

# 干扰素联合抗病毒治疗对提高核苷(酸)类药物经治慢性乙型肝炎患者表面抗原阴转率的影响

张珊 王艺璇 孙静 朱琳 王凤水 邢卉春

**【摘要】目的** 观察核苷(酸)类(NAs)药物经治慢性乙型肝炎(CHB)患者联合干扰素治疗的疗效。**方法** 选取2014年1月至2018年1月首都医科大学附属北京地坛医院门诊及住院的NAs经治CHB患者共75例为研究对象, 入组患者需符合HBV DNA < 100 IU/ml且HBsAg < 1 000 IU/ml, 根据患者是否愿意接受干扰素治疗分为原方案治疗组(沿用原NAs方案, 37例)与联合治疗组(NAs联合IFN治疗, 38例), 两组患者均治疗48周。观察两组患者血清HBsAg 24周下降水平、48周阴转率及HBsAg阴转的相关预测因素。**结果** 联合治疗组(27例, 联合治疗组38例患者中1例予以剔除, 10例尚未到随访期)在48周HBsAg阴转率为48.15% (13/27), 血清学转换率为44.44% (12/27), 而原方案治疗组患者HBsAg阴转率5.41% (2/37), 血清学转换率为5.41% (2/37), 组间差异均有统计学意义(HBsAg阴转率:  $\chi^2 = 13.599$ 、 $P < 0.001$ ; 血清学转换率:  $\chi^2 = 11.730$ 、 $P = 0.001$ ); 联合治疗组患者HBsAg水平随着治疗时间延长逐渐下降, 治疗24周时HBsAg平均水平为15.49 (0.06, 358.39) IU/ml, 较基线下降52.77 (6.29, 203.60) IU/ml, 而原方案治疗组患者治疗24周时HBsAg平均水平为578.82 (53.29, 778.76) IU/ml, 较基线下降31.54 (-14.43, 59.29) IU/ml, 两组患者HBsAg水平 ( $Z = -3.850$ 、 $P < 0.001$ ) 及较基线下降程度 ( $Z = -3.000$ 、 $P = 0.003$ ) 差异均有统计学意义。治疗24周时, 联合治疗组患者HBsAg水平较基线下降  $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml患者21例 (占56.76%), 而原方案治疗组仅有3例 (8.11%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.822$ 、 $P < 0.001$ ); 多因素Logistic回归分析显示NAs经治患者HBV DNA有效控制且HBsAg低水平的CHB患者基线HBsAg、24周HBsAg下降  $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml与治疗48周时HBsAg阴转相关。**结论** NAs经治后HBV DNA有效控制且HBsAg低水平CHB患者联合IFN治疗能促进HBsAg水平下降, 并提高HBsAg阴转率。

**【关键词】** 肝炎, 乙型; 临床治愈; 联合治疗; HBsAg阴转率

**Effect of antiviral therapy combined with interferon on negative conversion rate of surface antigen among patients of chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues** Zhang Shan, Wang Yixuan, Sun Jing, Zhu Lin, Wang Fengshui, Xing Huichun. Division 3rd of Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China  
Corresponding author: Xing Huichun, Email: hchxing@sohu.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of antiviral therapy combined with interferon on negative conversion rate of surface antigen in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with nucleos(t)ide analogues. **Methods** From January 2014 to January 2018, a total of 75 patients with CHB treated with NAs were selected from Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University. All the patients with HBV DNA < 100 IU/ml and HBsAg < 1 000 IU/ml were divided into two groups: NAs continued treatment group (37 cases) and NAs combination with IFN group (38 cases) according to the patient's willingness to accept the interferon treatment. The patients were treated for 48 weeks. The serum level of HBsAg decreased at 24 weeks, the rate of HBsAg

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.04.003

基金项目: 吴阶平医学基金会 (No. LDWJPMF-103-17001); 北京市医院管理局扬帆计划 (No. xmlx201837); “十三五” 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治 (No. 2018ZX10302206-003-006); 首都卫生发展科研专项 (No. 首发2018-2-2173)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

通信作者: 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com

negative at 48 weeks and the related predictors of HBsAg negativity were observed in both groups, respectively.

**Results** In the NAs combination with IFN group (27 cases: among the 38 cases, 1 case was eliminated and 10 cases had not been followed up), the percentage of HBsAg clearance was 48.15% (13/27) and the HBsAg seroconversion rate was 44.44% (12/27), while in NAs continued treatment group (37 cases), both of the two percentages were 5.41% (2/37), with significant differences ( $\chi^2 = 13.599, P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 11.730, P = 0.001$ ). The level of HBsAg of patients in NAs combination with IFN group decreased gradually with the prolongation of the treatment period. At the 24th week, patients in NAs combination with IFN group, the average level of quantitative HBsAg was 15.49 (0.06, 358.39) IU/ml, HBsAg decreased for 52.77 (6.29, 203.60) IU/ml compared with the level at baseline and the percentage of HBsAg decrease  $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml was 56.76% (21 cases). However, patients in NAs continued treatment group, the average level of quantitative HBsAg was 578.82 (53.29, 778.76) IU/ml, HBsAg decreased by 31.54 (-14.43, 59.29) IU/ml compared with the level at baseline and the percentage of HBsAg decrease  $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml was 8.11% (3 cases), all with significant differences ( $Z = -3.850, P < 0.001$ ;  $Z = -3.000, P = 0.003$ ;  $\chi^2 = 17.822, P < 0.001$ ). Multivariate Logistics regression analysis showed that the decrease of HBsAg at baseline HBsAg, the 24th  $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml was correlated with the negative conversion of HBsAg at the 48th week of treatment in patients with CHB who were effectively controlled by HBV DNA and with low level of HBsAg after treatment with NAs. **Conclusions** After NAs treatment, CHB patients of HBV DNA effectively controlled and low HBsAg level treated by combination of NAs and IFN could promote the decrease of HBsAg level and increase the negative conversion rate of HBsAg.

**【Key words】** Hepatitis B; Clinical cure; Combination therapy; HBsAg negative rate

目前我国慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染仍严重危害人类健康, 抗病毒治疗已成为慢性HBV感染者治疗的关键。目前口服核苷 (酸) 类药物抗HBV治疗需长期用药, 造成了患者生活上的不便及经济上沉重的负担, 使得大多数患者渴望获得临床治愈, 而实现安全停药的目标。临床研究也一直在寻找提高抗病毒疗效的最佳治疗方法。目前一线的抗病毒药物有两大类: 核苷 (酸) 类抗病毒药[nucleo (t) ide analogues, NAs]及干扰素类(interferon, IFN)。干扰素[包括普通干扰素和聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)等]具有抗病毒及免疫调节的双重作用, 为传统的抗病毒治疗用药, 其优势为疗程有限, 停药后可长期保持应答。PegIFN治疗较NAs可获得更高的HBsAg转阴率<sup>[1-2]</sup>及更低的肝细胞癌发生率<sup>[3]</sup>。但其不良反应如流感样症状、白细胞降低、血小板降低等发生率相对较高, 导致部分患者不能耐受。NAs抗病毒治疗自1998年应用于临床, 其服用方便、不良反应发生率低, 目前已被大部分慢性HBV感染者所接受, 但NAs治疗后大部分患者仅达到HBV DNA的有效抑制, 而HBeAg和HBsAg血清学转换率均较低, 患者需要长期服药; 而长期用药带来的经济负担、心理负担, 以及不可避免的耐药性问题不容忽视。现有研究显示, 无论是IFN还是NAs, 单一用药方案实现临床治愈率均不理想。为使更多HBV感染者能够临床获益, 筛

选出“适合的患者”、并“尽可能追求慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的临床治愈”是各临床研究关注的问题。多项国内外研究曾尝试联合或序贯治疗方案来提高临床治愈率, 发现NAs单药治疗基础上联合或序贯干扰素治疗, 较单用NAs或IFN治疗在HBeAg血清学转换率、HBsAg水平下降等方面均有一定优势<sup>[4-6]</sup>。

本研究通过对NAs经治获得HBV DNA有效控制且HBsAg呈低水平的CHB患者联合IFN治疗, 并与继续NAs单药治疗进行比较, 分析在NAs治疗基础上, 联合干扰素治疗是否能提高HBsAg阴转率, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选取2014年1月至2018年1月首都医科大学附属北京地坛医院门诊收治及住院的75例CHB患者作为研究对象, 诊断标准参照中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)<sup>[7]</sup>。

患者纳入标准: ①年龄为16~65周岁的中国慢性乙型肝炎患者; ②经NAs抗病毒治疗(所应用NAs种类及方案、时长不限)并获得HBV DNA低于100 IU/ml, HBsAg  $< 1\,000$  IU/ml; ③Child-Pugh评分  $< 7$ 分; ④无干扰素应用禁忌证; ⑤本人或其

监护人同意参加本研究并签署知情同意书者。

排除标准：①筛选前52周内接受过IFN或其他免疫调节治疗，包括任何类型的干扰素或胸腺肽，白细胞介素-12或其他可能有系统免疫调节作用的药物；②目前肝功能失代偿（Child-Pugh评分>7分）或有肝功能失代偿的病史者；③确诊为肝癌、疑似有肝癌者、甲胎蛋白（alpha fetal protein, AFP）>100 ng/ml者；④伴HCV、HDV或HIV感染者或合并其他任何肝脏疾病者；⑤合并严重的心、脑、肾等其他脏器疾病或肿瘤病史者；⑥有干扰素治疗禁忌证或过敏者；⑦1年内大量饮酒史或滥用违禁药品者、长期应用阿昔洛韦等药物、皮质激素、1个月内用过肝肾毒性药物者。

本研究为单中心、前瞻性、非干预的队列研究；经首都医科大学附属北京地坛医院医学伦理委员会审批通过[伦理审查审批书编号：京地伦（2016）第（023）-01号]，参加研究的患者均签署知情同意书。

## 二、研究方案

所有患者按本人意愿分为联合治疗组（NAs联合IFN治疗，38例）和原方案治疗组（沿用原NAs方案，37例）。原NAs方案为恩替卡韦或替诺福韦酯或阿德福韦酯或拉米夫定或两种NAs联合等，联合治疗组是在原NAs方案基础上联合IFN（PegIFN- $\alpha$ -2a注射液180  $\mu$ g、1次/周，或PegIFN- $\alpha$ -2b注射液100  $\mu$ g、1次/周，或重组人干扰素 $\alpha$ -2b注射液5 MIU、隔日1次。治疗时间为48周。观察期内发生以下临床事件时提前终止：①肝功能衰竭；②死亡；③肝硬化程度加重或恶化，肝硬化失代偿；

## ④严重药物不良反应。

本研究入组患者具体分组流程见图1。

## 三、观察指标

纳入观察队列后原方案治疗组患者分别于基线、24周、48周完善HBV DNA、HBsAg定量、生化学指标、甲状腺功能、血糖、AFP、腹部超声、肝脏弹性测定（liver stiffness measurement, LSM）。联合治疗组分别于2周、4周、以后每4周完善血常规、生化学指标，每12周完善HBV DNA、HBsAg定量、甲状腺功能、血糖，每24周完善AFP、LSM、腹部超声。以上相关检测指标在结果中未描述分析，一方面是入组患者一般情况良好，有数据患者在随访过程中未出现相关指标异常，另一方面，部分患者在随访过程中有些指标失访，故结果中仅分析主要指标HBsAg。

## 四、实验室指标检测

HBV DNA测定采用PCR法，试剂盒来自德国罗氏公司，仪器为Roche Cobas/Taqman Real-Time PCR 2.0 System，检测下限为20 IU/ml；HBsAg定量、抗-HBs试剂盒购自美国雅培公司，HBsAg检测下线为0.05 IU/ml，抗-HBs检测下线为10 mIU/ml；血液生化学检测采用全自动生化分析仪。

## 五、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料，如年龄、白细胞（white blood cell, WBC）、红细胞（red blood cell, RBC）、血红蛋白（haemoglobin, HGB）、血小板（platelet, PLT）水平均采用 $\bar{x} \pm s$ 描述，组间比较采用独立样本 $t$ 检验；不符合正态分布的计量资

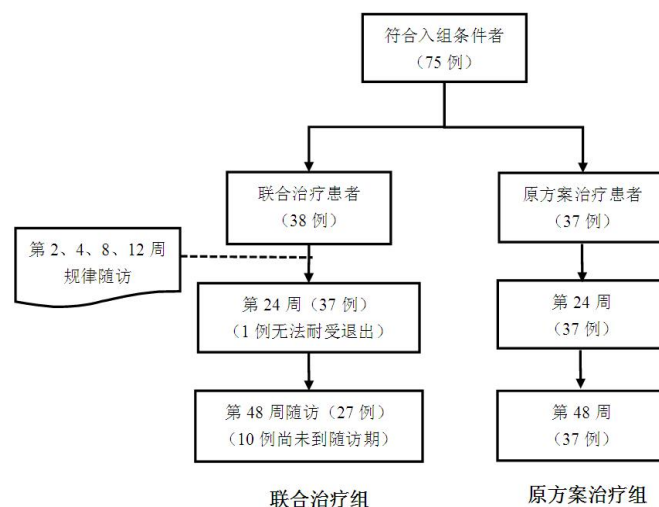


图1 本研究入组患者分组流程图

料,如HBsAg、HBeAg、ALT、AST水平采用中位数(四分位数)进行描述,组间比较采用秩和检验;计数资料性别、HBeAg状态采用频数、构成比进行统计描述,组间比较采用卡方检验。影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

原方案治疗组与联合治疗组患者年龄、性别、基线ALT、AST、WBC、RBC、HGB、PLT、HBsAg、HBeAg水平及HBeAg状态差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表1。

### 二、两组患者随访24周HBsAg水平、下降程度及HBsAg阴转率

治疗24周时,联合治疗组患者HBsAg水平为15.49(0.06, 358.39) IU/ml,显著低于原方案治疗组[578.82(53.29, 778.76) IU/ml],差异具有统计学意义( $Z = -3.850$ 、 $P < 0.001$ )。37例联合治疗组患者HBsAg水平随着治疗时间延长逐渐下降,在24周时HBsAg水平较基线下降52.77(6.29,

203.60) IU/ml,而原方案治疗组患者下降31.54(-14.43, 59.29) IU/ml,两组下降程度差异具有统计学意义( $Z = -3.000$ 、 $P = 0.003$ )。联合治疗组患者24周HBsAg阴转率为24.32%(9/37),而原方案治疗组患者HBsAg阴转率为2.7%(1/37),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.666$ 、 $P = 0.017$ ),见表2。

进一步分析两组患者治疗24周时HBsAg水平下降 $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml的百分比,结果显示联合用药组患者治疗24周HBsAg下降 $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml患者21例(56.76%),显著高于原方案治疗组(3例、8.11%),且差异具有统计学意义( $\chi^2 = 17.822$ 、 $P < 0.001$ ),见表2。

### 三、两组患者治疗48周时HBsAg阴转率、血清学转换率及HBeAg阴转率

因入组患者中10例尚未完成48周治疗及随访,故联合治疗组中27例患者治疗48周时的HBsAg阴转率为48.15%(13/27),HBsAg血清学转换率为44.44%(12/27);而原方案治疗组患者HBsAg阴转率为5.41%(2/37),HBsAg血清学转换率为5.41%(2/37),差异均具有统计学意义,见表3。

联合治疗组中HBeAg阳性者治疗48周后HBeAg阴转率为37.5%(3/8),而原方案治疗

表1 原方案治疗组与联合治疗组患者的基线特征

临床指标	原方案治疗组(37例)	联合治疗组(38例)	统计量	P值
性别(男/女)	25/12	29/9	$\chi^2 = 1.096$	0.295
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	43.2 $\pm$ 11.7	38.9 $\pm$ 9.8	$t = -1.727$	0.088
HBsAg(IU/ml) <sup>a</sup>	560.09(83.22, 755.11)	206.24(51.31, 675.05)	$Z = -1.141$	0.254
HBeAg(S/CO) <sup>a</sup>	0.52(0.31, 5.89)	0.52(0.32, 1.94)	$Z = -0.057$	0.955
HBeAg(+/-, 例)	11/21	11/24	$\chi^2 = 0.066$	0.798
WBC( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	5.72 $\pm$ 1.57	5.82 $\pm$ 1.55	$t = 0.291$	0.772
RBC( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^{12}/L$ )	4.82 $\pm$ 0.53	4.95 $\pm$ 0.49	$t = 1.205$	0.232
HGB( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	148.56 $\pm$ 16.35	151.51 $\pm$ 15.34	$t = 0.789$	0.432
PLT( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	169.27 $\pm$ 80.40	192.78 $\pm$ 65.41	$t = 1.361$	0.178
ALT(U/L) <sup>a</sup>	21.60(13.75, 27.95)	19.00(14.00, 39.05)	$Z = -0.876$	0.381
AST(U/L) <sup>a</sup>	22.50(18.80, 25.45)	20.20(17.40, 26.75)	$Z = -0.492$	0.623

注:<sup>a</sup>:数据以M(Q1, Q3)表示

表2 治疗24周时两组患者HBsAg水平、HBsAg阴转率以及下降大于 $0.5 \log_{10}$  IU/ml例数

组别	例数	HBsAg(IU/ml) <sup>a</sup>		HBsAg阴转率 [例(%)] <sup>b</sup>	HBsAg下降 $> 0.5 \log_{10}$ IU/ml [例(%)] <sup>b</sup>
		治疗24周时	治疗24周下降程度		
原方案治疗组	37	578.82(53.29, 778.76)	31.54(-14.43, 59.29)	1(2.7)	3(8.11)
联合治疗组	37	15.49(0.06, 358.39)	52.77(6.29, 203.60)	9(24.32)	21(56.76)
统计量		$Z = -3.850$	$Z = -3.000$	$\chi^2 = 5.666$	$\chi^2 = 17.822$
P值		$< 0.001$	0.003	0.017	$< 0.001$

注:<sup>a</sup>:数据以M(Q1, Q3)表示,采用秩和检验;<sup>b</sup>:采用校正卡方检验

HBeAg阴转率为9.1% (1/11), 因样本量过少, 未行统计分析。

#### 四、两组患者HBV DNA动态观察

两组患者入组时HBV DNA均 $< 100$  IU/ml, 研究过程中均未出现病毒学反弹病例, 且治疗24周和48周HBV DNA均低于检测下限(国产试剂检测下限为100 IU/ml, 进口试剂检测下限为20 IU/ml)。

#### 五、NAs经治后HBV DNA有效控制且HBsAg低水平的CHB患者HBsAg阴转相关预测因素

将入组患者按治疗48周时是否实现HBsAg阴转分为HBsAg阴转组(15例)与HBsAg未阴转组(49例), 分析两组患者年龄、性别、基线HBsAg、ALT、AST、WBC、RBC、HBG、PLT、HBeAg水平及HBeAg状态、治疗24周时HBsAg下降是否 $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml、是否联合干扰素治疗等差异是否有统计学意义。

单因素分析发现两组患者基线HBsAg[48.87 (4.77, 61.76) IU/ml vs. 560.09 (154.69, 828.34) IU/ml]、是否联合干扰素治疗、24周HBsAg下降是否 $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml存在差异( $P$

均 $< 0.05$ )。而两组患者年龄、性别、基线HBeAg水平、HBeAg状态及ALT、AST、WBC、RBC、HBG和PLT水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ), 见表4。

以治疗48周HBsAg是否转阴为因变量, 以单因素分析时选出的与HBsAg阴转可能相关的3个指标为自变量进行多因素Logistic回归分析。基线HBsAg水平使用原始数据为解释变量, 变量赋值见表5; 分析结果显示, 基线HBsAg水平、治疗24周HBsAg下降 $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml存在显著统计学意义, 见表6。

#### 六、联合干扰素治疗前后HBsAg水平变化

联合治疗组中14例患者在联合治疗前的48周满足入组条件, 即符合联合治疗方案, 但这些患者当时并未联合干扰素治疗, 而仍然继续NAs治疗, 48周后开始联合干扰素治疗。比较该组患者联合干扰素治疗前48周和治疗后48周时HBsAg变化。结果显示, 符合入组条件但联合干扰素治疗前观察48周未实现HBsAg阴转的患者(14例)在联合干扰素治疗48周后, 有42.86% (6/14) 患者实现HBsAg阴转。联合干扰素治疗前48周及联合治疗后48周HBsAg下降程度分别为42.97 (3.33, 132.84) IU/ml和96.52 (48.97, 166.92) IU/ml, 提示联合干扰素治疗可提高HBsAg转阴率及其下降幅度。

#### 七、联合干扰素治疗的不良反应

本研究中联合干扰素治疗患者中1例出现发热、乏力, 对症治疗后好转, 后又反复低热, 患

表3 两组患者治疗48周HBsAg阴转率和血清学转换率

组别	例数	HBsAg阴转率	血清学转换率
原方案治疗组	37	2 (5.41)	2 (5.41)
联合治疗组	27	13 (48.15)	12 (44.44)
$\chi^2$ 值		13.599	11.730
$P$ 值		$< 0.001$	0.001

注: 采用校正卡方检验

表4 治疗48周时HBsAg阴转影响因素的单因素分析

影响因素	HBsAg阴转组 (15例)	HBsAg未阴转组 (49例)	统计量	$P$ 值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	38.40 $\pm$ 7.17	43.37 $\pm$ 11.57	$t = -1.568$	0.122
性别 (男/女)	13/2	35/14	$\chi^2 = 0.726$	0.394
基线HBsAg (IU/ml) <sup>a</sup>	48.87 (4.77, 61.76)	560.09 (154.69, 828.34)	$Z = -4.049$	$< 0.001$
基线HBeAg (S/CO) <sup>a</sup>	0.49 (0.32, 1.33)	0.55 (0.32, 6.13)	$Z = -0.343$	0.732
HBeAg (+/-, 例)	4/10	15/28	$\chi^2 = 0.012$	0.913
基线ALT (U/L) <sup>a</sup>	21.60 (15.10, 42.40)	21.60 (13.75, 29.30)	$Z = -0.705$	0.481
基线AST (U/L) <sup>a</sup>	23.40 (20.20, 28.00)	21.90 (17.75, 25.45)	$Z = -1.609$	0.108
基线WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	5.60 $\pm$ 1.76	5.76 $\pm$ 1.48	$t = -0.341$	0.734
基线RBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^{12}/L$ )	4.85 $\pm$ 0.53	4.84 $\pm$ 0.56	$t = 0.025$	0.980
基线HBG ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	153.07 $\pm$ 16.28	148.76 $\pm$ 15.35	$t = 0.935$	0.354
基线PLT ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	172.93 $\pm$ 66.34	178.94 $\pm$ 81.24	$t = -0.260$	0.796
治疗24周时HBsAg下降 $> 0.5 \log$ (是/否, 例)	13/2	7/42	$\chi^2 = 24.737$	$< 0.001$
联合治疗 (是/否, 例)	13/2	14/35	13.599	$< 0.001$

注: <sup>a</sup>: 数据表示方式为中位数 (Q1, Q3)

表5 多因素 Logistic 回归变量赋值

变量	变量表	赋值
基线HBsAg水平	X1	原始数据
联合干扰素治疗	X2	否 = 0, 是 = 1
治疗24周时HBsAg下降 > 0.5 log <sub>10</sub> IU/ml	X3	否 = 0, 是 = 1
治疗48周时HBsAg阴转	Y	否 = 0, 是 = 1

表6 治疗 48 周时 HBsAg 阴转影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald值	P值	OR值 (95%CI)
基线HBsAg水平	-0.007	0.003	5.641	0.018	0.993 (0.988~0.999)
联合干扰素治疗	2.120	1.101	3.706	0.054	8.334 (0.962~72.157)
治疗24周时HBsAg下降 > 0.5 log <sub>10</sub> IU/ml	2.832	1.058	7.164	0.007	16.986 (2.135~135.161)

注：“1”为参照

者难以耐受,根据患者意愿于治疗4周时停用干扰素,此病例予以剔除,未计入统计学分析。另有2例患者联合治疗初始出现低热(< 38℃),适当休息后数天缓解,未予药物干预。13例患者治疗过程中出现白细胞较前下降,波动于 $(2\sim4)\times 10^9/L$ ,给予升白细胞药物(如利可君和重组人粒细胞刺激因子)等治疗后回升,未影响干扰素使用。其余联合治疗者(22例)未出现明显不适。

所有患者均未出现甲状腺功能异常、免疫功能异常、精神异常等不良反应,相关实验室检查未出现AFP升高、肝功能指标异常等。

## 讨 论

核苷(酸)类药物和干扰素作为目前临床一线抗HBV药物,单药治疗获得临床治愈的比率较低。这两种药物作用机制不同,NAs通过抑制HBV DNA多聚酶及反转录酶而直接抑制HBV复制,从而快速降低血液中HBV DNA含量,具有抗病毒效果好,不良反应少等优点,但难以实现HBsAg清除;干扰素的免疫调节作用主要是通过增强HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞功能达到增强机体免疫功能,而抗病毒作用是通过干扰素受体经信号转导等一系列的生物化学过程启动基因合成多种抗病毒蛋白,从而对HBV复制、转录等重要生物学过程产生抑制,达到抗病毒及免疫调节的双重作用<sup>[8]</sup>。干扰素在抑制HBsAg方面较NAs疗效好,且不会发生病毒耐药<sup>[9]</sup>,还能通过激活干扰素效应信号转导通路促进干扰素诱导基因表达,抑制细胞增殖,从而起到阻碍肿瘤发生发展的作用<sup>[10-11]</sup>。近期也有研

究再次证实PegIFN在提高HBsAg转阴率<sup>[3]</sup>及降低肝细胞癌发生率<sup>[12-13]</sup>方面较NAs更有优势。单用干扰素抑制病毒作用较NAs差,而两药联合应用可能存在协同作用,在HBsAg下降及清除方面较单药治疗更有优势。

国内外已有多项研究表明,NAs与干扰素联合或序贯治疗可提高HBsAg阴转率。国内一项研究中,39例恩替卡韦经治且HBV DNA < 100 IU/ml、HBsAg < 2 000 IU/ml患者联合IFN治疗48周后HBsAg阴转率为15.4%<sup>[14]</sup>;法国学者Marcellin等<sup>[15]</sup>对初治的CHB患者采用TDF联合PegIFN- $\alpha$ -2a治疗48周时HBsAg清除率为9.1%;我国为多中心随机对照研究(OSST研究)<sup>[4]</sup>对恩替卡韦治疗后HBeAg清除且HBsAg定量< 1 500 IU/ml患者改用PegIFN- $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/周、治疗48周,HBsAg清除率可达25%。本研究显示在NAs治疗基础上,联合普通干扰素或PegIFN治疗48周可获得48.15%的HBsAg阴转率,显著高于NAs单药治疗组(5.41%),且无1例患者出现病毒学反弹。与既往国内外相关研究相比,本研究HBsAg阴转率更高;分析可能与所选患者状态有关,本研究所选患者为核苷(酸)类经治后HBV DNA低于100 IU/ml且HBsAg低于1 000 IU/ml的CHB患者,与以上研究相比,本研究入组患者HBsAg更低,提示这些患者已有一定的免疫清除能力,在此基础上联合干扰素治疗会更利于HBsAg的清除,可能HBsAg低于1 000 IU/ml的患者是表面抗原阴转的优势人群。本研究中联合治疗组与继续原方案治疗组患者中均未出现病毒学反弹病例,较以往研究的病毒学反弹率(有研究显示有高达30%的病毒学反弹率<sup>[4]</sup>)显示出联合治疗的优势。

本研究显示,较单用NAs,联合治疗24周时HBsAg下降幅度更大、HBsAg下降 $> 0.5 \log_{10}$ IU/ml的患者比例更高,由此可见联合IFN治疗可促进HBsAg更快下降。OSST研究<sup>[4]</sup>也显示PegIFN序贯治疗12周,HBsAg $< 200$  IU/ml的患者获得最佳疗效(HBsAg转阴率高达77.8%),同期PEGON研究<sup>[6]</sup>及ARES研究<sup>[16]</sup>同样提示联合治疗后HBsAg早期快速下降对HBsAg下降及阴转有预测意义;与本研究结果一致。分析可能是HBsAg为免疫耐受原,HBsAg下降,解除了机体的免疫耐受,机体清除病毒的免疫激活增加了机体对HBV的抑制;还有研究认为HBsAg下降有助于阻断肝细胞核内cccDNA合成及促进其降解<sup>[17-18]</sup>。

联合治疗组内比较发现,NAs联合治疗前48周未实现HBsAg转阴的患者,联合干扰素治疗48周后HBsAg阴转率达42.86%,进一步说明联用IFN对HBsAg下降及阴转有重要促进作用。在NAs有效控制HBV的情况下,机体清除HBV的T细胞免疫功能逐渐恢复,在此基础上应用干扰素调节免疫,促进了HBsAg血清学转换。有研究显示NAs可直接增强PegIFN诱导的固有免疫激活效应,两者的协同作用利于HBsAg下降及清除<sup>[19]</sup>。

既往研究发现以下因素可能影响HBsAg清除:年龄、ALT水平、肝组织纤维化分期及炎症分级、HBsAg水平、HBV DNA水平、HBeAg状态以及HBV基因型等<sup>[20]</sup>。另外HBsAg清除与是否合并其他病毒感染等有关。本研究中HBsAg阴转相关预测因素分析发现基线ALT水平、HBeAg水平与HBsAg阴转无显著预测意义,可能与本研究入组人群多为基线HBeAg水平低且ALT均正常有关。本研究中年龄无明显预测意义,可能与本研究例数较少,且纳入患者年龄较集中有关。多因素Logistic回归分析显示,基线HBsAg水平及治疗24周时HBsAg下降 $> 0.5 \log_{10}$ IU/ml为HBsAg阴转的有效预测因素,与以往研究结果一致<sup>[14, 21]</sup>。基线HBsAg低水平、治疗24周时HBsAg下降 $> 0.5 \log_{10}$ IU/ml患者更易实现HBsAg阴转。其他联合或序贯治疗方案追求HBsAg清除及临床治愈的研究也越来越注意到这些影响因素的作用。

本研究发现入组时HBeAg阳性患者联合治疗48周后HBeAg阴转率为37.5%,而延续原方案治疗48周后HBeAg阴转率仅为9.1%。ARES研究<sup>[16]</sup>显示治疗48周时,联合治疗组HBeAg阴转率为19%,

NAs单药治疗组HBeAg阴转率为10%;PEGON研究<sup>[6]</sup>发现联合干扰素治疗组相较于NAs单一用药组可实现更高的HBeAg血清学转换(治疗48周时:15% vs. 5%)。但本研究入组患者中HBeAg阳性者例数偏少,故结论仍需大样本研究证实。

联合干扰素治疗的安全性也倍受临床关注,本研究显示联合治疗组不良事件的发生率不高,未出现甲状腺功能异常、精神异常等不良反应,可能是患者接受干扰素治疗时HBV DNA及肝功能指标已经NAs控制稳定,患者总体状态比较好,对干扰素耐受性好。

另外,干扰素的作用可能不仅限于治疗期间,有研究发现了干扰素治疗的后续效应。NEW-SWITCH研究<sup>[22]</sup>显示48周HBsAg未转阴患者停用干扰素后随访至72~96周,仍有48.3%患者获得HBsAg清除。SWAP研究<sup>[5]</sup>中72周随访期间,NAs联合PegIFN- $\alpha$ -2a治疗组患者复发率更低,甚至获得临床治愈。Stelma等研究<sup>[23]</sup>发现PegIFN- $\alpha$ -2a和ADV联合治疗48周,HBeAg阳性和HBeAg阴性患者5年累计HBsAg转阴率分别为19.3%和17.2%,而且其中88%患者出现抗-HBs( $> 10$  IU/ml),该研究提示以PegIFN为基础的联合治疗可为慢性乙型肝炎患者带来停药后的持久应答。因此本研究也将继续随访,同时继续扩大样本量来观察,以获取关于联合治疗的更多数据。

综上,虽然当前针对慢性HBV感染者的抗病毒治疗药物有限,但通过调整治疗方案可使更多的患者获得HBsAg阴转,此为临床治愈的重要基础。在新一代乙型肝炎治愈药物问世之前,在NAs治疗有效控制HBV基础上,联合干扰素的治疗方案值得探索。

## 参 考 文 献

- [1] Wong LH, Wong WS, Chan LY. Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2014, 21(12):825-834.
- [2] 娄鑫, 邵玉峰, 叶珺, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a初治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的效果及预测因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 24(5):995-1000.
- [3] Liang KH, Hsu CW, Chang ML, et al. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis, 2016, 213(6):966-974.
- [4] 高胜利, 赵刚, 徐密琴, 等. 恩替卡韦长疗程后联合或序贯IFN $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎的效果与安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 24(2):268-271.
- [5] Lim SG, Yang WL, Ngu J, et al. Switch or add-on peginterferon

- for chronic hepatitis B patients already on nucleos(t)ide analogues therapy(SWAP study): provisional analysis-add-on therapy superior[J]. *J Hepatol*,2017,66(17):30382-30383.
- [6] Chi H, Hansen B E, Guo S, et al. Pegylated interferon alfa-2b add-on treatment in hepatitis B virus envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients created with nucleos(t)ide analogue: a randomized, controlled trial (PEGON)[J]. *J Infect Dis*,2017,215(1):1085-1093.
- [7] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):1-19.
- [8] Chelbi-Alix MK, Wietzerbin J. Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research[J]. *Biochimie*,2007,89(6-7):713-718.
- [9] Ofliver EAF. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017,67(2):370-398.
- [10] Maeda S, Wada H, Naito Y, et al. Interferon- $\alpha$  acts on the S/G2/M phases to induce apoptosis in the G1 phase of an IFNAR2-expressing hepatocellular carcinoma cell line[J]. *J Biol Chem*,2014,289(34):23786-23795.
- [11] 李振洋, 侯晋. I 型干扰素在抑制肿瘤发生发展中的作用机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(1):83-88.
- [12] Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharm Therap*,2010,28(9):1067-1077.
- [13] Ren P, Cao Z, Mo R, et al. Interferon-based treatment is superior to nucleos(t)ide analogue in reducing HBV-related hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients at high risk[J]. *Expert Opin Biol Ther*,2018,18(10):1085-1094.
- [14] 金灵肖, 倪勤, 赵旭宏, 等. 恩替卡韦经治慢性乙型肝炎患者联合聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b提高临床治愈率研究[J]. 中华临床感染病杂志,2018,11(4):275-281.
- [15] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon  $\alpha$ -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2016,150(1):134-144. e10.
- [16] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study)[J]. *Hepatology*,2015,61(5):1512-1522.
- [17] Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2007,5(12):1462-1468.
- [18] Rodella A, Galli C, Terlenghi L, et al. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B[J]. *J Clin Virol*,2006,37(3):206-212.
- [19] Tan AT, Hoang LT, Chin D, et al. Reduction of HBV replication prolongs the early immunological response to IFN $\alpha$  therapy[J]. *J Hepatol*,2014,60(1):54-61.
- [20] Malmstrom S, Eilard A, Larsson SB, et al. Genotype impact on long-term virological outcome of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Virol*,2012,54(4):321-326.
- [21] 陈新月, 柳雅立. 慢性乙型肝炎患者如何获得临床治愈[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(3):257-260.
- [22] Hu P, Dou XG, Xie Q, et al. High HBsAg loss rate in HBeAg loss CHB patients SWITCH from NUC to Peg-IFN  $\alpha$ -2a (NEW SWITCH study)[J]. *Hepatol Int*,2017,11(Suppl 1):S1091-S1093.
- [23] Stelma F, van der Ree MH, Jansen L, et al. HBsAg loss after peginterferon-nucleotide combination treatment in chronic hepatitis B patients: 5 years of follow-up[J]. *J Viral Hepat*,2017,24(12):1107-1113.
- (收稿日期: 2018-12-18)  
(本文编辑: 孙荣华)

张珊, 王艺璇, 孙静, 等. 干扰素联合抗病毒治疗对提高核苷(酸)类药物经治慢性乙型肝炎患者表面抗原阴转率的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(4):273-280.