

## 参考文献

- [1] Thibodeau KP, Viera AJ. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia[J]. Am Fam Physician, 2004, 69(7): 1699-1706.
- [2] 范福棠. 实用儿科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1132.
- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. MZ-A6 Performance standards for antimicrobial disc susceptibility test [S]. 6th ed. Wayne, PA, USA: NCCLS, 1997.
- [4] Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: Results from the 1999-2000 Respiratory Surveillance Program [J]. Am J Med, 2001, 111(9A): 19-24.
- [5] Larsson M, Kronvall G, Chuc NT, et al. Antibiotic medication and bacterial resistance to antibiotics: a survey of children in a Vietnamese community[J]. Trop Med Int Health, 2000, 5(10): 711-721.
- [6] Echave P, Bille J, Audet C, et al. Percentage, bacterial etiology and antibiotic susceptibility of acute respiratory infection and pneumonia among children in rural Senegal[J]. J Trop Pediatr, 2003, 49(1): 28-32.
- [7] 侯安存, 刘玉华, 辛德莉, 等. 健康儿童鼻咽部常见致病微生物携带状况及临床意义[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(1): 45-49.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 第六届全国小儿呼吸系统疾病学术会议纪要[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(4): 223.
- [9] 贾杰, 苏林光, 莫成锦. 53株临床分离肺炎球菌耐药性分析[J]. 临床内科杂志, 2001, 18(5): 337-339.
- [10] 罗小铭, 古有婵, 梁建平, 等. 肺炎链球菌的耐药性及其血清型分布调查[J]. 实用预防医学, 2003, 10(6): 835-837.
- [11] 盛朝凯, 刘岚, 余道澄, 等. 住院呼吸道感染患儿嗜血杆菌检出率及耐药性调查[J]. 重庆医学, 2003, 32(4): 431-432.
- [12] 盛朝凯, 刘岚, 刘昌林, 等. 儿童呼吸道感染时3种病原菌检出率及耐药性观察[J]. 临床儿科杂志, 2004, 22(2): 94-96.
- [13] 黄焯好, 崔颖鹏, 邝家熙, 等. 1310株病原菌的种类及其耐药性分析[J]. 河北医药, 2002, 24(6): 467-469.
- [14] 林文雄, 曾洪飚, 张光磊, 等. 婴幼儿尿路感染革兰阴性菌分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(3): 353-354.
- [15] 陈永福, 吴学晋, 李嵘, 等. 临床标本分离的主要病原菌及药物敏感试验结果分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(6): 371-372.

(收稿日期: 2014-09-25)

## · 临床研究 ·

### $\alpha$ -干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎疗效的影响因素

徐少华<sup>1</sup>, 谢晓霞<sup>1</sup>, 应军<sup>1</sup>, 赵静<sup>1</sup>, 黄江华<sup>1</sup>, 朱琳<sup>1</sup>, 唐春雪<sup>1</sup>, 杨涛<sup>1</sup>, 郑崛村<sup>2</sup>

(1. 三台县人民医院, 四川绵阳 621100; 2. 成都医学院检验医学院, 四川成都 610083)

**摘要:**目的 研究在治疗慢性乙型肝炎(CHB)患者中, 使用干扰素(IFN)治疗的影响因素。方法 120例患者纳入分析, 选择表面抗原、e抗原阳性的CHB患者, 肌注 $\alpha$ -IFN, 治疗剂量为300~500万单位, 根据结果分析治疗12周和24周疗效的影响因素。结果 120例患者中完成治疗12周的96例, 完成24周的91例, 完成e抗原-e抗体(eAg-eAb)血清学转换的84例; 其中母婴垂直传播者的转换率低于非母婴垂直传播者, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 对照组e抗原血清学转换率高于常规组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 治疗CHB初期, 在IFN治疗前, 结合患者情况和ALT、HBV-DNA水平来预测治疗效果, 有助于最佳治疗方案的制订。

**关键词:**乙型肝炎表面抗原; 干扰素; 抗病毒治疗; 预测因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.051

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)03-0402-02

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的, 以肝脏炎性病变为主, 并可引起多器官损害的一种疾病。主要侵犯儿童及青壮年, 少数患者可转化为肝硬化或肝癌, 是我国当前流行最为广泛、危害性最严重的一种疾病。一旦确诊为慢性乙型肝炎(CHB), 抗病毒治疗是极为必要的, 它可以持久抑制HBV复制, 降低传染性, 从而减少或预防肝硬化和肝癌的发生<sup>[1]</sup>。干扰素(IFN)是一种广谱抗病毒剂, 并不直接杀伤或抑制病毒, 而主要是通过细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白, 从而抑制乙肝病毒的复制, 分子生物技术和DNA重组技术等方面的技术突破和发展使得IFN开始成为抗病毒治疗的首选和常规药物。对IFN抗HBV治疗前结合患者情况来预测治疗效果, 对最佳治疗方案的制订有重要意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2012年1月至2014年1月在本院就诊的HBsAg、HBeAg阳性CHB患者, 诊断均符合2000年《病毒性肝炎防治方案》诊断标准。疗效判定符合2005年《慢性乙型肝炎防治指南》治疗应答标准<sup>[2]</sup>。入选人群:(1)HBsAg、HBeAg阳性;(2)年龄大于或等于16岁;(3)ALT>80 U/L并持续6个月以上;(4)HBV-DNA为 $1.0\times10^3\sim1.0\times10^8$  copies/mL;

(5)未合并其他肝炎病毒感染;(6)未进行过抗病毒治疗。

**1.2 治疗方法及疗程** 对患者以肌注 $\alpha$ -IFN, 治疗剂量为300~500万单位; 前4周每天1次, 以后隔日1次。第1周末检查血常规、肝功; 治疗4周后检测血常规、肝功、HBV-DNA定量、甲状腺功能检查、B超常规检查; 治疗前一定注意告知患者可能发生的不良反应, 和应对方法。治疗第1月后, 每3个月监测血常规、肝功能、肾功能, 进行HBV-DNA定量、甲状腺功能检查、B超常规检查; 根据患者对不良反应的适应情况而延长给药时间、减量或停药。

**1.3 方法** 根据患者情况分为常规组和对照组, 以ALT $\geq 200$  U/L且HBV-DNA $\leq 1.0\times10^6$  copies/mL者为对照组, 其余为常规组。肝功能检查采用西门子2400全自动生化分析仪上机分析仪; 乙肝病毒标记物定量检测, 采用科美-600型酶化学发光分析仪上机分析仪; HBV-DNA定量检测, 采用实时荧光定量PCR法, 检测仪器为博日公司生产的全自动荧光定量PCR仪, 试剂盒由深圳匹基公司提供, HBV-DNA检测下限为 $1.0\times10^3$  copies/mL。严格执行分析前处理和检查标本质量, 防止溶血、脂血等对检查结果的影响<sup>[3-4]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计分析软件处理数据,以表示,组间比较采用 t 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 常规组和对照组基线资料的比较** 两组符合入选标准的患者 120 例,两组患者的性别和年龄的特点相似,年龄 16~45 岁之间,平均 24.6 岁,其中男性 81 例(66%),女性 39 例(34%);感染途径为可疑母婴垂直传播者 73 例,非母婴垂直传播者 47 例;ALT $\geq 80$  U/L 且 ALT $\leq 200$  U/L 者 52 例,ALT $\geq 200$  U/L 者 68 例;HBV-DNA 为  $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  copies/mL 者 79 例;HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$  copies/mL 者 41 例。

**2.2 常规组和对照组治疗情况** 120 例患者以肌注  $\alpha$ -IFN 治疗,完成 12 周治疗的 96 例,完成 24 周治疗的 91 例,完成 e 抗原血清学转换的 84 例;其中有 4 例因无力承担费用而放弃治疗,1 例因血小板低于  $40 \times 10^9$ /L 终止治疗,2 例因促甲状腺激素(TSH)升高终止治疗,17 例因发热、乏力、头痛、四肢酸软等类似感冒症状,1 月后伴随脱发等不良反应,无法坚持而放弃治疗。

**2.3 常规组和对照组疗效的比较** 完成治疗 12 周的 96 例患者中,发生 e 抗原血清学转换 61 例(66%),完成 24 周的 91 例患者中,发生 e 抗原血清学转换 72 例(81%),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。e 抗原血清学转换与患者性别无关,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.4 感染路径与疗效比较** 完成治疗 12 周的 96 例中母婴垂直传播者 63 例,完成 24 周的 91 例中母婴垂直传播者 60 例;两类感染路径的患者间 e 抗原血清学转换率比较,非母婴垂直传播者转换率高于母婴垂直传播者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.5 治疗前 ALT 水平不同者治疗效果比较** 完成治疗 12 周的 96 例中 ALT:80~200 U/L 者 43 例,ALT $\geq 200$  U/L 者 53 例;完成 24 周的 91 例中 ALT:80~200 U/L 者 41 例,ALT $\geq 200$  U/L 者 50 例;两类患者的 e 抗原血清学转换率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.6 治疗前 HBV-DNA 病毒载量不同者疗效比较** 完成治疗 12 周的 96 例患者治疗前 HBV-DNA 范围为  $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  copies/mL 的 67 例;完成 24 周的 91 例患者治疗前 HBV-DNA 范围为  $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  copies/mL 的 62 例。治疗前 HBV-DNA 为  $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  copies/mL 者与 HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^8$  copies/mL 者 e 抗原血清学转换率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨 论

HBV 侵入人体后,与肝细胞膜上的受体结合,脱去包膜,穿入肝细胞质内,然后脱去衣壳,部分双链环状 HBV-DNA 进入肝细胞核内。在宿主酶的作用下,以负链 DNA 为模板延长正链,修补正链中的裂隙区,形成共价闭合环状 DNA(cccDNA)。胞质中的子代部分双链环状 DNA 也可进入肝细胞核内,再形成 cccDNA 并继续复制,cccDNA 半寿(衰)期长,很难从体内彻底清除<sup>[5-6]</sup>。

慢性乙型肝炎治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生。以肌注  $\alpha$ -IFN 治疗 HBsAg 阳性(CHB)患者进行抗病毒治疗,能取得较高的 eAg-eAb 血清学转换率,完成治疗 12 周的 96 例中转换率 61%,完成 24 周的 91 例中转换率 83%。目前临幊上使用的抗病毒药物只能抑制循环中复制,对肝细胞内存在的处于基因整合状态的 MK1 不起作用,分阶段、系统、持续的抗病毒治疗,仍然时治疗 CHB 的重要手段,从而最终获得

的 eAg-eAb 血清学转换率也越高,这与国内外很多学者的报道的结论一致<sup>[7]</sup>。

本文结果表明,在对患者进行抗病毒治疗时,HBV-DNA 的抑制程度和 eAg-eAb 血清学转换率与治疗前患者的性别的关系不大。感染路径的比较分析发现母婴垂直传播者,其 e 抗原血清转换率比非母婴垂直传播者明显降低。原因可能是母婴垂直传播者在围生期或婴幼儿期感染 HBV 时免疫系统未发育成熟,95% 的感染者形成免疫耐受,极少出现免疫清除现象;非母婴垂直传播者在成人期感染 HBV,其免疫系统发育成熟,仅 5% 形成免疫耐受,导致 IFN 疗效不同。治疗前 ALT 水平比较发现 ALT $\geq 200$  U/L 者血清学转换率较高,ALT 主要存在于肝细胞浆内,其细胞内浓度高于血清中 1 000~3 000 倍,世界卫生组织推荐为肝功能损害最敏感的检测指标,ALT 的高低可以作为肝损害的外在表,现在一定程度上代表着肝细胞的炎症程度及机体反应状态。本研究观察到 e 抗原血清学转换率,常规组为 69%,对照组为 89%,表明在治疗前 ALT 水平较高,治疗后明显快速下降的患者对 IFN 治疗有良好的反应,可能与抗病毒治疗后机体免疫系统被迅速被激活,开始肝细胞内的病毒进行清除,肝脏炎症反应减轻有关<sup>[8]</sup>。治疗前 HBV-DNA 病毒载量比较发现 HBV-DNA 载量为  $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  copies/mL 者有较高的 e 抗原血清学转换率。这可能是由于 HBV 感染的自然史一般可分为 3 个期,即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期,HBV-DNA 定性和定量检测反映病毒复制情况或水平,抗病毒治疗在感染早期能够更快地引起病毒学应答,而机体免疫系统尚未耐受<sup>[9]</sup>。

综上所述,在使用 IFN 抗 HBV 初始阶段,可以通过患者感染途径、ALT 水平、HBV-DNA 载量来预测治疗效果。在治疗前和治疗过程中,与患者进行充分沟通和鼓励是极为必要的,让患者对治疗的时间、费用、不良反应有足够的认识和准备,不持续、不完整的治疗,只会进一步家中国肝脏损害。

## 参考文献

- [1] 林芳,冯霞,闫惠平,等.慢性乙型肝炎患者 HBeAg 特异性 T 细胞应答与血清 HBeAg 滴度变化的关系研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(24):3312-3313.
- [2] 赵余,周智,任红.干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效再评价[J].重庆医学,2011,40(12):1147-1149.
- [3] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].实用肝脏病杂志,2006,9(1):8-18.
- [4] 徐少华,谢晓霞,郑崛村.换血疗法对高胆红素症新生儿血液常规和电解质检测结果的影响[J].国际检验医学杂志,2012,33(18):2266-2267.
- [5] 李伟红. $\alpha$ -干扰素联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2014,02(2):186-187.
- [6] 徐少华,谢晓霞,郑崛村.血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白在糖尿病肾病中的诊断价值[J].西部医学,2012,24(8):1623-1625.
- [7] 黄光明,张大志,何华,等.核苷类似物治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎疗效的预测因素分析[J].重庆医学,2010,39(10):1264-1266.
- [8] 范公忍,熊锦华,王帅,等.药物治疗过程中乙型肝炎患者血清病毒外膜大蛋白与病毒核酸的检测分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(15):1714-1715.
- [9] 王亚东,张莉,申川,等.慢性乙型肝炎病毒感染者不同阶段  $\gamma$  干扰素及其诱导蛋白 10 表达变化[J].中华传染病杂志,2014,32(1):43-47.