

## 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a 治疗 慢性乙型肝炎 2 例报道及文献复习

李 卫

**[摘要]**目的:观察2例接受聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 治疗慢性乙型肝炎患者的临床疗效及安全性。方法:对2例慢性乙型肝炎患者采用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 单药治疗,治疗过程中定期检测血常规、乙肝五项、HBV-DNA 及肝功能指标。结果:例1治疗至12周出现 HBeAg 阴转,48周实现 HBeAg 血清学转换,同时 HBV-DNA 阴转;例2治疗至6周 HBV-DNA 阴转,12周 HBsAg 阴转,24周 HBsAg 血清学转换。结论:聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 能够在有限的疗程调动免疫反应,获得血清 e/s 抗原的清除或转换,达到免疫控制,是治疗慢性乙型肝炎的重要治疗手段。

**[关键词]** 乙型肝炎,慢性;聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a;HBsAg 血清学转换;免疫控制

**[中国图书资料分类法分类号]** R 512.62 **[文献标识码]** A

### Peginterferon $\alpha$ -2a for treatment of chronic hepatitis B: a report and literature review of 2 cases

LI Wei

*(Liver Branch, Fuyang 2nd People's Hospital, Fuyang Anhui 236015, China)*

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of peginterferon  $\alpha$ -2a in treatment of chronic hepatitis B. **Methods:** Two patients with chronic hepatitis B were treated with peginterferon  $\alpha$ -2a; and the blood, HBV viral markers, HBV-DNA and liver function were tested regularly during the therapy. **Results:** One patient demonstrated negative HBeAg at 12 weeks, HBeAg seroconversion at 48 weeks, and HBV-DNA was undetectable at the same time. The other patient had undetectable HBV-DNA at 6 weeks, negative HBsAg at 12 weeks, and HBeAg seroconversion at 24 weeks. **Conclusions:** Peginterferon  $\alpha$ -2a can regulate the immune response and obtain serum e/s antigens clearance or conversion in a limited treatment course. Peginterferon  $\alpha$ -2a is effective on patient with chronic hepatitis B.

**[Key words]** peginterferon  $\alpha$ -2a; chronic hepatitis B; HBsAg seroconversion; immune regulation

目前,慢性乙型肝炎(乙肝)的治疗理念已经很清晰,只有正确的抗病毒治疗才能实现治疗目标。药物目前分为2类:干扰素类和核苷及其类似物。2类药物各有特点,干扰素与核苷类药物相比,疗程较为固定,e/s 抗原血清学转换率高<sup>[1-2]</sup>,很少发生耐药;缺点是需要注射,禁忌证及不良反应相对较多,总体有效率低。而近年来大量的临床研究<sup>[3]</sup>已经证实,聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 对慢性乙肝的疗效和安全性均优于普通干扰素,在国外已经成为治疗乙肝和丙肝的首选药物,但在国内,因为价格昂贵,临床应用受到一定限制。我科在临床实践中有2例临床患者接受聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 治疗并成功实现 HBsAg 血清学转换。现对2例临床特点进行简要分析,并结合相关文献,总结治疗经验和体会。

#### 1 临床资料

例1,男,38岁。因体检发现 HBsAg 阳性4年,

丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续异常半年就诊,无乙肝家族史。肝功能:ALT 112 u/L,天冬氨酸转氨酶(AST) 59 u/L,总胆红素(TBIL) 27.8  $\mu$ mol/L, HBsAg(+), HBeAg(+), HBV-DNA  $29.00 \times 10^6$  copies/ml, B超符合慢性肝炎表现。按照文献[4],诊断为 HBeAg 阳性慢性乙肝。于2008年5月采用聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 皮下注射,每周1次,疗程56周。治疗过程中定期检测血常规、乙肝五项、HBV-DNA 及肝功能。治疗中各项指标的变化见表1。

例2,男,36岁。发现 HBsAg 阳性10年,乏力,腹胀1周就诊。无乙肝家族史。肝功能:ALT 454 u/L, AST 190 u/L, TBIL 17.4  $\mu$ mol/L, HBsAg(+), HBeAg(-), HBeAb(+), HBV-DNA  $9.30 \times 10^6$  copies/ml, B超符合慢性肝炎表现,既往未接受过抗病毒治疗。2008年2月接受聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 皮下注射,每周1次。目前仍在治疗中。粒细胞和血小板(PLT)在开始的1个月内降低,并稳定在安全的水平(未处理)。治疗过程中血清 HBV-DNA、ALT 及 HBV-DNA 变化(见表2)。

[收稿日期] 2009-12-18

[作者单位] 安徽省阜阳市第二人民医院 肝病科,236015

[作者简介] 李 卫(1975-),男,主治医师。

表1 例1 治疗前后各项指标变化

项目	0周	4周	12周	24周	36周	48周	56周
ALT(u/L)	112	185	178	170	140	129	73
TBIL( $\mu$ mol/L)	27.8	11.8	14.4	21.3	17.9	8.1	8.6
HBeAg(S/CO)(参考值0~1)	2.229(+)		0.215(-)	0.000(-)	0.014(-)	0.051(-)	0.020(-)
HBeAb(S/CO)(参考值1~999)	1.831(-)		1.724(-)	1.073(-)	1.209(-)	0.611(+)	0.250(+)
HBsAg(S/CO)(参考值0~1)	20.460(+)		18.400(+)	13.930(+)	16.170(+)	14.100(+)	25.500(+)
HBsAb(S/CO)(参考值0~1)	0.000(-)		0.060(-)	0.000(-)	0.348(-)	2.091(-)	0.080(-)
HBV-DNA(cop/ml)	$29.00 \times 10^6$		$0.43 \times 10^6$	$0.28 \times 10^6$	$79.00 \times 10^3$	$<10^3$	$<10^2$

表2 例2 治疗前后各项指标变化

项目	0周	4周	6周	12周	24周	36周	50周
ALT(u/L)	454	770	213	69	72	44	29
TBIL( $\mu$ mol/L)	17.4	10.6	2.0	11.0	14.5	7.7	7.1
HBeAg	0.009(-)			0.000(-)	0.000(-)	0.237(-)	0.412(-)
HBeAb	0.012(+)			0.000(+)	0.034(+)	0.010(+)	0.020(+)
HBsAg	15.540(+)			0.357(-)	0.000(-)	0.000(-)	0.020(-)
HBsAb	0.000(-)			0.000(-)	1.244(+)	218.700(+)	142.000(+)
HBV-DNA(cop/ml)	$9.30 \times 10^6$	$<10^3$	$<10^3$	$<10^3$	$<10^3$	$<10^3$	$<10^3$
WBC( $\times 10^9/L$ )	3.89	2.69	3.84	3.52	3.43	4.09	2.63
ANC( $\times 10^9/L$ )	2.06	0.96	1.6	1.97	1.59	2.34	1.23
PLT( $\times 10^9/L$ )	253	209	209	164	177	181	183

## 2 讨论

干扰素具有抗病毒和免疫调节的双重功能,初始阶段病毒水平快速下降,主要是干扰素的直接抗病毒作用所致,该作用通过细胞基因组产生抗病毒蛋白起效,由于不同个体抗病毒蛋白产生量不一样,不同基因型的病毒株对干扰素的敏感性不同,由此产生不同的初期治疗效应。初期的治疗效应与最终的疗效密切相关<sup>[5]</sup>。

人体免疫通常在干扰素治疗1个月左右被激发,此时会出现ALT升高,例2中表现为早期应答以后病毒水平呈缓慢下降趋势,就是干扰素诱导免疫应答所致。免疫调节作用是干扰素独特的、也是最重要的抗病毒方式,其治疗时需要维持较稳定的有效的血药浓度才能发挥最大治疗效应<sup>[6]</sup>。

聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a是将干扰素 $\alpha$ 与聚乙二醇分子连接起来构成。当干扰素分子聚乙二醇化以后,聚乙二醇分子即在干扰素分子外面形成一个分子屏障,使其免受酶的分解,其半衰期长达96h,所以只需每周1次给药,并能保证给药间歇期保持有效的血药浓度,持续抑制病毒<sup>[7]</sup>。

分析以上资料,本组2例患者年龄均相对较轻,

非母婴传播,无肝硬化、酒精肝、肥胖、重叠感染等因素,基线ALT高,HBV-DNA中低水平,且在治疗过程中均发生ALT水平升高。提示具备以上条件的患者使用聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a效果好,应答率高。

例1治疗4周时出现ALT上升并持续波动,提示干扰素激活机体免疫反应,而在治疗12周时的HBV-DNA下降(2log)和HBeAg清除,提示患者初始应答良好,预测有可能获得较为满意的最终疗效;治疗过程中出现早期应答后至24周仍未发生预期的HBeAg血清学转换和HBV-DNA进一步下降,但观察到HBsAg和HBeAg的水平下降,尤其是HBeAg出现更加明显的下降,且ALT持续波动,鼓励患者继续治疗,至48周出现HBeAg血清学转换。提示HBeAg的变化对治疗有重要的指导作用,因为聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a具有抗病毒和免疫调节双重机制,不能仅仅依靠HBV-DNA的水平判断最终疗效,而应该结合HBsAg和HBeAg的水平进行综合判断。

例2如此快速地应答可能与治疗时机有关,HBV感染的结果取决于免疫应答的强度,干扰素激发机体免疫反应程度取决于患者的基础免疫状态,机体免疫活跃时治疗成功率高,该例治疗前基线特征具有典型的高ALT、低病毒载量的特点,ALT水平的高低可提示机体的免疫水平,ALT高表示机体免疫机能活跃,此时治疗是最佳时机,而选择最佳时机使用聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a,就有可能充分发挥干扰素抗病毒的双重机制,而取得理想的治疗目标。值得注意的是,患者在48周取得HBsAg血清学转换后,ALT仍高于正常,提示持续的ALT升高可能是HBV感染的细胞被持续清除的现象。

综上所述,笔者体会对年轻患者、初发病例,无论HBeAg是阳性还是阴性的慢性乙肝患者,均应以积极的态度选择聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a治疗,其有限的疗程可能会较早地获得免疫控制,达到病情稳定,避免长期维持治疗。治疗过程中出现的ALT反复波动或显著升高的现象,是机体免疫反应被进一

步调动的结果,与干扰素疗效密切相关,即使高出正常值 10 倍以上,只要没有出现黄疸,可在严密监视下继续治疗,并且此时常伴有病毒滴度下降或血清 e/s 抗原的清除或转换,提示抗病毒治疗应答良好。部分 HBeAg 阴性慢性乙肝为前 C 区变异所致,在临床上更加隐蔽,罕见自发缓解,疗效较 HBeAg 阳性患者差,治疗后易复发,且 NA 治疗无明确的治疗终点,对于这类患者,干扰素有限疗程的治疗可能是较好的选择。治疗过程中的不良反应大多是可逆且可控制的,很少出现严重的临床后果,通过恰当的处理,大多都能顺利完成疗程。治疗前的详细告知,充分的沟通,取得患者的理解能使患者更易耐受不良反应,从而提高患者的依从性。此外,患者获得 HBsAg 清除还具有一定的社会学意义,其不会再受到就业、上学、参军的限制,有利于消除歧视。

HBV 感染的发病率和相关病死率将继续对全球尤其是亚太地区的医疗负担造成重大影响,免疫控制在慢性乙肝的治疗中发挥重要的作用,目前资料显示,聚乙醇化干扰素  $\alpha$ -2a 治疗亚洲患者已经取得较高的 HBsAg 清除率,让我们看到了成功的希望,包括延长疗程和联合治疗的个体化治疗正在进行有意义的探索,且初步显示能够取得更高的 HBsAg 清除

率,如果病例选择得当,把握治疗的最佳时机,将会有更多接近治愈的患者。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Laug KK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a as monotherapy and in combination with HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2004, 38(Suppl 1):171.
- [2] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(12):1206-1217.
- [3] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon  $\alpha$ -2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9454):123-129.
- [4] 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(12):881-891.
- [5] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2006:181-184.
- [6] 郎振为, 韩红蕾, 许德军, 等. 干扰素治疗前后慢性乙型肝炎患者的血清学和组织学观察[J]. *中华传染病杂志*, 2002, 20(2):97-100.
- [7] Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon- $\alpha$ -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.

(上接第 1014 页) 86.1% 出现团丝样纤维(31/36)。与普通 GIST 最常见于胃相比, NF1 相关的 GIST 几乎均位于小肠,呈多发性;独特地与肠壁神经丛相关;易查见团丝样纤维;大部分表达 S-100 蛋白(对照组仅 10.0%),提示双向分化<sup>[10]</sup>。分子遗传学研究证实, c-kit 基因或 PDGFRA 基因活化性突变,在 GIST 的发生、发展起重要作用。由于特异性靶向治疗药物甲磺酸伊马替尼治疗的有效性(选择性抑制几种酪氨酸激酶活性)<sup>[3]</sup>与 c-kit 和 PDGFRA 突变类型相关,故后两者的检测有其临床意义。NF1 相关的 GIST 似缺少 c-kit 和 PDGFRA 突变,表明尚有可替代的病理发生机制存在,特异性靶向治疗也可能不如预期有效<sup>[7,9]</sup>。此尚待积累更多的临床病例。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5):459-465.
- [2] 王坚, 朱雄增. 软组织肿瘤病理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:263-276.
- [3] Miettinen M, Solin LH, Lasuta J. Gastrointestinal stromal tumors

of the stomach. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1 765 cases with long-term follow-up[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(1):52-65.

- [4] 侯英勇, 朱雄增, 王坚, 等. 胃肠道间质瘤起源和分化的探讨[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32(2):106-110.
- [5] 李祖云, 饶孝强, 梁秀就, 等. 网膜和肠系膜胃肠道外间质瘤的临床病理研究[J]. *中华病理学杂志*, 2005, 34(1):11-14.
- [6] 窦积耀, 崔全才. 消化系统肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:71-77.
- [7] Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, et al. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(9):1170-1176.
- [8] 唐涛. 与神经纤维瘤病 1 型伴发的胃肠道间质瘤临床病理学和分子遗传学研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(3):353-355.
- [9] Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type 1 neurofibromatosis: a pathologic and molecular study[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(4):475-484.
- [10] Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's disease)[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(6):755-763.