

## · 临床论著 ·

## 慢性丙型肝炎干扰素个体化治疗的临床观察

张长青 袁翠云 张雨

**【摘要】目的** 观察不能耐受标准剂量干扰素治疗方案的部分丙型肝炎患者干扰素个体化给药的治疗效果,探索不同剂量干扰素治疗丙型肝炎的方法。**方法** 收集多种原因不能耐受标准剂量干扰素治疗方案的丙型肝炎患者共28例,给予个体化低剂量干扰素(普通干扰素0.8~3 MIU/d,隔日1次)联合利巴韦林0.6~0.9 g/d治疗,疗程48周。**结果** 89.29% (25/28)患者可耐受低剂量干扰素联合利巴韦林长期治疗。不同时间节点的病毒学应答率为:4周病毒学应答率(RVR)为7.04%,12周病毒学应答率(EVR)为17.85%、24周病毒学应答率53.85%、48周病毒学应答率为60.00%。停药后24周病毒学应答率(SVR)为48.00%。**结论** 抗丙型肝炎病毒治疗可以改善肝功能,从而提高患者对高效抗逆转录病毒治疗的耐受性。

**【关键词】** 慢性丙型肝炎;低剂量;干扰素;个体化治疗;病毒学应答

**Clinical observation of individualized therapeutic programs with interferon on chronic hepatitis C**

ZHANG Chang-qing, YUAN Cui-yun, ZHANG Yu. Department of Liver Disease, The Sixth People's Hospital of Kaifeng, Henan 475001, China

Corresponding author: YUAN Cui-yun, Email: yuancuiyun@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of individualized therapeutic programs with interferon in patients with chronic hepatitis C (CHC) who could't tolerate the therapy with standard dose of interferon and explore the methods of therapy with different doses of interferon in patients with CHC.

**Methods** Total of 28 cases of patients with CHC who could't tolerate the therapy with standard dose of interferon received the individual low-dose interferon (ordinary IFN 0.8-3 MIU once every other day) in combination with ribavirin 0.6-0.9 g/d. The course of treatment was 48 weeks. **Results** There were 89.29 % (25/28) patients with CHC could tolerate low-dose interferon in combination with ribavirin in long-term treatment. For patients treated for 4 weeks, the rapid virological response (RVR) rate was 7.04%. For those treated for 12 weeks, the early virological response (EVR) rate was 17.85%. For those treated for 24 weeks, the virological response rate was 53.85%. For those treated for 48 weeks, the virological response rate was 60.00%. All patients were followed-up for 24 weeks after the end of the treatment, and the sustained virological response (SVR) rate was 48.00%. **Conclusions** Anti-HCV therapy could improve liver function of the patients with HCV infection, consequently, it can improve the tolerability of highly active antiretroviral therapy.

**【Key words】** Chronic hepatitis C; Low-dose; Interferon; Individualized therapy; Virological response

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致肝硬化及肝细胞癌等晚期肝病的主要病因之一,干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗能够改善肝脏炎症、抑制肝纤维化及延缓或阻止疾病进展。但不少慢性丙型肝炎患者,由于存在各种基础疾病,或处于代偿或失代偿期肝硬化,或由于药物不良反应而无法耐受抗HCV的标准治疗方案。本研究对此

部分患者进行个体化、低剂量干扰素联合利巴韦林治疗,报道如下。

**资料与方法****一、临床资料**

本组28例患者均为2009年1月至2012年12月住院或门诊患者,男性11例,女性17例;平均年龄46岁,均为抗-HCV(+)及HCV-RNA(+).慢性丙型肝炎诊断标准符合2004年中华医学会肝病学分会和中华医学会传染病与寄生虫学分会联合制

订的中国《丙型肝炎防治指南》<sup>[1]</sup>。其中慢性肝炎患者9例,占32.14%,代偿期肝硬化患者16例,占57.14%,失代偿期肝硬化患者3例,占10.71%。合并甲状腺功能亢进患者4例;自身免疫抗体阳性患者4例;HIV/HCV混合感染者3例(流式细胞仪检测均CD4<sup>+</sup>T细胞>350/μl,其中1例同时行高效抗反转录病毒治疗)。28例患者中有15例行基因型检测,其中基因Ib型6例(21.43%),基因Ia型2例(7.14%),基因2a型7例(25.00%)。

## 二、方法

1. 28例患者根据白细胞、血小板、肝功能、基础疾病等情况接受个体化不同剂量的干扰素(普通干扰素2a或2b 0.8~3 MIU/d,隔日1次)联合利巴韦林0.6~0.9 g/d治疗。如干扰素剂量从100 MIU开始逐渐增加至2~3 MIU/d,或从2~3 MIU/d开始,如不能耐受则逐渐减量,最低维持剂量为0.8 MIU/d,利巴韦林剂量亦根据体重和血红蛋白情况进行调整。

2. 对其基础疾病病情进行严密监测,必要时给予对症支持治疗。

3. 观察指标:分别于基线、治疗4周、12周、24周、48周以及停药后24周检测HCV RNA、血常规、肝功能指标等。HCV RNA定量检测应用实时荧光定量RT-PCR方法进行,检测下限为<500拷贝/ml(试剂盒为深圳凯杰生物工程有限公司产品)。

4. 抗病毒疗效评价:快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR):治疗4周,HCV RNA<500拷贝/ml。②早期病毒学应答(early viral response, EVR):治疗12周,HCV RNA<500拷贝/ml。③24周病毒学应答:指在治疗24周时实

现HCV RNA<500拷贝/ml。④48周病毒学应答:治疗48周时HCV RNA<500拷贝/ml。⑤停药后24周病毒学应答(sustained viral response, SVR) HCV RNA<500拷贝/ml。⑥无应答(no viral response, NVR):治疗24周或48周时HCV RNA>500拷贝/ml。

## 三、统计学处理

采用SPSS13.0软件包进行统计学分析,本研究所有计数资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组患者治疗的应答情况

治疗组28例患者中25例(89.29%)完成48周疗程,可耐受低剂量干扰素联合利巴韦林长期维持治疗,获得RVR者2例,占7.04%;EVR患者5例,占17.85%;24周病毒学应答14例,占53.85%、48周病毒学应答15例,占60.0%。停药后24周SVR患者12例,占48.0%。

治疗中2例患者因白细胞持续降低(中性粒细胞持续低于 $0.5 \times 10^9/L$ )(其中1例伴中度贫血及血小板持续低于 $30 \times 10^9/L$ ),1例患者出现严重精神抑郁而停药,未完成疗程。2例患者因白细胞持续降低而停药者停药时HCV RNA为阳性(治疗时间分别为4周和7周),1例患者因严重精神抑郁而停药者HCV RNA<500 IU/ml(治疗时间为26周)。

### 二、肝功能及HCV RNA变化情况

本组患者治疗后24周、48周、停药后24周时总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸

表1 患者治疗后肝功能改善及HCV RNA变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

治疗时间	例数	TBil (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ-GT (U/L)	HCV RNA (log <sub>10</sub> 拷贝/ml)
治疗前	28	29 ± 21	152 ± 87	166 ± 58	119 ± 36	4.3 ± 2.9
治疗24周	26	19 ± 9	57 ± 25	98 ± 33	98 ± 17	2.2 ± 0.3
<i>t</i> <sub>1</sub>		2.66	5.79	7.14	3.34	3.71
<i>P</i> <sub>1</sub>		<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
治疗48周	25	16 ± 11	55 ± 18	87 ± 31	95 ± 19	2.1 ± 0.2
<i>t</i> <sub>2</sub>		3.56	5.68	7.88	3.88	3.80
<i>P</i> <sub>2</sub>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
停药24周	25	17 ± 7	46 ± 15	79 ± 43	86 ± 22	2.7 ± 0.8
<i>t</i> <sub>3</sub>		3.01	6.17	10.48	5.61	2.85
<i>P</i> <sub>3</sub>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: *t*<sub>1</sub>、*P*<sub>1</sub>: 治疗24周 vs 治疗前; *t*<sub>2</sub>、*P*<sub>2</sub>: 治疗48周 vs 治疗前; *t*<sub>3</sub>、*P*<sub>3</sub>: 停药24周 vs 治疗前

氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶 ( $\gamma$ -acyltransferase,  $\gamma$ -GT) 和 HCV RNA 水平分别与基线水平相比显著下降, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表1。

### 三、不良反应

3例失代偿期肝硬化患者中2例患者因白细胞计数持续降低 (中性粒细胞持续低于  $0.5 \times 10^9/L$ ), 其中1例伴中度贫血及血小板持续低于  $30 \times 10^9/L$  而停药 (对症治疗效果不佳), 停药时 HCV RNA 为阳性 (治疗时间分别为4周、7周), 未发生肝功能恶化、腹水或上消化道出血等情况。4例合并甲状腺功能亢进患者及4例自身免疫抗体阳性者治疗中甲状腺激素水平及自身免疫抗体滴度无明显变化; HIV/HCV 混合感染者中1例出现严重精神抑郁而停药, 未完成疗程, 停药时 HCV RNA  $< 500$  拷贝/ml (治疗时间为26周)。

## 讨 论

我国一般人群中 HCV 感染率为 3.2%, 约 3800 万人感染 HCV<sup>[1]</sup>。而在 HIV 感染者中, HCV 感染比例显著增高, 多篇文献报道为 30.14%~90.16%<sup>[2-3]</sup>。有效的抗病毒治疗可使 HCV 复制得以控制或从体内清除, 能取得较好的临床疗效甚至部分患者可以治愈<sup>[4]</sup>。但尚有一些患者由于各种原因不能耐受标准方案治疗, 随着疾病的进展成为终末期肝病死亡的主要高危人群。因此, 应当对其制订因人而异的个体化剂量的干扰素和利巴韦林进行治疗, 以期获得满意的病毒学应答进而阻止疾病的进展, 减少终末期肝病的发生, 提高患者的生活质量。2007年亚太肝病研究学会及2009年美国肝病研究协会均指出对于丙型肝炎失代偿期肝硬化可采取小剂量干扰素或逐渐增量方案进行治疗<sup>[5-6]</sup>。

本组28例患者均由于多种原因, 如肝硬化、脾功能亢进、自身抗体阳性、甲状腺功能异常、药物不良反应等, 不能耐受抗 HCV 标准方案治疗。本研究根据患者病情, 及时对干扰素、利巴韦林剂量进行调整, 89.29% 患者完成疗程, 仅少数患者最终因不能耐受治疗而停药。

本组慢性丙型肝炎人群获得 RVR、EVR 较低, 考虑可能与初始用药剂量有关。而治疗24周、48周时及停药后24周 (SVR) 仍获得较高病毒学应答率。据研究显示, 干扰素抗 HCV 效果不仅与 HCV 基因分型有关, 亦与宿主白细胞介素28B的基因多态性相关<sup>[7]</sup>。本组患者虽然使用的干扰素剂量不大, 但仍能获得较好的临床效果, 是否与宿主白细胞

介素28B相关, 尚待进一步研究。国内外研究普遍认为 RVR、EVR 是 SVR 的有效预测因子<sup>[8-10]</sup>。本研究表明低剂量干扰素联合利巴韦林治疗时, 治疗24周与48周病毒学应答及 SVR 具有明显相关性。治疗24周时病毒学应答对预测远期疗效具有重要意义。研究结果提示, 对因各种原因不能耐受抗 HCV 标准剂量治疗者, 可使用小剂量干扰素及利巴韦林以增加耐受性和安全性, 争取获得持续病毒学应答。

自艾滋病高效抗逆转录病毒治疗应用以来, 艾滋病相关机会感染所导致的死亡已经减少, 终末期肝病已经成为 HIV/HCV 感染的主要死亡原因<sup>[11]</sup>。接受 HAART 时合并感染者更易出现 3~4 级肝毒性<sup>[12]</sup>。本组3例 HIV/HCV 感染者使用干扰素联合利巴韦林抗 HCV 治疗后, 2例患者完成了疗程, 其肝功能得以改善, 从而减少了抗 HIV 药物的肝毒性, 提高了高效抗逆转录病毒治疗的耐受性。

2010年 AASLD 报道, 对于既往无应答、不适合开展强化治疗的慢性丙型肝炎肝硬化患者, 给予低剂量干扰素联合利巴韦林长期维持治疗, 可降低肝细胞癌的发生率, 改善远期预后<sup>[13]</sup>。本研究观察到部分患者在完成48周治疗后临床症状体征有所改善, 推测这类患者延长疗程可能降低肝硬化相关病死率或肝癌的发生率。由于本研究观察时间及样本数有限, 故尚需进一步扩大病例数进行远期疗效的研究。

## 参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 194-198.
- 2 刘震, 邢文革, 张永宏, 等. 既往有无偿献血(浆)人群艾滋病病毒与丙型肝炎病毒共感染研究. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(6): 464-465.
- 3 李林, 鲍作义, 隋洪帅, 等. 我国部分地区 HIV 感染者 HCV 协同感染状况的调查研究. 中国艾滋病性病, 2008, 14(1): 9-10.
- 4 成军. 慢性丙型肝炎治疗的新进展. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(1): 1-5.
- 5 Asian pacific association for the study of the liver (APASL) hepatitis C working party. Asian Pacific Association for study of the liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(5): 615-633.
- 6 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. AASLD Practice Guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology, 2009, 49(4): 1335-1374.
- 7 陈谱捷, 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): 168-174.
- 8 Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with

- chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*,2006,44(1):97-103.
- 9 Shiffman ML, Pappas SC, Bacon B, et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with PEG Interferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin: findings from accelerate. *Hepatology*,2006,44(1):A340:15-22
  - 10 Weigand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*,2007,13(13):1897-1905.
  - 11 Salmon CD, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*,2005,42(6):799-805.
  - 12 Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Elevated liver enzymes following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*,2000,283(19):2526-2527.
  - 13 Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon (PEGIFN) therapy to prevent hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with advanced chronic hepatitis C: extended follow-up results from the HALT-C trial. *Hepatology*,2010,52(Suppl):428A-429A.
- (收稿日期: 2013-04-06)  
(本文编辑: 孙荣华)

张长青, 袁翠云, 张雨. 慢性丙型肝炎干扰素个体化治疗的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (4): 584-587.

