

· 临床论著 ·

不同干扰素药物治疗慢性丙型肝炎近期疗效的比较

张海燕¹ 范晖²

【摘要】目的 分析不同干扰素药物治疗慢性丙型肝炎的近期疗效。**方法** 选择2009年8月至2014年8月于本院就诊的慢性丙型肝炎患者共80例,随机分为研究组(40例)和对照组(40例)。研究组患者给予PegIFN- α -2a治疗,对照组患者给予IFN- α -2b治疗。治疗前进行HCV、抗-HCV、RNA定量、肝功能和血常规指标检测。治疗后对患者的血常规、尿素氮、肌酐、尿常规、甲状腺功能以及心电图复查。治疗4、12、24周分别监测两组患者的HCV RNA定量。记录治疗期间患者不良情况的发生率。**结果** 治疗第4、12、24周时,两组患者的外周静脉血HCV载量、AST以及ALT水平均较治疗前有显著下降,差异具有统计学意义(第4周: $t = 2.012$ 、 $P = 0.046$, $t = 2.351$ 、 $P = 0.025$; $t = 2.757$ 、 $P = 0.009$; 第12周: $t = 2.181$ 、 $P = 0.039$, $t = 2.334$ 、 $P = 0.027$, $t = 2.351$ 、 $P = 0.025$; 第24周: $t = 2.811$ 、 $P = 0.007$, $t = 3.012$ 、 $P = 0.005$, $t = 3.527$ 、 $P = 0.002$)。治疗第4周时,研究组患者治疗HCV病毒载量较对照组低,差异具有统计学意义($t = 2.233$ 、 $P = 0.036$);研究组患者的RVR显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($\chi^2 = 3.982$ 、 $P = 0.023$)。**结论** PegIFN- α -2a治疗的RVR高于IFN- α -2b,但是两种方法的ETR、生物化学应答率、EVR以及不良反应发生率差异并无统计学意义。

【关键词】 干扰素; 肝炎, 丙型, 慢性; 疗效

The short-term effect comparison of different interferon drugs on patients with chronic hepatitis C

Zhang Haiyan¹, Fan Hui². ¹Infection Department, ²Oncology Department, The People's Hospital of Rugao, Rugao 226500, China

Corresponding author: Zhang Haiyan, Email: zhanghaiyan101@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the short-time effect of different drugs on patients with chronic hepatitis C. **Methods** Total of 80 patients with chronic hepatitis C were selected in our hospital from August 2009 to August 2014. All patients were randomly divided into study group (40 cases) and control group (40 cases). Patients in study group's received PegIFN- α -2a therapy while the control group treated with IFN- α -2b. Before treatment, the levels of HCV, anti-HCV, quantitative detection of RNA, liver function and blood routine index were detected. After the treatment, blood routine, blood urea nitrogen, creatinine, urine routine, thyroid function of patients were reviewed, respectively. After 4, 12 and 24 weeks, HCV RNA quantitative were monitor of patients in two groups. The incidence of adverse events during the treatment period was recorded. **Results** At the treatment of 4, 12 and 24 weeks, patients in the two groups with peripheral venous blood HCV load, AST and the amount of ALT were all significantly decreased, with significant differences (The fourth week: $t = 2.012$, $P = 0.046$; $t = 2.351$, $P = 0.025$; $t = 2.757$, $P = 0.009$. Twelfth weeks: $t = 2.181$, $P = 0.039$; $t = 2.334$, $P = 0.027$; $t = 2.351$, $P = 0.025$; Twenty-fourth weeks: $t = 2.811$, $P = 0.007$; $t = 3.012$, $P = 0.005$; $t = 3.527$, $P = 0.002$). After 4 weeks, HCV viral load of patients in study group was lower than that in control group, with significance difference ($t = 2.233$, $P = 0.036$). RVR of patients in the study group's was significantly better than that the patients in the control group, with significance difference ($t = 2.233$, $P = 0.036$). **Conclusions** PegIFN- α -2a treatment of RVR is higher than IFN- α -2b, but the levels of ETR, biochemical response rate, EVR and the incidence of adverse reactions after treated with the two methods were with no significant differences.

【Key words】 Interferon; Chronic hepatitis C; Effect

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是肠道外传播非甲乙型肝炎的主要病原体,目前全世

界感染此类病毒的人数至少2亿^[1]。人体感染HCV后约70%会发展成慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC),且有潜在的肝癌和肝硬化倾向^[2]。因此,有必要对慢性丙型肝炎患者进行早期干预^[3]。本研究探讨不同干扰素药物在慢性丙型肝炎患者中的近期疗效,现具体报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.023

作者单位: 226500 如皋市,江苏省如皋市人民医院感染科¹、肿瘤科²

通讯作者: 张海燕, Email: zhanghaiyan101@126.com

资料与方法

一、一般资料

选择2009年8月至2014年8月于本院就诊的慢性丙型肝炎患者共80例,纳入标准:①患者符合CHC的诊断标准;②对本次研究知情且签署知情同意书;③无精神疾病或精神病史。排除标准:①患有其他肝炎或自身免疫性疾病;②妊娠或哺乳期妇女;③患有重心脑血管疾病或恶性肿瘤。运用随机数表法将患者分为研究组(40例)和对照组(40例)。两组患者治疗前一般资料差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

二、治疗方法

研究组患者每周进行1次180 μg 聚乙二醇化干扰素 α -2a (PegIFN- α -2a)皮下注射,服用利巴韦林800~1 200 mg/d的,若在此期间患者出现不良反应,如血象改变,应立即减少药量且每周1次但用药疗程不变。对照组患者每天肌肉注射1次基因工程干扰素 α -2b (IFN- α -2b),跟研究组患者口服相同剂量的利巴韦林,治疗时间均为24周。

三、观察指标

各组患者接受治疗前进行HCV、抗-HCV和RNA定量检测、肝功能和血常规指标检测。患者开始治疗第1个月内每周接受1次血常规复查,之后每

个月接受1次血常规、尿素氮、肌酐、尿常规、甲状腺功能以及心电图复查。治疗4、12、24周时监测两组患者的HCV RNA定量。记录抗病毒治疗期间患者类流感样症状、抑郁以及脱发的情况。

四、疗效判定标准

生物化学应答(BR):血清ALT、AST恢复正常;病毒学快速应答(RVR):治疗12周时,定量检测血清HCV RNA低于检测下限;病毒学早期应答(EVR):12周时,定量检测血清HCV RNA低于检测下限,治疗结束时病毒学应答(ETR):在患者治疗结束时,定量检测HCV RNA的低于检测下限。

五、统计学处理

采用SPSS 16.0对研究结果进行统计学分析,计数资料用卡方检验,计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者不同IFN抗病毒治疗疗效比较

治疗第4、12、24周时,两组患者的外周静脉血HCV载量、AST以及ALT的量均较治疗前有显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),研究组患者治疗第4周时HCV病毒载量较对照组低,差异

表1 两组患者不同IFN抗病毒治疗疗效的比较

指标	研究组(40例)	对照组(40例)	t 值	P 值
HCV载量($\log_{10}\text{IU/ml}$)				
治疗前	6.148 \pm 1.204	6.392 \pm 1.142	1.680	0.081
治疗4周	2.963 \pm 0.641	3.472 \pm 1.422	2.233	0.036
治疗12周	2.983 \pm 0.919	3.302 \pm 1.290	1.652	0.085
治疗24周	2.984 \pm 0.94	3.348 \pm 1.244	1.780	0.073
ALT(U/L)				
治疗前	66.234 \pm 56.893	73.042 \pm 69.035	1.502	0.132
治疗4周	29.773 \pm 26.094	29.358 \pm 19.038	1.479	0.147
治疗12周	21.833 \pm 10.758	28.124 \pm 23.483	1.467	0.152
治疗24周	18.832 \pm 7.782	26.483 \pm 20.943	1.716	0.078
AST(U/L)				
治疗前	47.302 \pm 32.483	53.642 \pm 44.748	1.255	0.289
治疗4周	25.379 \pm 11.238	30.084 \pm 14.658	1.090	0.353
治疗12周	25.284 \pm 6.982	31.712 \pm 27.038	1.312	0.243
治疗24周	21.847 \pm 5.384	29.004 \pm 18.034	1.652	0.085

表2 两组患者的HCV治疗生物化学及病毒应答比较[例(%)]

组别	例数	治疗4周		治疗12周		治疗24周	
		BR	RVR	BR	EVR	BR	ETR
研究组	40	30 (75.0)	29 (72.5)	33 (82.5)	31 (77.5)	32 (80.0)	33 (82.5)
对照组	40	25 (62.5)	23 (57.5)	29 (72.5)	26 (65.0)	30 (75.0)	29 (72.5)
χ^2 值		1.100	3.982	0.943	0.972	1.024	0.883
P 值		0.183	0.023	0.294	0.290	0.266	0.352

表3 两组患者治疗后不良反应比较[例(%)]

组别	流感样综合征	中性粒细胞下降	血小板下降	脱发	精神异常	甲状腺功能异常
研究组	28 (70.0)	11 (27.5)	17 (42.5)	5 (12.5)	12 (30.0)	1 (2.5)
对照组	27 (67.5)	12 (30.0)	15 (37.5)	3 (7.5)	11 (27.5)	1 (2.5)
χ^2 值	1.373	1.183	0.611	0.634	1.052	1.083
P 值	0.120	0.152	0.552	0.524	0.216	0.204

具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

二、两组患者的HCV治疗生物化学及病毒应答比较

研究组患者的RVR显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。但是两组患者的EVR、ETR差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

三、两组患者治疗后不良反应比较

治疗后, 两组患者的不良反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表3。

讨 论

我国一般人群抗-HCV的阳性率约为3.2%, 其中性别差异无统计学意义, 然而随着年龄的增长, 抗-HCV的阳性率也不断增加^[4]。HCV慢性感染会导致感染者的肝脏慢性炎症坏死、纤维化, 甚至会有一部分患者发展为肝癌或肝硬化^[5]。

目前, 普遍认为慢性丙型肝炎治疗的关键在于抗病毒治疗, 合理的抗病毒治疗对慢性丙型肝炎的病情转归起到了极为重要的作用, 也是目前唯一有效地治疗手段^[6]。抗病毒治疗主要是为了清除或抑制体内的HCV, 使得患者的肝脏损害得到一定的减轻, 也可以阻止病情进展为肝硬化甚至肝癌。目前医学公认治疗CHC最有效的药物是IFN^[7]。近年的研究表明^[8], 患者的性别、年龄、HCV载量、肝功能以及HCV基因分型等病毒因素和宿主在IFN治疗CHC中发挥了很重要的作用。本研究中两组患者的年龄、肝功能、性别、HCV基因分型以及HCV载量等一般资料差异均无统计学意义, 从而使得本研究结果可以更好的归结于用药的不同。

IFN的作用机制主要是与细胞膜上的IFN结合, 诱导细胞产生多种抑制性蛋白, 进而患者体内的病毒核苷酸的翻译和蛋白的装配均会受到阻止, 最终使得病毒的复制受到抑制^[9]。本研究中的研究组和对照组患者治疗联合利巴韦林使用, 用药4、12、24周时与用药前相比, HCV载量均有显著下降, 肝功能也得到明显改善。

PegIFN- α -2a在IFN分子上交联了大分子聚乙二醇, 吸收和清除均受到延缓, 半衰期也会延长。本研究结果显示, 研究组患者的RVR显著优于对照组, 与之前研究结果相似^[10]。但是研究组患者的EVR、ETR并未显著优于对照组患者, 这一点与已有研究结果有所差异^[11-12]。猜测主要是因为本研究病例较少, 及HCV基因型构成有关系。PegIFN- α -2a在治疗HCV 1b型的疗效优于IFN- α -2b, 而对于

HCV 2a患者型疗效与1b型无显著性差异。因而当HCV 2a型比例过高, 则会使得IFN- α -2b和PegIFN- α -2a的治疗疗效有所减弱^[13-15]。

两组患者干预治疗后均出现了中性粒细胞下降、脱发、甲状腺功能异常、流感样综合征、血小板下降以及精神异常等不良反应。两组患者的不良症状的发生率差异均无显著性差异。而且随着治疗时间的推移, 两组患者的利巴韦林和IFN的剂量均有所减小, 并口服升白细胞药物, 患者的血象得到明显的改善, 使得IFN抗病毒治疗得以继续。本研究结果显示, 两组患者的抗病毒治疗疗效差异亦无统计学意义。

综上所述, PegIFN- α -2a治疗的RVR高于IFN- α -2b, 但是两种方法的ETR、生物化学应答率、EVR以及不良反应发生率差异并无统计学意义。本研究时间较短, 研究的例数有限, 需要在以后的研究中加以改善。

参 考 文 献

- 1 王盟, 郑伟阳, 张红宇, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a与干扰素 α -2a治疗慢性丙型肝炎的短期疗效分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(4): 255-259.
- 2 Lei J, Zhang SJ, Xu LY. The analyses of adverse reaction in of treating hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin[J]. Chin Hepatol, 2012, 17(4): 720-722.
- 3 唐武成. 干扰素、利巴韦林联合胸腺肽治疗慢性丙型肝炎的疗效分析[J]. 使用医学杂志, 2012, 28(16): 2794-2795.
- 4 崔万善. 彩色多普勒超声评价抗病毒治疗慢性丙型肝炎的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 5033-5034.
- 5 巩亚莹. 干扰素、利巴韦林联合胸腺肽治疗慢性丙肝疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(3): 253.
- 6 王成宝, 聂红明, 吕桦, 等. 慢性丙型肝炎病毒清除率与性别和年龄的关系[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(21): 3851-3853.
- 7 吴云忠, 路遥, 申戈, 等. 慢性丙型肝炎病毒感染者血清自身抗体检测的临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(4): 282-285.
- 8 廖凤, 张晓红, 蔡庆贤. 慢性丙肝外周血Th17/Th1水平与干扰素联合利巴韦林标准治疗快速应答的关系[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(3): 225-228.
- 9 Ge J, Wang K, Meng QH, et al. Implication of Th17 and Th1 cells in patients with chronic active hepatitis B[J]. J Clin Immunol, 2010, 30(3): 60-67.
- 10 于静, 刘博伟, 兰玲, 等. 聚乙二醇化干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗老年慢性丙型肝炎疗效观察[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(5): 373-375.
- 11 穆彩琴, 胡蕾苹, 张璐, 等. 慢性丙型肝炎病毒性肝炎抗病毒治疗研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(4): 310-313.
- 12 Casey LC, Lee WM. Hepatitis C virus therapy update 2013[J]. Current opinion gastroenterol, 2013, 29(5): 243-249.
- 13 阿米娜·依明, 铁木尔·玉努斯, 丽娜. 聚乙二醇干扰素 α -2a和利巴韦林联合治疗慢性丙型肝炎临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(6): 452-453.
- 14 廖柏明. 干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(5): 383-384.
- 15 谢尧, 徐道振, 陆志檬, 等. HCV基因型对慢性丙型肝炎干扰素疗效的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 12(2): 72-73.

(收稿日期: 2015-01-13)

(本文编辑: 孙荣华)

张海燕, 范晖. 不同干扰素药物治疗慢性丙型肝炎近期疗效的比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5):