

血小板减少对干扰素治疗慢性乙型肝炎患者疗效的影响

马保凤 王千钧 史昌河

【摘要】 目的 探讨慢性乙型肝炎患者自然病程中血小板计数动态变化和血小板减少对干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的影响。方法 对37例血小板减少的慢性乙型肝炎患者血小板计数变化进行4周的连续观察,对187例干扰素治疗的慢性乙型肝炎患者临床资料进行回顾性分析,分析治疗前血小板减少对干扰素停药或减量的相对风险性及对病毒学应答和血清学应答的影响。结果 伴有血小板减少的慢性乙型肝炎患者4周内血小板计数无明显变化;治疗前血小板减少患者干扰素停药或减量发生率为40.5% (17/42),其危险性约为非血小板减少患者的2.5倍;但两组持续病毒学应答和持续血清学应答无明显差异。结论 慢性乙型肝炎患者自然病程中血小板计数无显著改变;血小板减少患者的干扰素治疗限制性高于非血小板减少患者,但对持续病毒学应答和持续血清学应答无显著影响。

【关键词】 血小板减少; 干扰素; 肝炎, 乙型, 慢性; 药物治疗

Influence of thrombocytopenia on interferon treatment for patients with chronic hepatitis B MA

Bao-feng, WANG Qian-jun, SHI Chang-he. Qingdao Infectious Diseases Hospital, Qingdao 266033, China

Corresponding author: SHI Chang-he, Email: sch43@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the sequential changes of platelet count and the impact of thrombocytopenia on interferon antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. **Methods** Changes of platelet count in 37 patients were examined during a 4-weeks follow-up. The impact of thrombocytopenia before interferon treatment on risk of discontinuation or reduction of interferon dosage and virological response and serological response were evaluated in 187 patients with chronic hepatitis B and treated with interferon, retrospectively. **Results** No significant changes of platelet count were observed in hepatitis B patients with thrombocytopenia during the following-up duration. The rate of discontinuation or reduction of interferon dosage was 40.5% in patients with thrombocytopenia. Risk of discontinuation or dose reduction was 2.5-times higher in patients with thrombocytopenia than in those without thrombocytopenia. End-of-treatment virological response rate in patients with thrombocytopenia was lower than that of those without thrombocytopenia, while there was no significant difference in sustained virological response rate or sustained serological response rate between the two groups. **Conclusions** There is no significant variation in the short-term natural course of platelet count in patients with chronic hepatitis B. Patients with pre-treatment thrombocytopenia borne more thrombocytopenia-related limitations in interferon therapy, but with no negative influence on of sustained virological and serological response.

【Key words】 Thrombocytopenia; Interferon; Chronic hepatitis B; Chemotherapy

我国病毒性肝炎患者中以乙型肝炎居首,现有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者约9300万例,其中慢性乙型肝炎患者约2000万例^[1],抗病毒治疗是延缓和减少肝硬化、肝细胞癌

(hepatocellular carcinoma, HCC)及其并发症的发生,达到慢性乙型肝炎治疗目标的关键^[2]。干扰素(interferon, IFN)是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物,而血小板减少往往导致IFN减量或停药,限制了IFN的使用。虽然关于慢性乙型肝炎患者血小板减少的报道很多,但尚未见到其自然病程中血小板计数(platelet count, PC)动态变化及PC

对IFN治疗限制性基本数据的报道,本研究观察了慢性乙型肝炎患者4周自然病程PC变化,并就PC对IFN抗病毒治疗的影响进行了分析,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2009年1月至2011年12月于本院住院治疗的慢性乙型肝炎患者共728例,诊断符合2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》中诊断标准^[2]。为观察慢性乙型肝炎患者自然病程PC变化,本研究选取未经IFN、射频消融、经动脉栓塞、化疗、内窥镜曲张静脉结扎或内窥镜注射硬化治疗的血小板减少患者的慢性乙型肝炎共37例,并排除细菌感染,其中男性25例,女性12例;年龄38~72岁,中位年龄59岁。为探讨血小板减少对IFN抗病毒治疗的限制性,收集符合文献^[2]中干扰素治疗指征的患者共287例,排除治疗依从性等非血小板减少因素影响IFN治疗的患者,采用IFN治疗者共218例,其中男性155例,女性63例;年龄19~77岁,中位年龄54岁。

二、患者自然病程中PC水平的观察

37例患者4周内每周清晨空腹抽血,查全血计数和生物化学指标。PC $<100 \times 10^9/L$ 为轻度血小板减少,PC $<50 \times 10^9/L$ 为中度血小板减少,PC $<30 \times 10^9/L$ 为重度血小板减少。

三、IFN抗病毒治疗

选用普通IFN- α 或聚乙二醇化IFN (PegIFN)- α 进行治疗,前4周每周查全血计数,以后每4周查全血

计数。治疗期内PC $<50 \times 10^9/L$ 时减半量,PC $<30 \times 10^9/L$ 时停药,待PC自然恢复或以重组人促血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)治疗使PC回升后再恢复IFN治疗。治疗期内发生粒细胞减少亦相应减量或停药。

四、血小板减少对IFN治疗的影响

完成IFN治疗的患者随访24周,对因血小板计数减少而使IFN减量或停药及病毒学、血清学应答情况进行回顾性分析。

五、统计学处理

本研究中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,4周内PC变化的统计学意义分析采用Friedman非参数检验,干扰素治疗的血小板减少相关限制性的统计学分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、PC动态变化

本组患者4周自然病程内PC水平均无显著变化,见表1。

二、IFN治疗与随访情况

218例患者中使用普通IFN- α 治疗者148例,使用Peg IFN- α 治疗者70例。排除因粒细胞减少等因素所致停药或减量累计治疗期达48周者共178例。该178例患者停药后随访24周,其中完成随访者共123例。

三、治疗前PC对IFN治疗的影响

IFN治疗前轻度血小板减少者占23.6% (42/178),

表1 血小板减少患者的PC动态变化 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)

血小板减少程度	例数	0周	1周	2周	3周	4周	χ^2	P
轻度	20	79 \pm 12	69 \pm 14	77 \pm 15	78 \pm 13	74 \pm 16	8.326	0.089
中度	11	42 \pm 8	41 \pm 8	44 \pm 15	45 \pm 12	46 \pm 13	5.468	0.162
重度	6	21 \pm 9	22 \pm 6	18 \pm 6	19 \pm 8	19 \pm 9	3.871	0.342
合计	37	62 \pm 23	57 \pm 20	60 \pm 23	61 \pm 24	61 \pm 23	5.247	0.153

注: 各组患者自然病程内PC比较采用Friedman非参数检验

表2 治疗前PC对IFN停药或减量的影响 (例)

组别	停药或减量		合计	χ^2	P
	是	否			
PC $<100 \times 10^9/L$ 组	17	25	42	6.719	0.006
PC $\geq 100 \times 10^9/L$ 组	28	108	136		
合计	45	133	178		

注: PC对IFN停药或减量影响的统计学分析采用 χ^2 检验

表3 治疗前PC对病毒学应答的影响(例)

组别	治疗结束时病毒学应答		合计	χ^2	P	持续病毒学应答		合计	χ^2	P
	是	否				是	否			
PC < 100 × 10 ⁹ /L组	12	30	42	4.148	0.037	8	25	33	3.727	0.064
PC ≥ 100 × 10 ⁹ /L组	63	73	136			39	51	90		
合计	75	103	178			47	76	123		

表4 治疗前PC对血清学应答的影响

组别	治疗结束时血清学应答		合计	χ^2	P	持续血清学应答		合计	χ^2	P
	是	否				是	否			
PC < 100 × 10 ⁹ /L组	5	37	42	0.209	0.677	3	30	33	0.371	0.617
PC ≥ 100 × 10 ⁹ /L组	20	116	136			12	78	90		
合计	25	153	178			15	118	123		

其中40.5% (17/42) 患者因发展为中重度血小板减少而减量或停药, 治疗前无血小板减少者中仅有20.6% (28/136) 减量或停药, 前者显著高于后者 ($\chi^2 = 6.719$, $P = 0.006$), 相对危险度为2.623, 见表2。

四、治疗前PC水平对病毒学应答的影响

治疗48周结束时两组患者病毒学应答率分别为28.6% (12/42) 和46.3% (63/136), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.148$, $P = 0.037$); 随访24周的持续病毒学应答率分别为24.2% (8/33) 和43.3% (39/90) 两组患者, 两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.727$, $P = 0.064$), 见表3。

五、治疗前PC对血清学应答的影响

治疗48周两组血清学应答率分别为11.9% (5/42) 和14.7% (20/136), 持续血清学应答率分别为9.1% (3/33) 和13.3% (12/90), 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表4。

讨 论

血小板减少是慢性乙型肝炎等慢性肝病患者的常见表现, 原因可能为HBV对巨核细胞的抑制作用、血小板相关抗体增高、脾功能亢进以及促血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 降低等^[3-5]。抗病毒治疗对延缓或减少慢性乙型肝炎患者发生肝硬化、HCC及其并发症, 延长生存期、改善生存质量至关重要, 而血小板减少是慢性乙型肝炎患者进行IFN抗病毒治疗的排除标准, IFN治疗期间发生血小板减少常导致停药或减量, 因此, 血小板减少是影

响慢性乙型肝炎患者临床治疗的重要因素。慢性肝病常发生血小板减少, 其IFN治疗期间也常见血小板减少, 但发生血小板减少慢性肝病患者自然病程中PC的动态变化少有报道, 本研究观察了37例血小板减少的慢性乙型肝炎患者自然病程中PC变化, 结果显示4周内无显著变化。

一般以PC < 50 × 10⁹/L作为IFN治疗慢性肝病患者的相对禁忌证, 临床一般选择PC ≥ 70 × 10⁹/L作为IFN治疗的临界值。虽然一过性血小板减少是IFN治疗较常见的不良反应, 但也有报道IFN治疗肝炎病毒相关性血小板减少症疗效较好。Garcia等^[6]报道IFN- α 治疗HCV相关性血小板减少症有效; 郭振兴等^[7]报道以IFN- α 治疗15例HBV相关性血小板减少症, PC完全反应 (PC ≥ 100 × 10⁹/L以上) 者7例, PC部分反应和次要反应分别为6例和1例, 总效率为93%, 且随访结果显示其具有较持久反应, 未见PC进一步下降者。由此可见, 就IFN治疗而言, PC指征可考虑适当放宽, 或从较小IFN剂量开始, 若PC升高或不继续下降可逐渐加大剂量。

虽然已有多种核苷(酸)类药物用于临床, 但因IFN在抗病毒治疗中有独特的免疫调节作用^[8], 多数国家仍将其作为抗病毒治疗的一线药物。据报道IFN治疗后患者的病毒学应答率和血清学应答率均存在差异, 除与感染HBV的基因型、HBV DNA载量及HBeAg、HBsAg定量相关外^[9], 也与使用的IFN制剂种类(普通或PegIFN- α)有关^[10]。本研究观察了治疗前PC对IFN治疗的影响, 结果PC为(70 ~ 100) × 10⁹/L组治疗期间需要调整剂量或暂时停

药发生率显著高于PC正常组, 累计完成48周治疗时病毒学应答率前者高于后者, 但治疗结束时血清学应答率两组无显著差异, 随访24周持续病毒学应答率和血清学应答率差异亦无统计学意义, 提示尽管PC对IFN治疗过程存在一定影响, 但只要在一定时期内完成疗程, 仍能够取得预期的抗病毒效果, 尚需进一步研究。

关于慢性乙型肝炎患者IFN治疗过程中血小板减少的处理可以减量或停药待其自然恢复, 或使用rhTPO促进其恢复。新近出现的TPO受体激活剂伊屈泼帕(eltrombopag)是一种口服制剂^[11], 已成功应用于免疫性血小板减少和肿瘤化疗后血小板减少的治疗^[12-13], 最近又有用于治疗HCV感染(包括肝硬化和HCC)患者的血小板减少取得较好效果的报道^[14-15], 对于HBV感染伴有血小板减少的治疗效果尚有待观察。

总之, 本研究证实血小板减少的慢性乙型肝炎患者4周自然病程随访期内血小板计数无显著变化, 虽然IFN治疗前轻度血小板减少患者更易因血小板减少而减量或停药, 但只要坚持完成疗程, 仍可获得预期病毒学应答和血清学应答。

参 考 文 献

- 1 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J*,2009,122(1):3-4.
- 2 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年版更新版. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011,5(1):50-60.
- 3 Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, et al. Interferon-alpha 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood*,2008,112(3):542-550.
- 4 Lee CM, Leung TK, Wang HJ, et al. Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. *World J Gastroenterol*,2007,13(4):619-622.
- 5 邓国炯, 郭春辉. 慢性乙型肝炎血小板较少因素的临床分析. *东南大学学报(医学版)*,2007,62(6):471-472.
- 6 Garcia-Suarez J, Burgaleta G, Hernanz N, et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha 2b interferon therapy. *Br J Haematol*,2000,110(1):98-103.
- 7 郭振兴, 季林祥, 段毅力, 等. 干扰素治疗肝炎病毒相关性血小板减少症. *临床血液学杂志*,2008,21(5):229-232.
- 8 Rijckborst V, Janssen HL. The role of interferon in hepatitis B therapy. *Curr Hepatol Rep*,2010,9(4):231-238.
- 9 梅咏予, 高志良. 干扰素治疗慢性病毒性肝炎的疗效预测. *中华肝病病杂志*,2011,19(1):8-9.
- 10 Hongthannakorn C, Lok AS. New pharmacologic therapies in chronic hepatitis B. *Gastroenterol Clin North*,2010,39(3):659-680.
- 11 Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase I clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood*,2007,109(11):4739-4741.
- 12 Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. *Drugs*, 2011,71(10):1333-1353.
- 13 Kellum A, Jagiello-Gruszfeld A, Bondarenko IN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors. *Curr Med Res Opin*,2010,26(10):2339-2346.
- 14 Dusheiko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis*,2009,13(3):487-501.
- 15 Tillmann HL, McHutchison JG. Use of thrombopoietic agents for the thrombocytopenia of liver disease. *Semin Hematol*,2010,47(3):266-273.

(收稿日期: 2012-06-27)

(本文编辑: 孙荣华)

马保凤, 王千钧, 史昌河. 血小板减少对干扰素治疗慢性乙型肝炎患者疗效的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7 (2): 219-222.