

· 病例报告 ·

干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎合并癫痫一例

宋有志 李建滨 路遥 邱国华 申戈 庄立伟 胡雷萍 张璐 李明慧

慢性丙型肝炎当前唯一有效的治疗方法是干扰素联合利巴韦林(RBV)的治疗,聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)的开发进一步提高了治疗的应答率,Ⅲ期临床试验结果显示其持久病毒学应答(sustained virological response, SVR)高达66%。PegIFN联合RBV的治疗被视为慢性丙型肝炎抗病毒治疗的标准方案^[1]。本文回顾性分析1例慢性丙型肝炎合并癫痫患者应用干扰素联合利巴韦林治疗经过,现报道如下。

一、病历基本资料

患者韩某,男性,46岁,于2009年体检发现抗HCV(+),HCV RNA(+),肝功能异常,在当地住院给予保肝、降酶、退黄治疗,肝功能后好转出院。2010年8月12日再次出现肝功异常,于首都医科大学附属北京地坛医院住院治疗。

既往史:无输血史,经常少量饮酒。2008年因脑动脉瘤手术后9 d出现头痛剧烈、以额部、两颞为主,四肢痉挛、牙关紧闭、小便失禁、昏迷,双侧瞳孔等大,对光反射迟钝,体温39.7℃、心率120次/min,血压190/105 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),行颅脑CT检查及血生化检查均无明显异常,发作期脑电图检查有灶性急-慢复合波,夜间多次抽搐,予对症治疗病情好转,但反复出现头痛,并伴血压145/85 mmHg, MRI、腰穿脑脊液检查未见异常,脑血流:右侧颈内动脉起始部狭窄并大脑中动脉、颈内动脉末端血流速度减慢,术后24 d头痛明显,血压170/80 mmHg,再次突发抽搐。诊断:继发性癫痫。给予口服利必通等对症治疗,未再复发,目前继续口服利必通并逐渐减药。

辅助检查:2010年9月3日查血常规:白细胞计数 $3.88 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比57.20%,中性粒细胞计数 $2.22 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.39 \times 10^{12}/L$,血红蛋白144.20 g/L,血小板计数 $160.80 \times 10^9/L$,电解质:K⁺ 3.77 mmol/L, Na⁺ 142.60 mmol/L, Cl⁻ 109.20 mmol/L,尿素3.21 mmol/L,肌酐82 μmol/L,肝功能:ALT 102.80 U/L, AST 62.80 U/L, TBil 31.30 μmol/L,白蛋白

39.40 g/L,胆碱酯酶6881.00 U/L, HCV RNA定量: 1.35×10^7 拷贝/ml,肿瘤系列、自身抗体、HBV表面抗原均阴性,彩色多普勒超声提示:肝弥漫性病变。

二、诊疗情况

入院诊断:脑动脉瘤术后慢性丙型肝炎继发性癫痫。

入院后给予保肝,对症治疗,开始予干扰素(安福隆)1 MIU皮下注射,隔日1次联合口服利巴韦林300 mg,3次/d。9月7日改为派罗欣(PegIFN)135 μg皮下注射,每周1次联合利巴韦林300 mg口服,3次/d,无不良反应。9月10日查肝功能:ALT 47.20 U/L, AST 31.70 U/L, TBil 20.00 μmol/L,白蛋白37.00 g/L,胆碱酯酶6480.00 U/L。血常规:白细胞计数 $3.89 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比47.91%,中性粒细胞计数 $1.86 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.33 \times 10^{12}/L$,血红蛋白138.60 g/L,血小板计数 $142.10 \times 10^9/L$ 。9月13日增加至派罗欣(PegIFN)180 μg皮下注射,每周1次联合口服利巴韦林300 mg,3次/d。10月13日查HCV RNA: 6.23×10^2 拷贝/ml;12月1日查HCV RNA: $< 5.00 \times 10^2$ 拷贝/ml。用药过程中未出现不良反应,癫痫未再发作。2011年12月停用派罗欣和利巴韦林。停药后随访6个月HCV RNA $< 5.00 \times 10^2$ 拷贝/ml。

讨论 慢性丙型肝炎治疗的重要性。慢性丙型肝炎患者在1~13年进展至肝硬化的发生率为0.6%/年,14年以上为2.3%/年,总体25~30年进展至肝硬化的危险为5%~25%。代偿良好的丙型肝炎肝硬化患者10年生存率为80%,但每年约4.0%发展至失代偿期肝病,10年以上者30%发展至失代偿期肝病。如出现肝功能失代偿,病死率为13%/年,其10年生存率仅为25%^[2]。提示慢性丙型肝炎必须尽早给予干预,否则病情持续进展。本例患者在治疗4周时HCV RNA阳性,12周 $< 5.0 \times 10^2$ 拷贝/ml,实现了早期病毒学完全应答。在治疗结束时复查、停药6个月后复查HCV RNA均 $< 5.0 \times 10^2$ 拷贝/ml、肝功能正常,实现了持久性病毒学应答。达到了慢性丙型肝炎的治疗目标,即HCV RNA持续低于检测下限、肝脏酶学指标和肝功能正常,从而达到减少HCV相关肝硬化、肝功能衰竭、肝细胞癌的发生,延长生存时间,提高生活质量^[2]。

癫痫是一种反复发作的神经元异常放电所致暂时性中枢神经系统功能障碍的临床综合征^[3]。曾有个案报道,极少数患者在应用干扰素治疗过程中有癫痫发

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.030

作者单位:025450 赤峰市,赤峰市巴林左旗济仁中医院消化内科(宋有志);辽宁省朝阳市第四医院(李建滨);首都医科大学附属北京地坛医院(路遥、邱国华、申戈、庄立伟、胡雷萍、张璐、李明慧)

通讯作者:张璐, Email: zhanglu218@126.com

作, 停止使用干扰素后癫痫未再发作^[4-5]。干扰素引起癫痫机制不十分明确, 但动物实验发现高剂量干扰素可诱导动物癫痫样发作, 可能通过减少抑制性突触后电位发放而致癫痫发作^[6]。此病例干扰素使用前已有癫痫, 考虑为脑动脉瘤术后继发性癫痫, 并不是干扰素的使用诱发癫痫。《中国丙型肝炎防治指南》中提出: 未控制的癫痫患者是干扰素的绝对禁忌证^[7]。但可控制的癫痫患者干扰素治疗是否安全, 有待进一步深入研究。本文通过住院及随访证实, 药物可控制的癫痫患者可以应用干扰素治疗, 并不是干扰素应用的绝对禁忌证。

参 考 文 献

1 谢尧, 李明慧. 难治性丙型肝炎治疗现状及发展趋势. 中华肝脏病

宋有志, 李建滨, 路遥, 等. 干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎合并癫痫一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(6): 910-911.

杂志,2009,17(7):7484-486.

2 魏来主编. 丙型肝炎临床诊断与治疗手册. 北京:科学出版社,2012:23-54.

3 全国神经外科癫痫防治协助组. 神经外科围手术期和外伤后癫痫的预防及治疗指南(草案). 中华神经医学杂志,2006,5(12):1189-1190.

4 史君丽, 张瑞琴, 张丽英. 干扰素诱发癫痫1例. 西北药学杂志,2001,16(3):130.

5 郭涛. 干扰素治疗慢性肝炎诱发癫痫发作1例. 现代中西医结合杂志,2010,19(18):2333.

6 杜晓萍, 孙美珍, 谢敏杰, 等. 癫痫和细胞因子. 国际神经病学神经外科学杂志,2007,34(2):161-163.

7 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):59-64.

(收稿日期: 2013-07-08)

(本文编辑: 孙荣华)

中华医学会