

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.04.019
文章编号: 1005-8982 (2018) 04-0097-04

干扰素联合抗病毒药物的治疗疗程对 丙肝复发患者的影响

谢建伟¹, 王蔚蔚², 李继荣³

(解放军第 425 医院 1. 内二科; 2. 外二科; 3. 消化内科, 海南 三亚 572008)

摘要: 目的 探讨不同疗程聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物在丙肝复发患者中的应用效果与其相关因素。**方法** 选取 2013 年 2 月-2014 年 1 月解放军第 425 医院收治的丙肝复发患者 200 例, 依据随机数表法分为 A 组 (疗程为 12 个月) 和 B 组 (疗程为 18 个月), 均进行聚乙二醇干扰素 + 利巴韦林联合治疗, 比较两组患者疗效、谷丙转氨酶、血小板计数、中性粒细胞, 并分析影响药物治疗效果的相关因素。**结果** A 组持续病毒学应答 (SVR) 71 例, 复发 13 例, 无应答 3 例; B 组 SVR 74 例, 复发 6 例, 无应答 4 例。两组 SVR 率、无应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 B 组复发率低于 A 组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者的肝功能指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, B 组患者谷丙转氨酶、血小板计数、中性粒细胞水平均明显降低, 其中谷丙转氨酶、血小板计数与 A 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。丙肝复发患者的年龄、性别、是否输血感染、既往是否使用过干扰素等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。丙型肝炎病毒 (HCV) 基因型、病毒载量、药物减量或停用患者的 SVR 率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 是影响聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物治疗丙肝复发患者应用效果的影响因素。**结论** 聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物持续治疗 18 个月能够明显提高患者肝功能, 降低丙肝复发率, 但对患者的病毒学应答并无改善作用, 其治疗效果受 HCV 基因型、病毒载量及药物减量或停用等因素的影响。

关键词: 聚乙二醇干扰素; 利巴韦林; 丙肝; 疗程

中图分类号: R512.6

文献标识码: A

Effect of interferon combined with antiviral therapy on recurrence of hepatitis C

Jian-wei Xie¹, Yu-yu Wang², Ji-rong Li³

(1. The Second Department of Internal Medicine, 2. The Second Department of Surgery, 3. Department of Gastroenterology, the 425th Hospital of PLA, Sanya, Hainan 572008, China)

Abstract: Objective To study the different courses of pegylated interferon and antiviral drugs in patients with recurrent hepatitis C and the related factors. **Methods** Two hundreds patients with recurrent hepatitis C treated in our hospital between February 2013 and January 2014 were divided into group A (treatment for 12 months) and group B (treatment for 18 months) based on the random number table. They were treated with pegylated interferon plus Ribavirin combination therapy. The efficacy, alanine aminotransferase, platelet count and neutrophils were compared, and the relevant factors influencing effect of the drug treatment were analyzed. **Results** In the group A, sustained virologic response (SVR) was found in 71 cases, recurrence in 13 cases, no response in 3 cases; in the group B, SVR appeared in 74 cases, recurrence in 6 cases, no response in 4 cases. There was no significant difference in the SVR rate or non-response rate ($P > 0.05$), but the recurrence rate in the group B was significantly lower than that in the group A ($P < 0.05$). Before treatment, the liver function indexes of the two groups were not significantly different ($P > 0.05$). After treatment, alanine aminotransferase, platelet count and neutrophils of the group B were lower, among which alanine aminotransferase and platelet count were significantly different from those of the group A ($P < 0.05$). The

收稿日期: 2017-04-01

patients' age, sex, blood transfusion infection and history of interferon usage had no significant differences ($P > 0.05$). Hepatitis C virus (HCV) genotype, viral load and SVR rate in the patients with drug reduction or discontinuation had significant differences ($P < 0.05$), and were the factors influencing the effect of pegylated interferon and antiviral therapy for patients with recurrent hepatitis C. **Conclusions** Continuous pegylated interferon and antiviral treatment for 18 months can significantly improve liver function and reduce the recurrence rate of hepatitis C, but does not have improvement in the patient's virologic response. Its therapeutic effect is influenced by HCV genotype, viral load, drug reduction or discontinuation.

Keywords: pegylated interferon; Ribavirin; hepatitis C; treatment course

丙肝是指由丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染引起的病毒性肝炎, 传播途径包括吸毒、输血等^[1-2]。据不完全统计, 全球约有 1.8 亿人感染了 HCV, 感染率达 3%, 是导致患者肝脏纤维化和慢性严重坏死的重要因素。聚乙二醇干扰素早在上世纪末就被用于慢性丙肝的临床治疗, 已有大量文献报道聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗 HCV 感染的有效率高达 70% 左右, 是治疗慢性丙肝的一次重大突破^[3]。但是, 即便多数患者均能获得有效的病毒学应答, 但治疗结束后患者复发率却居高不下, 部分患者因疾病复发出现肝衰竭, 严重影响患者预后。有学者提出, 适当延长用药疗程有可能进一步提高丙肝病毒学应答率 (sustained virological response, SVR), 降低疾病复发风险。本研究对丙肝复发患者分别给予 12 和 18 个月的治疗周期, 旨在明确不同疗程药物治疗对丙肝复发患者的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 2 月 -2014 年 1 月解放军第 425 医院收治的丙肝复发患者 200 例, 依据随机数表法分为两组。A 组 100 例, 其中, 男性 63 例, 女性 37 例, 年龄 21 ~ 74 岁, 平均 (53.2 ± 6.8) 岁, HCV 基因型: I 型 79 例, 非 I 型 21 例, 病毒载量 ≤ 10⁷ IU/ml 54 例, >10⁷ IU/ml 46 例; B 组 100 例, 其中, 男性 69 例, 女性 31 例, 年龄 18 ~ 73 岁, 平均 (54.1 ± 6.4) 岁, HCV 基因型: I 型 77 例, 非 I 型 23 例, 病毒载量 ≤ 10⁷ IU/ml 49 例, >10⁷ IU/ml 51 例。两组患者的年龄、性别、HCV 基因型、病毒载量等一般资料差异无统计学意义。纳入标准: ①符合丙肝复发诊断标准^[4]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③所有患者均签署知情同意书; ④本研究经本院伦理委员会批准。排除标准: ①原发性肝癌患者; ②患有严重的自身免疫性疾病; ③妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法

1.2.1 A 组 皮下注射或肌肉注射 180 μg 聚乙二醇干扰素 (爱尔兰 Brinny 公司生产, 批准文号 S20090031, 规格 100 μg/ml), 1 次/周; 口服 400 mg 利巴韦林 (杭州赛诺菲公司, 国药准字 H33022358, 规格 50 mg), 3 次/d, 持续治疗 12 个月。

1.2.2 B 组 治疗药物、剂量、给药途径等均与 A 组保持一致, 治疗周期调整为 18 个月。停药后观察 6 个月。

1.3 观察指标

疗效评定标准: SVR- 停药后 6 个月 HCV RNA ≤ 15 IU/ml; 复发- 停药时 HCV RNA 转阴, 停药后 HCV RNA 呈阳性; 无应答- 停药时 HCV RNA 呈阳性。分别于治疗前后使用 xl-600 全自动生化分析仪测定患者谷丙转氨酶水平, 使用 2120 全自动血细胞分析仪 (德国拜耳公司提供) 测定患者血小板计数、中性粒细胞水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较

如表 1 所示, A 组 SVR 71 例, 复发 13 例, 无应答 3 例, B 组 SVR 74 例, 复发 6 例, 无应答 4 例。两组 SVR 率、无应答率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),

表 1 两组患者的疗效比较 [n = 100, 例 (%)]

分组	SVR	复发	无应答
A 组	71 (71.00)	13 (13.00)	3 (3.00)
B 组	74 (74.00)	6 (6.00)	4 (4.00)
χ^2 值	1.39	5.57	3.46
P 值	0.225	0.019	0.073

但B组复发率低于A组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后的谷丙转氨酶、血小板计数、中性粒细胞比较

治疗前,两组患者的肝功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,B组患者谷丙转氨酶、血小板计数、中性粒细胞水平均明显降低,其中谷丙转氨酶、血小板计数与A组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后的谷丙转氨酶、血小板计数、中性粒细胞比较 ($\times 10^9$ 个/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	谷丙转氨酶 / (u/L)		血小板计数		中性粒细胞	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	96.27 ± 62.39	68.23 ± 36.89	152.45 ± 19.21	100.36 ± 12.79	3.04 ± 0.29	1.35 ± 0.32
B组	94.84 ± 65.14	45.45 ± 44.76	151.42 ± 15.08	78.03 ± 11.25	3.12 ± 0.33	1.36 ± 0.34
t值	1.327	2.104	1.205	2.690	0.752	1.652
P值	0.178	0.037	0.213	0.009	0.453	0.098

表3 聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物治疗丙肝复发患者应用效果的影响因素

因素	例数/n	SVR例(%)	χ^2 值	P值
年龄				
≤45岁	41	29(70.73)	0.52	0.396
>45岁	159	116(72.96)		
性别				
男	132	98(74.24)	1.32	0.251
女	68	47(69.12)		
输血感染				
是	129	92(71.32)	2.58	0.112
否	71	53(74.65)		
HCV基因型				
1型	156	109(69.87)	6.60	0.011
非1型	44	36(81.82)		
病毒载量				
≤ 10^7 IU/ml	103	91(88.35)	4.46	0.034
> 10^7 IU/ml	97	54(55.67)		
既往使用过干扰素				
是	59	44(74.58)	1.89	0.168
否	141	101(71.63)		
药物减量或停用				
是	82	42(51.22)	8.32	0.005
否	118	103(87.29)		
治疗疗程				
12个月	100	71(71.00)	1.39	0.225
18个月	100	74(74.00)		

2.3 聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物治疗丙肝复发患者应用效果的影响因素

丙肝复发患者的年龄、性别、是否输血感染、既往是否使用过干扰素等差异无统计学意义($P > 0.05$)。HCV基因型、病毒载量、药物减量或停用患者的SVR率差异有统计学意义($P < 0.05$),是影响聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物治疗丙肝复发患者应用效果的影响因素。见表3。

3 讨论

HCV感染是丙肝发生的根本因素,而吸烟、饮酒等外界因素能够加重病情,严重威胁患者生命安全^[5-6]。研究发现,HCV感染主要通过直接性损伤和免疫介导影响疾病发生、发展,患者病理改变与乙肝极其相似,如汇管区纤维组织增生、假小叶形成等。聚乙二醇干扰素是一种长效干扰素,治疗丙肝能够获得高于普通干扰素10%左右的持续应答效果,其治疗丙肝的临床疗效及安全性得到了国内外学者的一致认可,是目前丙肝临床治疗的主要药物^[7-8]。长期的实践经验表明,干扰素联合抗病毒药物能够进一步提高丙肝临床治愈率,可作为治疗丙肝的标准用药方案。但是,丙肝复发率高仍是当今医学界的重要难题之一,可能与种族、给药剂量、治疗周期等因素有关。在给药剂量方面,注射用聚乙二醇干扰素对用药剂量的要求相当严格,剂量过大可能导致甲状腺功能异常、骨髓抑制等不良反应。本次研究将用药疗程作为研究重点,旨在明确不同疗程对丙肝复发患者的影响,结果如下。

研究数据显示,两组患者的SVR、无应答率并差异无统计学意义,但B组复发率低于A组,提示延长疗程虽不能提高病毒学应答效果,但能够有效降低丙肝复发率。在治疗过程中,部分患者引出线严重的不良反应而对药物进行减量或停用,待不良反应减轻或消失时继续治疗。研究中发现,治疗结束后两组患者的谷丙转氨酶、血小板计数、中性粒细胞水平均明

显降低,且 B 组患者的谷丙转氨酶、血小板计数变化更大。谷丙转氨酶主要存在于人体肝细胞浆内,是反映肝功能的重要指标。一般情况下,谷丙转氨酶明显升高主要由急性病毒性肝炎引起,而中度升高则表明机体存在慢性肝炎、处于肝硬化活动期等,且肝细胞坏死率越高,谷丙转氨酶升高程度越明显^[9-10]。与 12 个月的治疗周期相比,B 组患者的谷丙转氨酶在治疗结束后明显下降,逐渐接近正常水平,表明延长疗程至 18 个月能够有效改善患者肝功能,降低肝细胞坏死率。随着丙肝病情的不断发展,患者肝功能逐渐减退,形成肝硬化,从而导致门脉高压,造成脾功能亢进,血小板减少^[11-12]。治疗结束后,B 组患者的血小板计数仍低于正常值,且明显低于 A 组患者,这是因为干扰素能够诱发骨髓抑制,导致血小板进一步降低。通过对丙肝患者临床资料的分析,本研究发现 HCV 基因型、病毒载量、药物减量或停用是影响聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物治疗丙肝复发患者应用效果的影响因素。

综上所述,聚乙二醇干扰素联合抗病毒药物持续治疗 18 个月能够明显提高患者肝功能,降低丙肝复发率,但对患者的病毒学应答并无改善作用,其治疗效果受 HCV 基因型、病毒载量及药物减量或停用等因素的影响。

参 考 文 献:

[1] 陈杰,邹永光,王少敏,等. T 淋巴细胞亚群及自身抗体的联合检测在丙型肝炎诊疗中的应用 [J]. 中国现代医学杂志, 2014,

24(31): 39-42.

- [2] MCDONALD S A, HUTCHINSON S J, INNES H A, et al. Attendance at specialist hepatitis clinics and initiation of antiviral treatment among persons chronically infected with hepatitis C: Examining the early impact of Scotland's Hepatitis C Action Plan[J]. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21(5): 366-376.
- [3] 陈志敏,陈铿,应若素,等. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效及影响因素分析 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*: 2014, 8(1): 28-31.
- [4] 李长仔,刘剑勇,张志明,等. 肝细胞癌根治性治疗后辅助干扰素随机对照试验的 Meta 分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(13): 1030-1035.
- [5] 谢知兵,周建亮,李勇忠,等. 怀化地区丙肝基因分型分布及临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(31): 43-46.
- [6] THIMME R, HEIM M, BAUMERT T F, et al. Hepatitis B and C: From molecular virology to new antiviral therapies (part 1)[J]. *DMW: Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2014, 139(13): 655-659.
- [7] 赵雅丽. 聚乙二醇干扰素 a-2a 治疗难治性丙肝产生中和抗体的相关因素分析 [J]. *实用预防医学*, 2014, 21(7): 857-859.
- [8] 张丽娟,张韬,张跃新,等. 聚乙二醇干扰素治疗慢性丙肝患者对于机体细胞免疫功能的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(10): 1374-1376.
- [9] 邱惠芳,李金花,杨文君,等. 慢性乙型肝炎感染谷丙转氨酶持续正常患者肝脏病理相关因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(17): 3893-3895.
- [10] 陈红波,张媛袁,陆晓梅,等. 慢性乙型肝炎患者肝组织病理改变的影响因素 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(2): 123-126.
- [11] 周新人,王方. 干扰素致丙肝肝硬化患者甲状腺功能异常一例 [J]. *医学临床研究*, 2013, 30(1): 封 3.
- [12] 范铁艳,陈虹,沈中阳,等. 小剂量长效干扰素联合利巴韦林治疗肝移植术后丙肝复发 [J]. *武警医学*, 2013, 24(6): 507-510.

(张西倩 编辑)