 a-2a 与聚乙二醇干扰素 a-2b 治疗慢性乙肝的效果及安全性比较[J].临床肝胆杂志,2019.35(2):309-314.
- [4]林彬彬;张道森;肖志鸿等.恩替卡韦经治的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者联合长效干扰素治疗效果观察[J].福建医药杂志 2020.42(4):4.
- [5]梁冰;殷海燕.聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙肝的临床分析[J].中国继续医学教育.2018.10(29):135-137.
- [6]病毒性肝炎防治方案[J].中华肝病杂志 20.(6):324.
- [7]喻一奇;陈少隆;张文宏.核苷和核苷酸类药物联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J].2015(9).
- [8]中华医学会肝病学会分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J].2022.(9).
- [9]范平;何维新;周艳等.聚乙二醇干扰素-a 联合核苷(酸)类似物治疗应答不佳 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J].肝脏.2013.18(2):99-101.
- [10]那研;娄宪芝;王迪等.聚乙二醇干扰素 a-2a 联合恩替卡韦治疗 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎患者疗效分析[J].中国实用医药 2014.9(13)165-166.

作者简介: 范永记 (1975-), 男, 汉族, 山东省菏泽市单县, 本科, 学士学位, 单位: 单县中心医院, 研究方向: 聚乙二醇干扰素治疗慢性乙肝的疗效。