

· 指南 ·

日本慢性肝炎治疗指南中有关丙型肝炎的建议

王宪波

为了补充、修订 2004 年版的慢性肝炎治疗标准化指南,进行了针对乙型及丙型肝炎病毒感染者治疗标准化临床研究的实况调查,该调查由日本国家公务员共济组合联合会虎门医院熊田博光副院长主持,有山口大学等 13 家单位参加。其综述研究报告发表于 2006 年 3 月,现将调查报告中有关慢性丙型肝炎部分摘译以飨国内相关专业人士。

该报告探讨了慢性丙型肝炎 ALT 值正常患者的特征和干扰素(interferon, IFN)治疗的效果及高龄患者 IFN 的治疗效果。对于慢性丙型肝炎高病毒载量的患者,原则上采用 Peg-IFN α -2b 和利巴韦林(Ribavirin)联合用药,另外根据患者的状况也可以选择 IFN 单独长期给药、IFN α -2a 48 周给药等。对于慢性丙型肝炎,应统筹考虑安全性和有效性,以决定是选择以治愈为目标还是防止进展(预防癌变)的长期疗法。在临床和基础方面,对目前丙型肝炎的主要疗法 Peg-IFN α -2b 和利巴韦林联合用药治疗效果的预测因素(病毒学、免疫学)进行了探讨。

一、研究目的

1. 统一研究:(1)ALT 值正常时 IFN 治疗效果(包含开始时正常及持续正常病例);(2)利巴韦林联合用药显效病例和无效病例的要因分析—60 岁以上联合利巴韦林的治疗效果。

2. 个体研究:(1)高龄慢性丙型肝炎患者 IFN 治疗效果;(2)慢性丙型肝炎患者 IFN 和利巴韦林联合用药(包括 Peg-IFN 和利巴韦林联合用药)的治疗效果及疗效预测;(3)慢性丙型肝炎患者脾脏摘除和部分脾动脉栓塞后的治疗。

二、研究方法

1. 统一研究:对上述各试验中心的治疗结果进行收集和分析。以这些治疗方法和治疗效果为基础,修订、补充慢性丙型肝炎的治疗指南。

2. 个体研究:基于研究成员各自的治疗手段,分别进行研究。

三、研究结果

1. 统一研究:(1)ALT 值正常时 IFN 治疗效果(包含开始时正常及持续正常病例):对各研究单位总计 580 例 ALT 值 40 U/L 以内、接受了 IFN 疗法的患者进行分析。依据 ALT 值将其分为 30 U/L 以下组(332 例)和 31 U/L 以上 40 U/L 以内组(248 例),并对两组患者的一般情况、治疗效果和与肝组织纤维化程度关系进行了比较。①一般情况比较结果发现两组在性别、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、铁蛋白、血小板计数、是否出

作者单位:100011 北京,北京地坛医院

通讯作者:王宪波 Email: wangxianbo638@163.com

现过 ALT 值异常等方面有显著差异。30 U/L 以内组女性病例多、HOMA-IR 高、铁蛋白低、血小板计数高、出现 ALT 值异常者少,与 40 U/L 以内组相比有显著差异;② 单独 IFN 治疗及 IFN + 利巴韦林联合治疗的持续病毒应答(sustained virological response, SVR)率,基因 1 型患者分别为 39% 和 50%,基因 2 型为 55% 和 74%;③ 治疗效果与肝组织纤维化的关系,ALT 值 30 U/L 以内的肝脏纤维化程度为 0 ~ 1(F0 ~ 1)患者 SVR 率为 50%、F2 ~ 3 为 58%;ALT 值为 31 U/L 以上 40 U/L 以内 F0 ~ 1 的患者 SVR 率为 46%、F2 ~ 3 为 49%;(2) 利巴韦林联合用药显效病例和无效病例的要因研究—60 岁以上患者利巴韦林联合治疗的效果:探讨了 2410 例 60 岁以上开始 IFN 治疗(包括给药中)患者的治疗效果。其中病例最多的基因 1b 型高病毒载量患者,IFN 单独给药 26 周 SVR 率为 9%、Peg-IFN 给药 48 周为 13%、IFN + 利巴韦林联合治疗 24 周为 15%、Peg-IFN + 利巴韦林治疗 48 周为 38%。此外治疗中止率分别为 25%、39%、30%、24%。

2. 个体研究:(1) 佐田探讨了 60 岁以上的高龄者在应用 Peg-IFN + 利巴韦林治疗中利巴韦林引起的贫血($Hb \leq 10$ g/dL)发生情况,将体重 60 kg 以上的患者分为利巴韦林 800 mg 组和 600 mg 组,结果在体重 60 kg 以上患者中,6 例利巴韦林 800 mg 组和 7 例利巴韦林 600 mg 组中各有 3 例患者 Hb 低于 10 g/dL;(2) 山田研究了 65 岁以上肝组织学 3 ~ 4 期患者应用 Peg-IFN 治疗效果,在基因 1b 型低病毒载量人群和基因 2 型人群中,60% 患者可以出现 SVR 效果。虽然基因 1b 型高病毒载量人群在给药期间 HCV RNA 阴转率为 15%,但是在半数病例中能够使 ALT 值稳定;(3) 铃木分析了 258 例 ALT 值正常的患者 IFN 治疗效果,基因 2a 型高病毒载量患者,单独应用 IFN 治疗效果差,而 IFN + 利巴韦林联合治疗,与 ALT 值异常患者比较,疗效无显著差异。在没有出现 SVR 的病例中,治疗后肝炎的发生率为 20% ~ 30%;(4) 竹原分析了难治性慢性丙型肝炎应用 Peg-IFN + 利巴韦林治疗后 SVR 情况,发现在青年、男性、非进展纤维化、无合并症患者中 SVR 明显增高;(5) 铃木探讨了基因 1b 型高病毒载量患者应用 Peg-IFN + 利巴韦林治疗时早期病毒动力学变化,发现 HCV RNA 载量在给药 48 h 后小于 5 kIU/mL 或者较治疗前数值下降 1/10、以及给药 144 h 后低于 200 kIU/mL 的病例,12 周以内 HCV RNA 低于检测下限可能性高;(6) 西口在研究中提出,对基因 1b 型高病毒载量病例联合应用 Peg-IFN + 利巴韦林治疗,如果 12 周时 HCV RNA 载量没有下降 2 个 \log_{10} 或者 20 周时 HCV RNA 没有阴转的病例,可以考虑改用 IFN- β + 利巴韦林联合治疗;(7) 各务报告,IFN(开始治疗 2 周后)联合营养疗法(BCAA 制剂)治疗慢性丙型肝炎,与没有联合营养疗法组比较,疗效无显著差异,但是给与 BCAA 制剂可能具有预防体内氮蓄积的作用;(8) 恩地报告,在血小板低下患者中,通过腹腔镜下脾摘除术使患者应用 Peg-IFN + 利巴韦林成为可能;(9) 清家报告了对于伴有血小板低下的丙型肝炎,通过部分脾动脉栓塞后而进行 IFN 治疗的临床价值;(10) 冲田报告,在 Peg-IFN + 利巴韦林治疗时给与维生素 + 鱼油不饱和脂肪酸(EPA),可以抑制早期贫血的发生。

四、讨论

1. 统一研究:(1)初次治疗:补充和修订了 2004 年提出的丙型肝炎治疗标准化指南(表 1、2)。对于属于基因 1 型的高病毒载量患者一般是采用 Peg-IFN + 利巴韦林 48 周联合疗法。对于基因 2 型的高病毒载量患者一般是采用 Peg-IFN + 利巴韦林 24 周联合疗法。对于不适合 Peg-IFN + 利巴韦林联合疗法的患者,主张基因 1 型患者用 IFN 单独长期(2 年)、基因 2 型患者用 IFN 单独长期(24 ~ 48 周)给药。另外对于基因 1b 型的高病毒载量患者中病毒量中等度的患者或基因 2 型的高病毒载量患者,也可以考虑 Peg-IFN α -2a(48 周)给药。初次治疗的低病毒载量患者因为不能施行 IFN + 利巴韦林联合疗法,必须 IFN 单独给药(表 1);(2)再次治疗:慢性丙型肝炎 IFN 再治疗的原则,先分析初次治疗无效的要因,然后确定是应该选择以治愈为目的的治疗、还是防治进展(预防癌变)的少量长期疗法。以治愈为目的的再治疗,若是基因 1 型高病毒载量患者,以 Peg-IFN + 利巴韦林 48 周联合疗法为方针。而基因 1 型的低病毒载量患者和基因 2 型的再给药患者,以 Peg-IFN + 利巴韦林联合疗法(24 周)为基本治疗(表 2);(3)非 Peg-IFN 和利巴韦林联合疗法适应症患者的治疗:对于不适合 Peg-IFN + 利巴韦林联合疗法的患者,如治疗指南中图 1 所示宜采用 IFN 单独长期疗法。对于血清 HCV RNA 低于检测下限困难患者应当考虑以维持为目的(预防进展、预防癌变)的 IFN 长期少量间歇给药(指南补充);(4)血清 ALT 值正常丙型肝炎患者的抗病毒治疗:如表 3 所示,宜根据血小板数及 ALT 值选定抗病毒疗法。血小板数 15 万以上、ALT 值 30 U/L 以下时只需要跟踪即可,但当 ALT 变为异常时应考虑抗病毒治疗。血小板数 15 万以下时肝病变有可能正在进展,只要有可能应进行肝活检,进而考虑抗病毒治疗。ALT 值 30 U/L ~ 40 U/L 时必须考虑抗病毒治疗。关于抗病毒疗法,必须在充分考虑年龄、合并症的基础上决定是否实施。如有可能清除病毒,即便 ALT 值正常也应当考虑给予 IFN(+利巴韦林);(5)对 IFN 无效、非适应症患者的治疗:2004 年度版治疗指南指出,对于 ALT 值 100 U/L 以下的病例,第一选择是熊去氧胆酸(UDCA)600 mg;对于 ALT 值 100 U/L 以上的病例,第一选择是复方甘草甜素(SNMC)40 ml/d ~ 100 ml/d + UDCA 600 mg;(6)慢性丙型肝炎血清转氨酶(控制)目标:慢性丙型肝炎 1 级(F1),应持续将其控制在正常值的 1.5 倍以内;慢性丙型肝炎 2 ~ 3 级(F2 ~ F3),尽可能将其控制到正常值范围(图 3)。

总之,对于慢性丙型肝炎,应考虑其安全性和有效性,必须考虑选择是以治愈为目的的强化治疗、还是以预防进展(防治癌变)为目的的长期疗法(IFN 或肝脏保护剂)。

2. 个体研究:目前,对于慢性丙型肝炎公认的治疗是 Peg-IFN + 利巴韦林联合疗法。对这种联合疗法疗效的预测因素,如治疗过程中病毒的动态变化、机体自身的因素等方面进行了研究。另外,探讨了以抑制这种联合疗法副作用(贫血)的治疗手段,以及关于联合 IFN- β 治疗方法的报告。必须探讨 Peg-IFN + 利巴韦

林联合治疗没有显效的病例今后的治疗方法。

五、结论

今年补充和修订了慢性丙型肝炎治疗标准化指南,原则上提出以抗病毒为主的治疗指南。关于慢性丙型肝炎的治疗,本次修订提出了针对 ALT 值正常病例的治疗指南。在国内,对 ALT 值正常病例给与积极治疗,以期能够改善丙型肝炎患者的预后。

虽然以这些指南为基础能够推动今后丙型肝炎的治疗,但是必须经常探讨其治疗效果并不断修订和改进。

附有关治疗指南:

一、初次治疗指南

二、再次治疗指南

干扰素再治疗的原则:慢性丙型肝炎干扰素再治疗,先分析初次治疗失效的原因,然后选择以治愈为目的的治疗、或是预防进展(防治癌变)的少量长期疗法。

表 1 2005 年度慢性丙型肝炎治疗指南(初次给药)

	高病毒载量 1 meq/ml 100 kIU/ml 1 300 fmol/L 以上	低病毒载量 1 meq/ml 100 kIU/ml 3 00 fmol/L 以内
基因 1 型	Peg-IFN α -2b;Peg-Intron + 利巴韦林(48 周)	IFN(24 周) Peg-IFN α -2a;Pegasys(24 ~ 48 周)
基因 2 型	Peg-IFN α -2b;Peg-Intron + 利巴韦林(24 周)	IFN(8 ~ 24 周) Peg-IFN α -2a;Pegasys(24 ~ 48 周)

表 2 2005 年度慢性丙型肝炎治疗指南(再次给药)

	高病毒载量 1 meq/ml 100 kIU/ml 300 fmol/L 以上	低病毒载量 1 meq/ml 100 kIU/ml 300 fmol/L 以内
基因 1 型	Peg-IFN α -2b;Peg-Intron + 利巴韦林(48 周)	
基因 2 型	Peg-IFN α -2b;Peg-Intron + 利巴韦林(24 周)	

表 3 血清 ALT 正常丙型肝炎患者抗病毒治疗指南

ALT	血小板数	
	$\geq 15 \times 10^4/\mu\text{l}$	$< 15 \times 10^4/\mu\text{l}$
≤ 30 U/l	每 2 ~ 4 个月跟踪检测一次血清 ALT;ALT 出现异常时评估治愈的可能性、癌变的危险性、考虑抗病毒治疗	有相当多的患者向纤维化进展;如有可能进行肝活检,F2A2 以上的患者考虑抗病毒治疗;不进行肝穿的患者每 2 ~ 4 个月检测一次血清 ALT、出现异常时考虑抗病毒治疗
31 U/l ~ 40 U/l	65 岁以下的患者适宜抗病毒治疗	遵循慢性肝炎的治疗

三、补充指南

1. 干扰素和利巴韦林联合用药是初次给药的高病毒载量患者、以治愈为目的再给药患者的基本治疗方案。

2. 基因型 1b 型、HCV 量中等度(100 kIU/ml ~ 500 kIU/ml、300 fmol/L ~ 2400 fmol/L)患者、基因 2 型的高病毒载量患者初次给药也考虑 Peg-IFN α -2a(Pegasys) 48 周治疗。

3. 联合 Peg-Intron + 利巴韦林治疗的初次治疗患者,以治愈为目的时,基因 1 型用 IFN 长期(2 年),基因 2 型用 IFN(24 ~ 48 周)治疗。

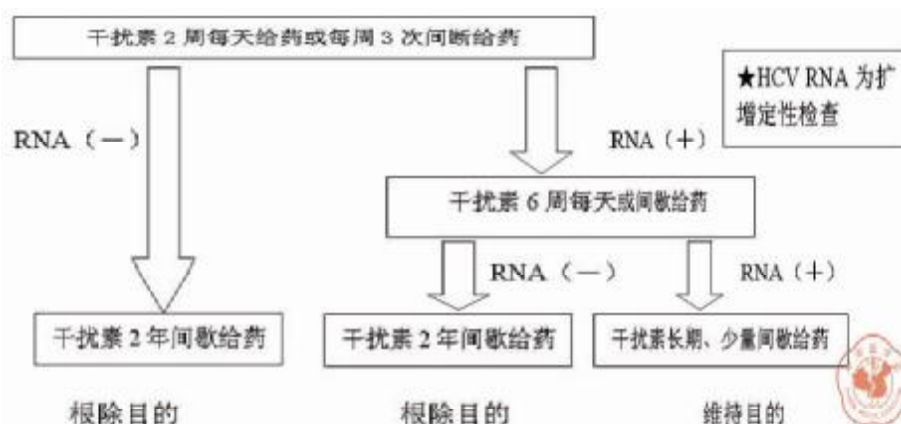
4. 联合 Peg-Intron + 利巴韦林治疗的再治疗患者,可选择 Peg-IFN α -2a; Pegasys(48 周)或 IFN 长期(2 年)治疗。

5. 干扰素治疗中 HCV RNA 无法低于检测下限的患者,可以探讨以肝功能正常化或防治癌变为治疗目的的治疗。

四、血清 ALT 正常丙型肝炎患者抗病毒治疗指南

考虑病毒基因型、病毒量、年龄等因素,基于普通的慢性丙型肝炎治疗,选择合适的治疗方法。另外排除病毒的可能性高、副作用轻时,应采取和一般慢性肝炎同样的标准探讨治疗。

五、对不适合 Peg-Intron + 利巴韦林治疗的 1b 型、高病毒载量患者 IFN 单独长期治疗指南(2005 年度)(下图见光盘)。



(收稿日期:2007-06-25)

(本文编辑:李文东)