

· 临床论著 ·

## PEG-干扰素 $\alpha$ -2a 治疗低转氨酶乙型肝炎患者的回顾性研究

李慧涓 王松 何清 许诚 李知玉 舒丹 唐奇远 纪燕华 乐晓华

**【摘要】 目的** 对于 PEG-干扰素  $\alpha$ -2a (PEG-IFN $\alpha$ -2a) 治疗的低转氨酶水平慢性乙型肝炎患者进行回顾性研究。**方法** 对治疗满 48 周并于治疗前完成肝活检的乙型肝炎患者, 取用药后第 12 周、24 周、48 周为观察点, 记录乙型肝炎病毒血清标志物与 HBV DNA 的变化情况, 并分析其应答与肝组织炎症程度 (G 分级)、肝细胞 HBcAg 分布的相关程度。**结果** 按炎症级别分组之 HBeAg 阳性组: 治疗 48 周时 G1 组总有效率 20% (2/10), G2 组总有效率 56.25% (9/16), G3 组 100% (6/6); HBeAg 阴性组炎症级别 G1 组 10% (1/10), G2 组 62.5% (5/8), G3 组 100% (2/2)。按照肝细胞 HBcAg 表达分组之 HBeAg 阳性组: 48 周时浆型表达总有效率 80% (8/10), 混合型表达组总有效率 42.1% (8/19), 阴性表达组 100% (3/3)。HBeAg 阴性组: 浆型分布组 DNA 阴转率为 37.5% (3/8), 混合型组为 28.57% (2/7), 阴性组为 60%。**结论** 无论按照炎症还是肝细胞 HBcAg 表达分组比较, 最初统计学处理后发现各个级别分组所得数据未见明显差异 (包括 HBeAg 阳性与阴性组)。加入时间因素后显示随时间延长, 高炎症水平、HBcAg 的阴性表达和 (或) 浆型表达会有更高的疗效。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒; 干扰素; 低转氨酶活性

**Retrospective study on PEG-IFN $\alpha$ -2a therapeutics in hepatitis B patients with low ALT activity** LI Hui-juan, WANG Song, HE Qing, XU Cheng, LI Zhi-yu, SHU Dan, TANG Qi-yuan, JI Yan-hua, LE Xiao-hua. Shenzhen Donghu Hospital, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Wang Song, Email: songwang108@126.com; HE Qing, Email: heqingjoe@163.net

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical curative effect of PEG-IFN $\alpha$ -2a in chronic hepatitis B with low ALT activity, retrospectively. **Methods** For the chronic hepatitis B cases who have accomplished 48 weeks treatment and had performed liver biopsy before treatment, sera HBV markers and HBV DNA were sampled in the 12th, 24th and 48th week of treatment in order to analyze the relativity between response to PEG-IFN $\alpha$ -2a and inflammation level of hepatic tissue (G classification)

作者单位: 518020 广东深圳, 深圳市东湖医院

通讯作者: 王松, Email: songwang108@126.com; 何清, Email: heqingjoe@163.net

and HBcAg distribution in hepatic cells. **Results** For different inflammation levels in HBeAg positive cases, the total effective rate in the 48th week, G1 group is 20% (2/10), G2 is 56.25% (9/16), G3 is 100% (6/6); In HBeAg negative cases, the total effective rate in the 48th week, G1 group is 10% (1/10), G2 is 62.5% (5/8), G3 is 100% (2/2). For expression of HBcAg in HBeAg positive cases, the HBV DNA negative rate in the 48th week, cytoplasm type is 80% (8/10), mixed type is 42.1% (8/19), negative type is 100% (3/3); In HBeAg negative cases, cytoplasm type is 37.5% (3/8), mixed type is 28.57% (2/7), negative type is 60% (3/5). **Conclusions** Either in inflammation level or expression of HBcAg, statistics indicates there was no obvious difference at the beginning stage of treatment, including HBeAg positives and negatives. Along with the further treatment, the higher effective ratio will take place in the high inflammation level, negative expression of HBcAg and/or cytoplasm expression cases.

**【Key words】** HBV; PEG-IFN $\alpha$ -2a; Low ALT activity

全球范围约有3.5亿~4亿人慢性感染乙型肝炎病毒,每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)。中国约有1.3亿乙型肝炎病毒感染者,其中乙型肝炎患者3000多万。慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应证且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。一般适应证:(1)HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml(HBeAg阴性者为 $\geq 10^4$ 拷贝/ml);(2)ALT $\geq 2 \times$  ULN;如用干扰素治疗,ALT应 $\leq 10 \times$  ULN,血总胆红素水平应 $< 2 \times$  ULN;(3)如ALT $< 2 \times$  ULN,但肝组织学显示Knodell HAI $\geq 4$ ,或 $\geq G2$ 炎症坏死。不满足上述条件者疗效一般欠佳,为此,本研究对我院接受PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗的部分低转氨酶水平的慢乙型肝炎患者的治疗情况进行了回顾性研究,以期今后的临床工作提供有意义的数据资料。

## 资料和方法

### 一、研究对象

研究对象是3年以来低转氨酶水平(ALT $< 2$  ULN)于本院接受PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗满48周并于治疗前完成肝活检的乙型肝炎患者,取用药后第12周、24周、48周为观察点,记录乙型肝炎病毒血清标志物与HBV DNA的变化情况,并分析其应答与肝组织炎症程度(G分级)、肝细胞HBcAg分布的相关程度。共有52例患者符合条件,其中男性39例,女性13例,年龄16~48岁,其中HBeAg阳性32例,HBeAg阴性20例。

### 二、实验室检查与治疗方法

1. 实验室检查:ALT、HBsAg、HBeAg、抗-HBe;HBV DNA为本院常规应用市售试剂检测,肝脏病理检测与免疫组织化学检测为本院病理室完成。

2. 治疗方法:PEG-IFN $\alpha$ -2a 135  $\mu$ g(体重 <60 kg)~180  $\mu$ g(体重 >60 kg),每周1次,皮下注射。

取截止疗程满48周时相关资料进行回顾性研究。

### 三、统计学处理

本研究资料类型为多分类反应变量的重复测量数据,采用加权最小二乘法(Weighted Least Squares Estimates)对数据进行方差分析处理。

## 结 果

### 一、各治疗时段总有效率指标

12周时,HBeAg阳性组总有效率40.6%(13/32),HBeAg阴性组HBV DNA阴转率30%(6/20);24周时,HBeAg阳性组总有效率43.75%(14/32),HBeAg阴性组HBV DNA阴转率40%(8/20);48周时,HBeAg阳性组总有效率59.3%(19/32),HBeAg阴性组HBV DNA阴转率40%(8/20)。详见表1。

表1 各治疗时段乙型肝炎病毒标志物阴转情况(例)

治疗时间	HBeAg 阳性(32)			HBeAg 阴性(20)
	HBV DNA 转阴	HBeAg 转阴	血清转换	HBV DNA 转阴
12周	5	4	4	6
24周	2	4	8	8
48周	3	4	12	8

### 二、根据病理诊断炎症分级统计数据

12周时,HBeAg阳性组炎症级别G1组总有效率10%(1/10),G2组37.5%(6/16),G3组100%(6/6);HBeAg阴性组炎症级别G1组HBV DNA阴转率10%(1/10),G2组37.5%(3/8),G3组100%(2/2)。24周时,HBeAg阳性组炎症级别G1组总有效率10%(1/10),G2组43.75%(7/16),G3组100%(6/6);HBeAg阴性组炎症级别G1组HBV DNA阴转率10%(1/10),G2组62.5%(5/8),G3组100%(2/2)。48周时,HBeAg阳性组炎症级别G1组总有效率20%(2/10),G2组56.25%(9/16),G3组100%(6/6);HBeAg阴性组炎症级别G1组HBV DNA阴转率10%(1/10),G2组62.5%(5/8),G3组100%(2/2)。详见表2、表3。

表2 HBeAg阳性组不同炎症级别病毒标志物变化情况(例)

治疗时间	G1期(10)			G2(16)			G3(6)		
	HBV DNA 转阴	HBeAg 及 HBV DNA 转阴	e 抗原血清 转换	HBV DNA 转阴	HBeAg 及 HBV DNA 转阴	e 抗原血清 转换	HBV DNA 转阴	HBeAg 及 HBV DNA 转阴	e 抗原血清 转换
12周	1	-	-	2	2	2	2	2	2
24周	1	-	-	1	2	4	-	2	4
48周	2	2	-	1	2	6	-	-	6

表3 HBeAg 阴性组不同炎症级别 HBV DNA 转阴情况(例)

治疗时间	G1(10)	G2(8)	G3(2)
12 周	1	3	2
24 周	1	5	2
48 周	1	5	2

三、不同 HBeAg 分布组病毒标志物变化

12 周时, HBeAg 阳性组肝组织 HBeAg 浆型分布(图 1)总有效率 80% (8/10), 混合型分布组(图 2)10.5% (2/19), 未检出组 100% (3/3); 24 周时, 浆型分布总有效率 80% (8/10), 混合型分布组15.79% (2/19); 48 周时, 浆型分布总有效率 80% (8/10), 混合型分布组 42.1% (8/19)。12 周时, HBeAg 阴性组浆型分布组 DNA 阴转率为 37.5% (3/8), 混合型组为 28.57% (2/7), 阴性组为 20% (1/5); 24 周时, 浆型分布组 DNA 阴转率为 50% (4/8), 混合型组为 28.57% (2/7), 阴性组为 40% (2/5); 48 周时, 浆型分布组 DNA 阴转率为 37.5% (3/8), 混合型组为 28.57% (2/7), 阴性组为 60% (3/5)。详见表 4、表 5。

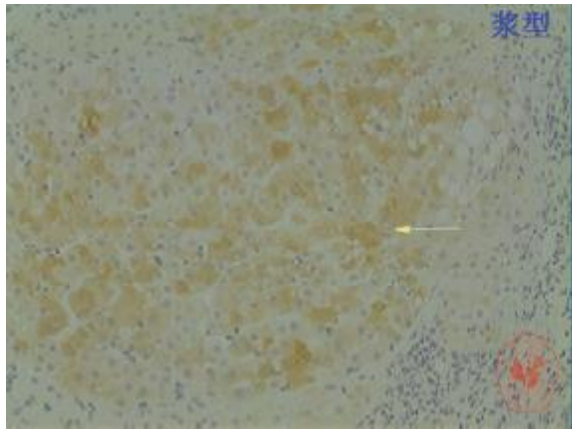


图1 肝组织 HBeAg 浆型分布(棕色)(EnVision 二步法, 100 ×)

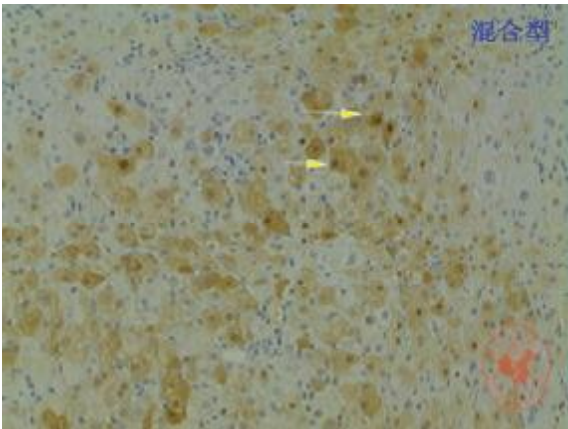


图2 肝组织 HBeAg 混合型(浆/核型)分布 (EnVision 二步法, 100 ×)

表4 HBeAg 阳性组 HBeAg 不同分布组的病毒标志物变化情况(例)

治疗时间	浆型(10)			混合型(19)			阴性(3)		
	HBV DNA 转阴	HBeAg 及 HBV DNA 转阴	e 抗原血清 转换	HBV DNA 转阴	HBeAg 及 HBV DNA 转阴	e 抗原血清 转换	HBV DNA 转阴	HBeAg 及 HBV DNA 转阴	e 抗原血清 转换
12 周	2	2	4	1	1	-	2	1	-
24 周	1	2	5	1	1	1	-	1	2
48 周	2	1	6	2	2	4	-	1	2

表5 HBeAg 阴性组 HBeAg 不同分布组 HBV DNA 转阴情况(例)

治疗时间	浆型(8)	混合型(7)	阴性(5)
12 周	3	2	1
24 周	4	2	2
48 周	3	2	3



## 讨 论

由于对低 ALT 水平慢性乙型肝炎患者聚乙二醇化干扰素治疗应答反应认识不足,本研究仅选择低 ALT 水平患者纳入回顾性研究。按照肝活检不同炎症级别分组,虽然炎症程度较高的病例在 HBV DNA 阴转、HBeAg 阴转以及 HBeAg-HBeAb 血清转换的比例略高,但最初统计学处理发现各级别组所得数据未见明显差异(包括 HBeAg 阳性与阴性组)。此外,按照肝组织 HBcAg 不同分布分组后记录病毒标志物的变化情况,发现肝细胞 HBcAg 阴性表达或者浆型表达者的 HBV DNA 阴转、HBeAg 阴转以及 HBeAg-HBeAb 血清转换的比例略高,但是统计学分析不同组间病毒标志物的阴转率差异仍无显著性。但随着时间的延长,上述各组的差异逐渐显现出来,高炎症级别组(G2、G3)病毒标志物阴转率显著高于低炎症级别(G1)组( $P < 0.0001$ )。肝细胞 HBcAg 不同表达组对 PEG-IFN $\alpha$ -2a 治疗在病毒标志物的阴转率方面的影响也表现出显著性差异( $P < 0.000$ )。HBcAg 阴性表达和浆型表达组的阴转率随着时间延长而逐渐提高,提示肝活检对于明确肝组织炎症活动程度、判断是否适宜抗 HBV 治疗及预测疗效有重要意义。骆抗先等<sup>[1]</sup>认为 ALT 只表示病变的活动性,与肝组织炎症活动度并不经常一致。高敏等<sup>[2]</sup>亦发现治疗前 ALT 水平与干扰素疗效并无明显关系。

在对本组资料进行回顾性分析之前,发现 PEG-IFN $\alpha$ -2a 治疗低 ALT 水平慢性乙型肝炎患者 48 周时,令人吃惊的是,最初统计学处理并未在各组别中发现差异,只是在加入时间因素再分析,才显现出一些对于疗效有影响的因素,而且在 48 周时的整体分析表现得更好。由此不难看出,PEG-IFN $\alpha$ -2a 治疗低 ALT 水平慢性乙型肝炎患者不宜急于评价疗效,随着时间的延长,可能会有更好的表现,48 周不妨作为评价其疗效的一个重要时间点。疗效不满意但不足 48 周者也不宜轻言放弃,宜根据不良反应、经济承受能力等作出综合评价。国外有人采用干扰素长程(18 个月)治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型病毒性肝炎患者 60 例,血清 HBeAg 转换率达 58%、HBV DNA 血清阴转率达 40%<sup>[3]</sup>。国内朱元东等<sup>[4]</sup>对干扰素治疗 2 年及以上的慢乙型肝炎患者与治疗 1 年者相比,HBsAg 血清转阴率和转换率差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );说明延长干扰素疗程可以提高 HBsAg 血清转阴率和转换率,原因可能与干扰素长疗程治疗可减少肝细胞内 HBV DNA 及 ccc DNA<sup>[5]</sup>有关。ccc DNA 的清除是一个漫长的过程,当病毒的复制速度极慢,低于肝细胞的自然生命周期时,ccc DNA 库才可能被耗竭。只有长期抑制病毒复制,才能使 ccc DNA 库逐渐耗竭。因此,抗病毒治疗的疗程可能长达数年至十几年<sup>[6]</sup>。

肝脏炎症水平的高低对于治疗效果的影响亦不可忽视,在一定范围内,高炎症水平患者更适宜选择治疗(未选择高于 G3 水平者进行治疗)。本研究认为,肝细胞 HBcAg 的不同表达对于疗效的影响也是不容忽视,阴性表达或者浆型表达者更宜选择治疗。然而,由于条件所限,本研究所观察的适宜病例尚显不足,有待于进一步丰富病例数并尽可能延长观察时间以深入分析。

## 参 考 文 献

- 1 林小田, 骆抗先, 冯筱榕, 等. 慢性乙型肝炎临床与病理分级分期的对比分析. 中华内科杂志, 1998, 37: 437-439.
- 2 高敏, 过建春, 陈素莲, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎应答的因素探讨. 中西医结合肝病杂志, 1997, 7: 78-80.
- 3 Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Significance of hepatitis B virus DNA clearance and early prediction of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy: long-term follow up of a pilot study. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20: 95-102.
- 4 朱元东, 赵国根, 刘寿荣. 干扰素长疗程治疗 16 例慢性乙型肝炎患者临床观察. 临床医学, 2007, 27: 68-69.
- 5 Werle LS, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. Gastroenterology, 2004, 126: 1750-1758.
- 6 王豪. 慢性乙型肝炎治疗的长期性与抗病毒治疗的策略. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 625.

(收稿日期: 2008-10-31)

(本文编辑: 温少芳)

李慧涓, 王松, 何清, 等. PEG-干扰素  $\alpha$ -2a 治疗低转氨酶乙型肝炎患者的回顾性研究 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(2): 170-175.