

慢性乙型病毒性肝炎 PEG-IFN α 再治疗疗效的临床观察

陆星羽¹ 刘敬磊¹ 黄心芮¹ 张萌萌² 陈立艳² (通讯作者)

1. 哈尔滨医科大学 哈尔滨 150001

2. 哈尔滨医科大学附属第二医院 哈尔滨 150001

【摘要】目的：比较既往 IFN- α 经治与初治的 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎（CHB）患者再次使用聚乙二醇干扰素 α -2b（PEG-IFN- α -2b）的疗效差异。方法：回顾性纳入 HBsAg < 10000 IU/ml 且 HBsAg 阴性的 CHB 患者 50 例，分为初治组（26 例）和再治组（24 例），分析两组基线及治疗过程中 HBsAg、HBV DNA 的变化。结果：初治组基线 HBsAg 中位数（1115.78 IU/ml）及 HBV DNA（ $3.93 \pm 1.18 \log_{10}$ IU/ml）均显著高于再治组（156.10 IU/ml, $P=0.0072$ ； $2.83 \pm 1.02 \log_{10}$ IU/ml, $P=0.0213$ ）。治疗 12 周及 24 周时，两组 HBsAg 下降值、下降百分比及 HBV DNA 下降值均无统计学差异。结论：既往 IFN- α 治疗的 HBsAg 阴性 CHB 患者在停药后仍可维持长期免疫控制及病毒学应答，其再次使用 PEG-IFN- α -2b 的疗效与初治患者相当，且安全性良好，不良反应可控，耐受性高。

【关键词】慢性乙型病毒性肝炎；乙肝表面抗原；聚乙二醇干扰素

DOI:10.12417/2705-098X.26.08.051

我国约有 8600 万慢性 HBV 感染者^[1]，属乙肝高发区^[2]。随着对慢性乙型肝炎（CHB）认知加深及世界卫生组织 2030 年防控目标的提出，我国已扩大 CHB 抗病毒治疗适应症^[3]。临床治愈作为公认的理想治疗终点^[1-2]，可显著改善患者远期预后，降低肝硬化、肝癌等发生风险，但因 cccDNA 和整合 HBV DNA 的存在，目前实现难度较大。干扰素 α （IFN- α ）是目前较有潜力实现临床治愈的药物，然而部分患者在有限疗程内难以达到 HBsAg 清除及 HBV DNA 持续阴转，因此 IFN- α 再治疗值得进一步研究。

目前国内相关研究多集中于 IFN- α 单药或与核苷（酸）类似物联合/序贯治疗，对 IFN- α 再治疗的定量研究较少。为此，本研究对既往接受 IFN- α 治疗但未达临床治愈的患者，再次使用聚乙二醇干扰素 α -2b（PEG-IFN- α -2b）的疗效进行定量分析，并与初治患者进行对比，以评估再治疗的有效性、安全性，为筛选优势人群、提升临床治愈率提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

纳入接受 PEG-IFN- α -2b（180 μ g/周，皮下注射）治疗 \geq 24 周、HBsAg < 10000 IU/ml 且 HBsAg 阴性的 CHB 患者 50 例，按既往是否接受 IFN- α 治疗分为初治组（26 例）和再治组（24 例）。

1.2 纳入标准

（1）符合《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》中 CHB

的诊断标准。

- （2）HBsAg < 10000 IU/ml。
- （3）HBsAg 阴性，HBV DNA 水平不限。
- （4）年龄 \geq 18 岁。
- （5）PEG-IFN- α -2b 治疗 \geq 24 周。
- （6）再治组需有 IFN- α 治疗 \geq 12 周史且末次治疗间隔 \geq 3 个月。
- （7）临床资料完整。

1.3 排除标准

- （1）合并其他病毒感染所致的肝病及酒精性肝病。
- （2）合并人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）或其他病毒感染。
- （3）合并肝癌或其他系统恶性肿瘤。
- （4）血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）水平超过 10 倍正常值上限。
- （5）半年内免疫抑制剂应用史。
- （6）妊娠状态及干扰素禁忌症。

2 研究方案

收集患者基线、12 周和 24 周时的血常规、肝功能、肾功能、HBV 血清学标志物等指标。PEG-IFN- α -2b 用法为 180 μ g/次，每周 1 次皮下注射。

作者简介：

第一作者：陆星羽，女（1997-07-），汉族，黑龙江省鹤岗市人，硕士研究生，哈尔滨医科大学附属第二医院。研究方向：病毒性肝炎。

通讯作者：陈立艳，女（1975-05-），汉族，黑龙江省哈尔滨市人，博士研究生，哈尔滨医科大学附属第二医院，主任医师，研究方向：肝病。

基金项目：吴阶平医学基金，聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效观察。项目表编号：320.6750.2023-6-59。

2.1 一般资料

收集入组患者性别、年龄、乙肝用药史、其他疾病史。

2.2 观察指标

基线（以患者开始干扰素治疗为起点）、12周、24周的血常规、肝功能、HBV血清学标志物和AFP。

2.3 检测方法

血清HBV DNA检测下限为30 IU/ml,检测采用宏石SLAN型实时荧光定量PCR检测仪测定。血清HBV标志物参考范围为: HBsAg0-0.05 IU/ml, HBeAg 阴性: <1S/CO, 乙型肝炎e抗体(Hepatitis Be Antibody, HBeAb) 阴性: >1S/CO, 检测采用雅培I2000型全自动化学发光免疫分析仪测定。

肝功能中ALT参考范围为7-40 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)参考范围为13-35 U/L, 总胆红素(Total bilirubin, TBIL)参考范围为1.6-20.6 umol/L, 肾功能中肌酐(Creatinine, Cr)参考范围为57.0-97.0 umol/L, 检测均采用罗氏Modular DPP全自动生化分析仪速率法测定。

血细胞分析中白细胞(white blood cell, WBC)参考范围为4.0-10.0×10⁹/L, 血小板(platelet, PLT)参考范围为100-300×10⁹/L, 检测采用贝克曼库尔特LH750型全自动血液分析仪电阻抗法测定。AFP参考范围为0.89-8.78ng/ml, 检测采用雅培I2000型全自动化学发光免疫分析仪测定。

3 疗效判断标准

(1)HBsAg血清学清除: HBsAg<0.05IU/ml 且HBV DNA检测不到。

(2)HBsAg血清学转换: HBsAg<0.05IU/ml 且HBeAb>10 IU/ml。

4 药物不良反应统计

记录类流感样症状、白细胞减少、血小板下降、甲状腺功能亢进等不良反应。

5 统计学方法

采用SPSS 25.0进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本t检验或方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数及四分位数[M(P₂₅, P₇₅)]表示,组间比较采用秩和检验。分类计数资料以频数及构成比进行统计描述,组间比较用卡方检验或fisher确切概率法, P<0.05认为具有统计学意义。

6 结果

经门诊病例筛查及电话回访后本研究共纳入50例符合入组条件的HBeAg阴性的CHB患者,依据既往是否应用过干扰素分为初治组(26例)和再治组(24例)。

6.1 初治组与再治组的基线资料比较

共纳入50例患者,初治组26例,再治组24例。两组性别、年龄、NAs状态等基线资料无显著差异。初治组基线HBsAg中位数为1115.78 IU/ml,显著高于再治组的156.10 IU/ml (P=0.0072);初治组HBV DNA为3.93±1.18 log₁₀IU/ml,高于再治组的2.83±1.02 log₁₀IU/ml (P=0.0213)。

6.2 依据基线HBsAg定量进行分层比较

按基线HBsAg水平分层(<100、100-1500、1500-10000 IU/ml)后,各层内两组基线指标无统计学差异。治疗12周和24周时,两组HBsAg下降值、下降百分比及HBV DNA下降值均无统计学差异。

表1 两组患者的基线资料比较

一般资料	初治组(n=26)	再治组(n=24)	P
性别(男/女)	19/7	14/10	0.2715
NAs 状态 (单药/联合)	21/5	19/5	1.0000
年龄(岁)	38.00 (34.00-49.00)	45.00 (39.00-50.50)	0.0819
HBsAg (IU/ml)	1115.78 (292.02-2642.13)	156.10 (36.25-998.22)	0.0072
HBVDNA (log ₁₀ IU/ml)	3.93±1.18	2.83±1.02	0.0213
WBC(×10 ⁹ /L)	5.30 (4.40-6.60)	5.50 (3.85-6.70)	0.7563
PLT(×10 ⁹ /L)	192.27±50.37	189.90±55.15	0.8801
ALT(U/L)	29.00 (19.00-44.00)	24.50 (11.00-31.00)	0.1138
AST(U/L)	22.00 (19.00-33.00)	20.50 (17.50-25.95)	0.3944
TP(g/L)	77.83±4.55	77.92±5.10	0.9489
ALB(g/L)	47.80 (46.40-49.00)	49.00 (46.75-51.15)	0.0889
TBIL(umol/ml)	11.80 (10.00-15.00)	10.60 (8.85-16.10)	0.5286
Cr(umol/ml)	66.86±16.58	73.33±9.86	0.3114
AFP(ng/ml)	2.68 (1.80-3.75)	2.44 (1.68-3.44)	0.6222

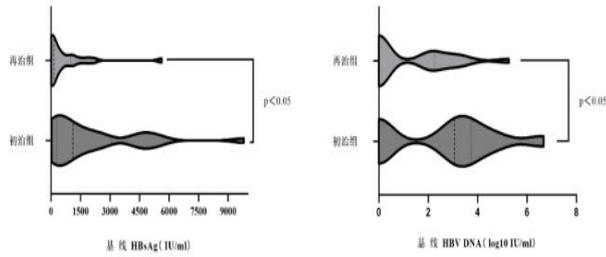


图1 两组患者基线 HBsAg 及 HBV DNA 分布情况

表2 基线 HBsAg < 100 IU/ml

变量	初治组(n=4)	再治组(n=10)	t	P 值
基线 HBsAg (IU/ml)	44.07±19.65	30.74±30.66	0.7953	0.4419
基线 HBV DNA (log10 IU/ml)	1.58±1.83	0.40±0.84	1.7097	0.1130
12周 HBsAg	8.13±9.47	10.13±12.70	-0.2789	0.7855
12周 HBsAg 下降数值	35.94±19.45	23.67±24.46	0.8797	0.3978
12周 HBsAg 下降百分比	80.27±23.06	72.59±24.04	0.5376	0.6016
12周 HBV DNA 下降值	0.63±1.27	0.60±0.97	0.0554	0.9568
12周 HBV DNA 下降值	-0.95±1.56	0.20±1.14	-1.5476	0.1477
24周 HBsAg	13.35±17.76	8.60±14.11	0.5310	0.6051
24周 HBsAg 下降数值	30.72±19.53	23.33±26.29	0.5041	0.6233
24周 HBsAg 下降百分比	71.03±32.27	83.01±28.34	-0.6891	0.5039
24周 HBV DNA	0.00±0.00	0.20±0.63	-0.6172	0.5486
24周 HBV DNA 下降值	-1.58±1.83	-0.20±1.14	-1.7421	0.1070

表3 基线 HBsAg 100-1500 IU/ml

变量	初治组(n=11)	再治组(n=10)	t	P 值
----	-----------	-----------	---	-----

基线 HBsAg(IU/ml)	655.98±386.53	549.56±387.87	0.6291	0.5368
基线 HBV DNA (log10 IU/ml)	1.65±1.92	1.00±1.32	0.8861	0.3867
12周 HBsAg	353.68±376.30	250.20±235.39	0.7461	0.4647
12周 HBsAg 下降数值	320.74±219.57	334.95±253.26	-0.1378	0.8919
12周 HBsAg 下降百分比	60.69±35.66	70.19±41.23	-0.5661	0.5779
12周 HBV DNA 下降值	0.58±1.00	0.41±0.86	0.4265	0.6745
12周 HBV DNA 下降值	-1.07±2.32	-0.60±1.53	-0.5413	0.5946
24周 HBsAg	235.36±304.36	169.30±183.24	0.5946	0.5591
24周 HBsAg 下降数值	420.62±307.67	402.59±291.08	0.1376	0.8920
24周 HBsAg 下降百分比	69.07±31.51	79.55±23.66	-0.8538	0.4039
24周 HBV DNA	0.60±1.02	0.24±0.77	0.8832	0.3881
24周 HBV DNA 下降值	-1.05±1.95	-0.76±1.19	-0.4087	0.6874

表4 基线 HBsAg 1500-10000 IU/ml

变量	初治组(n=11)	再治组(n=4)	t	P 值
基线 HBsAg (IU/ml)	4100.59±2360.04	2799.94±1901.89	0.9846	0.3428
基线 HBV DNA (log10 IU/ml)	3.85±1.87	3.57±1.25	0.2754	0.7874
12周 HBsAg	2022.25±1413.26	2906.17±3873.31	-0.6650	0.5186
12周 HBsAg 下降数值	2078.34±1964.01	1437.91±579.40	0.5437	0.5966
12周 HBsAg 下降百分比	45.07±28.42	55.00±38.64	-0.5021	0.6247

12周 HBV DNA	1.14±1.37	0.54±1.08	0.7807	0.4490	F	0.2977	1.4802
12周 HBV DNA 下降值	-2.72± 1.57	-3.03± 1.68	0.3402	0.7392	P	0.7459	0.2504
24周 HBsAg	1899.89± 1780.65	1230.07± 1041.11	0.6996	0.4965			
24周 HBsAg 下降数值	2200.70± 1884.42	1569.87± 1177.91	0.6185	0.5469			
24周 HBsAg 下降百分比	50.33± 32.71	56.40± 30.52	-0.3224	0.7523			
24周 HBV DNA	0.76±1.05	1.72±1.17	-1.5130	0.1542			
24周 HBV DNA 下降值	-3.10± 1.54	-1.86± 2.31	-1.2136	0.2465			

注：续表4。

6.3 初治组及再治组不同分层间纵向比较

对不同分层的两组患者进行纵向比较，结果显示，12周及24周时初治组与再治组的HBsAg下降百分比无统计学差异，但两组中HBsAg下降百分比均与基线HBsAg水平呈负相关（表5、表6）。

表5 初治组不同层组纵向比较

HBsAg 下降百分比	12周	24周
<100 IU/ml(n=4)	80.27±23.06	71.03±32.27
100-1500 IU/ml(n=11)	60.69±35.66	69.07±31.51
1500-10000IU/ml(n=11)	45.07±28.42	50.33±32.71
F	1.9936	1.1455
P	0.1591	0.3355

表6 再治组不同层组纵向比较

HBsAg 下降百分比	12周	24周
<100 IU/ml(n=10)	72.59±24.04	83.01±28.34
100-1500 IU/ml(n=10)	70.19±41.23	79.55±23.66
1500-10000IU/ml(n=4)	55.00±38.64	56.40±30.52

6.4 药物不良反应统计

90%（45/50）的患者在治疗初期出现类流感样症状（初治组53.33%，再治组46.67%），对症治疗后均缓解。截至24周，84%（42/50）出现白细胞减少和/或血小板下降（初治组54.76%，再治组45.24%）；60%（30/50）出现肝功能异常（初治组60%，再治组40%）。所有不良反应经对症处理后均未影响继续治疗。

7 讨论

随着世界卫生组织2030年消除乙肝目标的提出，以及我国《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》的发布，慢性乙型肝炎抗病毒治疗范围不断扩大，有研究表明实现HBsAg血清学清除可恢复HBV特异性免疫应答^[4]，并显著降低肝内cccDNA和整合HBV DNA检出率^[5]，从而改善临床结局。目前我国已批准用于CHB的抗病毒药物中，PEG-IFN-α-2b在具有直接抗病毒作用的同时兼具免疫调节的作用，与NAs相比，可打破免疫耐受，促进HBeAg及HBsAg血清学转化。有研究表明经过1年的PEG-IFN-α治疗，结束时总体HBsAg血清学清除率为2%-3%^[6]，即有限疗程内仅2%-3%患者实现HBsAg清除。因此亚太临床实践指南^[2]推荐IFN-α复治，然而目前IFN-α再治疗发挥作用的机制尚未完全阐明，虽然有研究表明IFN-α再治疗仍可获得IFN-α的持续反应^[13]，但是并非定量分析，本研究纳入50例HBeAg阴性、HBsAg<10000 IU/ml患者，分为初治组与再治组，分析其基线与12、24周HBV血清学标志物变化。

研究发现，再治组中83.33%患者基线HBsAg<1500 IU/ml，显著高于初治组的57.70%。24周治疗结束后，再治组HBsAg清除率为7例，其中6例基线HBsAg<100 IU/ml；初治组为3例，其中2例基线<100 IU/ml。再治组基线HBsAg及HBV DNA水平均显著低于初治组，考虑与IFN-α的免疫调节作用相关，研究显示血清HBsAg水平取决于HBV复制与宿主免疫之间的平衡^[2]，而HBV DNA浓度则可能与T细胞反应强度相关^[7-8]，与未接受过IFN-α治疗的患者相比，既往接受过IFN-α治疗的患者可恢复部分固有（非特异性）免疫和适应性（特异性）免疫^[9-10]。

本研究依据基线HBsAg水平对两组进行分层比较，分层后100-1500 IU/ml层组间人数均等，且研究认为HBsAg<1500 IU/ml为应用干扰素治疗的优势人群^[1]，分层后应用统计学对各层组间的再治组与初治组基线HBsAg、HBV DNA定量进行统计分析，HBsAg100-1500 IU/ml层组再治组基线HBsAg水平、HBV DNA定量均低于初治组，但是在后续的疗效对比中观察

到12周及24周时再治组与初治组HBsAg下降数值相当,再治组HBsAg下降百分比则高于初治组。机制是在IFN- α 治疗过程中,NK细胞的杀伤亚群被消耗,在停用一段时间后,NK细胞亚群数量逐渐恢复^[11-12],本实验也证明IFN- α 再治疗可进一步激活免疫应答,逐渐增强机体的免疫控制。

本研究中,对入组患者进行电话回访及相关临床数据收集,患者表示相关不良反应在给予对症治疗后可获得改善,并耐受后续的干扰素治疗,并且以上不良反应均未达到停药或调

整治疗剂量的标准,本研究显示PEG-IFN- α -2b再治疗不会增加不良反应的发生率。近期有研究表明,与应用NAs治疗的CHB患者相比应用干扰素治疗的CHB患者具有更高的生活质量,并且干扰素治疗可能与改善CHB患者的生活质量相关^[14]。综上所述,IFN- α 经治患者停药后仍维持较低HBsAg与HBV DNA水平,再治疗可获得与初治相当的病毒学应答与HBsAg下降效果,提示符合适应症的患者应积极接受PEG-IFN α -2b再治疗。

参考文献:

- [1] 尤红,王福生,李太生,孙亚滕,徐小元,贾继东,南月敏,王贵强,侯金林,魏来,段钟平, and 庄辉,慢性乙型肝炎防治指南(2022年版).实用肝脏病杂志,2023.26(03):p.457-478
- [2] Sarin,S.K.,M.Kumar,G.K.Lau,Z.Abbas,H.L.Chan,C.J.Chen,D.S.Chen,H.L.Chen,P.J.Chen,R.N.Chien,A.K.Dokmeci,E.Gane,J.L.Hou,W.Jafri,J.Jia,J.H.Kim,C.L.Lai,H.C.Lee,S.G.Lim,C.J.Liu,S.Locarnini,M.Al Mahtab,R.Mohamed,M.Omata,J.Park,T.Piratvisuth,B.C.Sharma,J.Sollano,F.S.Wang,L.Wei,M.F.Yuen,S.S.Zheng,and J.H.Kao,Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B:a 2015 update.Hepatol Int,2016.10(1):p.1-98.
- [3] 中华医学会肝病学会,扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见中华肝脏病杂志,2022.30(2):p.131-136.
- [4] Boni,C.,D.Laccabue,P.Lampertico,T.Giuberti,M.Viganò,S.Schivazappa,A.Alfieri,M.Pesci,G.B.Gaeta,G.Brancaccio,M.Colombo,G.Misale,and C.Ferrari,Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues.Gastroenterology, 2012.143(4):p.963-73.e9.
- [5] Gan,W.,N.Gao,L.Gu,Z.Mo,X.Pang,Z.Lei,and Z.Gao,Reduction in Intrahepatic cccDNA and Integration of HBV in Chronic Hepatitis B Patients with a Functional Cure.J Clin Transl Hepatol,2023.11(2):p.314-322.
- [6] Ren,H.and Y.Huang,Effects of pegylated interferon- α based therapies on functional cure and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B.J Viral Hepat,2019.26 Suppl 1:p.5-31.
- [7] Nishio,A.,F.J.Bolte,K.Takeda,N.Park,Z.X.Yu,H.Park,K.Valdez,M.G.Ghany,and B.Rehermann,Clearance of pegylated interferon by Kupffer cells limits NK cell activation and therapy response of patients with HBV infection.Sci Transl Med,2021.13(587).
- [8] Jiang,P.,H.Jia,X.Qian,T.Tang,Y.Han,Z.Zhang,L.Jiang,Z.Yu,L.Zheng,G.Yu,H.Cai,S.Zhang,X.Zhang,J.Gu,C.Ye,L.Yang,Y.Lu,H.Liu,X.Lu,C.Jin,Y.Ren,M.Lu,L.Xu,J.Yu,X.Jin,Y.Yang,and P.Qian,Single-cell RNA sequencing reveals the immunoregulatory roles of PegIFN- α in patients with chronic hepatitis B.Hepatology,2024.79(1):p.167-182.
- [9] Jeng,W.J.and A.S.Lok,Should Treatment Indications for Chronic Hepatitis B Be Expanded?Clin Gastroenterol Hepatol,2021.19(10):p.2006-2014.
- [10] Wong,G.L.H.,E.Gane,and A.S.F.Lok,How to achieve functional cure of HBV:Stopping NUCs,adding interferon or new drug development?J Hepatol,2022.76(6):p.1249-1262.
- [11] Bi,X.,S.Xie,S.Wu,W.Cao,Y.Lin,L.Yang,T.Jiang,W.Deng,S.Wang,R.Liu,Y.Gao,G.Shen,M.Chang,H.Hao,M.Xu,X.Chen,L.Hu,Y.Lu,L.Zhang,Y.Xie,and M.Li,Changes of natural killer cells'phenotype in patients with chronic hepatitis B in intermittent interferon therapy.Front Immunol,2023.14:p.1116689.
- [12] Yang,X,K.Zhang,Q.Xu,X.Shu,Z.Mo,D.Xie,Z.Gao,and H.Deng,Interferon add-on therapy increased clinical cure significantly for interferon-experienced chronic hepatitis B patients with low HBsAg.Front Immunol,2022.13:p.997608.
- [13] Yin,G.Q.,K.P.Chen,and X.C.Gu,Heterogeneity of immune control in chronic hepatitis B virus infection:Clinical implications on immunity with interferon- α treatment and retreatment.World J Gastroenterol,2022.28(40):p.5784-5800.
- [14] Zhang,M.,M.Wan,W.Wang,S.Lin,and X.Zhang,Effect of interferon therapy on quality of life in patients with chronic hepatitis B.Sci Rep,2024.14(1):p.2461.