

· 临床研究 ·

聚乙二醇化干扰素 α -2a 对拉米夫定治疗失败的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效

马晓宇, 石小枫[△], 郭树华, 刘 杞, 任 红

(重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆 400010)

摘要:目的 探讨拉米夫定治疗失败的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 接受聚乙二醇化干扰素 α -2a(PEGIFN α -2a)序贯治疗的临床疗效。方法 对 22 例经拉米夫定治疗失败的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 在继续使用拉米夫定的情况下, 加用 PEGIFN α -2a 180 μ g, 每周 1 次, 联用 12 周, 然后停用拉米夫定, 单用 PEGIFN α -2a 至 48 周, 每月检查 1 次肝功能、血常规; 每 3 个月检查乙型肝炎病毒(HBV)血清标志物及 HBV DNA 定量; 治疗结束后随访 48 周。结果 HBV DNA 基线平均表达水平为 (6.54 ± 0.90) copies/mL(log10)。在治疗结束后, 有 40.91%(9/22)的患者实现 HBeAg 血清转换和 HBV DNA 血清表达水平减少, 13.64%(3/22)的患者实现 HBsAg 血清转换。随访 48 周, 36.36%(8/22)的患者维持 HBeAg 血清转换和 HBV DNA 水平的降低, 在维持 HBeAg 血清学转换的 8 例患者中, 有 2 例患者持续维持 HBsAg 血清转换。结论 PEGIFN α -2a 能部分明显降低拉米夫定治疗失败患者的 HBV DNA 水平, 促进 HBeAg 和 HBsAg 的血清学转换。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 聚乙烯二醇类; 干扰素 α -2a; 拉米夫定; 治疗失败

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.15.013

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)15-1717-02

Effect of peginterferon alfa-2a in treating lamivudine-resistant HBeAg-positive chronic hepatitis B

Ma Xiaoyu, Shi Xiaofeng[△], Guo Shuhua, Liu Qi, Ren Hong

(Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital, Chongqing

University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of pegylated interferon alfa-2a sequential therapy in the patients with lamivudine-resistant HBeAg-positive chronic hepatitis B(CHB). **Methods** A total of 22 patients with lamivudine-resistant HBeAg-positive chronic hepatitis were included in the study. Under the continuous use of lamivudine(100 mg, once daily), all patients received peginterferon alfa-2a 180 g, once weekly for 12 weeks. Then lamivudine was discontinued and peginterferon alfa-2a as monotherapy was used till 48 weeks. Responses were measured once every 12 weeks after treatment, including HBsAg, HBeAg seroconversion and HBV DNA suppression. The liver function and blood routine test were examined once every 4 weeks. **Results** Mean HBV DNA level at baseline was (6.54 ± 0.90) copies/mL(log10). At the end of treatment, 40.91% (9/22) of the patients had HBeAg seroconversion and the decreased serum expression level of HBV DNA, and 13.64%(3/22) of the patients had HBsAg seroconversion, respectively. During 48-week follow up, the sustained HBeAg seroconversion and the decrease of HBV DNA level were achieved in 36.36% (8/22) of the patients. Among 8 cases of the sustained HBeAg seroconversion, 2 cases sustained HBsAg seroconversion. **Conclusion** Peginterferon alfa-2a can decrease the level of HBV DNA partially and obviously, and promote the HBeAg and HBsAg seroconversion in the patients with lamivudine-resistant HBeAg-positive CHB.

Key words: hepatitis B, chronic; polyethylene glycols; interferon alfa-2a; lamivudine; treatment failure

目前, 主要有两大类药物在全球范围内被批准用于慢性乙型肝炎病毒(HBV)的治疗: 一是干扰素- α (IFN- α); 二是核苷类似物, 如拉米夫定等。拉米夫定能够抑制 HBV DNA 的复制并对肝脏病理组织学有明显的改善作用^[1-2]。然而, 拉米夫定与 HBV DNA 耐药密切相关, 大约 50% 的患者, 在使用拉米夫定 3 年后发生了 HBV DNA 的变异^[3], 如果继续单独使用拉米夫定, 可影响组织学改善, 并且可能导致肝脏功能失代偿^[4]。发生耐药的患者可以采用联合阿德福韦酯进行挽救治疗, 但联合治疗有可能产生多药耐药的风险^[5-6]。另外, 发生拉米夫定耐药的育龄期妇女, 联合阿德福韦酯进行挽救治疗不但又面临一个长疗程的治疗, 并且停药困难, 如果服药受孕, 阿德福韦酯对胎儿的生长发育有不利影响。而干扰素是第一个获准用于治疗慢性乙型肝炎的药物, 具有疗程短、疗效较高等优点。尤其是近年来研制的聚乙二醇化干扰素 α -2a(PEGIFN α -2a), 是大分子的聚乙二醇与干扰素 α -2a 连接, 从肾脏的排泄时间减

慢, 半衰期延长, 同时随着聚乙二醇的降解, 使干扰素逐渐释放, 其临床疗效优于普通干扰素^[9-11]。鉴于以上原因, 本文观察了 PEGIFN α -2a 治疗拉米夫定耐药的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床疗效, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2004 年至 2007 年本院门诊和住院经拉米夫定治疗失败的 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者 22 例, 其中男 15 例, 女 7 例; 年龄 16~41 岁, 平均 (31.50 ± 7.53) 岁; 病史 3~11 年, 平均 (7.83 ± 2.33) 年; 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)为 (115.39 ± 61.56) IU/L, HBV DNA 为 (6.54 ± 0.90) copies/mL(log10, 采用底数为 10 的对数)。拉米夫定治疗失败纳入标准: 服用拉米夫定 1 年以上, HBV DNA 水平下降低于检测限或阴转, 继续治疗后出现 HBV DNA 反弹(大于 1.0×10^3 copies/mL)。HBsAg(+), HBeAg(+), 没有重叠甲型肝炎病毒(HAV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒

作者简介: 马晓宇(1988~), 硕士研究生, 主要从事病毒性肝炎的免疫发病机理及治疗研究。 [△] 通讯作者, Tel: 13983869655; E-mail:

(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)感染,无酗酒史及药物性肝损害史,无失代偿性肝病、无严重的内科疾患或精神疾病、中性粒细胞不少于 $1\,500$ 个/ mm^3 、血小板不低于 5 万/ mm^3 、血清 ALT 超过正常范围上限,血清总胆红素(STB)低于 2 倍正常值。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 拉米夫定和 PEGIFN α -2a 联用 12 周,然后停用拉米夫定,继续用 PEGIFN α -2a 治疗至 48 周,PEGIFN α -2a 剂量为 $180\ \mu\text{g}$,皮下注射,每周 1 次,第 1 个月每 2 周检测血常规和肝功能,以后每月检测 1 次,同时复查病毒学指标。

1.2.2 疗效指标 (1) HBsAg 血清学转换:定义为 HBsAg 消失,出现 HBsAb 阳性,HBV DNA 检测不到(PCR 法);(2) HBeAg 血清学转换:定义为 HBeAg 消失,出现 HBeAb 阳性;(3)病毒学疗效:HBV DNA 降低至小于 1.0×10^5 ;(4)肝脏功能复常:ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)恢复正常。

1.3 统计学处理 使用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg、HBeAg 的疗效反应 48 周治疗结束时,有 13.64%(3/22,男 1 例、女 2 例)的患者出现了血清 HBsAg 的消失,并且出现了 HBsAb,48 周随访,有 2 例仍然维持 HBsAb 阳性;有 40.91%(9/22,男 5 例、女 4 例)的患者发生了 HBeAg 的血清学转换,48 周随访,HBeAg 血清学转换率为 36.36%(8/22)。

2.2 病毒学疗效反应 48 周治疗结束时,10 例 HBV DNA 降低至小于 1.0×10^5 copies/mL,9 例 HBV DNA 降低至小于 1.0×10^4 copies/mL(2 例检测不出、1 例低于检测最低值下限),3 例 HBV DNA 检测不到,和 HBeAg 的疗效反应相一致。48 周的随访中,1 例于随访 12 周后出现了反跳(3.18×10^7),2 例检测不到 HBV DNA,6 例 HBV DNA 仍然小于 1.0×10^4 ,病毒学疗效为 36.36%(8/22)。

2.3 肝脏功能检测 在治疗结束时发生 HBeAg 或 HBsAg 血清学转换及病毒学应答的 9 例患者中,4 例患者的 ALT 恢复正常;48 周随访,维持 HBeAg 或 HBsAg 血清学转换及病毒学应答的 8 例患者,ALT 仍然正常。

2.4 无病毒学应答者的随访治疗 无病毒学应答的 13 例患者和 1 例随访 12 周后出现了反跳的患者采用了拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗,随访 48 周,病情稳定。

2.5 不良反应 有 2 例患者在用 PEGIFN α -2a 时出现白细胞、血小板的显著降低,经过药物提升治疗能够最终完成了 PEGIFN α -2a 的治疗。没有严重不良事件发生。

3 讨论

慢性乙型肝炎治疗的主要目的是抑制病毒的复制,使肝功能恢复正常,改善肝脏组织病理学。治疗的长期目标是清除病毒,预防疾病向肝硬化或肝癌进展,并提高患者的生存质量。随着对乙型肝炎病毒生物学特性的认识,开发新的抗 HBV 药物成为当今的研究热点,并且取得了可喜的成就。PEGIFN α -2a,通过在干扰素 α -2a 上增加一个大体积分枝状 40×10^3 聚乙二醇分子而成^[9],具有更好的药代动力学特征。临床研究结果显示,PEGIFN α -2a 能明显提高慢性乙型肝炎的病毒血清学转换,效果优于普通的 IFN- α ^[10-11]。近年来对拉米夫定治疗慢性乙型肝炎进行了大量的临床研究。综合其研究结果,口服拉米夫定 $100\ \text{mg/d}$,予服药后 2~4 周,主要是血清中的 HBV DNA 的载量明显下降,甚至到检测不出的水平,连续服药 1 年

后 HBV DNA 的持续阴转率为 80%,ALT 的复常率为 60%,HBeAg 的血清学转换(血清 HBeAg 阳性向 HBeAb 阳性转换,HBV DNA 阴性,ALT 恢复正常)率为 15%~20%,治疗结束后,只有少数能维持应答^[12-13],且拉米夫定服药时间长,耐药率高^[14],贸然停药还可能导致病情的加重。虽然阿德福韦和恩替卡韦对拉米夫定耐药患者有较好的疗效,但仍然有核苷类似物疗程长、停药反跳、并且可能有交叉耐药性等缺点^[8]。PEGIFN α -2a 虽然价格较贵,但对 HBV 的持续应答率高,耐药及停药引起病情加重发生率低。因此,本研究采用了序贯治疗方法,观察了 PEGIFN α -2a 在拉米夫定耐药时的应用。结果提示,在治疗结束时,22 例患者中有 9 例(40.91%)出现了 HBeAg 的血清学转换,HBV DNA 定量明显降低,3 例(13.64%)出现 HBsAg 的血清学转换。在 48 周随访中,1 例于停药后 12 周出现了反跳,8 例(36.36%)维持持续的病毒学应答,2 例维持 HBsAg 的血清学转换。在治疗和随访期间,没有严重不良事件发生。

虽然干扰素和拉米夫定联合用药较之单纯使用并未显示出特别的优越性^[15],但摸索多种不同的联合时机和方式值得进一步的探索。通过以上应用 PEGIFN α -2a 治疗拉米夫定耐药的研究,本研究认为这种治疗方案是安全有效的。

参考文献:

- [1] Lai CL, Chen RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B Asia Hepatitis Lamivudine Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(2): 61-68.
- [2] Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(1): 105-117.
- [3] Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1527-1532.
- [4] Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations[J]. *Antivir Ther*, 2004, 9(2): 257-262.
- [5] Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8): 2525-2532.
- [6] Nagasaki F, Niitsuma H, Ueno Y, et al. The high incidence of the emergence of entecavir-resistant mutants among patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B virus[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 213(2): 181-186.
- [7] Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine[J]. *Am J Ther*, 2008, 27(3): 266-273.
- [8] Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy[J]. *Hepatology*, 2006, 43(6): 1385-1391.
- [9] Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, et al. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 KDa branched polyethylene glycol-conjugated(下转第 1721 页)

而本研究仍存在缺陷,采取的是前、后对照为序贯性研究,未做到随机性,不排除其他因素的影响,如要取得更强烈的证据支持,应在以后开展大样本、多中心的随机对照研究。

参考文献:

- [1] 吴安华,任南,文细毛,等. 159 所医院医院感染现患率调查结果与分析[J]. 中国感染控制杂志,2005,4(1):12-17.
- [2] Wip C, Napolitano L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia; how valuable are they? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2009, 22(2):159-166.
- [3] 张译文,胡必杰,高晓东,等. 综合干预措施对呼吸机相关性肺炎发病率的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(12):1688-1689,1697.
- [4] Evans B. Best-practice protocols; VAP prevention[J]. *Nurs Manage*, 2005, 36(12):10-12.
- [5] Zaydfudim V, Dossett LA, Starmer JM, et al. Implementation of a real-time compliance dashboard to help reduce SICU ventilator-associated pneumonia with the ventilator bundle[J]. *Arch Surg*, 2009, 144(7):656-662.
- [6] Hawe CS, Ellis KS, Cairns CJ, et al. Reduction of ventilator-associated pneumonia: active versus passive guideline implementation[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(7):1180-1186.
- [7] 刘增霞,任蔚虹,潘海燕. 半卧位对呼吸机相关肺炎影响的 Meta 分析[J]. 中华急诊医学杂志,2011,20(2):147-150.
- [8] Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients; a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 354(9193):1851-1858.
- [9] Chan EY, Ruest A, Meade MO, et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults; systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2007, 334(7599):889.
- [10] Society AT. Infectious diseases society of America. guide-

lines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4):388-416.

- [11] Gentile MA, Siobal MS. Are specialized endotracheal tubes and heat-and-moisture exchangers cost-effective in preventing ventilator associated pneumonia[J]. *Respir Care*, 2010, 55(2):184-196.
- [12] Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, et al. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia; a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2005, 118(1):11-18.
- [13] 黄德玖,尹智,周琰,等. 呼吸机相关性肺炎与胃液 pH 值的相关性研究[J]. 四川医学,2008,29(8):986-987.
- [14] Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia; its relevance to developing effective strategies for prevention[J]. *Respir Care*, 2005, 50(6):725-739.
- [15] Jongerden I, Rovers M, Grypdonck M, et al. Open and closed endotracheal suction system in mechanically ventilated intensive care patients; a meta analysis[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1):260-270.
- [16] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia; the NASCENT randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(7):805-813.
- [17] Jonathan R, Kelly D, Yi M, et al. National healthcare safety network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008[J]. *Am Infect Control*, 2009, 37(12):783-805.
- [18] Marra AR, Cal RG, Silva CV, et al. Successful prevention of ventilator-associated pneumonia in an intensive care setting[J]. *Am J Infect Control*, 2009, 37(8):619-625.

(收稿日期:2012-12-13 修回日期:2013-02-17)

(上接第 1718 页)

- interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C[J]. *Bioconjug chem*, 2001, 12(2):195-202.
- [10] Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-alpha-2a (40 KD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C [J]. *Drugs*, 2001, 61(15):2263-2288.
- [11] Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2003, 10(4):298-305.
- [12] Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B Asia Hepatitis Lamivudine Study Group [J]. *Gas-*

troenterology, 2000, 119(1):172-180.

- [13] 姚光弼,崔振宇,姚集鲁,等. 国产拉米夫定治疗 2200 例慢性乙型肝炎的 IV 期临床试验 [J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(2):103-108.
- [14] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6):1714-1722.
- [15] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26):2682-2695.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2013-02-12)