

## · 临床论著 ·

# 聚乙二醇化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

陈志敏 陈铿 应若素 向芳菲 石裕明 李慧慧 刘惠媛

**【摘要】目的** 分析聚乙二醇化干扰素(PegIFN)联合利巴韦林治疗对慢性丙型肝炎的疗效及影响因素。**方法** 使用聚 PegIFN $\alpha$ -2a(派罗欣 180  $\mu$ g/周)联合利巴韦林(根据体重 900 ~ 1200 mg/d)治疗 60 例慢性丙型肝炎患者, 疗程 48 周。**结果** 本研究 60 例慢性丙型肝炎患者中, HCV- I 型 45 例, 占 75%, 非 HCV- I 型 15 例, 占 25%。HCV- I 型和非 HCV- I 型患者持续应答(SVR)率分别为 60.0% 和 93.3%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.162, P = 0.013$ ); 基线病毒载量, 以 HCV RNA 定量  $1 \times 10^6$  IU/ml 划分, HCV RNA 高水平组和低水平组 SVR 分别为 48.3% 和 77.3%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.093, P = 0.014$ )。治疗过程中获得快速病毒学应答(RVR)的病例获得 SVR 和未获得 RVR 的病例获得 SVR 的比率分别为 84.6% 和 38.1%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.690, P = 0.002$ )。治疗过程中获得早期病毒学应答(EVR)的病例获得 SVR 和未获得 EVR 的病例获得 SVR 的比率分别为 78.4% 和 11.1%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.036, P = 0.045$ )。**结论** 慢性丙型肝炎患者的治疗过程中, 病毒基因型、基线病毒载量以及治疗过程中是否获得 RVR/EVR 均可能影响治疗后的持续病毒学应答。

**【关键词】** 肝炎, 丙型, 慢性; 聚乙二醇化干扰素; 利巴韦林; 疗效

**Analysis on the effects and influence factors of Peg-interferon combined with ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C** CHEN Zhimin, CHEN Keng, YING Ruosu, XIANG Fangfei, SHI Yuming, LI Huihui, LIU Huiyuan. Department III of Hepatic Diseases, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: LIU Huiyuan, Email: huiyuanliu@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the clinical effects and the influence factors of combination of peg-interferon (PegIFN) and ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Total of 60 patients with CHC received the combination therapy of pagasys (180  $\mu$ g/week) and ribavirin (900-1200 mg/d) for 48 weeks. **Results** Among the 60 patients, 45 (75%) were HCV-genotype- I and 15 (25%) were non-HCV-genotype- I, and the sustained virological response (SVR) rates were 60% and 93.3%, respectively ( $\chi^2 = 6.162, P = 0.013$ ). The baseline of HCV RNA level was defined by  $1 \times 10^6$  IU/ml, and the SVR rates of high and low serum HCV RNA level groups were 48.3% and 77.3%, respectively ( $\chi^2 = 6.093, P = 0.014$ ). The SVR rates of rapid virological response (RVR) obtained group and non-RVR obtained group were 84.6% and 38.1%, respectively ( $\chi^2 = 9.690, P = 0.002$ ). The SVR rates of early virological response (EVR) obtained group and non-EVR obtained group were 78.4% and 11.1%, respectively ( $\chi^2 = 4.036, P = 0.045$ ). **Conclusions** The SVR of the combination treatment in CHC patients could be influenced by the genotype, the baseline serum levels of HCV RNA and whether RVR/EVR obtained or not.

**【Key words】** Hepatitis C; Peg-interferon; Ribavirin; Treatment effect

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.006

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金 (No. A2011494)

作者单位: 510060 广州市, 广州市第八人民医院肝病三科

通讯作者: 刘惠媛, Email: huiyuanliu@163.com

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是引起输血后及散发性非甲、非乙型肝炎的主要病因, 其感染呈全球流行状态, 目前 HCV 全球流行率约为 3%, 约有 1.7 亿人感染 HCV, 每年新发病例约 3.5 万<sup>[1]</sup>。同时, HCV 感染发病隐匿, 缺乏典型的症状和体征, 且急性 HCV 感染后慢性化程度高达 55% ~ 85%, 若不及时治疗, 慢性感染发生率高, 并可致肝脏炎症坏死和纤维化, 进一步发展为肝硬化、失代偿期肝病甚至肝细胞癌, 对患者的健康和生命危害极大。目前, 聚乙二醇化干扰素 (PegIFN- $\alpha$ ) 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV) 仍是亚太地区的标准治疗方案<sup>[2]</sup>。而抗病毒治疗应答受多种因素的影响, 主要有病毒学因素、宿主因素和药物因素三个方面。本研究通过对本院聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗的 60 例慢性丙型肝炎 (CHC) 患者疗效的回顾性观察, 分析治疗过程中可能影响疗效的因素, 现将结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2009 至 2012 年就诊于本院的 CHC 患者共 60 例, 均符合中华医学会肝病学分会及传染病与寄生虫病学会 2004 年修订的丙型肝炎防治指南的诊断标准: 至少两次血清抗-HCV 阳性, 血清 HCV RNA  $\geq 1000$  IU/ml, ALT 和 AST 水平正常或异常。以下情况患者排除在外: ①妊娠及哺乳; ②肝细胞癌、失代偿期肝病及器官移植后患者; ③有精神病史或严重抑郁症; ④免疫介导性疾病 (如未控制的甲状腺功能亢进症或糖尿病); ⑤合并 HIV 和 HBV 感染者; ⑥未控制的癫痫, 未戒断的酗酒或吸毒者。

### 二、一般资料

入选的 60 例 CHC 患者中, 男性 31 例, 女性 29 例, 年龄 15 ~ 72 岁, 平均年龄 ( $39.0 \pm 17.5$ ) 岁, 均为初治患者。40 例 (66.7%) 为输用血制品感染 HCV, 5 例 (8.3%) 因静脉吸毒感染, 余 15 例 (25.0%) 因拔牙、纹身、穿耳环孔、针头刺伤等原因感染, 无母婴垂直传播者。从可能出现病毒感染至此次治疗时长为 7 个月 ~ 32 年, 中位时长 ( $14.8 \pm 5.3$ ) 年。其中 4 例 (6.7%) 合并  $\beta$ -地中海贫血, 2 例 (3.3%)

合并糖尿病, 1 例 (1.7%) 合并血友病, 1 例 (1.7%) 为肝硬化代偿期。

### 三、治疗方法

入组患者均 PegIFN- $\alpha$ -2a (派罗欣, 上海罗氏制药有限公司产品) 180  $\mu$ g, 腹部皮下注射, 1 次/周, 利巴韦林胶囊 (浙江诚意药业有限公司产品) 800 ~ 1200 mg/d 口服, 治疗过程中据血红蛋白量调整剂量, 疗程为 48 周。

### 四、检测方法

采用 ELISA 法检测抗-HCV (试剂盒购自中山生物工程有限公司); 采用荧光定量 RT-PCR 方法进行 HCV RNA 定量 (试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司,  $< 1000$  IU/ml 为阴性); HCV 基因分型采用 PCR 法 (试剂盒购自上海之江生物科技股份有限公司)。

### 五、疗效评价

快速病毒学应答 (rapid virological response, RVR): 治疗 4 周后血清 HCV RNA 低于检测下限; 早期病毒学应答 (early virological response, EVR): 治疗 12 周后血清 HCV RNA 低于检测下限; 治疗结束时病毒学应答 (end of treatment virological response, ETVR): 治疗结束时血清 HCV RNA 低于检测下限; 持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR): 停药后 24 周, 血清 HCV RNA 低于检测下限。

### 六、统计学处理

应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、基因分型结果

本研究 60 例 CHC 患者中, HCV- I 型患者 45 例, 占 75%, 非 HCV- I 型 15 例, 占 25%。

### 二、HCV 基因型与疗效的关系

HCV- I 型与非 HCV- I 型患者 RVR 率差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.127$ ,  $P = 0.042$ ), 两组 EVR 率差异无统计学意义; 两组患者 ETVR 率差异亦无统计学意义; 而在治疗结束后随访 24 周, HCV- I 型和非 HCV- I 型患者 SVR 率差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.162$ ,  $P = 0.013$ ), 见表 1。

表 1 HCV 基因型与疗效的关系 [例 (%)]

HCV 基因型	例数	RVR	EVR	ETVR	SVR
HCV- I 型	45 (75.0)	26 (57.8)	37 (82.2)	38 (84.4)	27 (60.0)
非 HCV- I 型	15 (25.0)	13 (86.7)	14 (93.3)	14 (93.3)	14 (93.3)
合计	60 (100.0)	39 (65.0)	51 (85.0)	52 (86.7)	41 (68.3)
$\chi^2$		4.127	0.392	0.192	6.162
$P$		0.042	0.531	0.661	0.013

注: RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答; ETVR: 治疗结束时病毒学应答; SVR: 持续病毒学应答

### 三、RVR 及 EVR 与 SVR 的相关性

本研究中 HCV- I 型慢性丙型肝炎患者治疗 4 周时取得 RVR 者, 获得 SVR 为 20 例 (76.9%), 在 5 ~ 12 周血清 HCV RNA 低于检测下限者, 获得 SVR 为 6 例 (54.5%), 治疗 24 周末转阴者, 则无 1 例获得 SVR。本研究中非 HCV- I 型慢性丙型肝炎治疗 4 周时获得 RVR 者, 获得 SVR 为 13 例 (100%)。

### 四、病毒基线水平与 SVR 的相关性

以 HCV RNA 定量  $1 \times 10^6$  IU/ml 划分, HCV RNA 高水平组和低水平组获得 SVR 的比率分别为 48.3% 和 77.3%, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.093$ ,  $P = 0.014$ )。HCV RNA 定量  $\leq 1 \times 10^6$  IU/ml (44 例), SVR: 77.3% (34 例); HCV RNA 定量  $> 1 \times 10^6$  IU/ml (16 例), SVR: 43.8% (7 例)。

### 五、不良反应

派罗欣治疗后主要不良反应有感冒样症状、骨髓抑制、神经精神症状等, 部分患者可出现甲状腺疾病、糖尿病、血小板紫癜以及皮疹等。本研究中在治疗初出现流感样症状 (包括发热、头痛、肌痛和疲劳等) 的患者占 64%, 骨髓抑制主要表现在白细胞 (WBC) 和血小板 (PLT) 的减少, 其中出现不同程度 WBC 下降者为 100%, 予以升 WBC 药物, 如地榆升白片、利可君、重组人粒细胞集落刺激因子等处理, 并短期调整派罗欣剂量后 WBC 及中性粒细胞数均有所恢复<sup>[3]</sup>, 未达到停药标准 ( $NEU \leq 0.5 \times 10^9/L$  时停药), 继续完成治疗; 有 9 例 (15%) 出现 PLT 减少, 但未达到停药标准 ( $PLT < 30 \times 10^9/L$  时停药) 而不影响治疗; 有 7 例患者出现不同程度甲状腺功能异常, 其中 1 例 (1.3%) 诊断甲状腺功能低下, 予以停药 1 个月, 后复查甲状腺功能恢复正常后继续治疗至疗程结束, 有 1 例因同时出现甲状腺功能亢进及抑郁症表现于 36 周停药, 停药时 HCV RNA 定量  $< 1000$  IU/ml, 经心理干预 4 周后甲状腺功能检查正常、症状消失, 抑郁症状缓解。余异常者未予特殊处理, 严密监测下继续使用干扰素至治疗完成, 停药 4 周后复查甲状腺功能均恢复正常。利巴韦林的不良反应主要是溶血性贫血, 其中 23 例 (38.3%) 患者出现不同程度的 Hb 下降, 未达到停药标准 ( $Hb \leq 80$  g/L 时停药), 继续完成疗程。1 例 (1.3%) 患者出现轻度皮疹表现。1 例 (1.3%) 患者血糖轻度升高, 饮食控制后继续完成疗程。

## 讨 论

HCV 是单股正链 RNA 病毒, 由于其 RNA 复

制酶保真性低且缺乏校正阅读功能, 故基因序列存在高度变异性, 表现为各种基因型、亚型、准种变异的存在和免疫逃避现象, 病毒基因的高度变异是丙型肝炎病毒基因分型的基础<sup>[3]</sup>。目前, HCV 感染缺乏有效的疫苗, 而丙型肝炎是导致肝硬化和肝细胞癌的主要病因, 但慢性丙型肝炎患者如能得到及时规范的抗病毒治疗, 其疗效远好于慢性乙型肝炎, 同时复发率也远低于慢性乙型肝炎<sup>[4]</sup>。目前, 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗为治疗丙型肝炎的有效方案, 大量循证医学数据显示该治疗可获得良好的疗效反应而成为指南推荐<sup>[5]</sup>, 而抗病毒治疗应答受多种因素的影响, 主要有病毒学因素、宿主因素和药物因素 3 个方面, 评价疗效的最重要指标为 SVR。

病毒基因型是影响慢性丙型肝炎的治疗疗效的主要因素之一。故主张对 HCV- I 型与非 HCV- I 型予以个体化治疗。目前, 中国感染者以 HCV- I 型为主<sup>[6-7]</sup>, 本院目前可以行 HCV- I 型与非 HCV- I 型的基因型分类, 并常规进行检测, 本研究中 60 例 CHC 患者中, HCV- I 型 45 例, 占 75.0%, 非 HCV- I 型 15 例, 占 25.0%, 与国内其他研究相似。临床研究表明, 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的总体 SVR 率为 61.0%, 其中对 HCV- I 型的 SVR 率为 51.0%, 对非 HCV- I 型的 SVR 率为 78.0%<sup>[8]</sup>。本研究中总的 SVR 率为 68.3%, HCV- I 型和非 HCV- I 型患者 SVR 率分别为 60.0% 和 93.3%, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 均要稍高于国外类似研究, 考虑可能的原因为编码 IFN- $\lambda 3$  的 IL28B 基因 (rs12979860) 多态性与 HCV 自发性清除和 IFN- $\alpha$  治疗的 SVR 密切相关, IL28B 基因 (rs12979860) 基因 CC 型预测 HCV 基因 1 型感染者的 SVR 为 86%, 而东亚人群 IL28B 基因 (rs12979860) CC 基因型占 91.0% ~ 97.5%, 因此, 抗病毒治疗的 SVR 率远高于欧美等其他人群<sup>[9]</sup>。

本研究中有 86.7% 患者获得 ETVR, 停药后随访 24 周 SVR 为 68.3%, 低于国内相关文献报道<sup>[4]</sup>, 考虑本研究中 HCV- I 型患者比例为 75.0%, 占主导人群, 而 HCV- I 型感染者的 SVR 为 60.0%, 低于 HCV-2 型感染者的 93.3%, 目前不同基因型对 IFN- $\alpha$  治疗应答差别的机制尚不清楚, 病毒动力学研究显示, HCV 动力学存在基因特异性的差别, 即 HCV- I 型感染者的肝细胞清除率速率慢于其他基因型。

大量研究表明, 血清 HCV RNA 高载量对肝脏

的损害程度无直接影响,但对干扰素联合利巴韦林治疗显示出与治疗应答密切相关,本研究中亦有证实,低病毒载量(HCV RNA 定量 $\leq 1 \times 10^6$  IU/ml)感染者SVR达77.3%,优于高病毒载量者(HCV RNA 定量 $> 1 \times 10^6$  IU/ml)的43.8%。病毒动力学研究显示,在干扰素治疗期间,HCV RNA水平通常以双相方式下降。第一期即快速病毒抑制期,此时干扰素直接和非特异性抑制病毒复制,HCV RNA水平早期下降与干扰素治疗应答相关性差。第二期为缓慢病毒抑制期,此期有效抑制HCV复制与受感染细胞被机体免疫系统清除有关,而与干扰素剂量和病毒基因型影响较少,因此,低病毒载量患者更易获得SVR。

同时本实验显示RVR、EVR是SVR有效的预测因素,治疗过程中获得RVR达84.6%,远高于未获得RVR者最终的SVR(38.1%),获得EVR的病例获得SVR比率为78.4%,与未获得EVR患者最终获得SVR的比率(11.1%)比较,差异具有统计学意义。因此,在治疗过程中可以通过早期治疗过程中的RVR和(或)EVR预测可能的SVR,优化治疗方案,视情况延长疗程或提高药物剂量等以提高SVR率,减少复发。

本研究中,不良事件的情况及发生率与国内外相关研究报道类似,而不良反应的发生可能导致治疗药物减量甚至治疗中止,故在丙型肝炎的抗病毒治疗中,需在专科医师指导下用药,加强对不良反应的及时处理及安全性的随访和监控,甚至在严密监控下可以尝试失代偿期丙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,HCV基因型、病毒载量以及治疗过程中是否获得RVR/EVR均可能影响治疗后的SVR,值得庆幸的是,目前临床中已有应用

应答指导的治疗原则指导临床方案,进一步调高SVR,且已有多种慢性丙型肝炎特异性直接抗病毒药物,包括蛋白酶抑制剂、RNA聚合酶抑制剂等陆续在欧美上市,联合特拉普韦或波普瑞韦的三联治疗已成为欧美新的标准治疗,而该类药物不良反应少,可弥补因干扰素不良反应而减量甚至停药所致的SVR下降,必将为丙型肝炎患者带来新的治疗契机。

## 参考文献

- 1 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide[J]. J Hepatol, 2006, 45(4): 529-538.
- 2 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1335-1374.
- 3 张英, 朱建英, 曾丽娇, 等. 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎[J]. 热带医学杂志, 2008, 8(8): 810-812.
- 4 许敏, 施海燕. 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效观察[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(8): 499-501.
- 5 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(2): 131-136.
- 6 许可, 邓小昭, 丁伟良, 等. 江苏省宜兴地区丙型肝炎病毒基因分型研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(11): 901-903.
- 7 李伟琴, 袁致海, 徐光华, 等. 丙型肝炎基因分型进展及其临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(6): 589-593.
- 8 Yamada G, Takatani M, Kishi F, et al. Efficacy of interferon  $\alpha$  therapy in chronic hepatitis C patients depends primarily on hepatitis C virus RNA level[J]. Hepatology, 1995, 22(5): 1351-1354.
- 9 Ge D, Fellay J, Thomason AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance[J]. Nature, 2009, 461(7262): 399-401.
- 10 覃松碧, 路遥, 邱国华, 等. 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a联合利巴韦林治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化一例[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 297-298.

(收稿日期: 2013-08-11)

(本文编辑: 孙荣华)

陈志敏, 陈铿, 应若素, 等. 聚乙二醇化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/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 28-31.