·短篇论著·

聚乙二醇干扰素α-2b治疗乙型肝炎肝硬化再代偿患者的疗效和安全性

Efficacy and safety of polyethylene glycol interferon α-2b in the treatment of patients with hepatitis B cirrhosis recompensation

王凤梅，王钰，唐海涛，贾文玲，梁春辉，张文华
（甘肃省武威肿瘤医院肝胆中心，甘肃 武威 733000）

摘要 探讨聚乙二醇干扰素α-2b（PEG-IFN α-2b）治疗乙型肝炎肝硬化再代偿患者的疗效和安全性。选取乙型肝炎肝硬化再代偿患者22例，在核苷（酸）类似物治疗基础上给予PEG-IFN α-2b治疗12~48周，剂量为135或180 μg/次，1次/周。结果显示，肝功能较好的乙型肝炎肝硬化再代偿患者可尝试PEG-IFN α-2b治疗，治疗过程中应严密监测患者的血常规、肝功能、甲状腺功能、乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎e抗原、高敏乙型肝炎病毒DNA变化情况，特别是白细胞、中性粒细胞、血小板的变化情况。

关键词 乙型肝炎肝硬化再代偿；聚乙二醇干扰素α-2b；肝功能；血常规
中图分类号 R512.6 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)07-0653-04
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250704.1631.012
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.014

乙型肝炎肝硬化再代偿是指通过有效抑制乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）复制减轻肝脏炎症，使纤维化程度得到逆转，从而使失代偿期肝硬化患者的肝功能得到一定程度的恢复，再达到失代偿前的一种状态[1]。聚乙二醇干扰素α-2b（polyethylene glycol inteferon α-2b，PEG-IFN α-2b）广泛用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗中。但失代偿期肝硬化是PEG-IFN α-2b治疗的禁忌证，乙型肝炎肝硬化再代偿患者能否使用PEG-IFN α-2b治疗，尚未见报道。本研究尝试使用PEG-IFN α-2b治疗22例乙型肝炎肝硬化再代偿患者，取得了良好的效果。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取2020年10月至2023年2月间在甘肃省武威肿瘤医院肝病科就诊并确诊为乙型肝炎肝硬化再代偿的患者22例，其中男17例，女5例，平均年龄（48.05±6.15）岁，乙型肝炎病史4~17年。19例（86.36%）患者有肝硬化家族史，3例（13.64%）患者有肝癌家族史。3例患者既往因上消化道出血后行门奇静脉断流术+脾切除术；9例患者治疗前因脾功能亢进行部分脾动脉栓塞术。本研究经甘肃省武威肿瘤医院医学伦理委员会批准。

纳入标准：（1）符合乙型肝炎肝硬化再代偿诊断，诊断参照2021年BavenoⅦ共识会议上的标准化定义[2]；（2）丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase，ALT）≤2倍正常值，天冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase，AST）≤2倍正常值，白蛋白（albumin，ALB）正常，总胆红素（total bilirubin，TB）≤1.5倍正常值；（3）白细胞（white blood cell，WBC）>3.0×10^9/L，中性粒细胞（neutrophil，NEU）>1.5×10^9/L，血小板（platelet，PLT）>75×10^9/L；（4）凝血功能正常。失代偿期肝硬化的诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》中的相关诊断标准。乙型肝炎肝硬化再代偿是指经核苷（酸）类似物（恩替卡韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦酯）治疗后符合2021年BavenoⅦ共识会议上肝硬化再代偿标准化定义[2]，即患者必须满足以下所有标准：（1）肝硬化潜在病因的持续治疗、抑制或消除；（2）停用利尿剂和预防性治疗后腹水和肝性脑病消退，12个月内无静脉曲张出血；（3）通过血清ALB、TB和国际标准化比值评估肝功能持续改善，患者肝纤维化程度逆转，肝功能恢复到再代偿状态。

排除标准：（1）原始病历信息不完整；（2）既往患

基金项目：甘肃省卫生健康行业科研项目（GSWSQN2021-011）
作者简介：王凤梅（1982-），女，副主任医师，硕士.
通信作者：张文华，E-mail：925944468@qq.com
收稿日期：2025-01-14
网络出版时间：2025-07-07 10:00:54

有精神疾病;(3)诊断为失代偿期乙型肝炎肝硬化;(4)合并肿瘤和其他嗜肝病毒感染;(5)合并其他系统严重疾病,如严重心、肺、肾、脑、甲状腺、皮肤疾病等;(6)标准化肝脏体积比[3-4]≤0.90;(7)不愿意接受PEG-IFN α-2b治疗。

1.2　治疗方法

22例患者中,4例患者初始抗病毒药物为拉米夫定(100 mg/d),5例患者初始抗病毒药物为阿德福韦酯(10 mg/d),上述9例患者后期均改用恩替卡韦(0.5 mg/d)继续治疗;8例患者初始抗病毒治疗药物为恩替卡韦(0.5 mg/d);5例患者初始抗病毒治疗药物为替诺福韦二吡呋酯(300 mg/d)。所有入组患者在核苷(酸)类似物继续治疗的基础上联合使用PEG-IFN α-2b(厦门特宝生物工程股份有限公司)治疗,135或180 μg/次,1次/周,皮下注射,治疗12~48周。所有患者随访至60周。

1.3　观察指标

用药过程中每4周检查血常规、肝功能、肾功能、甲状腺功能、腹部彩色多普勒超声检查,每12周检查乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen,HBeAg)、高敏HBV DNA、甲胎蛋白。根据检验结果,必要时调整治疗方案。

1.4　统计学分析

使用SPSS 21.0软件处理数据。符合正态分布的计量资料用$\bar{x} \pm s$表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用配对t检验;非正态分布的计量资料用$M(P_{25}\sim P_{75})$表示,采用Wilcoxon符号秩和检验进行比较。计数资料用率(%)表示,采用χ^2检验进行比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　治疗前后患者肝功能指标的比较

与基线相比,12、24和36周时ALT、AST升高;与12周相比,60周时ALT、AST下降;与24周相比,48和60周时ALT、AST下降;与36周相比,60周时ALT下降,48和60周时AST下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。12、24、36、48、60周与基线相比,ALB、TB、胆碱酯酶(cholinesterase,ChE)均无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

表1　PEG-IFN α-2b治疗前后患者肝功能指标的比较

时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TB(μmol/L)	ChE(U/L)
基线	55.10(41.20~80.40)	45.70(39.95~64.00)	42.60 ± 4.26	16.21 ± 5.36	6 166.65 ± 1 096.43
12周	73.90(45.30~97.35)[1)]	66.80(44.40~90.50)[1)]	42.24 ± 4.41	18.48 ± 5.22	6 663.28 ± 1 521.04
24周	78.30(41.95~134.15)[1)]	78.20(38.00~136.30)[1)]	43.15 ± 5.49	18.92 ± 5.47	6 579.59 ± 1 295.55
36周	59.30(40.00~119.35)[1)]	57.00(45.80~106.30)[1)]	42.71 ± 4.84	18.05 ± 5.41	6 458.48 ± 1 000.53
48周	56.40(32.30~95.95)[3)]	42.60(31.40~74.50)[3),4)]	41.67 ± 4.44	18.53 ± 6.79	6 676.92 ± 1 133.26
60周	51.90(29.85~66.85)[2),3),4)]	42.50(25.10~60.15)[2),3),4)]	42.39 ± 5.40	17.24 ± 6.68	6 638.89 ± 1 534.55

1)与基线相比,$P<0.05$;2)与12周相比,$P<0.05$;3)与24周相比,$P<0.05$;4)与36周相比,$P<0.05$.

2.2　治疗前后患者血常规指标的比较

治疗过程中,患者出现不同程度的WBC、NEU、PLT下降,根据下降水平进行骨髓抑制分级:Ⅰ级,WBC(3.0~3.9)×10^9/L,NEU(1.5~1.9)×10^9/L,PLT(75~99)×10^9/L;Ⅱ级,WBC(2.0~2.9)×10^9/L,NEU(1.0~1.4)×10^9/L,PLT(50~74)×10^9/L;Ⅲ级,WBC(1.0~1.9)×10^9/L,NEU(0.5~0.9)×10^9/L,PLT(25~49)×10^9/L;Ⅳ级,WBC<1.0×10^9/L,NEU<0.5×10^9/L,PLT<25×10^9/L。与基线相比,12、24、36、48和60周时WBC、NEU下降,12、24、36和48周时PLT下降;与24周相比,48和60周时PLT下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3　治疗前后患者HBsAg和HBeAg的变化情况

治疗前,22例患者HBsAg均为阳性,HBsAg水平为158.15(30.52~769.25)IU/mL,14例患者HBeAg阳性,HBeAg水平为0.76(0.13~1.22)IU/mL。治疗过程中,HBsAg、HBsAg水平逐渐下降。与基线相比,24、36、48和60周时HBeAg下降,12、24、36、48和60周时HBsAg下降;与12周相比,36、48和60周时HBeAg下降,24、36、48和60周时HBsAg下降;与24周相比,36、48和60周时HBeAg下降,48和60周时HBsAg下降;与36周相比,48和60周时HBeAg、HBsAg均下降;与48

周相比，60周时HBeAg下降，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后随访至60周，HBsAg累计转阴率为0%，HBeAg累计转阴率为100.00%，HBV DNA累计转阴率为100.00%。见表3。

2.4　不良反应发生情况

治疗过程中，18例（81.82%）患者首次注射PEG-IFN α-2b后出现发热、乏力、全身肌肉关节酸痛等类流感样症状，再次注射后症状自行消失。所有患者治疗过程中未发生甲状腺功能异常，未出现黄疸、腹水、出血、严重感染、肝衰竭、死亡等情况。

表2　PEG-IFN α-2b治疗前后患者血常规指标的比较

时间	WBC（$\times 10^9$/L）	NEU（$\times 10^9$/L）	PLT（$\times 10^9$/L）
基线	4.26（3.50~5.81）	2.17（1.74~3.09）	109.00（86.50~168.75）
12周	3.18（2.76~4.17）[1)]	1.39（1.03~1.92）[1)]	61.00（52.00~100.00）[1)]
24周	3.01（2.28~4.10）[1)]	1.38（1.03~1.69）[1)]	74.00（51.50~93.50）[1)]
36周	2.75（2.18~3.73）[1)]	1.24（0.91~2.15）[1)]	70.00（59.00~94.00）[1)]
48周	2.94（2.53~4.57）[1)]	1.62（1.15~2.21）[1)]	72.00（62.50~114.00）[1),2)]
60周	3.52（2.56~4.05）[1)]	1.85（1.33~2.26）[1)]	88.00（70.00~138.00）[2)]

1）与基线相比，$P<0.05$；2）与24周相比，$P<0.05$.

表3　PE-INF α-2b治疗前后患者HBsAg和HBeAg水平及累计阴转率的比较

时间	HBsAg（IU/mL）	HBsAg累计转阴率[n（%）]	HBeAg（IU/mL）	HBeAg累计转阴率[n（%）]	HBV DNA累计转阴率[n（%）]
基线	158.15（30.52~769.25）	0（0）	0.76（0.13~1.22）	8（36.36）	15（68.18）
12周	133.80（17.00~583.50）[1)]	0（0）	0.11（0.06~0.53）	9（40.91）	19（86.36）
24周	75.77（7.57~410.00）[1),2)]	0（0）	0.11（0.04~0.34）[1)]	14（63.64）	21（95.45）
36周	61.71（9.02~263.10）[1),2)]	0（0）	0.08（0.00~0.13）[1),2),3)]	18（81.82）[1)]	22（100.00）
48周	19.15（5.39~208.63）[1),2),3),4)]	0（0）	0.07（0.00~0.09）[1),2),3),4)]	19（86.36）[1),2)]	22（100.00）
60周	17.63（6.65~157.60）[1),2),3),4)]	0（0）	0.01（0.00~0.04）[1),2),3),4),5)]	22（100.00）[1),2),3)]	22（100.00）

1）与基线相比，$P<0.05$；2）与12周相比，$P<0.05$；3）与24周相比，$P<0.05$；4）与36周相比，$P<0.05$；5）与48周相比，$P<0.05$.

3　讨论

肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一，我国HBV感染人群数量庞大，肝细胞癌的发病率逐年升高[5]。PEG-IFN可有效诱导机体产生抗病毒蛋白，抑制病毒复制，还可提高机体免疫功能，提高血清学应答率，降低向肝硬化或肝细胞癌发展的概率[6]。因此，PEG-IFN α-2b在慢性乙型肝炎的治疗中发挥非常重要的作用。既往口服抗丙型肝炎病毒药物上市前，已有研究[7]报道失代偿期丙型肝炎肝硬化患者在肝功能改善后使用聚乙二醇干扰素α-2a治疗，取得了良好的治疗效果，未发生严重不良反应。本研究采用PEG-IFN α-2b治疗乙型肝炎肝硬化再代偿患者，观察治疗过程中的不良反应和疗效，为乙型肝炎肝硬化再代偿患者的治疗提供了新思路。

本研究中，18例（81.82%）患者初次注射PEG-IFN α-2b后出现发热、肌肉疼痛症状，经对症治疗后缓解，再次注射PEG-IFN α-2b后症状减轻或消失。22例患者肝功能耐受良好，治疗过程中ALT、AST呈先升高再下降的趋势，但未出现ALT、AST升高≥10倍正常值的现象。既往研究[8]中有类似报道，考虑ALT水平升高与PEG-IFN α-2b治疗后 HBsAg下降或组织应答相关。治疗12、24、36、48、60周时与基线相比，TB、ChE、ALB均无统计学差异，未出现黄疸、腹水、感染等肝功能失代偿表现。

研究[9]发现，继发性血液学改变（WBC减少症和PLT减少症）是PEG-IFN α-2b治疗过程中减少剂量或暂停治疗的最常见原因。目前，临床上对 PEG-IFN α-2b 相关骨髓抑制的处理常采用注射粒细胞集落刺激因子、减少PEG-IFN α-2b注射剂量、延长PEG-

IFN α-2b注射间隔时间、暂停甚至中断PEG-IFN α-2b治疗等措施[10]。本研究中，PEG-IFN α-2b治疗至12周时，1例（4.55%）患者因PLT下降至<45 × 10^9/L而停药，与既往研究报道的停药比例相似；4例（18.18%）患者因WBC、PLT下降，调整PEG-IFN α-2b剂量至135 μg/次，1次/周，该比例高于既往研究，考虑与入组患者均为乙型肝炎肝硬化再代偿患者，治疗前基线WBC、PLT偏低有关。本研究中，在PEG-IFN α-2b治疗过程中WBC、NEU、PLT先下降，停用PEG-IFN α-2b后上升，与既往研究[8]结果相似，提示PEG-IFN α-2b引起的骨髓抑制在停药后可缓解。因此，在乙型肝炎肝硬化再代偿患者PEG-IFN α-2b治疗期间应密切监测患者血常规，注意WBC、NEU、PLT的变化情况，及时给予必要的处理。

乙型肝炎肝硬化患者是肝细胞癌发生的高危人群。临床研究[11]表明，血液循环中HBsAg的存在和水平与肝硬化、进展为肝细胞癌以及HBV感染的不良临床结局有关。此外，HBsAg血清清除显著降低了肝细胞癌发展的风险[12]。同时，HBsAg下降与肝纤维化的逆转、肝细胞癌风险的降低以及HBV再激活率的降低有关[13-14]。既往研究[15]报道，HBeAg及其前体是潜在的癌蛋白，HBeAg有可能促进HBV相关肝癌发生。因此，HBeAg消失、血清学转换是慢性乙型肝炎患者治疗的重要目标。本研究治疗过程中，患者的HBsAg和HBeAg水平逐渐下降，随着治疗时间的延长，随访至60周时全部患者达到HBeAg转阴。本研究结果提示，PEG-IFN α-2b治疗乙型肝炎肝硬化再代偿患者可能改善这类患者临床结局和预后，这类患者远期肝细胞癌的发生风险可能降低，肝纤维化可能发生一定程度逆转，对乙型肝炎肝硬化患者有非常积极的意义。

综上所述，本研究证实，肝功能较好的乙型肝炎肝硬化再代偿患者，可在严密观察下尝试进行PEG-IFN α-2b治疗，对改善患者临床结局和预后可能起到积极的作用。但本研究有一定的局限性，如纳入的患者例数较少，开展的时间较短，需要增大样本量、延长观察时间以评估PEG-IFN α-2b对乙型肝炎肝硬化再代偿治疗的安全性和价值。

参考文献：

[1] 刘磊，梁静，徐佰国，等. 再代偿乙型肝炎肝硬化患者发生慢加急性肝衰竭的临床特点及预后分析[J]. 临床肝胆病杂志，2023，39（1）：70-76. DOI：10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.011.

[2] DE FRANCHIS R，BOSCH J，GARCIA-TSAO G，et al. Baveno Ⅶ-renewing consensus in portal hypertension[J]. J Hepatol，2022，76（4）：959-974. DOI：10.1016/j.jhep.2021.12.022.

[3] 侯建存，张雅敏，李阳，等. 功能性残肝体积与脾体积比预测肝切除术后肝功能不全[J]. 中华肝胆外科杂志，2018，24（10）：671-675. DOI：10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.10.005.

[4] URATA K，KAWASAKI S，MATSUNAMI H，et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation[J]. Hepatology，1995，21（5）：1317-1321.

[5] 韩帅，李晓航，张城硕，等. 肝细胞癌自发性破裂危险因素分析及术前临床预测模型建立[J]. 中国医科大学学报，2023，52（11）：1025-1030. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.11.012.

[6] LEE SK，KWON JH，LEE SW，et al. Sustained off therapy response after peglyated interferon favours functional cure and no disease progression in chronic hepatitis B[J]. Liver Int，2021，41（2）：288-294. DOI：10.1111/liv.14701.

[7] 徐严，张永贵，亓文骞，等. 聚乙二醇干扰素α-2a联合利巴韦林累积剂量对失代偿期丙型肝炎肝硬化的疗效[J]. 中华消化杂志，2015，35（10）：668-672. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.10.005.

[8] 高晓红，成妮，曹皎皎. 聚乙二醇干扰素α-2b治疗乙型肝炎肝硬化实现临床治愈1例报告[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36（6）：1347-1348. DOI：10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.031.

[9] PARDO M，MARRIOTT E，MOLINER MC，et al. Risks and benefits of interferon-alpha in the treatment of hepatitis[J]. Drug Saf，1995，13（5）：304-316. DOI：10.2165/00002018-199513050-00004.

[10] FU J，DENG T，ZHENG T，et al. Development and validation of a predictive nomogram for myelosuppression risk in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon[J]. Infect Drug Resist，2025，18：1793-1805. DOI：10.2147/IDR.S508538.

[11] THI VO T，POOVORAWAN K，CHAROEN P，et al. Association between hepatitis B surface antigen levels and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection：systematic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev，2019，20（8）：2239-2246. DOI：10.31557/APJCP.2019.20.8.2239.

[12] SONG A，WANG X，LU J，et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma：a meta-analysis[J]. J Viral Hepat，2021，28（4）：601-612. DOI：10.1111/jvh.13471.

[13] FANNING GC，ZOULIM F，HOU J，et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection：towards a cure[J]. Nat Rev Drug Discov，2019，18（11）：827-844. DOI：10.1038/s41573-019-0037-0.

[14] CORNBERG M，HÖNER ZU SIEDERDISSEN C. HBsAg seroclearance with NUCs：rare but important[J]. Gut，2014，63（8）：1208-1209. DOI：10.1136/gutjnl-2013-306221.

[15] PADARATH K，DEROUBAIX A，KRAMVIS A. The complex role of HBeAg and its precursors in the pathway to hepatocellular carcinoma[J]. Viruses，2023，15（4）：857. DOI：10.3390/v15040857.

（编辑　陈　姜）