



·论 著·

## 拉米夫定联合干扰素治疗慢性乙肝的临床疗效观察

邱献发

(湖南省郴州市第二人民医院 肝病二区 湖南郴州 423000)

**摘要：**目的：拉米夫定联合干扰素治疗慢性乙肝的临床疗效观察。方法 按照患者自愿原则，将符合标准的 90 例不同年龄段的慢性乙型肝炎患者分为 A 组、B 组，每组各 45 例。A 组给予拉米夫定治疗，B 组给予拉米夫定联合干扰素治疗。通过相应的治疗后，观察乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴率、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 转阴率、肝功能指标变化。**结果** 所有患者经 6 个月治疗后，观察组 HBV-DNA 转阴率为 80.89% (40/45)、HBeAg 转阴率为 93.33% (42/45)、ATL 复常率为 97.78% (44/45)，对照组分别为 71.11% (32/45)、75.56% (34/45)、82.22% (37/45)；两组比较，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组与对照组肝功能各项指标变化比较，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 拉米夫定联合干扰素治疗慢性乙肝的临床疗效显著，值得临床推广应用。

**关键词：**拉米夫定；干扰素；慢性乙肝；临床疗效

**中图分类号：**R256.12 **文献标识码：**A **文章编号：**1009-5187 (2018) 06-012-02

## 前言

慢性乙型肝炎作为一种非常常见的肝病传染病，在全球的流布范围都非常广，特别是在我国。有流行病学研究显示，全世界至少有数亿人曾感染过乙型肝炎病毒 (HBV)，我国作为是 HBV 感染的高流行区 [1-3]，急性肝炎病情反复或迁延不愈 6 月者为慢性乙型肝炎。如果不采取及时、有效治疗方法，此病慢性进展性发展，会引起其他的肝部疾病，如重型肝炎、肝硬化甚至是肝癌等等 [4]。目前，临床治疗 CHB 尚无特效药物以及治疗方法，主要的治疗方法是抗乙肝病毒治疗。多种方法用于临床治疗，但因为宿主细胞耐受，同时乙型肝炎病毒复制中 ccDNA 高度耐药，使抗病毒不易彻底清除。

拉米夫定 (LAM) 是核苷类似物，为一种有效的抗乙肝病毒药物，通过特异性的阻断嗜肝病毒 DNA 的合成，显著抑制 HBV 的复制，目前已被临床广泛的应用于乙肝的治疗 [5]。但长期应用可导致乙肝病毒基因的变异，以致出现对拉米夫定的耐药现象发生，影响了拉米夫定的疗效 [6]。干扰素也是目前常被用于治疗慢性乙型肝炎药物之一。其作用并不是直接杀伤或抑制病毒，而是通过刺激机体产生免疫应答及产生抗病毒蛋白而发挥抗病毒的作用，其抗乙肝病毒疗效确切，持久应答率可达到 20% 到 40%，且用药疗程较为固定，病毒变异率低，但对于病毒载量高的患者有效率 [7]。有报道显示，两种药物联合使用，对慢性乙肝的治疗效果更加良好 [8-9]。

为此我们采用了 LAM 与干扰素联合对抗乙肝病毒变异进行了临床试验，取得了明显的治疗效果。

## 1 临床资料

## 1.1 一般材料

临床研究选取了 2015 年 04 月至 2016 年 07 月我院门诊及住院就诊的慢性乙肝患者共 90 例，均符合以下纳入诊断的诊断标准。按照患者自愿原则，分为拉米夫定组 (A 组)、拉米夫定联合干扰素组 (B 组)，每组 45 例。A 组：男 25 例，女 20 例，年龄 32~40 岁，平均 (35.45 ± 2.1) 岁，病程为 5 个月~8 年，平均 (3.89 ± 1.27) 年；B 组：男 29 例，女 16 例，年龄 30~42 岁，平均 (36.10 ± 1.9) 岁，病程为 4 个月~7.5 年，平均 (4.07 ± 1.40) 年。且经统计学分析，两组患者的性别、年龄、病程、临床表现、血清生化指标及血清病毒学指标等一般临床资料的比较差异无统计学意义，具有可比性。具体见表 1、表 2。

表 1. 两组治疗前一般资料

组别	N	男性	女性	平均年龄	平均病程
拉米夫定组	45	25 (55.56%)	20 (44.44%)	35.45 ± 2.1	3.89 ± 1.27
拉米夫定联合干扰素组	45	29 (64.44%)	16 (35.56%)	36.10 ± 1.9	4.07 ± 1.40

## 1.2 诊断标准

诊断标准：慢性乙肝的诊断标准符合 2000 年西安全国传染病与寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎防治方案标准 [10]。

既往有乙型肝炎病史或 HBsAg 阳性超过 6 个月，现 HBsAg 和 (或) HBV DNA 仍为阳性者，可诊断为慢性 HBV 感染。

HBsAg 阳性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg、HBeAg 阳性，抗-HBe 阴性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复升高，或肝组织学检查有肝炎病变。

HBsAg 阴性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg 阳性，HBeAg 持续阴性，抗-HBe 阳性或阴性，HBV DNA 阳性。

ALT 持续或反复异常，或肝组织学检查有肝炎病变。

## 1.3 纳入诊断

①患者均符合上述诊疗标准；  
②患者不具有其他型肝炎，脂肪肝，酒精性及自身免疫性肝炎，药物性肝损害等疾病以及失代偿期乙型肝炎肝硬化以及干扰素使用禁忌的可能性；

③治疗前未接受过任何抗病毒及免疫调节治疗；

④患者医从性好，能够积极配合医生治疗；

⑤患者无其他基础疾病，如代谢性疾病，恶性肿瘤等；

⑥患者年龄在 20-60 岁之间。

## 1.4 排除诊断

①患者不符合诊断标准；

②患者怀疑或合并其他肝脏疾病；

③患者医从性差，不能积极配合医生的治疗；

④患者具有其他基础疾病，如代谢性疾病、恶性肿瘤等；

⑤患者属于特殊人群、孕妇及婴幼儿。

## 2. 方法

## 2.1 治疗方法

治疗前同患者进行沟通交流，告知患者治疗方法、过程等相关事宜，患者自愿选择何种治疗方案，并签知情同意书。

A 组：予拉米夫定，100mg/次，1 次/d，口服。

B 组：予拉米夫定，100mg/次，1 次/d，同时干扰素 INFα1b，隔日 5MU，im。

二组患者疗程均为 6 个月。治疗期间均嘱患者保持情志舒畅，清淡饮食，避免食用辛辣、油腻、生冷等食物。6 个月后评价治疗效果。

## 2.2 疗效观察

采用美国 Beckman 全自动生化仪及其配套的试剂检测每月复查一次肝功能 (ALT、AST、TBIL)；采用由广州达安基因诊断中心提供仪器和试剂盒的荧光定量聚合酶链反应 PCR (截止值为 103 copies/mL) 分别于第 1、3、6 月末检测 HBV DNA；采用由美国 Abbott 公司提供的酶联免疫法试剂分别于第 1、3、6 月末检测 HBV-M。

## 2.3 疗效判断标准

患者血清 HBV-DNA 转阴 ( $< 0.001$  PG/mL)，HBeAg 阴转或者乙型肝炎 e 抗原/乙型肝炎 e 抗体 (HBeAg/抗 HBe) 血清阳转；ATL 降至正常参考值。

## 2.4 统计学分析



应用统计软件 SPSS18.0 软件包进行分析。计量资料以均值±标准差 (X±S)

表示,采用 t 检验。计数资料以率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异显著性标准。

### 3. 治疗结果

3.1 两组治疗后 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、ALT 复常率比较治疗后,观察组患者的 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、ALT 复常率与对照组比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2. 两组患者 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、ALT 复常率比较 (例, %)

组 别	HBV DNA 转阴率	HBeAg 转阴率	ALT 复常率
拉米夫定组 (n=45)	32(71.11)	34(75.56)	37(82.22)
拉米夫定联合干扰素组 (n=45)	40(88.89)	42(93.33)	44(97.78)
$\chi^2$	4.45	5.41	4.44
P	<0.05	<0.05	<0.05

### 3.2 两组治疗后肝功能恢复情况比较

两组患者连续治疗 6 月后,对肝功能恢复情况进行评价。观察组患者 ALT、AST、DBIL、TBIL、ALB 水平与对照组比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3. 两组不同方法治疗后肝功能恢复情况比较 (例, %)

组 别	N	ALT (U/L)		DBIL (umol/l)		TBIL (umol/l)
拉米夫定组	45	56.2 ± 6.9	58.1 ± 5.6	27.8 ± 1.2	41.5 ± 1.0	
拉米夫定联合干扰素组	45	38.5 ± 6.1	39.4 ± 5.8	18.5 ± 1.5	25.8 ± 1.2	
t						
P						

### 3.3 不良反应

两组患者均未出现明显不良反应,无不良反应停止治疗病例。肾功能检测未出现肌酐异常。

### 4. 讨论

目前,中国的慢性乙型肝炎发病率较高,多数表现为临床无症状,其中超过 1/3 患者会出现肝损伤[11]。及时对乙型肝炎患者进行有效地治疗至关重要。而抑制 HBV 的复制是治疗 CHB 患者的关键。

随着核苷类似物被应用于临床,使乙肝的治疗得到了重大转变[12]。在乙型肝炎的抗病毒治疗过程中,病毒的抑制与清除与机体免疫系统作用有直接的关系。拉米夫定为核苷类药物,为第二代双脱氧核苷类抗病毒药物,具有很强的抗病毒作用。在肝细胞内磷酸化形成三磷酸盐,与脱氧胞嘧啶核苷竞争性抑制 HBV 聚合酶活性,同时可渗入病毒 DNA 内,抑制 HBV 反转录酶和聚合酶,阻止病毒 DNA 链的延伸发挥抑制病毒复制作用,且对正常细胞 DNA 代谢无影响,但其免疫调节作用不强。干扰素具有免疫调节作用,通过刺激机体产生免疫应答,调动机体自身的免疫机制,产生抗病毒蛋白,抑制蛋白的复制进而发挥抗病毒的作用,其抗乙肝病毒疗效确切,持久应答率可达到 20% 到 40%[13],且用药疗程较为固定,病毒变异率低,但对于病毒载量高的患者有效率低。而两种药物联合使用时,一方面,干扰素对 HBV-DNA 抑制力逐渐增强[14];另一方面,拉米夫定能迅速降低 HBV-DNA 负荷,恢复 T 细胞反应,从而提高干扰素抗病毒的反应,提高 HBeAg 转阴率[15-16]。两药联合应用可协同阻断乙肝病毒复制,提高抗乙肝病毒的疗效。

本研究对单纯拉米夫定和联合用药发现,给药治疗 6 个月后,HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、ALT 复常率均明显升高,存在统计学差异,  $P < 0.05$ 。各组总胆红素、直接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶治疗前后及治疗后两组对比,均无统计学差异,  $P > 0.05$ ; 各组治疗后各项指标均比治疗前好转,与治疗前对比均存在统计学差异,  $P < 0.05$ 。表明采用单纯拉米夫定和联合应用,均可使肝生化指标、HBeAg 转阴率、HBV-DNA 转阴率好转。药物合用明显提高了抗病毒治疗的疗效。可能是因为单用拉米夫定治疗,只能阻断肝细胞内 HBV 复制中反转录过程并非杀灭 HBV,对肝细胞内外共价闭环 DNA 无清除作用。而联合用药不但可提高机体自身免疫功能,且可修复受损肝功能,从而达到杀灭 HBV 作用,迅速改善肝生化指标。

由此可见,通过联合治疗提高了拉米夫定的临床疗效,抑制乙肝病毒复制,促进肝功能恢复。

### 参考文献:

- [1] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2009, 27: 6550-6557.
- [2] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. *J Infect Dis*, 2009, 200: 3947.
- [3] 徐京杭,于岩岩,斯崇文,等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者拉米夫定及其与普通干扰素序贯治疗效果比较[J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(6): 354-358.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of all international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 89m897.
- [6] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. 2009, 137: 1593-1608.
- [7] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a(40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2008, 2: 102-110.
- [8] 李耀才,陈小萍,易聪桓. 拉米夫定与干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *中华传染病杂志*, 2006, 24: 58-5
- [9] Sarin SK, Kumar M, Kumar R, et al. Higher efficacy of sequential therapy with interferon- $\alpha$  and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2.
- [10] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000; 8(6): 324-329. Branch of infectious diseases and parasite diseases of Chinese medicine meeting. Virus nature hepatitis prevention and cure scheme [J]. *Chin Lab Med*, 2000; 8(6): 324-329.
- [11] 周旭彬. 阿德福韦酯、替比韦酯治疗干扰素无应答慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(34): 199-200.
- [12] 蔡峻岭. 干扰素与拉米夫定联合治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2012, 33(7): 108-109.
- [13] 江厚敏, 兰建春, 汪述川. 恩替卡韦和阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. *吉林医学*, 2013, 34(10): 1830-1831.
- [14] 姚光弼, 崔振宇, 姚集鲁, 等. 拉米夫定治疗 2200 例慢性乙型肝炎的 IV 期临床试验. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11, 103-108.
- [15] 阎双缓, 曹治宸, 孔丽, 等. 拉米夫定治疗对慢性乙型肝炎患者干扰素- $\gamma$  和白细胞介素-4 的影响. *中华传染病杂志*, 2009, 27: 27-30.
- [16] 舒丹, 许城, 杨大国, 等. 拉米夫定联合干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *中国实用内科杂志*, 2005, 25: 729-730