

干扰素对 HIV/HCV 合并感染者抗 HCV 早期疗效观察

陈谐捷 蔡卫平 叶露 胡凤玉 高艳青 李惠琴 卢瑞朝
陈伟烈 许敏 唐小平 张复春

【摘要】 目的 通过分析 HIV/HCV 合并感染者使用长效/普通干扰素联合利巴韦林抗 HCV 早期治疗效果,探讨更适合我国国情的 HIV/HCV 合并感染的抗 HCV 治疗方案。**方法** 129 例经 HAART 治疗的 HIV/HCV 合并感染者随机选用 PEG-IFN- α -2a 或 IFN- α -2b 联合利巴韦林治疗,利用巢氏 PCR 加测序分析检测 HCV 基因分型,COBASTM 全自动病毒载量分析系统分别检测抗 HCV 治疗前、治疗后 4 周、12 周的外周血 HCV RNA 载量,获得 HIV/HCV 合并感染者抗 HCV 快速病毒学应答率(RVR)、早期病毒学应答率(EVR)。**结果** 我国 HIV/HCV 合并感染者中,HCV 基因型为 1 型患者占 34.0%,非 1 型者占 66.0%。使用普通干扰素抗 HCV 治疗组 RVR、EVR、cEVR 与 PEG 干扰素组比较无显著差异;普通干扰素组中 HCV 非基因 1 型早期治疗效果优于 HCV 基因 1 型($P < 0.05$),PEG 干扰素组 HCV-1 型和非 1 型早期治疗效果比较无显著差异;PEG 及普通干扰素在抗 HCV 治疗过程中对患者肝功能的恢复均有积极效用($P < 0.05$)。**结论** PEG 及普通干扰素联合利巴韦林抗 HCV 方案治疗我国 HIV/HCV 合并感染者均能取得较好的早期疗效。普通干扰素方案对 HCV 非基因 1 型 HIV/HCV 合并感染者中可获得良好的早期治疗效果。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒;肝炎病毒,丙型;合并感染;病毒学;干扰素类

Early effect of interferon on patients with HIV/HCV coinfection CHEN Xie-jie, CAI Wei-ping, YE Lu, HU Feng-yu, GAO Yan-qing, LI Hui-qin, LU Rui-zhao, CHEN Wei-lie, XU Min, TANG Xiao-ping, ZHANG Fu-chun. NO. 8 People Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: CAI Wei-ping, Email: caiwp@163.net

【Abstract】 Objective To investigate the suitable therapy of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection patients in

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.02.007

基金项目:国家重大科技项目“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项(2008ZX10001-008)

作者单位:510060 广州,广州市第八人民医院(陈谐捷、蔡卫平、叶露、胡凤玉、陈伟烈、许敏、唐小平、张复春);首都医科大学附属北京佑安医院(高艳青);云南省艾滋病关爱中心(李惠琴);广西壮族自治区龙潭医院(卢瑞朝)

通讯作者:蔡卫平,Email:caiwp@163.net

China, through evaluating the early efficacy of common interferon α -2b (IFN) plus ribavirin (RBV) treatment versus peg-interferon α -2a (PEG-INF) plus RBV treatment. **Methods** Treatment of IFN plus RBV or PEG-INF plus RBV were received by patients with HCV/HIV coinfection (129 cases) after HAART. HCV genotypes were identified, and HCV RNA load, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) of patients were analyzed at different times during treatment (0, 2nd, 4th and 12th week), respectively. Rapid virological response (RVR) at 4th week and early virological response (EVR) at 12th week were assessed to predict sustained virological response (SVR). **Results** The percentage of non-genotype-1 HCV infection in HIV/HCV coinfecting patients was 66.0%, and genotype 1 HCV infected patients account for 34.0%. There were no significant difference of RVR, EVR and cEVR between IFN plus RBV group and PEG-INF plus RBV group. In IFN plus RBV group, patients of HCV genotype 1 had significant lower EVR and cEVR compared to patients infected with other HCV genotypes ($P < 0.05$). The levels of ALT and AST decreased after effective treatment of IFN plus RBV or PEG-INF plus RBV. **Conclusions** The early effects of IFN plus RBV and PEG-INF plus RBV treatment are both significant in patients with HIV/HCV coinfection. Treatment of IFN plus RBV is more effective for non-genotype-1 HCV infection than genotype 1 HCV infection in patients with HIV/HCV coinfection.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Hepatitis C virus; Coinfection; Virology; Interferons

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)在全球范围内均对人类健康具有极大威胁。由于 HIV 和 HCV 具有相似的传播途径(血液、性接触、母婴垂直传播等),两者合并感染常见。国内外文献报道 HIV 合并 HCV 的感染率不尽相同(31.14% ~ 90.36%)^[1-3]。对于 HIV/HCV 合并感染者抗 HCV 方案,国外主张 PEG 干扰素联合利巴韦林治疗策略^[4-6]。然而,由于 PEG 干扰素价格昂贵,目前我国不适合大面积推广使用。我国 HIV/HCV 合并感染者是否适合使用普通干扰素联合利巴韦林抗 HCV 治疗及其效果尚少有文献报道。

本课题组在国家“十一五”重大科技专项基金支持下,首次对国内 HIV/HCV 合并感染者抗 HCV 治疗效果进行了多中心、随机大样本的临床研究,并初步观察了干扰素联合利巴韦林对 HIV/HCV 合并感染者抗 HCV 早期治疗效果。

资料与方法

一、研究对象

129 例 HIV/HCV 合并感染者,男 96 例,女 33 例,病例来源主要为广东、广西、山西、云南等地区。所有入选患者抗-HIV 阳性并经 Westblot blot 确证, HIV

RNA 阳性,抗-HCV 及 HCV RNA 阳性,CD4⁺ 细胞计数 > 200 个/ μ l,随机分为 PEG 干扰素组(A 组,45 例)及普通干扰素组 B 组(84 例)。另外,选择 21 例 HCV 单一感染者为对照组(C 组)。

二、抗 HCV 治疗方案

A 组和 C 组抗 HCV 治疗方案为 PEG-IFN- α -2a 180 μ g/次,1 次/周,皮下注射,联合利巴韦林 900 mg/d,分 3 次口服,疗程 48 周。B 组抗 HCV 治疗方案为普通干扰素 α -2b 500 万单位/次,隔日 1 次,肌肉注射,联合利巴韦林 900 mg/d,分 3 次口服,疗程 48 周。

三、疗效标准

通过观察各组患者快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、完全早期病毒学应答(complete early virological response, cEVR)及早期病毒学应答(early virological response, EVR)来判断干扰素联合利巴韦林抗 HCV 的早期疗效。治疗 4 周后 HCV RNA 低于检测下限定义为达到 RVR,治疗 12 周 HCV RNA 低于检测下限为达到 cEVR,治疗 12 周 HCV RNA 低于检测下限或载量下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml 为达到 EVR。

四、观察指标及检测方法

分别检测各组治疗前外周血 HCV 基因分型(巢氏 PCR 引物:外引物分别为:5'-TGGGSTTYTCSTATGAYACCMGBTGYTTTGA-3' 和 5'-ARTACCTRGTCATAGC-CTCCGTGAA-3';内引物分别为 5'-TATGAYACCCGCTGYTTTGACTCCAC-3' 和 5'-GTCATAGCCTCCGTGAAGGCTC-3', PCR 扩增区域为 HCV 的 NS5 基因区;PCR 产物由 Invitrogen 公司测序)、HCV RNA 定量检测(COBASTM 全自动病毒载量分析系统:美国罗氏公司 COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan 48,检测下限值为 15 拷贝/ml)、肝功能(ALT/AST)(全自动生化分析仪)。治疗后第 4、12 周各组行 HCV RNA 定量分析,治疗后第 2、4、12 周分别检测各组肝功能(ALT/AST)。

五、统计学处理

所有数据均采用 SPSS 12.0 软件进行分析。计量资料组间采用 χ^2 检验,均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)组间采用方差分析,组间两两比较采用 LSD 法分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者基线特征及基因分型

150 例入组患者各指标基线水平如表 1 所示。入组者均进行 HCV 基因分型,其中 116 例患者 HCV 基因分型成功(HIV/HCV 合并感染者 106 例,单一 HCV 感染者 10 例),见表 2。HIV/HCV 感染者(A 组、B 组)中,HCV 非基因 1 型感染者 69 例(65.1%),高于 HCV-1 感染者 37 例(34.9%)。而 HCV 单纯感染者(C 组)中,HCV-1 感染者 7 例(70%),HCV 非基因 1 型者 3 例(30%)。

表 1 两组患者基本情况及相关指标基线水平($\bar{x} \pm s$)

分组	年龄(岁)	性别 [男(%)]	CD4 计数(个/ μ l)	HCV RNA (log ₁₀ 拷贝/ml)	ALT(U/L)	AST(U/L)
HIV/HCV 合并感染	37.33 \pm 7.55	96(74.40)	373.5 \pm 188.8	5.58 \pm 1.09	70.3 \pm 50.6	66.0 \pm 46.2
HCV 单一感染	36.75 \pm 6.26	13(61.90)	-	6.07 \pm 1.08	67.0 \pm 68.2	45.2 \pm 27.7

注:两组患者的年龄、性别、HCV RNA 载量、ALT 及 AST 等基线水平比较均无显著差异;“-”未检测

表 2 两组患者 HCV 分型 [例(%)]

分组	HCV 基因分型							
	1a	1b	2a	3a	3b	6a	6n	6u
HIV/HCV 合并感染	9(8.49)	28(26.42)	3(2.83)	12(11.32)	18(16.98)	33(31.13)	2(1.89)	1(0.94)
HCV 单一感染	0(0)	7(70.00)	0(0)	1(10.00)	0(0)	2(20.00)	0(0)	0(0)

二、干扰素联合利巴韦林抗 HCV 治疗早期疗效

为了解 PEG/普通干扰素抗 HCV 治疗效果差异,将各组抗 HCV 治疗的 RVR、cEVR、EVR 进行比较(图 1)。抗 HCV 治疗 4 周时检测各组 RVR 发现,C 组 RVR(41.7%)显著高于 A 组(11.4%)及 B 组(13.3%),A、B 组 RVR 无显著性差异;抗 HCV 治疗 12 周时 cEVR,C 组 cEVR(90.5%)显著高于 A 组(44.4%)及 B 组(40.5%),A、B 组 cEVR 比较无显著性差异;各组间 EVR 比较均无显著差异($P = 0.236$)。

三、HCV 基因分型与干扰素抗 HCV 疗效关系

为了解 PEG 及普通干扰素抗 HCV 治疗与 HCV 基因分型之间关联性,本研究检测了各组 HCV 基因分型情况,并分析各组不同基因型患者早期病毒学应答率,表 3。

表 3 不同基因型患者病毒学应答率 [例(%)]

分组	HCV 基因 1 型(1a,1b)			HCV 非基因 1 型(2a,3a,3b,6a,6n,6u)		
	RVR	EVR	cEVR	RVR	EVR	cEVR
A	0/8(0)	6/8(75.0)	2/8(25.0)	4/17(23.5)	18/20(90.0)	8/20(40.0)
B	4/27(14.8)	20/28(71.4)	6/28(21.4)	5/46(10.9)	46/48(95.8)	27/48(56.3)
C	1/7(14.3)	7/7(100.0)	6/7(85.7)	2/2(100.0)	3/3(100.0)	3/3(100.0)

注:RVR:快速病毒学应答;cEVR:完全早期病毒学应答;EVR:早期病毒学应答

统计分析表明,B 组 HCV 非基因 1 型 EVR 和 cEVR 显著高于 HCV-1 型(P 分别为 0.002 和 0.003),而 HCV-1 型和 HCV 非基因 1 型 RVR 无显著差异($P = 0.621$)。A、C 两组 HCV-1 型和 HCV 非基因 1 型 EVR 无显著差异, P 分别为:0.306 和 0.490;A、C 两组 HCV-1 型和 HCV 非基因 1 型 cEVR 比较亦无显著性差异, P 分别为 0.454 和 1.000。

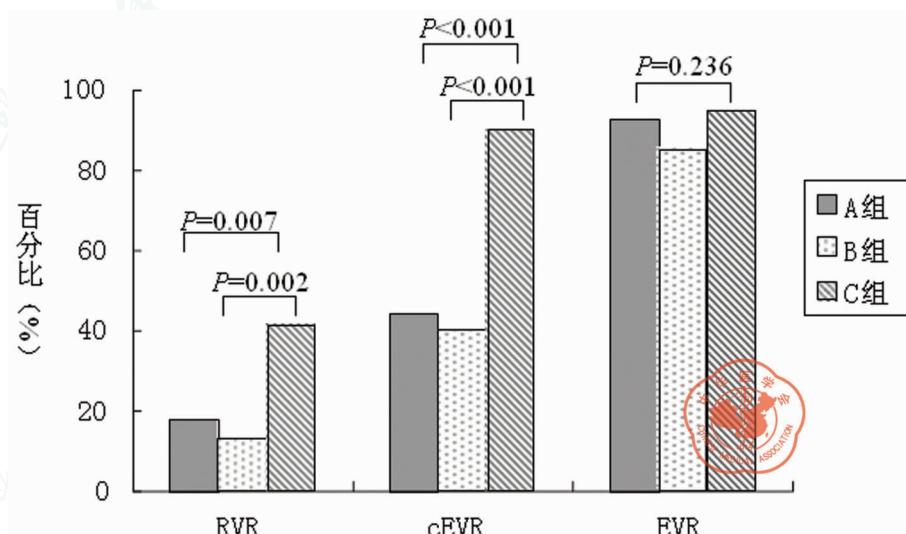


图1 干扰素抗 HCV 治疗早期病毒学应答率分析

四、抗 HCV 治疗过程中各组人群肝功能变化

为明确抗 HCV 治疗过程中, 各组人群肝损害及其恢复情况, 分别检测治疗前、治疗后第 2、4、12 周 ALT 与 AST 水平, 发现 A、B、C 组 ALT 和 AST 水平随着治疗时间延长逐渐下降 ($P < 0.05$), A、B、C 3 组间 ALT 及 AST 水平变化在同一时间点比较均无统计学差异, 见图 2。

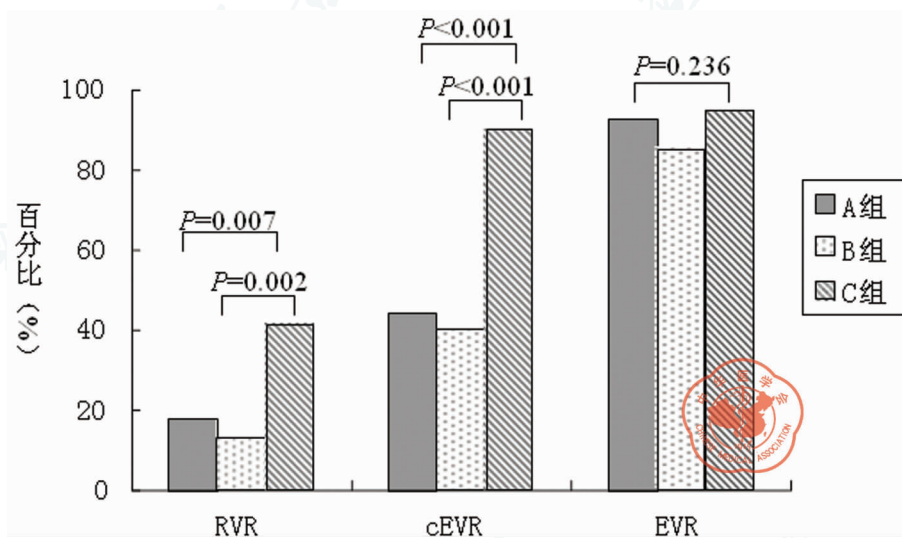


图2 干扰素抗 HCV 治疗后不同时间点的 ALT 水平变化

注: A 组: 长效干扰素组; B 组: 普通干扰素组; C 组: HCV 单一感染组; A、B、C 各组 ALT 水平随着治疗时间延长逐渐下降 ($P < 0.05$)

讨 论

为降低我国 HIV 感染者的病死率,制定有效且符合我国国情的抗病毒治疗方案迫在眉睫,本研究内容属于国家“十一五”重大科技项目“艾滋病合并 HCV 和 TB 的抗病毒治疗研究”的一部分,初步观察到 PEG 和普通干扰素联合利巴韦林对 HIV/HCV 合并感染人群抗 HCV 均能获得较好的早期疗效。

目前国内外较多研究提出,低 CD4⁺细胞计数的 HIV/HCV 合并感染者中,未给予 HAART 治疗以及肝炎本身进展均可加速丙型肝炎的慢性化进程^[7,8]。为了排除治疗前免疫状态对药物抗 HCV 效果的影响,本研究首先对 HIV/HCV 合并感染者进行有效的 HAART 治疗,待 CD4⁺细胞计数 > 200 个/ μ l 后再开始抗 HCV 治疗。

早期抗 HCV 疗效评估对持续病毒学应答具有重要的预测作用^[9],本研究结果提示,CD4⁺细胞计数 > 200 个/ μ l 的 HIV/HCV 合并感染者,使用普通与 PEG 干扰素抗 HCV 治疗,RVR、EVR 及 cEVR 比较均无显著差异。国外研究显示,HIV/HCV 合并感染者中,PEG 干扰素联合利巴韦林抗 HCV 治疗效果优于普通干扰素联合利巴韦林方案^[10],而本研究结果提示,PEG 或普通干扰素联合利巴韦林抗 HCV 治疗 HIV/HCV 合并感染人群均能取得较好早期疗效。有研究表明,干扰素抗 HCV 效果不仅与 HCV 基因分型有关,亦与宿主白细胞介素 28B 的基因多态性相关^[11,12],PEG/普通干扰素在我国 HIV/HCV 合并感染者中的早期抗 HCV 良好疗效,是否与中国人群遗传因素有关尚有待进一步研究。HCV 单纯感染者使用 PEG 干扰素抗 HCV 治疗时,早期应答率高于 HIV/HCV 合并感染者,提示我国 HIV/HCV 合并感染者使用干扰素抗 HCV 疗效较 HCV 单纯感染人群差,与国外文献报道一致^[13],可能与 HIV/HCV 合并感染导致患者体内 HCV 病毒半衰期延长等因素相关^[14]。

HCV 基因分型对干扰素抗病毒的疗程及疗效均影响显著^[9,15]。为了解我国 HIV/HCV 合并感染者的 HCV 基因分型与干扰素抗 HCV 疗效之间关系,本研究对我国 HIV/HCV 合并感染者的 HCV 基因分型进行了较全面的研究。结果表明我国 HIV/HCV 合并感染人群的 HCV 基因分型主要以非 HCV-1 型为主,HCV 单纯感染人群 HCV 基因分型主要为 HCV-1 型。对于 HIV/HCV 合并感染人群,PEG 干扰素联合利巴韦林抗 HCV 早期疗效在 HCV-1 型和非基因 1 型间比较无显著差异,提示我国 HIV/HCV 合并感染者的 HCV 基因分型对 PEG 干扰素早期疗效影响不大。普通干扰素对 HCV 非基因 1 型早期疗效明显优于 HCV-1 型,且 PEG 干扰素和普通干扰素对 HCV 非基因 1 型抗 HCV 早期疗效无显著差异。本研究结果及以往文献均表明我国 HIV/HCV 合并感染人群 HCV 以非基因 1 型为主,且普通干扰素联合利巴韦林治疗方案更经济^[16],此方案适用于我国大部分 HIV/HCV 合并感染者。

此外,各组人群抗 HCV 治疗过程中肝功能的变化情况提示在 HIV/HCV 合并感染者中,有效使用干扰素(普通/PEG)抗 HCV 治疗对肝损伤的恢复均有积极

的意义。所以,对于我国 HIV/HCV 合并感染人群,可首先明确其 HCV 基因分型,HCV 非基因 1 型患者可选择使用普通干扰素联合利巴韦林治疗方案;HCV-1 型患者则可选择使用 PEG 干扰素联合利巴韦林治疗方案。这种治疗策略既可达到较理想的抗 HCV 治疗效果,又可大大降低治疗费用。

本研究初步探讨了 PEG/普通干扰素联合利巴韦林治疗方案在我国 HIV/HCV 合并感染人群中抗 HCV 早期疗效。但由于随访时间短,入组例数及资料收集有限,HIV/HCV 合并感染人群持续抗 HCV 疗效及相关机制仍有待在后续研究中深入探讨。

参 考 文 献

- 1 刘震,邢文革,张永宏,等.既往有偿献血(浆)人群中艾滋病病毒与丙型肝炎病毒共感染研究.中华肝脏病杂志,2006,14(6):464-465.
- 2 李林,鲍作义,隋洪帅,等.我国部分地区 HIV 感染者 HCV 协同感染状况的调查研究.中国艾滋病性病,2008,14(1):9-10.
- 3 尹春煜,卢洪洲,蒋卫民,等.中国部分地区应用高效抗反转录病毒治疗 HIV-1 患者的耐药性检测.中华传染病杂志,2006,24(3):164-167.
- 4 Zeuzem S. Do differences in pegylation of interferon alfa matter? Gastroenterology,2010,138(1):34-36.
- 5 Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology,2001,34(2):395-403.
- 6 Chen CH, Yu ML. Evolution of interferon-based therapy for chronic hepatitis C. Hepat Res Treat,2010,2010:140953.
- 7 Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. AIDS,2006,20(1):49-57.
- 8 Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. Hepatology,2007,46(3):622-630.
- 9 Payan C, Pivert A, Morand P, et al. Rapid and early virological response to chronic hepatitis C treatment with IFN alpha2b or PEG-IFN alpha2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. Gut,2007,56(8):1111-1116.
- 10 Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS,2004,18(13):F27-F36.
- 11 Rallon NI, Naggie S, Benito JM, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. AIDS,2010,24(8):F23-F29.
- 12 Aparicio E, Parera M, Franco S, et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients. PLoS One,2010,5(10):e13771.
- 13 Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA,2004,292(23):2839-2848.
- 14 Talal AH, Shata MT, Markatou M, et al. Virus dynamics and immune responses during treatment in patients coinfecting with hepatitis C and HIV. J Acquir Immune Defic Syndr,2004,35(2):103-113.
- 15 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med,2004,140(5):346-355.
- 16 刘静,杨洋,宫菊丽,等. HIV-1/HCV 合并感染者中 HCV 基因亚型流行情况调查.中华流行病学杂志,2009,30(7):663-667.

(收稿日期:2011-03-08)

(本文编辑:孙荣华)

陈谐捷,蔡卫平,叶露,等.干扰素对 HIV/HCV 合并感染者抗 HCV 早期疗效观察[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(2):168-174.