

血红蛋白检测在干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎疗效评估中的作用

窦蓉 钱方兴 高涛 张正银 沈思兰 李柏胜

【摘要】 目的 评价血红蛋白(Hb)浓度检测在评估干扰素联合利巴韦林(RBV)治疗慢性丙型肝炎抗病毒应答中的作用。**方法** 给予入组患者干扰素治疗,500 万 U/次,3 次/周,行皮下注射;RBV 按患者体重给药,分为 < 10.6 mg/kg 组、10.6 ~ 12.9 mg/kg 组、13 ~ 15 mg/kg 组和 \geq 15 mg/kg 组。治疗过程中将 Hb 降低的患者分为 4 类:Hb 下降 < 3 g/dl,且绝对值 < 10.6 g/dl(A 类);Hb 下降 < 3 g/dl,且绝对值 > 10.6 g/dl(B 类);Hb 下降 > 3 g/dl,且绝对值 > 10.6 g/dl(C 类);Hb 下降 > 3 g/dl,且绝对值 < 10.6 g/dl(D 类)。结合患者治疗后的病毒学应答予以临床分析。**结果** 本研究入组的 44 例患者中快速病毒学应答(RVR)者占 16%、早期病毒学应答(EVR)者占 50%、治疗结束时病毒学应答(ETR)者占 68%、持续病毒学应答(SVR)者占 60%。RBV 治疗剂量 \geq 13 mg/kg 组与 < 13 mg/kg 组患者相比,RVR 者所占比例(18.5% vs 11.7%)差异无统计学意义($P > 0.05$);但 EVR(70.4% vs 17.6%)、ETR(80.7% vs 46.7%)和 SVR(77.3% vs 30.7%)者所占比例差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。Hb 水平下降但绝对值 > 10.6 g/d 患者(B+C 类患者)与 < 10.6 g/dl(A+D 类患者)相比,RVR(20.7% vs 7.1%)、EVR(65.5% vs 20%)、ETR(79.3% vs 33.3%)和 SVR(72% vs 30%)患者比例差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。A 类患者中 ETR(93.3%)和 SVR(83.3%)者均较其他三类稍高,但差异无统计学意义。RBV 剂量与 Hb 在 RVR、ETR、SVR 患者中均呈负相关($P < 0.05$),且以 RVR 患者中尤为显著($P < 0.01$)。**结论** Hb 浓度可反映 RBV 治疗的合适剂量,当 Hb 下降且绝对值 > 10.6 g/dl,RBV 治疗剂量为 13 ~ 15 mg/kg 者抗病毒效果最佳。

【关键词】 慢性丙型肝炎;病毒学应答;利巴韦林;血红蛋白

Effect of hemoglobin detection on evaluation of curative effect of interferon combined with ribavirin on hepatitis C DOU Rong, QIAN Fang-xing, GAO Tao, ZHANG Zheng-yin, SHEN Si-lan, LI Bo-sheng.

Shanghai Changning District Central Hospital, Shanghai 200335, China

Corresponding author: Qian Fang-xing, Email: qianfangxing@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the role of hemoglobin concentration (Hb) detection in the antiviral response evaluation of interferon combined with ribavirin (RBV) on chronic hepatitis C. **Methods** Interferon of per 5 million units was injected subcutaneously for the patients, three times a week. RBV were administered according to the patients' body weight, and the patients were divided into four groups: <10.6 mg/kg, 10.6-12.9 mg/kg, 13-15mg/kg and \geq 15 mg/kg groups. According to the levels of Hb, total of 44 patients were divided into four category: Hb decreased >3 g/dl with absolute value >10.6 g/dl (category A), Hb decreased <3 g/dl with absolute value >10.6 g/dl (category B), Hb decreased <3 g/dl with absolute value < 10.6 g/dl (category C), Hb decreased >3 g/dl with absolute value <10.6 g/dl (category D). **Results** Among the 44 cases, 16% patients reached rapid viral response (RVR), 50% reached early viral response (EVR), 68% reached end of treatment viral response (ETR), 60% reached sustained viral response (SVR). For RBV treatment dose \geq 13 mg/kg and < 13 mg/kg groups, the percentages of patients reached RVR (18.5% vs 11.7) had no statistical difference ($P > 0.05$), which were statistically different among patients reached EVR (70.4% vs 17.6%), ETR (80.7% vs 46.7) and SVR (77.3% vs 30.7). Between patients and Hb levels decreased, but the absolute value > 10.6 g/L

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.013

基金项目:院级课题:丙型肝炎治疗中血红蛋白检测对应答的评估(No. CZX2010Y20)

作者单位:200335 上海市,上海市长宁区中心医院检验科(窦蓉、张正银、李柏胜),传染科(钱方兴、张正银、沈思兰);上海市公共卫生临床中心(高涛)

通讯作者:钱方兴,Email:qianfangxing@yahoo.com.cn

(B + C categories) with Hb absolute value $< 10.6 \text{ g/L}$ (categories A + D), the ratios of RVR (20.7% vs 7.1%), EVR (65.5% vs 20%), ETR (79.3% vs 33.3%) and SVR (72% vs 30%) were all with significant differences. The ratios of ETR and SVR in patients of category A were 93.3% and 83.3%, respectively, which were higher than those of the other three categories but the difference was not statistically significant. RBV dose was correlated negatively with Hb in patients with RVR ($P < 0.01$), ETR and SVR ($P < 0.05$). **Conclusions** The concentration of Hb could reflect the appropriate RBV dose. Antiviral response was the best when RBV dose was at 13-15 mg/kg and Hb level decreased but the absolute value $> 10.6 \text{ g/dl}$.

【Key words】 Chronic hepatitis C; Viral response; Ribavirin; Hemoglobin

干扰素 α 联合利巴韦林(ribavirin, RBV)是目前公认的治疗慢性丙型肝炎疗效较为显著的治疗方法,其能有效抑制患者丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)复制,减轻肝脏炎症坏死和肝纤维化^[1]。一旦获得持续性应答,99%以上的患者可维持病毒学应答5年以上^[2]。在干扰素联合 RBV 前慢性丙型肝炎治疗有效率仅 15%~22%,联合后可达 41%,聚乙二醇化干扰素单用有效率为 25%~39%,联合 RBV 后达到 61%^[3-4],此联合用药方式已成为治疗慢性丙型肝炎的标准方案。但是 IDEAL 研究中两种聚乙二醇化干扰素因 RBV 剂量不同引起了疗效的争论^[5]。

RBV 在慢性丙型肝炎治疗中具有重要作用,且价格低廉,但其可导致血红蛋白、白细胞下降^[6-7],临床应用时常存在顾虑。本文探讨血红蛋白降低一定浓度所对应的 RBV 合适剂量,使患者达到最佳的抗病毒应答疗效,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

研究对象为 2007~2011 年上海市长宁区中心医院肝炎科的慢性丙型肝炎患者共 44 例, < 30 岁者 5 例,31~40 岁者 17 例,41~50 岁者 10 例, > 50 岁者 12 例。每例患者诊断均符合 2004 年中华医学会《丙型肝炎防治指南》的标准^[8],血清抗-HCV 和 HCV RNA 阳性 6 个月以上,HCV RNA 定量 $> 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml;排除其他肝炎病毒或获得性免疫缺陷病毒感染。

二、研究药物

重组人干扰素 α -2b(北京凯因科技有限公司产品),500 万单位,隔日注射 1 次,疗程 48 周。无 RBV 禁忌证的患者均采取联合治疗,RBV(四川美大康药业股份有限公司产品)剂量根据患者的体重分为 4 组: $< 10.6 \text{ mg/kg}$ 组、 $10.6 \sim 13 \text{ mg/kg}$ 、 $13 \sim 15 \text{ mg/kg}$ 和 $> 15 \text{ mg/kg}$ 组,口服疗程 48 周。根据治疗过程中的不良反应调整干扰素和 RBV 剂量或给予升高白细胞或血红蛋白的药物。

三、检测方法和观察指标

1. 检测方法:血常规采用 XT-1800 全自动血液分析仪检测;肝功能采用美国 Backman 全自动生化分析仪检测;HCV RNA 由瑞金医院感染科实验室应用实时荧光定量 PCR 法检测,其检测下限为 $< 10^3$ 拷贝/ml。采用美国强生 Vitros EciQ 全自动免疫发光仪行抗-HCV 定量。

2. 观察指标:分别于 0、4、12、24、36 和 48 周,治疗结束和停药后 24 周检测血常规(以血红蛋白 Hb 为主)、肝功能、抗-HCV 和血清 HCV RNA 定量^[9-10]。

3. 疗效判断标准:HCV RNA $< 10^3$ 拷贝/ml 为有病毒学应答^[11]。治疗 4 周后发生病毒学应答为快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)。治疗 12 周后发生病毒学应答为早期病毒学应答(early virological response, EVR)。治疗至 48 周发生病毒学应答为治疗终应答(end treatment response, ETR)。治疗结束停药后随访 24 周病毒学检测仍有应答为达到持续性病毒应答(sustained virological response, SVR)^[4,12]。

四、统计学处理

本研究数据统计学分析采用 SPSS 10.0 软件,行 χ^2 检验,相关系数 r ,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,以 $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

结 果

一、一般资料

本研究入组的 44 例患者中,男性 20 例,女性 24 例,性别比例为 0.8:1。年龄 26~73 岁,平均年龄 42 岁,体重 46~80 kg。治疗前 HCV RNA 水平为 $3.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^7$ 拷贝/ml。ALT 为 8~376 U/L。本组患者中完成疗程者 41 例、未完成疗程者 3 例(仅治疗 14 周)。随访 6 个月者 35 例、未完成随访者 6 例。

二、病毒学应答情况

入组的 44 例患者中发生 RVR 者 7 例(16%),EVR 者 22 例(50%);其中 41 例患者治疗至疗程结

束(48 周), ETR 者 28 例(68.29%); 35 例患者随访 6 个月, 其中达到 SVR 者 21 例(60%)。

RBV 剂量 > 13 mg/kg 患者组(RBV 13 ~ 15 mg/kg 和 > 15 mg/kg)中发生 RVR 者最多, 占 71.4%; 13 ~ 15 mg/kg 剂量组和 > 15 mg/kg 剂量组中发生 EVR 者分别为 10 例(66.7%)和 9 例(75%), 与 < 12.9 mg/kg 剂量组中 EVR 者(3 例, 17.6%)相比, 具有显著性差异($\chi^2 = 11.59, P < 0.01$)。发生 ETR 的患者, RBV 剂量为 13 ~ 15 mg/kg 组中占 86.7% (13/15), RBV > 15 mg/kg 组中占 72.7% (8/11), 以上两组发生 ETR 者共 21 例(80.7%)较 RBV < 12.9 mg/kg 的两组患者(46.7%, 7/15), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.1, P < 0.05$)。发生 SVR 的患者, RBV 剂量为 13 ~ 15 mg/kg 组中占 81.8% (9/11), > 15 mg/kg 组中占 72.7% (8/11), 以上两组发生 SVR 者共 17 例(77.3%), 较 < 12.9 mg/kg 的两组患者(30.7%, 4/13), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.3, P < 0.01$)。提示随着 RBV 剂量的增大, 其抗病毒应答效果增加; RBV 的剂量为 13 ~ 15 mg/kg 时发生 ETR 和 SVR 患者比例最大, 分别为 86.7% 和 81.8%, 见表 1。

三、血红蛋白下降程度与病毒学应答的相关性

本组 44 例患者治疗后 Hb 水平均有所下降, 按血红蛋白浓度下降程度分为 4 类, 即 Hb 下降 < 3 g/dl, 绝对值 < 10.6 g/dl (A 类); Hb 下降 < 3 g/dl, 绝对值 > 10.6 g/dl (B 类); Hb 下降 > 3 g/dl, 绝对值 > 10.6 g/dl (C 类); Hb 下降 > 3 g/dl, 绝对值 < 10.6 g/dl (D 类)。血红蛋白下降程度与病毒学应答的相关性, 见表 2。

表 2 可见 C 类患者中 RVR、EVR、ETR 和 SVR

者分别为 26.6% (4/15)、73.3% (11/15)、93.3% (14/15) 和 83.3% (10/12), 均较其他 3 组稍高。B + C 类两组患者中 RVR 者 6 例(18.5%), 与 A + D 类两组患者中 RVR 者 1 例(11.7%)相比, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.45, P > 0.05$); B + C 类和 A + D 类两组患者 EVR 分别为 19 与 3 例, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.19, P < 0.01$); 发生 ETR 者分别为 23 与 4 例, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.98, P < 0.01$); 发生 SVR 者分别为 18 和 3 例, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.25, P < 0.05$)。提示 Hb 下降但绝对值 > 10.6 g/dl 者采用 RBV 治疗抗病毒效果比较好。

四、治疗过程中不同剂量 RBV 引起 Hb 下降浓度与抗病毒应答的相关性

RBV 剂量与 Hb 水平的相关性检验结果显示, 患者发生 RVR、ETR 和 SVR 时, RBV 剂量与 Hb 水平呈负相关, r 分别为, $-0.78 (P < 0.01)$ 、 $-0.39 (P < 0.05)$ 和 $-0.38 (P < 0.05)$ 。17 例患者 Hb 下降 > 3 g/dl 时, 短期采用红细胞生成素和升血药以纠正或 RBV 减量, 以免贫血加重影响治疗, 经处理后继续产生抗病毒应答。

RBV 剂量为 14.5 mg/kg 组患者病毒迅速转阴直到 SVR, 而 Hb 较为平稳, 提示该药物既能有效的抗病毒又很少影响血液系统, 且剂量在 13 ~ 15 mg/kg 者抗病毒效果最佳, 图 1。

讨 论

目前全世界约有 1 亿 3 千万 ~ 2 亿 1 千万人口感染丙型肝炎病毒^[13], 我国拥有世界最多的感染

表 1 不同剂量利巴韦林的抗病毒效果[例(%)]

RBV 剂量	RVR		EVR		ETR		SVR	
	有	无	有	无	有	无	有	无
< 10.6 mg/kg	1(2.3)	5(11.4)	1(2.3)	5(11.4)	2(4.5)	3(6.8)	1(2.3)	4(9.1)
10.6 ~ 12.9 mg/kg	1(2.3)	10(22.7)	2(4.5)	9(20.5)	5(11.4)	5(11.4)	3(6.8)	5(11.4)
13 ~ 15 mg/kg	2(4.5)	13(29.5)	10(22.7)	5(11.4)	13(29.5)	2(4.5)	9(20.5)	2(4.5)
> 15 mg/kg	3(6.8)	9(20.5)	9(20.5)	3(6.8)	8(18.2)	3(6.8)	8(18.2)	3(6.8)
合计	7(15.9)	37(84.1)	22(50.0)	22(50.0)	28(63.6)	13(29.5)	21(47.8)	14(31.8)

注: RVR: 快速病毒学应答, EVR: 早期病毒学应答, ETR: 治疗结束应答, SVR: 持续病毒学应答

表 2 血红蛋白下降程度与抗病毒应答的相关性[例(%)]

Hb 下降浓度	RVR		EVR		ETR		SVR	
	有	无	有	无	有	无	有	无
下降 < 3 g/dl, 绝对值 < 10.6 g/dl	0(0)	6(13.6)	1(2.3)	5(11.4)	2(4.9)	3(7.3)	1(2.9)	4(11.4)
下降 < 3 g/dl, 绝对值 > 10.6 g/dl	2(4.5)	12(27.3)	8(18.2)	6(13.6)	9(22.0)	5(12.2)	8(22.9)	5(14.3)
下降 > 3 g/dl, 绝对值 > 10.6 g/dl	4(9.1)	11(25.0)	11(25.0)	4(9.1)	14(34.1)	1(2.4)	10(28.6)	2(5.7)
下降 > 3 g/dl, 绝对值 < 10.6 g/dl	1(2.3)	8(18.2)	2(4.5)	7(15.9)	2(4.9)	5(12.2)	2(5.7)	3(8.6)
合计	7(15.9)	37(84.1)	22(50.0)	22(50.0)	27(65.9)	14(34.1)	21(60.0)	14(40.0)

注: RVR: 快速病毒学应答, EVR: 早期病毒学应答, ETR: 治疗终应答, SVR: 持续性病毒应答

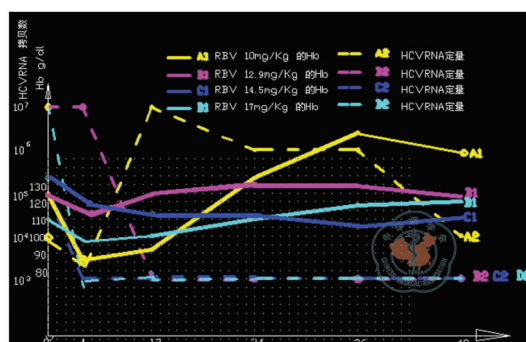


图1 不同剂量 RBV 引起 Hb 的下降与抗病毒应答的相关性

者,约有 4000 万,并且仍在增多;美国和欧洲的最新指南都指出聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林为治疗丙型肝炎的标准治疗方案,但是聚乙二醇化干扰素每周花费约 1 000 元,一个疗程 48 周则需要 48 000 元以上,而我国慢性丙型肝炎患者 80% 均月收入低于 3 000 元,我国 2005 年指南普通干扰素联合利巴韦林仍是治疗丙型肝炎的提倡药物,国产干扰素每支 500 万单位仅 70 元,210 元/周,1 个疗程 48 周仅需 10 080 元;且医疗保险可以承担,使得多数慢性丙型肝炎患者可得到有效治疗,RBV 1 年药费仅约 393 元。采用国产干扰素联合 RBV 治疗^[14],且提高二者联合治疗的疗效是当前临床治疗关注的问题。

目前已可通过丙型肝炎病毒基因型、IL-28 基因变异可预测疗效,通过治疗过程中应答个体化来指导治疗^[15]。但是,前两者费用昂贵,仅个别医院可进行。通过 Hb 检测结合治疗应答情况对患者进行评估有益于低收入人群和普通医院患者的治疗。

本组患者中发生 SVR 者达 60%,接近聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗后发生 SVR 者的 61%^[2],与文献相符,而且本组患者中 ETR 者占 68.29%,提示普通干扰素联合 RBV 治疗慢性丙型肝炎也可达到较好的疗效。

发生 RVR 患者中 RBV 剂量 > 15 mg/kg 占 42.85% (3/7),提示治疗初期高剂量的 RBV 有利于快速病毒清除。但在随后的治疗中,RBV 剂量为 13 ~ 15 mg/kg 组患者发生 EVR (66.7%)、ETR (67.7%) 和 SVR (81.8%) 者均高于其他 3 组,而 RBV 剂量 < 10.6 mg/kg 组的 EVR、ETR 和 SVR 则均低于其他 3 组,由于例数较少未行组间统计学分析,但仍可提示 RBV 剂量过低也会影响疗效,而剂量过大易发生贫血导致患者往往不能坚持治疗,疗效也会降低,因此,RBV 最佳剂量为 13 ~ 15 mg/kg。

RBV 不良反应主要是贫血和白细胞下降^[6-7],Hb 检测可及时发现贫血并了解贫血的程度,本研究

结果显示 Hb 下降且绝对值 > 10.6 g/dl 的两组患者较 HB 下降且绝对值 < 10.6 g/dl 的两组患者发生 EVR、ETR 和 SVR 的比率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),提示检测 Hb 的绝对值十分重要,尤其对于慢性丙型肝炎中有轻度或中度肝硬化的患者,此类患者常伴有脾脏肿大,使用 RBV 后容易导致 Hb 下降;若 RBV 剂量过低会降低疗效,若剂量过大则导致 Hb 下降幅度过大,也会引起严重不良反应而影响治疗,因此,一旦出现 Hb 下降 > 3 g 且绝对值 < 10.6 g/dl 则需警惕溶血性尿毒症。

本研究结果显示 Hb 与 RBV 剂量呈负相关, RBV 剂量愈大 Hb 水平愈低, Hb 检测可有效地监护 RBV 的用药剂量;研究结果显示, RBV 使用后 Hb 绝对值 > 10.6 g/dl, Hb 下降 > 3 g/dl 情况下患者会出现一些轻度不良反应,此时也是 RBV 作用的最佳时间,进而反映了 RBV 的恰当剂量。可见,通过 Hb 水平检测可掌握恰当的 RBV 剂量,从而提高慢性丙型肝炎的治疗疗效。

致谢:特别感谢上海市公共卫生临床中心高涛教授对本研究给予的无私帮助

参 考 文 献

- 1 谭德明. 丙型肝炎抗病毒治疗的研究进展. 中国感染控制杂志, 2009, 8(3): 145-148.
- 2 Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. Durable sustained virological response treatment with peginterferon-2a (pegasys) alone or in combination with ribavirin (copegus): 5-year follow-up and the criteria of a cure. J Hepatology, 2006, 46(Suppl 1): S3.
- 3 姚光弼主编. 临床肝脏病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 366-392.
- 4 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(3): 343-351.
- 5 Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD) ribavirin. J Hepatol, 2005, 43(3): 425-433.

- 6 McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection N Engl J Med, 2009, 361(6):580-594.
- 7 焦建. 丙型肝炎抗病毒治疗中的常见问题. 临床肝脏病杂志, 2007, 23(4):304-306.
- 8 Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, et al. Inosine triphosphatase genetic variants protective against anemia during antiviral therapy for HCV 2/3 but do not decrease dose reductions of RBV or increase SVR. Hepatology, 2011, 53(2):389-395.
- 9 李卓. HCV 标志物及检测. 中华检验医学, 2010, 33(3):285-287.
- 10 张瑞. 丙型肝炎病毒感染临床检测程序的建立及结果报告与解释. 中华检验医学, 2010, 33(10):990-992.
- 11 杨瑞峰. 乙型和丙型肝炎病毒核酸检测技术及进展. 中华检验医学, 2010, 33(5):476-479.
- 12 吴晓宁. 丙型肝炎治疗及疗效判断指标进展. 中华检验医学杂志, 2010, 33(11):1100-1102.
- 13 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病学与寄生虫病分会. 丙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志, 2004, 22(2):131-136.
- 14 陈谐捷, 蔡卫平, 叶露, 等. 干扰素对 HIV/HCV 合并感染者抗 HCV 早期疗效观察. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(2):168-173.
- 15 魏来. 第 46 届欧洲肝病年会丙型肝炎抗病毒感染临床研究要点概述. 中华肝病杂志, 2011, 19(6):412-414.

(收稿日期:2013-03-21)

(本文编辑:孙荣华)

窦蓉, 钱方兴, 高涛, 等. 血红蛋白检测在利巴韦林干扰素联合治疗丙型肝炎疗效评估中的作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1):60-64.

