

· 论著 · 腹部 ·

恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素α-2b治疗慢性乙型肝炎的临床合理用药分析

武喜明* 樊凡 张勇

郑州大学附属传染病医院药学部(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探究给予慢性乙型肝炎患者恩替卡韦与聚乙二醇干扰素α-2b治疗后，对其肝功能、肝纤维化相关指标产生的影响。**方法** 数据(86例样本)取自本院2021年6月至2023年6月收治的慢性乙型肝炎患者，研究采用随机分组的方式构建对照组与观察组，每组均纳入43例样本。分组完成后，对照组接受单一治疗方案，即使用恩替卡韦进行治疗；观察组则采用联合治疗方案，给予恩替卡韦与聚乙二醇干扰素α-2b进行治疗。将各项观察指标进行组内与组间对比。**结果** 治疗3个月后，对比两组(对照组、观察组)临床疗效，在HBV DNA、HBeAg、HBsAg转阴率、ALT复常率方面，后者均更高；两组外周血CD4+水平均升高(在治疗3个月后相比于治疗前)，且后者高于前者，外周血CD8+、血清IFN-γ、M-CSF、AST、ALT、LN、HA水平均降低(在治疗3个月后相比于治疗前)，且后者低于前者；观察组不良反应总发生率低于前对照组(治疗期间)，均P<0.05(组间比较统计学结果，差异均有显著性)。**结论** 在临床中采用联合治疗(恩替卡韦、聚乙二醇干扰素α-2b)的方案，能够提高慢性乙型肝炎患者肝功能，控制肝纤维化进展，调节免疫功能，缓解炎症反应，疗效显著且安全性好。

【关键词】 聚乙二醇干扰素α-2b；恩替卡韦；慢性乙型肝炎；肝功能；肝纤维化

【中图分类号】 R512.6+2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.11.026

Clinical Rational Drug Use Analysis of Entecavir Combined with Polyethylene Glycol Interferon Alpha 2b in the Treatment of Chronic Hepatitis B

WU Xi-ming*, FAN Fan, ZHANG Yong.

Department of Pharmacy, Infectious Diseases Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of entecavir and pegylated interferon α-2b on liver function and related indexes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods** The data (86 samples) were collected from patients with chronic hepatitis B admitted to our hospital from June 2021 to June 2023. The control group and the observation group were randomly divided, and 43 samples were included in each group. After grouping, the control group received a single treatment plan, that is, entecavir was used for treatment. The observation group was given entecavir and pegylated interferon α-2b in combination therapy. Compare various observation indicators within and between groups. **Results** After 3 months of treatment, the clinical efficacy of the two groups (control group and observation group) was compared. In terms of HBV DNA, HBeAg, HBsAg conversion rate, and ALT normalization rate, the latter was higher; the CD4+ levels in peripheral blood of both groups increased (compared to before treatment after 3 months of treatment), and the latter was higher than the former. The levels of peripheral blood CD8+, serum IFN - γ, M-CSF, AST, ALT, LN, and HA decreased (compared to before treatment after 3 months of treatment), and the latter was lower than the former; the total incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group (during the treatment period), with P<0.05 (statistical results between groups showed significant differences). **Conclusion** The use of combination therapy (entecavir, pegylated interferon alpha 2b) in clinical practice can improve liver function, control liver fibrosis progression, regulate immune function, alleviate inflammatory reactions in patients with chronic hepatitis B, with significant therapeutic effects and good safety.

Keywords: Polyethylene Glycol Interferon Alpha 2b; Entecavir; Chronic Hepatitis B; Liver Function; Hepatic Fibrosis

慢性乙型肝炎是慢性炎症性疾病，由乙型肝炎病毒进入人体后、在肝脏高度聚并大量增殖所形成，在病毒长期侵害下，患者肝脏细胞受损，逐渐发生纤维化，进而使肝功能不全，影响机体健康。慢性乙型肝炎具有较强的传染性与危害性，目前已演变为在全球范围内威胁公众健康的重要公共卫生议题^[1]。慢性乙型肝炎可能导致肝硬化、肝癌等严重并发症。恩替卡韦作为一种核苷类似物，在慢性乙型肝炎的治疗中具有较为广泛的应用，且获得了疗效认可。然而，部分患者在接受慢性乙型肝炎治疗后出现低病毒血症，这意味着虽然HBV DNA水平下降，但没有完全清除^[2]。这种情况下的患者仍然面临肝病进展的风险。

聚乙二醇干扰素α-2b不仅能够抗病毒，且能够发挥免疫调节作用，经两种不同途径对乙型肝炎病毒产生抑制效果，具备较高的生物活性、较长的半衰期以及显著的抗病毒效能^[3]。基于此，本研究旨在探讨将恩替卡韦、聚乙二醇干扰素α-2b予以慢性乙型肝炎患者后，对其丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)等指标的影响，以下将对研究所得的详尽结果及结论展开具体报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院医学伦理委员会对本次研究进行全面且细致

【第一作者】武喜明，男，主管药师，主要研究方向：西药(呼吸、肝病等传染病方向)。E-mail: wxm111023@163.com

【通讯作者】武喜明

的审查, 认定该研究完全遵循伦理规范要求, 已批准研究正式开展。数据(86例样本)取自本院2021年6月至2023年6月收治的慢性乙型肝炎患者, , 研究采用随机分组的方式构建对照组与观察组, 每组样本例数均为43。对照组中, 男、女患者例数分别为22、21; 以下数据为年龄、病程范围: 27~70岁、3~6年; 以下数据为平均年龄、病程: (42.85±5.20)岁、(4.41±0.55)年; 肝功能分级^[4]: A级、B级、C级例数分别对应20、15、8。观察组中, 男、女患者例数分别为25、18; 以下数据为年龄、病程范围: 25~68岁、2~6年; 以下数据为平均年龄、病程: (42.88±5.17)岁、(4.45±0.41)月; 肝功能分级^[4]: A级、B级、C级例数分别对应18、16、9。运用统计学软件对两组基本资料数据展开对比分析, 结果显示差异的P值大于0.05。依据统计学原理, 此差异不会对其他指标的对比分析产生实质性影响。

纳入标准: 此次所纳入研究对象均符合慢性乙型肝炎^[5]中的诊断, 血清中乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎e抗原(HBeAg)呈阳性状态, 且这种阳性状态持续时间不少于6个月。同时, 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平均达到或超过60国际单位/升(IU/L), 并且乙型肝炎病毒-脱氧核糖核酸(HBV-DNA)的拷贝数达到或超过 1×10^6 拷贝/毫升; 本研究的适用对象为对聚乙二醇干扰素α-2b、恩替卡韦呈现耐受状态的患者; 及近1年内未曾接受过抗病毒治疗或免疫调节剂治疗的患者; 所有参与研究的患者及其家属均充分知悉本研究的目的、性质以及可能存在的风险等相关信息, 并签署了表明其知情同意的文件。排除标准: 合并带状疱疹、其他类型肝炎病毒、巨细胞病毒感染、脊髓灰质炎者; 曾有肝移植手术经历, 或因病情需要接受肝脏手术治疗的患者群体; 有自身免疫性疾病、基础病(糖尿病、高血压)者; 研究对象无法依靠自身能力或借助他人协助来配合完成本研究工作。

1.2 治疗方法 对照组患者接受福建广生堂药业股份有限公司提供的恩替卡韦片(国药准字H20213209, 规格: 0.5mg/s)治疗, 用药剂量、频率: 0.5mg/次、1次/d。

在采用恩替卡韦片治疗的基础上, 为观察组患者使用由厦门特宝生物工程股份有限公司生产的重组人干扰素α-2b(国药准字S20174005, 规格为90μg/0.5mL)进行治疗。该药物通过皮下注射的方式给药, 以维持治疗效果。具体用药剂量设定为每次180μg, 用药频率为每周1次。治疗周期设定为连续用药3个月。

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 通过HBV DNA、HBeAg、HBsAg的转阴率、ALT复常率评估, 治疗前、治疗3个月后, 分别采集两组患者清晨空腹状态下的静脉血5mL。随后, 依据相关的离心操作标准对采集到的血液样本进行血清分离处理。其中, 离心时间严格控制在10至15分钟的区间内, 离心速率设定为3000r/min。完毕后, 得上层血清, 观察血清HBsAg水

平(荧光磁微粒酶免法), 以<0.2IU/mL为阴性, HBsAg转阴率计算公式为1-HBsAg未转阴率; 观察血清HBeAg水平(化学发光法), 以<1 PEIU/mL为阴性, HBeAg转阴率计算公式为1-HBeAg未转阴率; 检测血清HBV-DNA水平(QRT-PCR法), 以<100IU/mL即为转阴, HBV-DNA转阴率计算公式为1-HBV-DNA未转阴率。检测ALT水平(使用迪瑞医疗科技股份有限公司提供的全自动生化分析仪, 型号: CS-1200), 定义T恢复至正常范围, 即<40IU/L为复常。ALT复常率计算公式为1-未复常率。(2)免疫炎性反应: 血液标本的采集方法以及血清的制备方式与(1)中所述一致。运用湖南唯公生物科技有限公司所提供的型号为EasyCell 204A1的流式细胞仪, 对CD4+和CD8+的水平展开检测。同时, 采用酶联免疫吸附试验对干扰素-γ(IFN-γ)以及巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)进行检测。(3)肝功能、肝纤维化指标: 采集血液标本方法、血清制备方式同(1), 使用全自动生化分析仪检测ALT、AST, 采用酶联免疫吸附试验、间接竞争酶联免疫分析法检测血清LN、HA。(4)不良反应: 治疗期间, 统计并计算患者失眠、脱发、血小板减少、中性粒细胞数减少、流感样症状发生情况。

1.4 统计学方法 SPSS 25.0为统计学软件工具, 本研究以0.05为比较参数, 当组间数据相比较0.05小($\alpha=0.05$), 即: $P<0.05$, 表明差异显著。计量资料(组间、组内比较): 符合正态分布(经K-S法检验), 予以t检验, 描述为($\bar{x}\pm s$), 计数资料(组间比较): 采用 χ^2 进行检验, 描述为[例(%)]。

2 结 果

2.1 临床疗效组间对比 表1数据显示, 在治疗3个月后, 两组(对照组、观察组)HBV DNA、HBeAg、HBsAg转阴率、ALT复常率相比, 后者均高于前者, $P<0.05$ (组间对比数据差异明显)。

2.2 免疫炎性反应组间对比 表2数据显示, 在治疗前对比两组(对照组、观察组)免疫炎性反应, 数据均在相关统计学软件中显示不存在差异, 即 $P>0.05$; 两组外周血CD4+水平均升高(治疗3个月后相比于治疗前), 且后者高于前者, 外周血CD8+、血清IFN-γ、M-CSF水平均降低(治疗3个月后相比于治疗前), 且后者低于前者, $P<0.05$ (组间对比数据差异明显)。

2.3 肝功能、肝纤维化指标组间对比 表3数据显示, 在治疗前对比两组(对照组、观察组)血清肝功能、肝纤维化指标, 数据均在相关统计学软件中显示不存在差异, 即 $P>0.05$; 两组血清AST、ALT、LN、HA水平降低(治疗3个月后相比于治疗前), 且后者低于前者, $P<0.05$ (组间对比数据差异明显)。

2.4 不良反应组间对比 表4数据显示, 治疗期间, 将对照组、观察组不良反应总发生率进对比, 后者低于前者, $P<0.05$ (组间对比数据差异明显)。

表1 临床疗效组间对比[例(%)]

组别	例数	HBV DNA转阴率	HBeAg转阴率	HBsAg转阴率	ALT复常率
对照组	43	27(62.79)	17(39.53)	14(32.56)	26(60.47)
观察组	43	38(88.37)	28(65.12)	25(58.14)	35(81.40)
χ^2 值		7.623	5.640	5.677	4.568
P值		0.006	0.018	0.017	0.033

表2 免疫炎性反应组间对比

组别	例数	CD4+(%)		CD8+(%)		IFN-γ(pg/mL)		M-CSF(mg/L)	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前治	疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
对照组	43	30.18±2.04	35.16±2.04 [*]	37.80±2.48	29.24±3.23 [*]	45.88±9.14	22.42±6.19 [*]	19.88±4.14	10.42±2.19 [*]
观察组	43	31.79±2.03	39.10±2.13 [*]	37.72±3.39	22.03±3.50 [*]	44.87±8.18	16.12±5.13 [*]	19.87±4.18	7.12±1.13 [*]
t值		6.668	8.760	0.125	9.927	0.540	5.139	0.011	8.781
P值		0.000	0.000	0.901	0.00	0.591	0.000	0.991	0.000

注：与治疗前比较，^{*}P<0.05。

表3 肝功能、肝纤维化指标组间对比

组别	例数	AST(U/L)		ALT(U/L)		LN(μg/L)		HA(μg/L)	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
对照组	43	99.94	12.85	70.09	11.17 [*]	125.11	35.48	67.54	13.22 [*]
观察组	43	97.08	10.72	47.86	7.36 [*]	127.98	37.46	59.19	12.18 [*]
t值		1.121	10.897	0.365	3.046	0.118	1.206	0.140	4.446
P值		0.266	0.000	0.716	0.003	0.906	0.231	0.889	0.000

注：与治疗前比较，^{*}P<0.05。

表4 不良反应组间对比[例(%)]

组别	例数	失眠	脱发	血小板减少	中性粒细胞数减少	流感样症状	总发生
对照组	43	2(4.65)	8(18.60)	4(9.30)	4(9.30)	7(16.28)	25(58.14)
观察组	43	1(2.33)	4(9.30)	2(4.65)	3(6.98)	3(6.98)	13(30.23)
χ^2 值							6.789
P值							0.009

研究结果显示，对比对照组、观察组数据，后者HBV DNA、HBeAg、HBsAg转阴率、ALT复常率、外周血CD4⁺高于前者(治疗3个月后相比)，外周血CD8⁺、血清IFN-γ、M-CSF水平均低于前者(治疗3个月后相比)，且不良反应总发生率低于前者(治疗期间)，提示予以慢性乙型肝炎患者联合治疗的方案能够提高免疫力，抑制炎症反应，效果可观，且安全可靠。

肝细胞损害是HBV感染、肝纤维化的重要机制，AST、ALT作为常用的肝功能检测指标，在评估肝细胞坏死程度方面具有重要价值。二者能够较为准确地反映肝细胞损伤的状况，从而为临床医生判断肝细胞坏死的严重程度提供关键依据；在肝纤维化进展过程中，LN、HA均化可反映肝纤维化活动水平、肝损伤程度^[11]。聚乙二醇干扰素α-2b主要富集在肝脏，其能够激活巨噬细胞活性、增强T淋巴细胞毒性，调节免疫细胞平衡，发挥抗病毒作用，改善患者肝功能，促进肝组织学恢复，从而缓解肝纤维化^[12]。本研究中，对比对照组、观察组血清AST、ALT、LN、HA水平，后者均更低(治疗3个月后)，提示予以慢性乙型肝炎患者联合治疗的方案能够改善肝功能，延缓肝纤维化。

3 讨 论

乙型肝炎病毒能够持续性损伤肝脏，若感染后未及时、有效开展治疗，可导致肝性脑病、腹水、消化道出血、继发感染等，危及患者生命安全^[6]。目前针对该疾病，临幊上要治疗途径为抗炎保肝、抗病毒。相关研究认为^[7]，激活机体免疫功能，对于慢性乙型肝炎患者而言，是实现HBV-DNA、HBeAg转阴、甚至是临床治愈的现实关键。慢性乙型肝炎的治疗中，恩替卡韦是一线药物抗病毒药物，其通过能够抑制HBV DNA聚合酶，减少病毒的复制，但既往临幊实践显示，随着用药时间的延长，恩替卡韦抗病毒作用会衰弱。

激活肝细胞基因表面抗体表达多种抗病毒蛋白是聚乙二醇干扰素α-2b长效抑制病毒复制的主要途径，此外，在抗病毒期间，其能够限制病毒扩散、减少病毒变异，进而避免病毒对药物产生耐受^[8]。聚乙二醇干扰素α-2b的给药方式为皮下注射而非静脉注射，能够通过延长药物半衰期而减少用药；此外，聚乙二醇干扰素α-2b中含有大分子量的聚乙二醇，能够进行机体免疫调节，使其抗病毒效应得到持续和巩固^[9]。炎症反应机制在肝纤维化病情进展过程中扮演着核心角色，是推动肝纤维化发生与发展的关键内在机制，而聚乙二醇干扰素α-2b通过阻断HBV病毒的复制、增殖，抑制机体炎症级联反应^[10]。本

(下转第 121 页)

者身心造成的影响，并且利于患者术后尽快下床活动，尽快恢复自理能力，恢复躯体功能，进而提高生活质量。

综上所述，剖宫产患者术后使用四子散中药热奄包干预可促进胃肠功能恢复，缓解术后疼痛程度，提高患者生活质量。

参考文献

[1] 李飞, 陆静, 陈琛. MRI检查联合经阴超声在剖宫产后子宫瘢痕妊娠诊断中的应用价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(3): 133-135.

[2] 刘莉, 崔瑾, 江瑜. 加速康复外科理念下揿针治疗促进剖宫产后胃肠功能恢复: 随机对照试验 [J]. 针刺研究, 2023, 48(1): 83-87, 101.

[3] 陆丽娟, 唐悦. 中药穴位贴敷对剖宫产后胃肠功能恢复的影响 [J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(2): 28-29.

[4] 穆丽, 高辉, 赵麦良, 等. 经皮穴位电刺激对剖宫产后胃肠道功能恢复的影响 [J]. 中国针灸, 2019, 39(3): 259-262.

[5] 刘春艳, 方晓丹, 王婷婷, 等. 子午流注中药热奄包促进妇科腹腔镜术后胃肠功能恢复疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(11): 1210-1213.

[6] 孙兵, 车晓明(整理). 视觉模拟评分法(VAS) [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6): 645.

[7] 王坤整理. 健康状况调查简表(SF-36) [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6): 571.

[8] 李明全, 娄晓宇, 王冲. MRI评估宫腔镜手术和宫腹腔镜手术治疗剖宫产后子宫切口憩室患者的效果 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(3): 113-116.

[12] 李应娜, 熊淑云, 袁增红, 等. 四子散热熨腹部腧穴预防及改善COPD无创通气患者腹胀症状及生活质量的疗效观察 [J]. 中医药导报, 2022, 29(7): 120-150.

[13] Zang W, Bian H, Huang X, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) astragalus membranaceus and curcuma wenyujin promote vascular normalization in tumor-derived endothelial cells of human hepatocellular carcinoma [J]. Anticancer Research, 2019, 39(6): 2739-2747.

[14] 刘金苗, 王玉玲. 穴位贴敷联合中药热奄包在腹腔镜胆囊切除术后胃肠功能恢复中的应用 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(5): 679-682.

(收稿日期: 2024-06-23)

(校对编辑: 翁佳鸿)

(上接第 87 页)

综上所述，在临床中采用联合治疗(恩替卡韦、聚乙二醇干扰素 α -2b)的方案，能够提高慢性乙型肝炎患者肝功能，控制肝纤维化进展，调节免疫功能，缓解炎症反应，疗效显著且安全性好。但本研究纳入研究对象来源单一、且病例数有限、远期预后情况未明确，临床中可行进一步开展深入分析，以验证重组人干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎的效果。

参考文献

- [1] 王琳霞, 邱翔, 唐玉莲, 等. 钙贝前列腺素增强MRI定量评估慢性肝病的肝功能的研究价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2025, 23(5): 112-115.
- [2] 孙静, 朱琳, 池欣, 等. 恩替卡韦单药与联合干扰素抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者肝细胞癌发生风险的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 1975-1979.
- [3] 吴凤萍, 王怡恺, 李亚萍, 等. 干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎患者获得HBsAg血清学转换后HBeAg阳性4例临床分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(6): 580-582.
- [4] 谢亮, 王姝, 严德辉, 等. 乙型肝炎肝硬化患者肝功能分级与过敏毒素C3a水平的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1771-1773.
- [5] 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(2015年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.

- [6] 任卫华, 李新, 雷一鸣, 等. 超声瞬时弹性成像技术与MSCT灌注成像对慢性乙肝肝纤维化的诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (12): 99-102.
- [7] 朱莹, 罗园香, 郭凤霞, 等. 血清HBV RNA预测恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效的价值 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42 (8): 1250-1255.
- [8] 康晓, 俞力, 王蕾, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型肝炎的效果及影响因素 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23 (1): 89-93.
- [9] 周长雄, 于文虎, 陈卫兵, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b联合恩替卡韦对慢性乙肝患者ROR γ t eGFR的影响 [J]. 河北医学, 2020, 26 (12): 2087-2091.
- [10] 郑志恒, 李维筠, 回振宇, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效及血清Pygo2和GP73水平变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24 (1): 19-22.
- [11] 王德扬, 江军, 赵克开. HBV感染: 有病毒复制就抗病毒治疗 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31 (3): 316-318.
- [12] 李瑾, 董京涛, 董振博, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者相关指标的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27 (2): 92-96.

(收稿日期: 2024-05-24)

(校对编辑: 赵望淇)