

· 临床研究 ·

聚乙二醇干扰素 α -2a治疗老年慢性乙型病毒性肝炎的临床分析

周虹¹, 伍仕敏¹, 马威^{2*}

(¹武汉市医疗救治中心检验科, 武汉 430023; ²武汉市第一医院中心实验室, 武汉 430022)

【摘要】目的 探讨聚乙二醇干扰素 α -2a(简称 α -2a)在 ≥ 60 岁老年乙型肝炎患者中抗病毒治疗的有效性和安全性。**方法** 选取2009年4月至2013年4月武汉市医疗救治中心收治的62例老年慢性乙型病毒性肝炎患者为老年组, 同期65例非老年患者为对照组。两组均接受 α -2a 180 μ g, 皮下注射, 每周1次, 治疗48周。**结果** 老年人乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性和HBeAg阴性组早期病毒学应答(4%, 5.4%)低于对照组(25.92%, 21.05%), HBeAg阳性患者持续病毒学应答(28.00%)低于对照组(55.56%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。老年组HBeAg转阴率[8(32.00%)]与对照组HBeAg转阴率[9(33.33%)]相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。抑郁、心电图改变、白细胞计数下降不良反应发生率高于对照组($P < 0.05$)。**结论** α -2a能够抑制HBeAg阳性和HBeAg阴性的老年乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒(HBV)-DNA复制, 且能致HBeAg阳性患者血清学转阴。对于HBeAg阴性老年患者更易获得持续病毒学应答。治疗同时密切关注不良反应, 及时干预。

【关键词】 乙型肝炎, 慢性; 老年人; 干扰素

【中图分类号】 R512.6; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000211

Peginterferon alpha-2a in treatment of elderly patients with chronic hepatitis B: clinical analysis of 62 cases

ZHOU Hong¹, WU Shi-Min¹, MA Wei^{2*}

(¹Department of Clinical Laboratory, Wuhan Medical Treatment Center, Wuhan 430023, China; ²Central Laboratory, the First Hospital of Wuhan City, Wuhan 430022, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (α -2a) for the elderly patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 62 elderly CHB patients (age > 60 years) admitted in Wuhan Medical Treatment Center from April 2009 to April 2013 were recruited in this study and assigned into the elderly group. Another 65 CHB patients (age < 60 years) admitted during the same period were subjected to the control group. All the groups received a subcutaneous injection of α -2a at a dosage of 180 μ g once per week for 48 consecutive weeks. **Results** The early virological responses (EVR) of HBeAg-positive and HBeAg-negative patients were significantly lower in the elderly group (4% and 5.4%) than in control group (25.92% and 21.05%), and so was the sustained virological response (SVR) in HBeAg-negative patients (28.00% vs 55.56%, $P < 0.05$). The HBeAg seroconversion rate was 32.00%(8/25) in the elderly group and was 33.33%(9/27) in the control group, without significant difference between them ($P > 0.05$). The incidence of main adverse effects, such as depression, ECG abnormalities and leucopenia, were significantly higher in the elderly group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** α -2a suppresses the replication of hepatitis B virus DNA, and results in HBeAg seroconversion in HBeAg-positive and -negative elderly CHB patients. It is more likely to achieve SVR to HBeAg-negative elderly patients. During the treatment, close attention should be paid to adverse reactions and timely intervention is necessary.

【Key words】 hepatitis B, chronic; aged; interferon

Corresponding author: MA Wei, E-mail: zhoubingxia365@126.com

慢性乙型肝炎是我国最常见的传染病之一。随着人口老龄化, 老年人患乙肝的人数也逐渐增多。一方面, 老年人作为特殊群体, 随着年龄增长, 防

御能力和应激能力降低, 病毒感染后肝脏更易发生慢性炎症坏死和纤维化, 肝硬变和肝细胞癌发生率高。另一方面, 老年人一般对抗病毒治疗耐受性较

差。因此,根据年龄、药物耐受性、并发症等因素选择适合老年人的抗病毒治疗方案尤为重要。目前老年抗病毒病例报道少,缺乏大量临床数据。本文对武汉市医疗救治中心2009年4月至2013年4月收治的62例老年慢性乙型病毒性肝炎患者抗病毒治疗进行回顾总结分析,旨在探索适合老年人的抗病毒治疗方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有62例病例均符合2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[1],纳入标准:(1)乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)持续阳性>6个月,乙肝e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性或阴性;(2)B超:无其他肝病表现(如肝硬化、肝癌、肝血管病等);(3)综合评估患者的治疗意愿、治疗风险以及治疗获益情况,选择符合干扰素治疗的适应证患者。排除标准:(1)肝癌及其他嗜肝病毒感染;(2)治疗前半年内及疗程中曾使用过其他抗病毒药物及免疫调节剂;(3)合并严重的心、脑、肾疾患,自身免疫性疾病,甲状腺疾病,恶性肿瘤,吸毒或酗酒的患者。其中男性40例(64.51%),女性22例(35.49%),男女之比:1.8:1,年龄60~89(67.0±2.3)岁。选取同期符合上述标准的慢性乙肝患者65例,年龄(37±6)岁,为非老年对照组。两组基线评估的项目,包括性别、乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)-DNA、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)差异无统计学意义($P>0.05$)。通过测定T细胞亚群评估两者免疫水平,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

所有患者均接受聚乙二醇干扰素 α -2a(派罗欣, peginterferon α -2a, Pegasys, 简称 α -2a)给予180 μ g,皮下注射,每周1次,治疗48周,随访24周。

1.3 观察指标

筛选及基线评估的项目包括病史询问、体格检查、血清HBV标志物,分别测治疗前,治疗后12周、24周、48周、72周HBV-DNA、血清生物化学、血液学指标。HBV-DNA定量采用荧光定量PCR法检测,检测下限为 $<10^3$ 拷贝/ml,HBsAg抗-HBs定量采用MOUDULARE170系统电化学发光法检测。早期病毒学应答(early virological response, EVR)指治疗12周HBV-DNA含量小于最低检测限。治疗结束时病

毒学应答(at the end of treatment virological response, ETVR):即治疗结束时,HBV-DNA定量检测小于最低检测限。持续病毒学应答(sustained virological response, SVR):即治疗结束至少随访24周时,HBV-DNA定量检测小于最低检测限。

1.4 安全性分析

发生不良事件的患者比例、异常的实验室检查指标和生命体征等。不良反应程度判断:体质量下降 ≤ 3 kg为轻度体质量改变,3kg<体质量下降 ≤ 5 kg为中度体质量改变,体质量下降 > 5 kg为重度体质量改变;抑郁的判定通过Zung抑郁症自测表(ZDS),总评分 ≥ 41 分,指数 $\geq 60\%$ 作为出现抑郁的判定标准;心脏病变通过心脏彩超及心电图判断;白细胞计数 $< 3.5 \times 10^9$ /ml;脱发情况以脱发 $\geq 1/3$ 者纳入统计。

1.5 统计学处理

所有数据都使用SPSS19.0软件进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病毒学应答比较

与对照组相比,老年HBeAg阳性和HBeAg阴性组EVR均下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。HBeAg阳性患者SVR较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。HBeAg阴性患者SVR与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 两组患者HBeAg转阴率比较

接受 α -2a治疗后,老年组HBeAg转阴率为32.00%(8/25),与对照组HBeAg转阴率33.33%(9/27)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

安全性不良反应:老年组患者在治疗期间主要出现体质量下降、抑郁、心悸、心电图异常、脱发、白细胞计数下降等不良反应。其中,与对照组比较,抑郁、心悸、心电图改变、白细胞计数下降发生率增高,且差异有统计学意义($P<0.05$;表2),但给予对症治疗后均能完成治疗,有伴随疾病的患者在治疗过程中未见伴随疾病明显加重的情况,无严重不良反应发生。

3 讨论

乙型病毒性肝炎感染呈世界性流行,全球约20

表1 聚乙二醇干扰素α-2a治疗不同时间后HBV-DNA转阴率

Treatment duration	Elderly group(n = 62)		Control group(n = 65)	
	HBeAg-positive(n = 25)	HBeAg-negative(n = 37)	HBeAg-positive(n = 27)	HBeAg-negative(n = 38)
12-week(EVR)	1 (4.00)*	2 (5.40)*	7 (25.92)	8 (21.05)
24-week	8 (32.00)	22 (59.45)	15 (55.55)	21 (55.25)
48-week(ETVR)	15 (60.00)	28 (75.67)	20 (74.07)	32 (84.21)
72-week(SVR)	7 (28.00)*	18 (48.65)	15 (55.56)	24 (63.16)

HBV: hepatitis B virus; HBeAg: hepatitis B e antigen; EVR (early virological response): HBV-DNA seroconversion after 12 weeks; ETVR (the end of the treatment virological response): HBV-DNA seroconversion after 48 weeks; SVR (sustained virological response): HBV-DNA seroconversion after 72 weeks. Compared with control group, *P < 0.05

表2 两组患者接受聚乙二醇干扰素α-2a治疗后不良反应发生率比较

Adverse reaction	Elderly group(n = 62)	Control group(n = 65)
Lose body mass > 5kg	32 (51.61)	25 (38.46)
Depression	28 (45.16)*	10 (15.38)
ECG abnormalities	16 (25.80)*	4 (6.15)
Hair loss	20 (32.26)	27 (41.54)
Leucopenia	34 (54.83)*	21 (35.38)

ECG: electrocardiogram. Compared with control group, *P < 0.05

亿人曾感染过HBV，其中3.5亿慢性HBV感染者，每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬变和原发性肝细胞癌（肝癌，hepatocellular carcinoma, HCC）^[2]。其中75%分布在亚洲国家^[3]。而中国是病毒性肝炎的高发区，尤其是乙肝。我国现有的慢性HBV感染者约9300万人，其中慢性乙肝患者约2000万例^[4]。在>65岁老年肝炎中，81.48%为病毒性肝炎，其中乙肝又占到了58.36%^[5]。老年慢性乙肝主要有以下几个特点：（1）黄疸发生率高，程度较深，持续时间长；（2）肝炎症状较重，重型肝炎发病率高，合并其他脏器细菌感染多^[6]；（3）肝癌的发生率高^[7]。这就使得老年乙肝患者的抗病毒需求更为迫切^[8]。

常规HBV抗病毒治疗包括：抑制病毒复制的核苷酸类似物和干扰素调节免疫^[9]。核苷酸类似物能够长期抑制病毒复制，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，从而延缓和减少肝脏失代偿、肝硬变、肝癌及并发症的发生^[10]。然而，在核苷酸类似物治疗慢性乙肝的过程中，耐药是一个极为重要的问题。有研究显示，拉米夫定治疗1年耐药率为25%，5年耐药率高达70%^[11]。我国报道，阿德福韦酯治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者5年累积耐药率为14.6%^[12]。与未发生耐药的患者相比，耐药不仅使已取得的治疗效果丧失，还可导致肝脏病变急剧恶化，加速进展为肝衰竭，增加肝癌的发生率和病死率^[10]。同时，交叉耐药、多药耐药使后续治疗方案变得更为复杂和困难，并可能增加发生终末期肝病

的风险。核苷酸类似物治疗的另一缺点是疗程不固定，对于老年人来说依从性差，很难长期坚持。α-2a是聚乙二醇与重组干扰素α-2a结合形成的长效干扰素，其可诱导产生多种抗病毒蛋白，阻止病毒核酸及蛋白合成，从而抑制病毒复制。它还能抑制细胞增殖，并具有免疫调节作用。目前，α-2a已被推荐为治疗HBV一线用药^[13]。

老年人作为一特殊群体，随着年龄的增长，器官功能减退，机体反应迟钝，防御能力和应激减低。老年慢性乙肝患者一般对干扰素抗病毒治疗耐受性较差。因此，应根据患者的年龄、药物耐受性、并发症（如高血压、冠心病）等因素全面衡量。目前老年抗病毒病例研究报道少，缺乏大量临床数据。主要原因一是大部分老年人觉得自己存活的时间有限，干扰素治疗不良反应多，因此能够坚持治疗的病例不多；二是老年患者基础病多，老年人出现不良反应的概率高，需要在很好地监控下才有可能完成抗病毒治疗。

本研究显示，与青年患者相比，HBeAg阳性和HBeAg阴性的老年患者EVR均降低。可能原因与干扰素作用机制和老年人机体状况有关。干扰素具有诱导机体产生多种抗病毒蛋白的细胞因子，既可抑制HBV-DNA复制，也可抑制病毒蛋白表达，具有免疫调节和抗病毒双重作用。而老年机体免疫状况、肝脏本身的解毒、分泌、合成及转化功能均减退，主要体质特点为“三低一多”：（1）生理代谢功能低下；（2）全身抵抗力低下；（3）肝细胞再生、修复能力低下；（4）重要脏器多有潜在性病变以及伴随的慢性疾病多。这些因素可能直接影响老年患者的治疗效果及预后^[14]。在治疗24周时，无论是HBeAg阳性还是HBeAg阴性的老年患者HBV-DNA转阴率与对照组无明显差异，说明此时老年患者能获得与青中年患者同样的抗病毒疗效，24周是抗病毒治疗的初见成效期，原因可能在于老年患者自身的代谢缓慢，对药物的显效延迟。HBeAg阴性的老年患者较HBeAg阳性老年患者更容易获得SVR，预后较好。

治疗12周时,有1例HBeAg阴性老年患者达到EVR,并在72周后达到SVR。该患者病程短,治疗初期HBV-DNA定量低。对照组有5例,达到EVR,其中4例达到SVR。提示早期快速应答者易达到SVR。相对HBeAg阳性,HBeAg阴性更易达到SVR。治疗48周结束停药后,无论HBeAg阳性还是HBeAg阴性的老年患者HBV-DNA转阴率与对照组均无明显差异,而在随访24周后,HBeAg阳性患者SVR较对照组降低,提示老年患者较青年患者停药后更容易反复和复发。但HBeAg阴性与对照组SVR相比差异无统计学意义。说明对于HBeAg阴性的老年患者和青中年患者一样,通过积极治疗,能够取得良好的抗病毒疗效。本研究结果显示,老年组和对照组HBeAg转阴率相同,分别32.00%和33.33%。这与Huang等^[15]的研究一致。

干扰素的主要不良反应包括^[16]:脱发、体质量减轻、流感样症状、一过性血小板减少、自身免疫疾病、心脏损害。两组均未见明显自身免疫疾病。老年组体质量下降、抑郁、心悸、心电图异常、脱发、白细胞计数下降发生率较对照组增高。在抗病毒治疗同时,应该密切监测相关指标,其中,中性粒细胞绝对值 $\leq 0.75 \times 10^9/L$ 和(或)血小板 $< 50 \times 10^9/L$,应降低剂量;1~2周后复查,如恢复,则逐渐增加至原量。如中性粒细胞绝对值 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 和(或)血小板 $< 30 \times 10^9/L$,则应停药。对中性粒细胞明显降低者,可试用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗。给予升白细胞治疗、营养支持的同时需要关注抑郁和心脏病变的风险,尤其需要特别警惕心脏病变,并给予及时的干预。

随着生活水平的提高,老年人寿命逐渐延长。对于老年乙肝患者,抗病毒治疗是必要的。 α -2a能够抑制HBeAg阳性和HBeAg阴性的老年乙肝患者体内HBV-DNA复制,且能致HBeAg阳性患者血清学转阴。对于HBeAg阴性老年患者更易获得SVR,这类患者干扰素治疗价值较大。

【参考文献】

- [1] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2010 version)[J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(4): 405-415. [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]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(4): 405-415.]
- [2] World Health Organization. Hepatitis B (Revised August 2008) [EB/OL]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> [2010-12-9].
- [3] Wei L. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what determines prognosis after cirrhotic decompensation[J]? J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(11): 1631-1632.
- [4] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6):2099-2108.
- [5] Ji YJ, Zhang WJ, Fan ZP, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of elderly patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2010, 9(6): 501-504. [吉英杰, 张文瑾, 范振平, 等. 阿德福韦酯治疗老年慢性乙肝患者的安全性及疗效[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(6): 501-504.]
- [6] Wang HQ, Yang J, Yan LN, et al. Liver resection in hepatitis B related-hepatocellular carcinoma: clinical outcomes and safety in elderly patients[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(21): 6620-6625.
- [7] Fernández-Rodríguez CM, Gutiérrez-García ML. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2014, 5(3): 175-182.
- [8] Floreani A. Liver disorders in the elderly[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009, 23(6): 909-917.
- [9] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(12): 1315-1341.
- [10] Gish R, Jia JD, Locarnini S, et al. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(4): 341-353.
- [11] Yao GB, Zhu M, Cui ZY, et al. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China[J]. J Dig Dis, 2009, 10(2): 131-137.
- [12] Minde Z, Yimin M, Guangbi Y, et al. Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2012, 32(1): 137-146.
- [13] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [14] Liu LP. Elderly hepatitis: a clinical analysis of 63 cases[J]. China Modern Doctor, 2010,48(22): 23-24. [刘丽萍. 63例老年肝炎临床分析[J]. 中国现代医生, 2010, 48(22): 23-24.]
- [15] Huang Z, Deng H, Zhao Q, et al. Peginterferon- α 2a combined with response-guided short-term lamivudine improves response rate in hepatitis B e antigen-positive

hepatitis B patients: a pilot study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(10): 1165-1169.

lamivudine with lamivudine alone[J]. Ann Intern Med, 2005, 142(4): 240-250.

[16] Chan HL, Leung NW, Hui AY, *et al.* A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and

(编辑:周宇红)

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志(英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志(英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology*, JGC, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R)是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于2004年,目前编委会由分布在35个国家的350多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊,致力于国际老年心脏病学交流,特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展,加强心血管病学的学术交流,现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件,我们的优势:

快速评审:所有来稿均可在一个月内得到审稿意见,已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大:我们有来自世界各地的360名心血管领域专家为我们审稿,能保证每篇稿件的审稿质量,即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表,详尽的评审意见也会对您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高:本刊目前被许多国际著名医学数据库收录,比如PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ等,并已于2011年11月被SCIE收录,是我国心脏病学第一个被SCIE收录的医学学术期刊,其影响因子已达1.056。于2013年被中国科学引文数据库(CSCD)收录。又于2014年12月被国内学术期刊相关研究机构评为“中国最具国际影响力学术期刊”之一。

地址:100853 北京市复兴路28号,《老年心脏病学杂志(英文版)》编辑部

电话:010-66936756;010-59790736-8056

传真:010-59790736-8092

电子邮箱:jgc@mail.sciencep.com;lilifu@mail.sciencep.com;journalgc@126.com

在线投稿:<http://www.jgc301.com/ch/index.aspx>