

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.04.016  
文章编号: 1005-8982 (2023) 04-0083-05

临床研究·论著

## 重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定序贯治疗免疫耐受慢性乙型肝炎患儿的临床疗效观察\*

陈庆贤, 沈芝君, 林红满, 陈海, 叶桂花  
(海南西部中心医院 药剂科, 海南 儋州 571799)

**摘要:** **目的** 观察重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定序贯治疗免疫耐受慢性乙型肝炎患儿的临床疗效和安全性。**方法** 将145例免疫耐受慢性乙型肝炎患儿随机分为对照组72例和实验组73例。对照组给予拉米夫定片, 0.1 g/次, 1次/d, 口服, 治疗24周; 实验组给予重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定, 前4周单用重组人干扰素 $\alpha$ -2b, 5 mIU/( $m^2 \cdot$ 次), 1次/2 d, 肌内或皮下注射, 4周后加用拉米夫定片, 0.1 g/次, 1次/d, 口服, 持续治疗8周, 然后停用重组人干扰素 $\alpha$ -2b, 仅单用拉米夫定片(用药剂量不变), 继续治疗12周。比较两组治疗前和治疗后6周、12周和24周的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、HBeAg转阴率和HBV-DNA转阴率, 以及临床疗效和安全性。**结果** 实验共脱落3例。对照组与实验组治疗前和治疗后6周、12周和24周的ALT水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点ALT水平无差异( $F=0.214, P=0.505$ ); ②对照组与实验组ALT水平无差异( $F=0.301, P=0.422$ ); ③两组ALT水平变化趋势无差异( $F=0.147, P=0.721$ )。实验组治疗后24周的HBeAg转阴率、HBV-DNA转阴率、总有效率、总不良反应发生率高于对照组( $P<0.05$ )。实验组的药物不良反应主要有白细胞一过性减少、发热、腹泻、头痛, 对照组的药物不良反应主要有发热、腹泻、头痛。**结论** 重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定序贯治疗免疫耐受慢性乙型肝炎患儿的疗效更佳, 但加用重组人干扰素 $\alpha$ -2b时会产生白细胞一过性减少, 停药后症状消失, 可根据患儿情况酌情使用。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 重组人干扰素 $\alpha$ -2b; 拉米夫定序贯治疗; 儿童; 免疫耐受

**中图分类号:** R725.1

**文献标识码:** A

## Efficacy of sequential therapy with recombinant human interferon $\alpha$ -2b and lamivudine in children with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase\*

Chen Qing-xian, Shen Zhi-jun, Lin Hong-man, Chen Hai, Ye Gui-hua  
(Department of Pharmacy, Hainan West Central Hospital, Danzhou, Hainan 571799, China)

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy and safety of sequential therapy with recombinant human interferon  $\alpha$ -2b and lamivudine in children with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. **Methods** A total of 145 children with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase were randomly divided into control group (72 cases) and test group (73 cases). The control group was given lamivudine orally at a dose of 0.1 g once a day for 24 weeks. The experimental group was given recombinant human interferon  $\alpha$ -2b and lamivudine. In the first 4 weeks, the single therapy with recombinant human interferon  $\alpha$ -2b was administrated intramuscularly or subcutaneously at a dose of 5 mIU/ $m^2$  every 2 days. After 4 weeks, lamivudine was added orally at a dose of 0.1 g once a day for 8 weeks. Then recombinant human interferon  $\alpha$ -2b was discontinued, and lamivudine was used alone for another 12 weeks with the dosage unchanged. The level of alanine aminotransferase (ALT) and the negative

收稿日期: 2022-07-12

\* 基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(No: 819MS126)

conversion ratios of HBeAg and HBV-DNA before and 6, 12 and 24 weeks after the treatment, as well as the clinical efficacy and safety, were compared between the two groups. **Results** Three cases were lost to the follow-up during the treatment. The level of ALT before and 6, 12 and 24 weeks after the treatment in the control group and the test group were compared via repeated measures analysis of variance, and the results showed that there was no significant difference in the level of ALT at different time points ( $F = 0.214, P = 0.505$ ) and between the groups ( $F = 0.301, P = 0.422$ ), and that the change trend of the level of ALT was not different between the two groups ( $F = 0.147, P = 0.721$ ). After 24 weeks of treatment, the negative conversion ratios of HBeAg and HBV-DNA, the overall effective rate, and the overall incidence of adverse reactions in the test group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The adverse drug reactions in the test group mainly included transient leucopenia, fever, diarrhea and headache, while those in the control group mainly included fever, diarrhea and headache. **Conclusions** Sequential therapy with recombinant human interferon  $\alpha$ -2b and lamivudine is more effective than lamivudine alone in the treatment of children with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. However, the addition of recombinant human interferon  $\alpha$ -2b may lead to transient leucopenia and symptoms that will disappear after drug withdrawal. Thus, the sequential therapy could be taken into consideration where appropriate.

**Keywords:** chronic hepatitis B; recombinant human interferon  $\alpha$ -2b; lamivudine; sequential therapy; children; immune tolerance

乙型肝炎(以下简称乙肝)病毒感染是儿童发生急性或慢性肝病的主要原因。乙肝病毒的感染会增加儿童成年后肝硬化、代偿性肝病和肝癌的患病风险<sup>[1]</sup>。儿童慢性乙型肝炎的治疗策略主要为抑制病毒复制、防止活动性肝损伤和诱导乙型肝炎E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg, HBeAg)的血清转换<sup>[2]</sup>。然而,在儿童中开展抗病毒治疗的具体方案仍存在争议。干扰素 $\alpha$ 和拉米夫定常被用于儿童慢性乙型肝炎的治疗,但常出现耐药和耐受性差的问题<sup>[3]</sup>。序贯治疗是指治疗初期采用注射给药,待病情稳定后改用口服药物治疗,现广泛应用于抗菌、抗病毒等治疗<sup>[4]</sup>。目前关于重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定序贯治疗免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿的研究较少,本文对此进行探究,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究方案按照前瞻性、单盲、随机、对照、单中心临床研究方法设计。选取2019年3月—2022年3月海南西部中心医院接诊的145例免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿为研究对象。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①年龄1~14岁;②符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[5]</sup>慢性乙型肝炎的诊断标准;③符合免疫耐受期标准<sup>[6]</sup>,HBV DNA $\geq$

$1 \times 10^6$  copy/mL,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常或轻度升高,活检显示肝脏正常或轻微炎症;④病程>6个月;⑤首次就诊。

**1.2.2 排除标准** ①合并甲、丙、丁、戊型肝炎;②合并自身免疫缺陷疾病;③合并甲状腺疾病;④半年内使用过其他抗病毒药物或免疫调节剂;⑤对本研究药物过敏;⑥依从性差;⑦失访者。

### 1.3 主要试剂及仪器

**1.3.1 主要试剂** 重组人干扰素 $\alpha$ -2b注射液(北京凯因科技股份有限公司,规格:0.3 mL:300万u,批号:694757481014,国药准字:S20030030),拉米夫定片(苏州葛兰素史克制药有限公司,规格:0.1g $\times$ 14片/盒,批号:20190215,国药准字:H20030581),乙型肝炎标志物(HBV M)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司),HBV-DNA荧光定量PCR检测试剂盒(上海昂科生物技术有限公司)。

**1.3.2 主要仪器** 全自动生化分析仪Chemray420(美国Rayto公司),IEIA-X4荧光定量PCR仪(济南爱来宝仪器设备有限公司)。

### 1.4 分组及治疗方法

将147例免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿按随机数字表法分为对照组72例和实验组73例。两组均根据患儿情况给予维生素、能量合剂、甘利欣等常规护肝治疗。对照组单用拉米夫定片治疗,口服

0.1 g/次,1次/d,治疗24周。实验组采用重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定序贯治疗,前4周单用重组人干扰素 $\alpha$ -2b,肌肉或皮下注射5 mIU/(m<sup>2</sup>·次),1次/2 d;4周后加用口服拉米夫定片,0.1 g/次,1次/d,持续治疗8周;然后停用重组人干扰素 $\alpha$ -2b,仅单用拉米夫定片,0.1 g/次,1次/d,继续治疗12周,总疗程24周。

## 1.5 观察指标

**1.5.1 肝功能** 分别于治疗前和治疗后6周、12周和24周抽取患儿空腹外周静脉血,采用Chemray 420全自动生化分析仪检测血清ALT水平,ALT<40 u/L为正常<sup>[7]</sup>。

**1.5.2 HBeAg转阴率** 分别于治疗后6周、12周和24周,采用乙型肝炎标志物(HBV M)ELISA检测试剂盒检测血清HBeAg,HBeAg<0.05 IU/mL为阴性<sup>[8]</sup>。

**1.5.3 HBV-DNA转阴率** 分别于治疗后6周、12周、24周,采用IEIA-X4荧光定量PCR仪检测血清HBV-DNA,HBV-DNA<100 copy/mL为阴性<sup>[9]</sup>。

**1.5.4 临床疗效** 参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[5]</sup>,判定治疗后的临床疗效。显效:治疗后HBV-DNA和HBeAg转阴,ALT水平恢复正常;有效:HBV-DNA下降 $\geq 2$ 个log HBV-DNA/(copy/mL),HBeAg未转阴,ALT水平基本恢复正常;无效:

HBV-DNA略降低或无改变甚至上升,HBeAg未转阴,ALT水平异常,满足以上3种情况之一即为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.5.5 安全性** 参照《药物不良反应监察指南》<sup>[10]</sup>,统计治疗期间白细胞一过性减少、发热、腹泻、头痛等不良反应发生情况。

## 1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用重复测量设计的方差分析或 $t$ 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

本研究筛选218例,入组145例,其中对照组2例未完成治疗而脱落,实验组1例失访脱落,最终对照组与实验组分别成功纳入70例和72例,将其数据全部纳入统计分析。两组年龄、性别构成、体质量指数(body mass index, BMI)、HBV-DNA、家族史比较,经 $t$ 或 $\chi^2$ 检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

表1 两组一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	男/女/例	BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	HBV-DNA[Log HBV-DNA/(copy/mL), $\bar{x}\pm s$ ]	家族史(有/无)/例
对照组	70	9.17 $\pm$ 2.31	37/33	15.31 $\pm$ 3.01	6.15 $\pm$ 1.38	52/18
实验组	72	9.53 $\pm$ 2.08	35/37	15.02 $\pm$ 3.63	6.09 $\pm$ 1.45	55/17
$t/\chi^2$ 值		0.976	0.256	0.518	0.252	0.085
$P$ 值		0.331	0.613	0.605	0.801	0.771

### 2.2 两组治疗前后ALT水平的变化

对照组与实验组治疗前和治疗后6周、12周和24周的ALT水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点ALT水平无差异( $F=0.214$ ,

$P=0.505$ ),与治疗前比较,两组治疗后6周、12周和24周的ALT降低( $P<0.05$ );②对照组与实验组ALT水平无差异( $F=0.301$ , $P=0.422$ );③两组ALT水平变化趋势无差异( $F=0.147$ , $P=0.721$ )。见表2。

表2 两组不同时间点ALT水平比较 (u/L,  $x\pm s$ )

组别	$n$	治疗前	治疗后6周	治疗后12周	治疗后24周
对照组	70	92.15 $\pm$ 9.21	86.71 $\pm$ 6.39 <sup>†</sup>	58.36 $\pm$ 6.15 <sup>†</sup>	42.19 $\pm$ 5.07 <sup>†</sup>
实验组	72	95.41.90 $\pm$ 10.32	85.41 $\pm$ 7.02 <sup>†</sup>	57.59 $\pm$ 5.47 <sup>†</sup>	43.66 $\pm$ 5.29 <sup>†</sup>

注:†与治疗前比较, $P<0.05$ 。

### 2.3 两组 HBeAg 转阴率比较

对照组与实验组治疗后 6 周、12 周的 HBeAg 转阴率比较,经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗后 24 周的 HBeAg 转阴率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),实验组高于对照组。见表 3。

表 3 两组不同时间点 HBeAg 转阴率比较 例(%)

组别	n	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
对照组	70	52(74.29)	50(71.43)	36(51.43)
实验组	72	55(76.39)	56(77.78)	49(68.06)
$\chi^2$ 值		0.085	0.756	4.084
P 值		0.771	0.385	0.043

### 2.4 两组 HBV-DNA 转阴率比较

对照组与实验组治疗后 6 周和 12 周的 HBV-DNA 转阴率比较,经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗后 24 周的 HBV-DNA 转阴率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),实验组高于对照组。见表 4。

表 4 两组不同时间点 HBV-DNA 转阴率比较 例(%)

组别	n	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
对照组	70	64(91.43)	57(81.43)	45(64.43)
实验组	72	58(80.56)	60(83.33)	64(88.89)
$\chi^2$ 值		3.468	0.089	12.044
P 值		0.063	0.766	0.001

### 2.5 两组临床疗效比较

治疗后,实验组与对照组的总有效率比较,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.607, P=0.002$ ),实验组高于对照组。见表 5。

表 5 两组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	70	24(34.29)	12(17.14)	34(48.57)	36(51.43)
实验组	72	40(55.56)	15(20.83)	17(23.61)	55(76.39)

### 2.6 两组总不良反应发生率比较

实验组与对照组总不良反应发生率比较,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2=15.858, P=0.000$ ),实验组高于对照组。实验组在用重组人干扰素  $\alpha-2b$  时有 9 例患者出现白细胞一过性减少,停药后均自行缓解。见表 6。

表 6 两组患儿不良反应的比较 例(%)

组别	n	白细胞一过性减少	发热	腹泻	头痛	总发生率
对照组	70	0	1	1	2	4(5.71)
实验组	72	9	12	1	1	23(31.94)

## 3 讨论

目前我国乙肝病毒感染者已超过 9 000 万,其中约 20% 被确诊为慢性乙型肝炎,而成年人多在儿童时期就已经感染慢性乙肝病毒。免疫耐受期是指乙肝病毒进入机体后暂未产生免疫应答的时期,一般可持续 10~30 年,而感染乙肝病毒的儿童通常处于免疫耐受期,对这一阶段的儿童是否采取相应治疗以及如何治疗目前仍存在较大争议。干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎患儿疗效已在临床试验中得到证实,可以有效提高血清 HBeAg 转化率,促进 ALT 水平恢复<sup>[11]</sup>。拉米夫定是一种核苷类似物,在胃肠道吸收良好,可以口服给药,生物利用度高,治疗慢性乙型肝炎患儿的疗效也得到证实<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,实验组的总有效率为 76.39% 高于对照的 51.43%,提示重组人干扰素  $\alpha-2b$  和拉米夫定序贯治疗免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿疗效确切。王佳佳等<sup>[13]</sup>研究结果显示,重组人干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效确切,与本研究结果一致。本研究结果显示,与治疗前相比,两组治疗后 6 周、12 周、24 周的 ALT 均降低,但两组在同一时间点 ALT 水平无差异,说明两种治疗方案均可促进 ALT 恢复正常。治疗 24 周时,实验组和对照组的 HBeAg 转阴率和 HBV-DNA 转阴率均高于对照组,说明长期治疗中,重组人干扰素  $\alpha-2b$  和拉米夫定序贯治疗的效果更佳。拉米夫定是核苷类药物,可以抑制乙肝病毒 HBV-DNA 聚合,降低其复制率,但长期使用会导致乙肝病毒发生变异,影响治疗效果。而干扰素可以诱导细胞生成抗病毒蛋白,干扰病毒复制,此外干扰素还可以增强机体免疫活性,促使乙肝病毒的清除<sup>[14]</sup>。因此本研究使用重组人干扰素  $\alpha-2b$  和拉米夫定序贯治疗,改善其远期疗效。黄登等<sup>[15]</sup>研究结果显示,重组人干扰素  $\alpha-2b$  参与联合用药治疗 HBeAg 阳性乙肝患者可以促进 HBeAg 转阴率,疗效较佳。在本研究中,实验组在使用重组人干扰素  $\alpha-2b$  时有 9 例患者出现白细胞一过性

减少,均在停药后自行缓解。黄全福<sup>[6]</sup>报道,重组人干扰素 $\alpha$ -2b治疗慢性乙型肝炎时可能导致白细胞发生一过性减少,但停药后可恢复正常,与本研究结果一致。

综上所述,重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定序贯治疗免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿疗效更佳,但加用重组人干扰素 $\alpha$ -2b时会产生白细胞一过性减少,停药后症状消失,医师可根据患儿情况酌情使用。本研究随访时间较短,未统计两组患儿后期复发和并发症发生情况,后续将延长随访时间,以完善本研究结果。

#### 参 考 文 献 :

- [1] ARNONE O C, SERRANTI D, BARTOLINI E, et al. Chronic hepatitis B in children, report of a single-centre longitudinal study on 152 children[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(12): 1344-1351.
- [2] STINCO M, RUBINO C, TRAPANI S, et al. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(36): 6053-6063.
- [3] 鲁雁秋,王静,陈耀凯,等.重庆地区一线抗反转录病毒治疗失败HIV-1感染者耐药情况的回顾性研究[J].*中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4): 427-431.
- [4] 熊志娇,范红顺,王亚东,等.索磷布韦/维帕他韦序贯安络化纤丸治疗代偿期丙型肝炎肝硬化的疗效观察[J].*现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(5): 634-636.
- [5] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].*中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 938-961.
- [6] CHANG M H. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children[J]. *Hepatol Int*, 2008, 2(Supplement 1): 28-36.
- [7] 赵宇亮,王爱玲.恩替卡韦分散片治疗乙型肝炎E抗原阴性代偿期慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2018, 34(5): 494-496.
- [8] 吴凤萍,王怡恺,李亚萍,等.干扰素 $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎患者获得HBsAg血清学转换后HBsAg阳性4例临床分析[J].*中华肝脏病杂志*, 2021, 29(6): 580-582.
- [9] 王发达,周静,张冬梅,等.核苷(酸)类似物治疗丙氨酸转氨酶正常HBsAg阳性且HBV DNA高水平慢性乙型肝炎的有效性研究[J].*中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 389-394.
- [10] 高东宸.药物不良反应监察指南[M].北京:中国医药科技出版社,1996:33-35.
- [11] WANG L M, ZHAO J F, LIU J Y, et al. Long-term benefits of interferon- $\alpha$  therapy in children with HBsAg-positive immune-active chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(11): 1554-1562.
- [12] ZHANG Y T, LIU J, PAN X B, et al. Successful treatment of infantile hepatitis B with lamivudine: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(14): 3442-3448.
- [13] 王佳佳,王英强.重组人干扰素联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者氧化应激蛋白及补体水平的影响[J].*中国医师杂志*, 2021, 23(1): 131-133.
- [14] CHEN J L, LI Y M, LAI F, et al. Functional comparison of interferon- $\alpha$  subtypes reveals potent hepatitis B virus suppression by a concerted action of interferon- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  signaling[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 486-502.
- [15] 黄登,潘智,谢林钦,等.重组人干扰素 $\alpha$ -2b联合恩替卡韦对HBsAg阳性乙肝患者病毒转阴及免疫功能的影响[J].*浙江医学*, 2020, 42(12): 1299-1302.
- [16] 黄全福.重组人干扰素 $\alpha$ -1b引起白细胞及血小板减少[J].*药物不良反应杂志*, 2006, 8(6): 455.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 陈庆贤,沈芝君,林红满,等.重组人干扰素 $\alpha$ -2b和拉米夫定序贯治疗免疫耐受期慢性乙型肝炎患儿的临床疗效观察[J].*中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 83-87.

**Cite this article as:** CHEN Q X, SHEN Z J, LIN H M, et al. Efficacy of sequential therapy with recombinant human interferon  $\alpha$ -2b and lamivudine in children with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(4): 83-87.