

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.05.10

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患儿应用聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗的效果观察

李少雄¹, 符辉², 杨思谋¹, 庄太平³

¹海南省陵水黎族自治县人民医院 儿科,海南 陵水 572400;

²海南省陵水黎族自治县人民医院 内科,海南 陵水 572400;

³海南省妇幼保健院 儿科,海南 海口 570100)

摘要:[目的]探究 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)患儿应用聚乙二醇干扰素(PEG-IFN) α -2a 治疗的效果。[方法]选取 60 例于 2013 年 4 月~2015 年 4 月入我院诊治的 CHB 患儿,年龄 ≤ 6 岁患儿划为小龄组(32 例),年龄 > 6 岁划为大龄组(28 例),采用 PEG-IFN α -2a 对患者进行治疗,视患者病情设定疗程(24~72 周不等),分别在治疗前、治疗第 4、12、24、52、72 及治疗后第 12、24 周检测患者 ALT、HBV DNA、HBV 血清学标志物等指标,并在不同时间点对 2 组患者的生化学、病毒学、血清学应答进行对比。[结果]2 组患者的生化学、病毒学应答在各时间点无明显差异,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗第 24 周小龄组的 HBsAg 转阴率(40.63%)大于大龄组(7.14%),差异有统计学意义($\chi^2=7.23, P<0.01$);治疗第 52 周,小龄组和大龄组 HBsAg 定量水平分别降至(129.18 \pm 79.08)IU/ml 和(229.55 \pm 54.17)IU/ml,和治疗前水平相比,前者降幅显著大于后者($P<0.05$),治疗第 72 周,2 组 HBsAg 定量水平继续下降至(51.77 \pm 31.49)IU/ml 和(167.14 \pm 47.68)IU/ml,前者降幅显著高于后者($P<0.05$);2 组的 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率和血清学转换率、HBsAg 清除率和血清学转换率在治疗第 52 周均有不同程度下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。停药患儿随访期间病情无一复发。血象改变、轻度乏力、流感样症状是常见不良反应。[结论]CHB 患儿应用 PEG-IFN α -2a 治疗的疗效与患儿年龄和疗程有关,患儿年龄越低,HBsAg 定量水平下降越明显,HBsAg 转阴率越高,疗程越长,疗效越明显。PEG-IFN α -2a 是治疗小儿 CHB 的有效药物,治疗期间监测 HBsAg 定量水平对疗效有预测价值。

关键词:HBeAg 阳性慢性乙型肝炎;儿童;聚乙二醇干扰素 α -2a;疗效

中图分类号:R575.1

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)05-0360-05

The effect of polyethylene glycol interferon α -2a on the treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B

LI Shao-xiong¹, FU Hui², YANG Si-mou¹, ZHUANG Tai-ping³

¹Department of Pediatrics, the People's Hospital of Lingshui, Hainan Lingshui 572400, China; ²Department of Medicine, the People's Hospital of Lingshui, Hainan Lingshui 572400, China; ³Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Hainan Province, Haikou 570100, China)

Corresponding author: LI Shao-xiong, E-mail: xuyajiehb@163.com

Abstract:[Objective] To explore the effect of polyethylene glycol interferon α -2a on the treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. [Methods] 60 patients with CHB from April 2013 to April 2015 were selected in our hospital. And all of them were divided into younger group(≤ 6 ages) and older group(> 6 ages). And they were treated with PEG-IFN α -2a from 24 weeks to 72 weeks. And the results of HBV, DNA ALT, HBV serological markers and other indicators were tested before the treatment, 4 th, 12 th, 24 th, 52 th, 72 th week during the treatment, 12 th, 24 th weeks after treatment. [Results] There was no significant difference between the two groups in the biochemical and viral response at each time($P>0.05$). The HBsAg negative rate of younger group (40.63%) was significantly higher than that of older group

收稿日期:2016-11-09

作者简介:李少雄,男,本科,主治医师,儿科专业,研究方向:呼吸系统疾病、消化系统疾病

通讯作者:李少雄, E-mail: xuyajiehb@163.com

(7.14%) in 12 th weeks ($\chi^2 = 7.23, P < 0.01$). The HBsAg level of the younger groups and older group were reduced to (129.18 ± 79.08) IU/ml and (229.55 ± 54.17) IU/ml in 52 th weeks. Compared with the former level, the reduction of the younger groups was significantly larger than the latter ($P < 0.05$). And in 72 th weeks, the reduction of the younger groups [(51.77 ± 31.49) IU/ml] still was significantly larger than the older group [(167.14 ± 47.68) IU/ml] ($P < 0.05$). There was no significant difference in the results of HBV DNA negative rate, HBeAg negative rate and serological conversion rate, HBsAg removal rate and the seroconversion rate of the two groups in 52 th weeks ($P > 0.05$). There was no recurrence of the patients who stopped using drugs during the follow-up period. The blood changes, fatigue, mild flu like symptoms were common adverse reactions. [Conclusion] The age and course of treatment are connected with the efficacy of IFN- α -2a-PEG. More prominent decrease in the HBsAg quantitative level and higher HBsAg clearance rate can be achieved in children of younger ages. Clinical efficacy can be improved with longer treatment. The change in HBsAg quantitative level has a predictive value for treatment outcome. Peg-IFN α -2a treatment is safe in children with CHB.

Key words: HBeAg-positive chronic hepatitis B; children; interferon α -2a; treatment outcome

既往有文献显示,我国 1~59 岁人群的乙肝病毒携带率高达 7.25%,而 5 岁以下小儿的乙肝病毒携带率高达 0.99%,小儿慢性乙型肝炎(CHB)发病率高,根治率低,是我国小儿公共健康研究的热点^[1-3]。干扰素和拉夫米定是临床上常用的治疗 CHB 药物,其有效率分比为 23.95% 和 22.56%^[4-5]。聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)较之普通的干扰素,半衰期长、毒副作用小、持续应答效果好,2013 年英国国家卫生与临床优化研究所推荐为小儿 CHB 治疗的一线药物^[6]。而目前,国内外有关 PEG-IFN 治疗小儿 CHB 疗效的有关研究较少,本次研究笔者通过运用 PEG-IFN α -2a 对 60 例于 2013 年 4 月~2015 年 4 月入我院诊治的 CHB 患儿进行治疗,分析其疗效和相关影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次研究选取 60 例于 2013 年 4 月~2015 年 4 月入我院诊治的 CHB 患儿,其中男性 34 例,女性 26 例,年龄 2~15 岁,平均年龄 (7.96 ± 5.03) 岁,感染途径为垂直传播的患儿有 56 例(93.33%)。依照年龄,将患儿分为小龄组和大龄组。其中小龄组 32 例,男性 18 例,女性 14 例,年龄 2~6 岁,平均年龄 (4.05 ± 2.13) 岁,平均体重 (18.88 ± 4.16) kg;大龄组 28 例,男性 16 例,女性 12 例,年龄 7~15 岁,平均年龄 (11.32 ± 4.57) 岁,平均体重 (38.66 ± 7.83) kg,本次研究由我院医学伦理委员会审批通过,所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2 入选标准和排除标准

入选标准:①HBV 感染持续 6 个月以上,血清 HBsAg 和血清 HBeAg 阳性、HBV DNA 增高;②

ALT 水平介于正常上限值 1.5 倍以上 10 倍以下超过 6 个月;③初发 HBV 感染。

排除标准:①合并 HIV、HAV、HCV、HDV、HEV 感染;②血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 、血细胞压积 $< 30\%$ 、中性粒细胞技术 $< 1.2 \times 10^9/L$;③心、肺、肾等身体重要脏器疾病;④既往有糖皮质激素使用史、严重精神疾病史。

1.3 治疗方案

皮下注射 PEG-IFN α -2a(派罗欣)进行治疗,首剂 $104 \mu\text{g}/\text{m}^2$,每周一次,持续 2~4 周,后调整至 $135 \mu\text{g}/\text{m}^2$,每周一次,维持治疗,当患者达到病毒学应答(HBV DNA 转阴或检测不出)、生化学应答($\text{ALT} \leq 40 \text{ U/ml}$)、血清学应答(HBsAg 转阴或血清学转换、HBeAg 转阴或血清学转换,HBsAg 测定下限为 0.05 IU/ml)时,停止治疗,治疗至 52 周时仍无任何应答者,与家属商议并取得同意后,治疗时间延长至 72 周。

1.4 检测指标

在治疗前、治疗第 4、12、24、52、72 周及治疗后第 12、24 周检测患者 ALT、HBV DNA、HBV 血清学标志物等指标,治疗初期每 2 周检测 1 次血常规,血象稳定后改为 4 周 1 次。采用 PCR 法对 HBV DNA 进行定量(ABI7500 定量 PCR 仪,由美国 ABI 公司提供);采用酶联免疫吸附法对 HBV 标志物进行定量(Synergy H1 酶标仪,由美国伯腾公司提供);采用电化学发光法对 HBsAg 进行定量(AC-CESS 2 化学发光免疫分析仪,由美国贝克曼库尔特公司提供)。

1.5 统计学处理

将本次研究所得数据录入 SPSS 19.0 软件行统计学分析,采用百分数(%)表示计数资料,组间比较

行 χ^2 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较行 t 检验,当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿治疗前特征比较

60例患儿中疗程为24周的有10例,52周的有

36例,72周的为14例,停药后患儿随访时间均超过12周,38例患儿随访时间超过24周。除年龄和体重外,2组患儿性别、治疗前ALT、HBV DNA定量等差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性,结果见表1。

表1 2组患儿治疗前特征比较

项目	小龄组($n=32$)	大龄组($n=28$)	P 值
男性/例(%)	18(56.25)	16(57.14)	>0.05
年龄/岁	4.05 ± 2.13	11.32 ± 4.57	<0.01
体重/kg	18.88 ± 4.16	38.66 ± 7.83	<0.01
ALT/(IU · L ⁻¹)	61.79 ± 31.77	64.53 ± 32.86	>0.05
HBV DNA/(log ₁₀ 拷贝 · ml ⁻¹)	6.63 ± 0.98	6.47 ± 1.07	>0.05
HBsAg 定量/(IU · ml ⁻¹)	103420.30 ± 69037.68	104761.23 ± 70003.51	>0.05

2.2 2组患儿生化学应答对比

小龄组ALT和AST复常时间分别为(33.56 ± 21.30)周和(50.76 ± 27.28)周,大龄组ALT和AST复常时间分别为(42.01 ± 16.76)周和(53.68 ± 22.70)周,差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表2。

2.3 2组患儿病毒学应答比较

小龄组在治疗第24、52、72周的HBV DNA转阴率分别为65.63%、92.86%、100.00%,治疗结束后第12、24周HBV DNA阴转率分别为84.38%、90.48%;大龄组上述指标分别为57.14%、81.82%、83.33%、75.00%、88.24%,差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表2。

2.4 2组患儿血清学应答比较

治疗第24周2组HBsAg转阴率分别为40.63%、7.14%,差异有统计学意义($P < 0.01$),后期虽然小龄组HBsAg转阴率一直高于大龄组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。在HBsAg血清学转换、HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换方面,小龄组略高于大龄组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表2。

2.5 2组患儿各时间点HBsAg定量结果及疗效分析

小龄组在治疗第52周、72周HBsAg定量分别下降至(129.18 ± 79.08)IU/ml和(51.77 ± 31.49)IU/ml,大龄组下降至(229.55 ± 54.17)IU/ml和(167.14 ± 47.68)IU/ml,与治疗前比较小龄组降幅显著高于大龄组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。小龄组治疗结束后第12、24周HBsAg定量结果分别为(37.23 ± 14.60)IU/ml和(82.77 ± 31.21)IU/

ml,大龄组分别为(73.56 ± 18.26)IU/ml和(149.45 ± 53.21)IU/ml,与治疗前比较小龄组降幅显著高于大龄组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。小龄组在治疗结束后第12、24周的HBsAg血清学转换率分别为62.50%、71.43%,大龄组分别为50.00%、52.94%差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表2。

2.6 不良反应

60例患儿研究期间无一出现严重不良反应,其中有41例(68.33%)出现血象改变(表现为白细胞计数和中性粒细胞计数绝对值下降),经口服混合核苷片治疗后症状好转;有39例(65.00%)出现流感样症状,经退热镇静处理后好转。有25例(41.67%)出现轻度乏力、4例(6.67%)出现皮疹、2例(3.33%)出现腹胀,上述不良症状经对症治疗后均明显好转。

3 讨论

自PEG-IFN在20世纪末首先被用于治疗慢性丙型肝炎以来,多年的实验室研究和临床应用已证实PEG-IFN时治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎的有效药物,而近十年内,国内外有关PEG-IFN的疗效及不良反应等研究主要局限于成年患者,PEG-IFN治疗CHB患儿的临床效果相关研究比较缺乏,故而PEG-IFN对CHB患儿的疗效目前尚不明确^[7-9]。笔者通过分析运用PEG-IFN治疗的CHB患儿的临床资料,探讨PEG-IFN的疗效及相关影响因素。

本次研究中,绝大多数患儿(96.67%)感染方式为垂直传播。既往文献显示,由于儿童患者体重较轻,治疗前血清HBV DNA载量较高,所以,相比于

表 2 2 组患儿各时间点应答情况比较

时间	指标	小龄组	大龄组	χ^2 值	P 值
24 周	ALT 复常	19/32(59.38%)	14/28(50.00%)	0.22	0.47
	HBV DNA 转阴	21/32(65.63%)	16/28(57.14%)	0.46	0.50
	HBsAg 转阴	13/32(40.63%)	2/28(7.14%)	7.23	<0.01
	HBsAg 血清学转换	11/32(34.38%)	4/28(14.28%)	2.23	0.14
	HBeAg 转阴	13/32(40.63%)	8/28(28.56%)	0.50	0.48
	HBeAg 血清学转换	15/32(46.88%)	6/28(21.42%)	3.21	0.07
52 周	ALT 复常	26/28(92.86%)	20/22(90.91%)	0.08	0.79
	HBV DNA 转阴	26/28(92.86%)	18/22(81.82%)	0.57	0.45
	HBsAg 转阴	17/28(60.71%)	8/22(36.36%)	2.03	0.15
	HBsAg 血清学转换	17/28(60.71%)	6/22(27.27%)	4.28	0.04
	HBeAg 转阴	19/28(67.86%)	12/22(54.55%)	0.45	0.50
	HBeAg 血清学转换	19/28(67.86%)	10/22(45.45%)	1.70	0.19
72 周	ALT 复常	8/8(100.00%)	6/6(100.00%)	—	—
	HBV DNA 转阴	8/8(100.00%)	5/6(83.33%)	0.02	0.88
	HBsAg 转阴	5/8(62.50%)	4/6(66.67%)	0.16	0.69
	HBsAg 血清学转换	5/8(62.50%)	4/6(66.67%)	0.16	0.69
	HBeAg 转阴	6/8(75.00%)	5/6(83.33%)	0.08	0.78
	HBeAg 血清学转换	6/8(75.00%)	5/6(83.33%)	0.08	0.78
治疗结束后第 12 周	ALT 复常	32/32(100.00%)	23/28(82.14%)	4.12	0.04
	HBV DNA 转阴	27/32(84.38%)	21/28(75.00%)	0.34	0.56
	HBsAg 转阴	22/32(68.75%)	14/28(50.00%)	1.48	0.22
	HBsAg 血清学转换	20/32(62.50%)	14/28(50.00%)	0.51	0.48
	HBeAg 转阴	22/32(68.75%)	21/28(75.00%)	0.06	0.80
	HBeAg 血清学转换	22/32(68.75%)	19/28(67.86%)	0.04	0.84
治疗结束后第 24 周	ALT 复常	21/21(100.00%)	17/17(100.00%)	—	—
	HBV DNA 转阴	19/21(90.48%)	15/17(88.24%)	0.10	0.76
	HBsAg 转阴	17/21(80.95%)	11/17(64.71%)	0.58	0.45
	HBsAg 血清学转换	15/21(71.43%)	9/17(52.94%)	0.70	0.40
	HBeAg 转阴	17/21(80.95%)	11/17(64.71%)	0.58	0.45
	HBeAg 血清学转换	15/21(71.43%)	11/17(64.71%)	0.01	0.93

成年患者, PEG-IFN 在儿童患者具有更好的应答^[10]。在本次研究中, 所有患者在治疗结束后第 12 周、24 周的 HBeAg 血清学转换率和 HBsAg 血清学转换率分比为 68.75%、71.43% 和 50.00%、52.94%。而 Ackefors 等^[11]的研究结果显示, PEG-IFN 治疗成年 CHB 患者结束后第 24 周的血清学应答率分比为 31.58% 和 3.46%。Bisceglie 等^[12]认为, 年龄是影响 PEG-IFN 疗效的重要因素, 患儿年龄越低, 药物所起的疗效就越好。在本次研究中, 治疗第 24 周 2 组 HBsAg 转阴率分比为 40.63% 和

7.14%, 低龄患儿血清学应答显著高于高龄患儿, 后期虽然小龄组 HBsAg 转阴率一直高于大龄组, 但差异无统计学意义。在 HBsAg 血清学转换、HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清学转换方面, 小龄组略高于大龄组, 但差异无统计学意义, 笔者分析这可能与本次研究所选取的样本数目有限有关。

本次研究结果显示, 小龄组患儿在治疗第 24、52 周的 HBsAg 定量水平较之治疗前均由显著下降, 这说明在第 24 周检测 HBsAg 定量水平的下降幅度是预测药物疗效的可靠指标。大龄组患儿治疗

第52周 HBsAg 定量水平较之治疗前均由显著下降,2组患儿第52周 HBsAg 定量水平的差异具有统计学意义,说明在第52周检测 HBsAg 定量水平的下降幅度是评价药物疗效和决定是否需要延长治疗时间的重要指标,运用 PEG-IFN 进行治疗时间应控制在52周以上。研究中,大龄组在治疗第52周仍无明显药物应答者通过延长治疗时间至72周,同样获得了与小龄组患儿类似的疗效。2组患儿的病毒学和血清学应答均随着疗程的延长而逐渐上升,延长疗程至72周的20例患儿 HBV DNA 全部转阴,HBsAg 和 HBeAg 血清学转换均明显升高,这都说明了疗程时影响 PEG-IFN 的重要因素。

50例停药随访患儿在随访期间均未复发,小龄组有4例在随访期间出现 HBsAg 血清学转换,小龄组和大龄组分别由10和7例患儿在随访期间出现抗-HBs 持续性升高,这说明了 PEG-IFN 能使患者获得持久的免疫控制。2组患儿在治疗期间均未出现严重不良反应,血象改变、轻度乏力和流感样症状是常见的药物不良反应,其中,小龄组不良反应发病率高于大龄组,这可能与小龄患儿对药物毒副作用抵抗力较低有关。

综上所述,PEG-IFN α -2a 时治疗小儿 CHB 的有效药物,其中,年龄和疗程时影响药物疗效的重要因素,患儿年龄越小、疗程越长,疗效就越好,治疗期间监测 HBsAg 定量水平对疗效有预测价值。

参考文献

- [1] 谢志伟,周福元,周元平,等.干扰素 α 和恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效的预测因素[J].南方医科大学学报,2013,33(6):878-881.
- [2] 申婷,游晶,范晶华,等.慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J].实用医学杂志,2014,(3):339-341.
- [3] 池小斌,陈光明.小儿慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞失衡的研究[J].重庆医学,2014,(18):2305-2307.

- [4] 范平,何维新,周艳,等.聚乙二醇干扰素- α 联合核苷(酸)类似物治疗应答不佳 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J].肝脏,2013,18(2):99-101.
- [5] 王运才,张丽,李豪,等.替比夫定和拉米夫定对 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的临床疗效[J].中国临床药理学杂志,2014,(6):487-489.
- [6] Holysz M, Bialas K, Migdalski P, et al. Identification of mutations in the HVR1 and PKR-BD regions in HCV-infected patients resistant to PEG-IFN α /RBV therapy[J]. Journal of Applied Genetics, 2015, 56:1-7.
- [7] 安宝燕,蔡伟,王晖,等.聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效及影响因素[J].肝脏,2013,18(3):146-149.
- [8] Barone M, Iannone A, Leo A, D. HBsAg clearance by Peg-interferon addition to a long-term nucleos(t)ide analogues therapy[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20:8722-8725.
- [9] 蒋蔚,占发先,程光文,等.干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效的 Meta 分析[J].山东医药,2013,53(46):34-38.
- [10] Sadeghi F, Bokharaei-Salim F, Salehi-Vaziri M, et al. Associations between human TRIM22 gene expression and the response to combination therapy with Peg-IFN α -2a and ribavirin in Iranian patients with chronic hepatitis C[J]. J Med Virol, 2014, 86:1499-1506.
- [11] Ackefors M, Castedal M, Dahlgard O, et al. Peg-IFN and ribavirin treatment for recurrence of genotype 2 and 3 hepatitis C after liver transplantation[J]. Infectious Diseases, 2015, 47:1-9.
- [12] Bisceglie A M D, Janczewska-Kazek E, Habersetzer F, et al. Efficacy of Immunotherapy With TG4040, Peg-Interferon, and Ribavirin in a Phase 2 Study of Patients With Chronic HCV Infection[J]. Gastroenterology, 2014, 147:119-131.