

· 临床论著 ·

## 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b 替换聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a 治疗慢性难治性丙型肝炎

高涛 刘珍龙 钱方兴

**【摘要】 目的** 探讨聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2b 能否替换聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 治疗难治性慢性丙型肝炎,疗效能否提高、不良反应能否减少、依从性是否增加。**方法** 选取上海市公共卫生中心等医院 11 例丙型肝炎患者,以实时荧光定量 RT-PCR 检测其血清 HCV RNA, HCV 基因分型按 5' -非编码区进行 PCR 法扩增及测序和分析。所有患者均以聚乙二醇化干扰素 (Peg-IFN)  $\alpha$ -2b 替换 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 并联合应用利巴韦林进行治疗,观察其治疗效果。**结果** 11 例丙型肝炎患者中 HCV RNA 基因 1b 型 7 例, 2a 型 1 例, 2b 型 1 例, 未进行分型者 2 例。Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗无应答者 4 例, 出现不良反应者 6 例 (其中白细胞总数和中性粒细胞数绝对值下降者 4 例, 发生严重咳嗽者 1 例, 心肌缺血者 1 例), 停药后复发者 1 例。用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 按照至少 80% 的剂量替换 Peg-IFN  $\alpha$ -2a, 足够的疗程替换后无应答的 4 例患者治疗结束时均应答, 其中持续应答者 3 例, 复发 1 例; 不良反应的 6 例患者替换后完成治疗者 4 例, 中止 1 例, 正在治疗 1 例, 其中持续应答者 3 例, 无应答 1 例; 复发的 1 例患者出现持续应答。7 例持续应答者中 3 例获得快速应答、7 例为早期应答。**结论** 应用 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗丙型肝炎出现无应答、不良反应或复发时可用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替代, 但有心脏疾患者不宜替代。能替代者治疗时注意足够的疗程和至少 80% 的剂量, 可使部分患者从中获益, 提高持续应答。

**【关键词】** 聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2b; 聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a; 丙型肝炎

**Peginterferon alfa-2b treatment of chronic incurable hepatitis C correspond is a substitution of peginterferon alfa-2a** GAO Tao\*, LIU Zhen-long, QIAN Fang-xing. \* Shanghai Public Health Center, Shanghai 201508, China

Corresponding author: GAO Tao, Email: gaotaol@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of peginterferon alfa-2b as well as compliance improvement for the treatment of peginterferon alfa-2a non-responders or non-compliant patients. **Methods** All 11 peginterferon alfa-2a non-responders or no-compliant or relapsed patients were from Shanghai Public Health Center and other hospitals. Real-time RT-PCR technique was used to test serum HCV

作者单位: 201508 上海, 上海市公共卫生中心 (高涛); 上海海员医院 (刘珍龙); 上海长宁区中心医院 (钱方兴)

通讯作者: 高涛 Email: gaotaol@sina.com

RNA and non-encoding region PCR amplification sequencing to analyze HCV genotype. All patients enrolled were treated by peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy. **Results** Genotype analysis: 7 cases were infected with genotype 1b HCV, 1 case with genotype 2a, 1 case with genotype 2b and 2 cases were not tested. Four patients were non-responders, six patients were non-compliant (4 of 6 were due to severe bone marrow suppression), one patient was relapser of peginterferon alfa-2a. Retreatment with peginterferon alfa-2b should adhere to full course and at least 80% of recommended dosage. All 4 peginterferon alfa-2a non-responders had end of treatment response, and 3 patients achieved sustained virologic response (SVR), one patient relapsed, respectively. Among six non-compliant patients, four patients finished full course treatment and 3 of them achieved SVR, one patient had no response. One patient discontinued therapy due to severe cardiac disease and one was still in therapy. One relapsed patient achieved SVR. Three of 7 patients who achieved SVR had rapid virologic response and all 7 patients had early virologic response. **Conclusions** Patients who failed in peginterferon alfa-2a treatment due to lack of response, severe side effects or relapsed can be retreated successfully by peginterferon alfa-2b unless the patient had severe cardiac disease. Retreatment with peginterferon alfa-2b should adhere to full course and at least 80% dosage and the response rate could be raised.

**【Key words】** Peginterferon alfa-2b; Peginterferon alfa-2a; Hepatitis C

聚乙二醇化干扰素  $\alpha$  是治疗慢性丙型肝炎的有效药物,联合利巴韦林持续应答率可达 54% ~ 56%,目前有  $\alpha$ -2a 和  $\alpha$ -2b 两种(Peg-IFN  $\alpha$ -2a 和 Peg-IFN  $\alpha$ -2b)<sup>[1]</sup>。两者除在干扰素的结构上的区别外:前者的第 23 位氨基酸是赖氨酸(Lys),后者的第 23 位氨基酸是精氨酸(Arg);在聚乙二醇化时也有不同,前者是分枝型,聚乙二醇结合位点在第 31 位赖氨酸,分子量 40 kD,抗病毒活性同干扰素  $\alpha$ -2a;后者是直链型,聚乙二醇结合位点在第 34 位组氨酸,抗病毒活性同干扰素  $\alpha$ -2b,分子量 12 kD<sup>[2]</sup>。Peg-IFN  $\alpha$ -2b 能否替换 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗难治性丙型肝炎,疗效能否提高、不良反应能否减少、依从性是否增加,是目前临床普遍关注的问题。本文就 11 例 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替换 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗难治性丙型肝炎患者的疗效进行了探讨。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2004 年 11 月至 2007 年 4 月上海市公共卫生中心门诊丙型肝炎患者 9 例,上海海员医院与上海长宁区中心医院丙型肝炎患者各 1 例,共计 11 例丙型肝炎患者,其中男 4 例,女 7 例,年龄 20 ~ 59 岁。诊断和疗效标准:按照 2004 年中华医学会肝病分会中华医学会传染病与寄生虫病分会指南<sup>[1]</sup>。

## 二、治疗方法

Peg-IFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}$ , 1 次/周, 利巴韦林 800 ~ 1000 mg/d。Peg-IFN  $\alpha$ -2b 1.5 mg  $\times$  80% /kg ~ 1.5 mg/kg (50  $\mu\text{g}$ 、80  $\mu\text{g}$ 、100  $\mu\text{g}$ ), 1 次/周, 利巴韦林 10.5 mg ~ 13 mg  $\cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (800 ~ 1200 mg/d)。

## 三、检测方法

HCV RNA 检测采用实时荧光定量 RT-PCR 技术, 试剂由深圳匹基生物有限公司提供, HCV 基因型按 5' -非编码区进行 PCR 法扩增测序及分析。阴性判断值为 HCV RNA < 500 拷贝/ml。

## 结 果

### 一、基本情况

HCV RNA 基因分型: 11 型丙型肝炎患者中基因型 1b 者 7 例, 2a 者 1 例, 2b 者 1 例, 未进行分型者 2 例。Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗前 HCV RNA 水平为  $10^5$  拷贝/ml ~  $10^8$  拷贝/ml。ALT  $\geq 1.5$  倍正常值 ( $\times$  ULN)。

### 二、Peg-IFN $\alpha$ -2b 替换 Peg-IFN $\alpha$ -2a 治疗

1. Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗情况: (1) Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗后无应答者 (治疗 24 周后 HCV RNA  $\geq 10^5$  拷贝/ml, ALT  $\geq 1.5 \times$  ULN) 4 例, HCV RNA 基因分型 1b 型者 3 例, 2b 型者 1 例。病程分别为 5 年、8 年、10 年和 10 年。治疗前 HCV RNA 滴度为  $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$  拷贝/ml。体重 60 kg 者 1 例、 $\geq 65$  kg 者 3 例。Peg-IFN  $\alpha$ -2a 的剂量均为 180  $\mu\text{g}$ 。其中 3 例疗程为 24 周, 1 例为 52 周。治疗后 HCV RNA 均未转阴, 滴度为  $10^5$  拷贝/ml 者 1 例、 $10^6$  拷贝/ml 者 2 例、 $10^7$  拷贝/ml 者 1 例。ALT 均大于 1.5 倍  $\times$  ULN; (2) 出现不良反应者 6 例, HCV RNA 基因分型为 1b 型者 3 例, 2a 者 1 例, 未分型者 2 例。治疗前 HCV RNA 滴度为  $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$  拷贝/ml。Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗后 4 例患者白细胞总数和中性粒细胞绝对值下降, 1 例出现严重咳嗽, 1 例发生心肌缺血。白细胞和中性粒细胞绝对值下降者在治疗的第 4、5、6 和 20 周出现 HCV RNA 阴转但白细胞总数下降至  $2.1 \sim 2.8 \times 10^9/\text{L}$ 、或中性粒细胞绝对值下降至  $0.67 \sim 0.78 \times 10^9/\text{L}$ , 患者不能耐受, 于第 4、6、20、32 周停止治疗; (3) 停药后复发者 1 例, HCV 基因型为 1b 型, 治疗前 HCV RNA 滴度为  $4.7 \times 10^6$  拷贝/ml, Peg-IFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}$  治疗 12 周后 HCV RNA 转为阴性, 治疗至第 48 周停药, 停药后 1 月 HCV RNA 滴度为  $1.2 \times 10^7$  拷贝/ml, ALT 值正常。

2. Peg-IFN  $\alpha$ -2b 治疗情况: (1) 无应答者的替换治疗: 2 例患者的 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 治疗剂量为 80  $\mu\text{g}$ , 2 例为 100  $\mu\text{g}$ 。疗程为 48 周者 3 例, 52 周者 1 例。1 例患者于治疗 4 周后 HCV RNA 出现阴转, 2 例于治疗 8 周后出现阴转, 1 例患者 HCV RNA 滴度下降 2  $\log_{10}$ , 治疗 12 周后由  $10^5$  拷贝/ml 降至  $10^3$  拷贝/ml, ALT 均恢复正常。随访至第 3 个月、5 个月、6 个月时各有 1 例发生应答, HCV RNA 阴性, ALT 正常; 另一例随访 2 个月时复发, HCV RNA 滴度为  $3.8 \times 10^4$  拷贝/ml, ALT 为 87 U/L; (2) 出现不良反应者的治疗: Peg-IFN  $\alpha$ -2a 停用后 4 ~ 12 周, 因 HCV RNA 又转阳性, 滴度为  $10^5$  拷贝/ml ~  $10^6$  拷贝/ml, 应用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 剂量为 50

$\mu\text{g}$ 、80  $\mu\text{g}$  的各 2 例患者,其中应用 80  $\mu\text{g}$  的 2 例患者在治疗第 4~5 周 HCV RNA 转阴,应用剂量为 50  $\mu\text{g}$  的 2 例患者中 1 例至治疗第 7~8 周时因 HCV RNA 未转阴改为 80  $\mu\text{g}$  剂量又治疗 4 周后阴转,另 1 例治疗 24 周末出现阴转。阴转的 3 例患者治疗 48 周随访 3~5 个月均未复发。发生严重咳嗽的 1 例患者在 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗前 HCV RNA 为  $10^5$  拷贝/ml,治疗 4 周后改用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 80  $\mu\text{g}$ ,咳嗽好转,HCV RNA 6 周后阴转,目前正在治疗中。发生心肌缺血的 1 例患者,Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗前  $10^6$  拷贝/ml,治疗 4 周后出现症状改用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 严密观察下治疗 4 周,心肌疾病无改善中止治疗;(3)停药后复发的治疗:Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗复发的 1 例患者改用 Peg-IFN $\alpha$ -2b 80  $\mu\text{g}$  治疗 4 周后 HCV RNA 阴转,治疗 52 周停药,已随访 6 个月仍维持应答。

3. Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替换 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗应答情况(见表 1):Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗后发生不良反应的 6 例患者中 4 例替换为 Peg-IFN  $\alpha$ -2b,1 例正在治疗,1 例中止治疗。

表 1 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替换 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 的应答(例)

Peg-IFN $\alpha$ -2a 治疗应答	Peg-IFN $\alpha$ -2b 替换后应答			
	治疗末应答	无应答	随访 3~6 月应答	复发
无应答(4)	4	0	3	1
不良反应(6)	3	1	3	0
复发(1)	1	0	1	0

## 讨 论

慢性丙型肝炎的持续应答率从单用普通干扰素治疗的 12%~19%,单用聚乙二醇化干扰素的 25%~39%,到聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林的 54%~56%<sup>[1]</sup>。虽然持续应答率有了明显提高,但仍有相当多患者未出现持续应答,Peg-IFN  $\alpha$ -2a 对基因 I 型患者的持续应答率为 35.4%<sup>[1]</sup>。我国是基因 I 型丙型肝炎病毒感染率较高的国家,难治患者较多。如一种聚乙二醇化  $\alpha$  干扰素疗效欠佳或不能继续治疗时能否用另一种干扰素替换已成为临床医生广泛关注的热点。本文通过对 11 例丙型肝炎患者治疗情况分析和观察,除了 1 例有心肌缺血性疾病未能替换外,其余 10 例均可用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替换,可行性达 90.9%。替换后取得应答者有 8 例,占 80%,随访 3~6 个月后有持续应答者 7 例(7/8),说明 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替换后可取得较好的疗效。

4 例患者行 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}$  联合利巴韦林治疗 24 周以上无应答。经 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 80  $\mu\text{g}$ ~100  $\mu\text{g}$  替换治疗后有 3 例在 8 周内 HCV RNA 阴转,并取得持续应答,这与 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 治疗基因 I 型丙型肝炎持续应答率达 66%,基因 II 与 III 型应答率达 94% 有关<sup>[3]</sup>。也有报道,Peg-IFN  $\alpha$ -2a 与 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 对基因 I 型丙型肝炎持续应答率有显著差异,前者为 49%,后者为 36% ( $P=0.017$ )<sup>[4]</sup>;也



有无显著差异的报道,前者为 48%,后者为 46%<sup>[5]</sup>。但这些文献都是头对头的比较,本文是治疗过程中的替换比较资料,说明部分 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 无持续应答患者经 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替换后可以获得持续应答,并取得较好的疗效。

临床上常见到影响干扰素治疗的重要因素是白细胞总数和中性粒细胞绝对值下降。本文 4 例患者经 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗后,3 例虽然有应答,但由于白细胞和中性粒细胞数下降,病人不能耐受而中止治疗,替换为 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 后完成了 48 周的治疗。Silva 等<sup>[5]</sup>比较了两种聚乙二醇化干扰素致白细胞下降率,Peg-IFN  $\alpha$ -2b 为 50%,Peg-IFN  $\alpha$ -2a 为 78%,下降幅度前者为  $1.5 \sim 2 \times 10^9/L$ ,后者为  $3.0 \sim 3.5 \times 10^9/L$  ( $P = 0.04$ );致中性粒细胞下降率,Peg-IFN  $\alpha$ -2b 为 56%,Peg-IFN  $\alpha$ -2a 为 67%,下降幅度前者为  $1.0 \sim 1.5 \times 10^9/L$ ,后者  $2.0 \sim 2.5 \times 10^9/L$  ( $P = 0.03$ )。可见致白细胞和中性粒细胞下降的副作用,Peg-IFN  $\alpha$ -2b 比 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 显著低<sup>[6]</sup>,可增加患者依从性,有利于继续治疗而完成疗程,而且 4 例 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗后无应答者中经 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 治疗后有 3 例发生持续应答。这表明 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 因白细胞、粒细胞下降而不能坚持治疗的患者替换为 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 治疗后可以取得较好疗效。但发生心肌缺血的 1 例患者不能替换,说明了出现心血管并发症(心律失常、缺血性心脏病和心肌病)的患者,应按指南停止治疗<sup>[1]</sup>,替换治疗不能缓解并发症。

治疗后 4 周取得应答为快速应答,12 周有应答为早期应答均可预示持续应答,前者一般为 89%,后者一般为 85%。本文用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替换治疗后发生快速应答者 3 例,早期应答者 5 例,因而持续应答提高至 7/8 例。

综上所述,由于我国基因 1b 型丙型肝炎较多,聚乙二醇化干扰素  $\alpha$  联合利巴韦林治疗仍有许多不尽人意之处,本文体会到当 Peg-IFN  $\alpha$ -2a 治疗无应答、出现不良反应或复发时可用 Peg-IFN  $\alpha$ -2b 替代,但是如有心脏疾患者则不宜替代以免增加风险。如能替代者治疗时注意足够的疗程和至少 80% 的剂量,可使部分患者从中获益,快速应答和早期应答均能提高持续应答。

#### 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分会. 丙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志, 2004, 22: 131-136.
- 2 Caliceti P. Pharmacokinetics of pegylated interferons: What is misleading? Dig Liver Dis, 2004, 36: 334-339.
- 3 John G, Mchutchison M, Keyur P, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-Infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology, 2002, 123: 1061-1069.
- 4 Almasio PL. Efficacy of peginterferon alfa-2b9Pegintron) vs. peginterferon alfa-2a(pegasys) plus ribavirin regimens in treatment-naive chronic: a meta-analysis. Abstract 62599. 56th annual meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (56th AASLD). 2005, November 11-15.
- 5 Silva M, Poo J, Wagnet F, et al. A randomized trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). J Hepatology, 2006, 45: 204-213.
- 6 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 Hepatology, 2006, 44: 97-103.

(收稿日期: 2007-07-03)

(本文编辑: 温少芳)