

# 恩替卡韦联合干扰素治疗乙肝肝硬化的临床效果及对肝纤维化和细胞免疫功能的影响

张瑜<sup>1</sup> 路青华<sup>1</sup> 曹海芳<sup>1</sup> 张生荣<sup>2</sup>

1.青海省第四人民医院肝病一科,青海西宁 810000;2.青海省第四人民医院科教科,青海西宁 810000

**[摘要]** 目的 探讨恩替卡韦联合干扰素治疗乙肝肝硬化的临床效果及对肝纤维化和细胞免疫功能的影响。方法 选择2018年2月至2020年8月我院收治的105例患者,随机分为观察组( $n=53$ )和对照组( $n=52$ )。对照组采用恩替卡韦治疗,观察组在此基础上联合干扰素治疗。观察比较两组临床疗效,HA、LN、PCⅢ、CⅣ等肝纤维化指标,CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>等细胞免疫功能指标。结果 观察组整体临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $Z=5.157, P=0.000$ );临床总有效率为94.34%,明显高于对照组的78.85%,差异有统计学意义( $\chi^2=5.453, P=0.020$ )。治疗后,两组HA、LN、PCⅢ、CⅣ水平较治疗前均下降( $P<0.05$ ),且观察组各项指标水平均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P=0.000$ )。治疗后两组CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平较治疗前升高( $P<0.05$ ),且观察组CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均显著高于对照组,差异有统计学意义( $t=5.406, P=0.000; t=8.021, P=0.000$ )。结论 恩替卡韦联合干扰素治疗乙肝肝硬化临床疗效显著,可有效延缓肝纤维化进程,提高机体细胞免疫功能,延缓疾病进程,值得推广应用。

**[关键词]** 恩替卡韦;干扰素;乙肝肝硬化;肝纤维化;细胞免疫功能

**[中图分类号]** R969.4

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2021)23-0083-04

## Clinical effect of entecavir and entecavir combined with interferon in the treatment of hepatitis B cirrhosis and its influence on liver fibrosis and cellular immune function

ZHANG Yu<sup>1</sup> LU Qinghua<sup>1</sup> CAO Haifang<sup>1</sup> ZHANG Shengrong<sup>2</sup>

1.Ward 1 of Department of Liver Diseases, the Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Xi'ning 810000, China;

2.Department of Science and Education, the Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Xi'ning 810000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical effect of entecavir and entecavir combined with interferon in the treatment of hepatitis B cirrhosis and the influence on liver fibrosis and cellular immune function. **Methods** A total of 105 patients admitted to our hospital from February 2018 to August 2020 were selected as the research subjects and randomly divided into the observation group( $n=53$ ) and the control group( $n=52$ ). The control group was treated with entecavir, while the observation group was treated with interferon on this basis of entecavir treatment. The clinical efficacy, indicators of liver fibrosis (such as HA, LN, PCⅢ and CⅣ), and indicators of cellular immune function (such as CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) of the two groups were observed and compared. **Results** The overall clinical efficacy of the observation group was better than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $Z=5.157, P=0.000$ ); the total clinical effective rate was 94.34%, which was significantly higher than that in the control group (78.85%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.453, P=0.020$ ). After treatment, the levels of HA, LN, PCⅢ, and CⅣ in the two groups decreased more obviously than before treatment ( $P<0.05$ ), and the levels of various indicators in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P=0.000$ ). After treatment, the levels of CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the two groups increased more obviously than before treatment ( $P<0.05$ ), and the levels of CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=5.406, P=0.000; t=8.021, P=0.000$ ). **Conclusion** The combination of entecavir and interferon has a significant clinical effect in the treatment of hepatitis B cirrhosis. It can effectively delay the process of liver fibrosis and the disease process, and improve the body's cellular immune function. Therefore, it is worthy of popularization and application.

**[Key words]** Entecavir; Interferon; Hepatitis B cirrhosis; Liver fibrosis; Cellular immune function

乙肝肝硬化属于消化内科常见疾病,由慢性乙型肝炎病毒性肝炎发展而来<sup>[1]</sup>。数据显示,全球有慢性乙型肝炎感染者约 2.4 亿人,我国每年死于乙型肝炎病毒感染所致的肝硬化、肝癌及肝衰竭者超过 100 万人<sup>[2]</sup>。乙肝肝硬化患者早期,肝脏代偿功能较强,临床多无明显症状体征;随着疾病进展,疾病后期以肝功能损害及门脉高压为主要表现,可同时伴有多器官受累,出现消化道出血、肝性脑病、脾功能亢进、腹水等症状,严重威胁患者生命健康安全<sup>[3]</sup>。因此,探讨有效的治疗方式具有重要意义,以逆转或阻止肝纤维化进程,延长患者生存期限,提高患者生活质量。

乙肝肝硬化的临床治疗以阻止或延缓肝功能失代偿及肝癌发生为主要原则<sup>[4]</sup>。治疗方式以抗病毒为主,包括干扰素及核苷类似物两类<sup>[5]</sup>。核苷类似物以恩替卡韦为代表,具有作用强、耐药性低、安全性高等特点,可有效抑制乙型肝炎病毒复制,减少病毒对肝细胞的免疫炎症损伤作用;但该药物血清转换率低,单独使用具有一定局限性<sup>[6]</sup>。干扰素可与受体有效结合,抗病毒基因激活后抑制乙型肝炎病毒的复制,同时增强以 T 淋巴细胞为主的机体免疫功能<sup>[7]</sup>。我院于 2018 年 2 月至 2020 年 8 月共收治乙肝肝硬化患者 105 例,采用恩替卡韦和联合干扰素进行治疗,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月至 2020 年 8 月于我院就诊的 105 例乙肝肝硬化患者,所有患者采用随机数字法分为观察组( $n=53$ )与对照组( $n=52$ )。观察组男 32 例,女 21 例;年龄 38~71 岁,平均(48.18±5.37)岁;肝硬化病程 1~4 年,平均(2.37±0.52)年;Child-Pugh 分级:A 级 18 例,B 级 35 例。对照组男 30 例,女 22 例;年龄 35~72 岁,平均(48.49±5.61)岁;肝硬化病程 1~3 年,平均(2.21±0.48)年;Child-Pugh 分级:A 级 19 例,B 级 33 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》<sup>[8]</sup>《肝硬化中西医结合诊疗共识》<sup>[9]</sup>中关于乙肝肝硬化的相关诊断标准,乙肝表面抗原阳性,HBV DNA $\geq 100 \times 10^3$  copy/mL,影像学检查明确肝硬化表现;②存在抗病毒治疗指征,临床资料完整者;③首诊治疗者;④所有患者均知情同意。排除标准:①伴有酒精性肝硬化、自身免疫性肝病等其他肝病者;②严重感染或凝血功能异常者;③严重脑、肺、肝、肾功能障碍者;④接受其他抗病毒治疗、近 3 个月内抗纤维化治

疗或研究药物过敏者。

### 1.3 方法

所有患者均给予护肝等基础对症治疗。对照组给予恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237,规格:0.5 mg)口服治疗,0.5 mg/次,1 次/d。观察组在此基础上给予聚乙二醇干扰素  $\alpha-2b$  注射液(厦门特宝生物工程股份有限公司,国药准字 S20160001,规格:180  $\mu$ g/0.5 mL)注射治疗,180  $\mu$ g/次,1 次/周。所有患者治疗周期为 6 个月。

### 1.4 观察指标及评价标准

(1)临床疗效评价<sup>[10]</sup>:①显效:临床症状体征消失,肝功能及肝纤维化指标改善 $>50\%$ ;②有效:临床症状体征明显改善,肝功能及肝纤维化指标改善 $25\% \sim 50\%$ ;③无效:临床症状体征较治疗前无明显变化,甚至恶化,肝功能及肝纤维化指标改善 $<25\%$ 。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)采用全自动增强化学发光免疫分析法,观察比较两组患者透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(Laminin, LN)、III 型前胶原(Procollagen III, PC III)、IV 型胶原(Collagen IV, C IV)等肝纤维化指标。(3)采用流式细胞检测患者外周血细胞免疫功能,包括 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,整体疗效经 Mann-Whitney Test 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床总有效比较

观察组显效、有效、无效分别为 31 例(58.49%)、19 例(35.85%)、3 例(5.66%),整体临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $Z=5.157, P=0.000$ )。观察组临床总有效率为 94.34%,高于对照组的 78.85%,差异有统计学意义( $\chi^2=5.453, P=0.020$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床总有效比较 $[n(\%)]$

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效
观察组	53	31(58.49)	19(35.85)	3(5.66)	50(94.34)
对照组	52	18(34.62)	23(44.23)	11(21.15)	41(78.85)
$Z/\chi^2$ 值			5.157		5.453
$P$ 值			0.000		0.020

### 2.2 两组患者治疗前后肝纤维化水平比较

治疗前,两组患者肝纤维化水平比较,差异无统

表 2 两组患者治疗前后肝纤维化水平比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

组别	n	HA		LN		PCⅢ		CIV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	234.18±28.62	108.83±18.52*	257.30±22.25	117.34±10.23*	205.11±21.35	102.27±15.84*	250.12±27.33	108.25±13.39*
对照组	52	239.89±26.35	162.27±15.44*	249.36±23.18	162.58±14.47*	208.59±19.82	146.29±16.61*	246.34±27.29	139.46±15.87*
t 值		1.064	16.044	1.790	18.467	0.866	13.893	0.709	10.882
P 值		0.290	0.000	0.076	0.000	0.389	0.000	0.480	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 表 3 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	32.17±5.68	45.23±6.07*	35.36±5.11	36.05±5.04	88.53±9.72	135.75±14.26*
对照组	52	33.26±5.45	38.92±5.89*	34.43±5.29	35.21±5.33	87.69±9.89	116.28±10.34*
t 值		1.003	5.406	0.916	0.829	0.439	8.021
P 值		0.318	0.000	0.362	0.409	0.662	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 

计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组各项指标水平均下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义( $P=0.000$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较

治疗前,两组患者细胞免疫功能水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均显著高于对照组,差异有统计学意义( $t=5.406, P=0.000; t=8.021, P=0.000$ )。两组患者治疗后 CD8<sup>+</sup>水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

乙肝病毒感染属于全球公共卫生问题,我国属于乙肝高发地区,人群乙肝表面抗原的阳性携带率高达 40%~75%,其中 10%~50%的阳性携带者最终转换为肝硬化或肝细胞癌等严重疾病。疾病的发展恶化,主要因为乙肝病毒不断复制及细胞毒性作用,肝细胞发生变性、坏死、损伤;另外,病毒激活机体免疫反应,诱导免疫 T 淋巴细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。乙肝肝硬化是慢性乙肝的终末期阶段,临床治疗远期效果欠佳,严重威胁患者生命健康。

本研究给予恩替卡韦联合干扰素治疗,结果提示两种药物联合使用,可有效发挥协同作用,提高临床效果。恩替卡韦是临床常用抗乙肝病毒药物,作用于机体后可磷酸化为三磷酸盐,主要与乙肝病毒多聚酶的天然底物发生竞争作用,对病毒的复制过程产生选择性强效抑制作用,对正常细胞损伤较小<sup>[12]</sup>。但是,恩替卡韦不能很好地消除肝脏炎症,且患者免疫功能低下导致乙肝病毒难以彻底免疫清除,抗纤维化作用不

明显,长期使用效果欠佳<sup>[13]</sup>。聚乙二醇干扰素  $\alpha-2b$  协同发挥抗病毒作用,同时增强机体免疫调节作用,对肝肾功能损伤小,药物安全性高<sup>[14]</sup>。

肝纤维化是慢性乙肝发展为肝硬化的必经阶段,肝纤维化水平是评估肝损伤及肝硬化进程的重要指标;提高抗病毒效果,可有效逆转肝纤维化,改善肝功能状态。HA、LN、PCⅢ、CIV 是肝纤维化常用敏感指标,水平越高,肝纤维化程度越严重,多用于临床肝硬化等诊断<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者肝纤维化水平下降,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ ),提示恩替卡韦联合干扰素治疗可通过增强机体免疫功能,抑制肝纤维化进程;明显缩短抗病毒疗程,病毒转阴时间提前,且持续应答有效。

乙肝病毒感染后的持续复制引起机体免疫功能紊乱,淋巴细胞清除病毒的同时损伤肝细胞,炎症反应反复发生,肝脏结构改变,诱导肝纤维化及肝硬化的形成<sup>[16]</sup>。机体被病毒感染后,病毒复制,细胞内的 MHC I 类分子与病毒蛋白选择性结合,被 T 淋巴细胞特异性抗原识别后,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞随之激活,破坏肝细胞;CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞激活 B 淋巴细胞,产生抗体,以有效清除乙肝病毒<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平较治疗前升高,且观察组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均显著高于对照组( $P<0.05$ ),提示细胞免疫功能对抗病毒及肝纤维化逆转的重要作用。在机体免疫应答过程中,在清除病毒的同时,可能导致肝细胞免疫损伤作用;T 淋巴细胞亚群平衡状态,在机体抗病毒过程中发挥重要作用。

综上所述,恩替卡韦联合干扰素治疗乙肝肝硬化临床疗效显著,可有效延缓肝纤维化进程,提高机体免疫细胞功能,延缓疾病进程,值得推广应用。

## [参考文献]

- [1] 臧伟伟,苏明华,零小樟,等. 长期核苷(酸)类似物治疗的乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的危险因素[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(8):679-685.
- [2] 卫飞燕,张燎云. 慢性乙型肝炎治疗难点及热点研究进展[J]. 中华临床感染病杂志,2019,12(3):236-240.
- [3] 蒋梦真. 肝硬化门脉高压症患者血流动力学与肝储备功能的关系[J]. 中国医师杂志,2020,22(3):386-390.
- [4] 王海蓉. 肝爽颗粒联合恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎肝硬化患者临床研究[J]. 中国药物与临床,2020,20(5):760-762.
- [5] 王永力,吴文煜,尤洁,等. 核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者干扰素 $\alpha$ 治疗过程中细胞因子信号抑制因子3的表达与抗病毒疗效的关系[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(1):27-32.
- [6] 杜勤,陈莉贞,孙凯凯. 恩替卡韦片对乙型肝炎患者肝纤维化及免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床,2019,19(3):442-444.
- [7] 杨舒雅,向宽辉. 乙型肝炎病毒感染与干扰素介导的固有免疫应答的研究进展[J]. 中国病毒病杂志,2019,9(4):303-310.
- [8] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,19(1):13-24.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(4):277-279.
- [10] 戚励,裴冬梅,杨惠,等. 恩替卡韦联合美常安对乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群及肠黏膜通透性的影响[J]. 实用临床医药杂志,2020,24(6):61-65.
- [11] 余雪,丁春阳,苏芳静. 乙肝抗纤汤联合恩替卡韦用于乙肝肝硬化的治疗及对抗氧化指标的变化研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(11):44-47.
- [12] 段淑红,苑晓冬,刘晓燕,等. 持续及间断应用拉米夫定或恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎出现病毒耐药变异概率的临床观察[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(9):646-649.
- [13] Tonon M, Piano S, Romano A, et al. Assessment of bone mineral density in patients with cirrhosis treated with third-generation nucleos(t)ide analogues: Comparison between tenofovir and entecavir[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(3):284-290.
- [14] 曹艳平,隋洪婷,潘猛,等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素或胸腺素治疗代偿期乙型肝炎肝硬化2年疗效随访[J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(1):93-96.
- [15] 李哲成,黄云,张泽宇,等. 肝纤维化严重程度预测指标分析与预测模型构建[J]. 中国普通外科杂志,2020,29(11):1364-1369.
- [16] 刘亚男,余追,姚兰. B细胞与T细胞在乙型肝炎病毒感染免疫调控中的作用[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2018,45(5):338-342.
- [17] 孟现民,张莉,董平,等. CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞对新型冠状病毒肺炎的临床分型及其预后的价值[J]. 中华传染病杂志,2021,39(2):65-69.

(收稿日期:2021-04-01)