

小剂量干扰素联合利巴韦林对丙型肝炎失代偿期肝硬化的治疗

陈立艳, 周莉, 马英骥, 颜炳柱, 毕蔓茹, 杨宝山, 王威

陈立艳, 颜炳柱, 毕蔓茹, 杨宝山, 王威, 哈尔滨医科大学附属第二医院感染二科 黑龙江省哈尔滨市 150086
周莉, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069
马英骥, 哈尔滨医科大学附属第四医院感染科 黑龙江省哈尔滨市 150001
通讯作者: 颜炳柱, 讲师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路38号, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院感染二科.
bingzhuyan@hotmail.com
电话: 0451-86297509
收稿日期: 2010-06-25 修回日期: 2010-07-29
接受日期: 2010-08-03 在线出版日期: 2010-09-28

Low-dose interferon in combination with ribavirin for treatment of hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis

Li-Yan Chen, Li Zhou, Ying-Ji Ma, Bing-Zhu Yan, Man-Ru Bi, Bao-Shan Yang, Wei Wang

Li-Yan Chen, Bing-Zhu Yan, Man-Ru Bi, Wei Wang, Department of Infectious Disease (Division II), the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Li Zhou, Center of Artificial Liver, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Ying-Ji Ma, Department of Infectious Diseases, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Bing-Zhu Yan, Department of Infectious Disease (Division II), the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 38 Xuefu Road Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. bingzhuyan@hotmail.com
Received: 2010-06-25 Revised: 2010-07-29
Accepted: 2010-08-03 Published online: 2010-09-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of low-dose interferon in combination with ribavirin in the treatment of hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis.

METHODS: One hundred and seventeen patients who were diagnosed with chronic hepatitis C were divided into two groups: antiviral treatment group ($n = 58$) and control group ($n = 59$). The antiviral treatment group was treated with low-dose interferon and ribavirin for 12

mo, while the control group was treated with common liver-protecting drugs.

RESULTS: After antiviral treatment for 12 mo, the negative conversion rate of HCV-RNA was 93.1%, significantly higher than that in the control group (0%, $P < 0.01$). ALT in the antiviral treatment group was decreased to <40 U/L, while that in the control group was decreased to normal level temporarily and rebounded after discontinuation of therapy. No serious adverse reactions occurred in patients undergoing antiviral treatment; however, two (3.3%) patients in the control group developed major complications and died.

CONCLUSION: Low-dose interferon in combination with ribavirin is safe and effective in the treatment of hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis.

Key Words: Hepatitis C; Cirrhosis; Decompensation; Interferon

Chen LY, Zhou L, Ma YJ, Yan BZ, Bi MR, Yang BS, Wang W. Low-dose interferon in combination with ribavirin for treatment of hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(27): 2925-2928

摘要

目的: 评价小剂量干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎失代偿期肝硬化的疗效和安全性。

方法: 将慢性丙型肝炎患者117例分为两组: 抗病毒治疗组58例, 服用小剂量干扰素和利巴韦林进行抗病毒治疗, 疗程12 mo; 对照组59例, 服用一般护肝、降酶药物。

结果: 抗病毒治疗组治疗12 mo HCV RNA转阴率为93.1%, 对照组为0, 两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。抗病毒治疗后随着HCV RNA的转阴ALT均下降到40 U/L以下, 而对照组ALT水平经降酶治疗后可暂时降至正常, 停药后又会出现升高。抗病毒治疗组中无1例患者出现严重不良反应, 对照组中有2例(3.3%)因严重并发症而导致死亡。

结论: 小剂量干扰素联合利巴韦林对丙型肝炎

■背景资料

我国一般人群抗HCV阳性率为3.2%。慢性丙型肝炎并发症的发生率和死亡率与纤维化逐步进展和肝硬化的发展有着密切的关系。肝硬化和肝癌目前被认为是慢性丙型肝炎患者的主要死因, 其中最主要的死因是失代偿期肝硬化。

■同行评议者

张占卿, 主任医师, 上海市(复旦大学)公共卫生中心

■研发前沿

虽然新药的研发已取得了可喜的进展,但仍存在许多的问题,如治疗的有效率没有明显的提高,不良反应较大等.因此面对这些困难,如何利用现有的成熟的药物给患者带来最大的收益,仍然是临床医生应该极力达到的目标.

炎失代偿期肝硬化的治疗是安全、有效的.

关键词: 丙型肝炎;肝硬化;失代偿期;干扰素

陈立艳,周莉,马英骥,颜炳柱,毕蔓茹,杨宝山,王威.小剂量干扰素联合利巴韦林对丙型肝炎失代偿期肝硬化的治疗.世界华人消化杂志 2010; 18(27): 2925-2928

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2925.asp>

0 引言

2004年我国《丙型肝炎防治指南》^[1]对丙型肝炎肝硬化治疗建议中明确指出:失代偿期肝硬化患者,多难以耐受 α -干扰素(interferon α , IFN- α)治疗的不良反应^[2],有条件者应行肝脏移植术.由于可能出现严重的不良反应,干扰素治疗对进展性肝硬化的患者列为禁忌证.所以通常认为失代偿期肝硬化不适用于干扰素、利巴韦林联合治疗,不做抗病毒治疗的依据是源于人们担心治疗可能使病情进一步恶化,这是基于临床判断,并无数据支持.实际上,许多失代偿期肝硬化患者具有相对稳定的实验室指标,是符合抗病毒治疗的.针对这种情况我们将2004-2008年收治的117例失代偿期丙型肝炎肝硬化的患者分为抗病毒治疗组和一般治疗组,并对其治疗效果和安全性进行评估.

1 材料和方法

1.1 材料 哈尔滨医科大学附属第二医院2004-01/2008-12门诊或住院的丙型肝炎肝硬化失代偿期患者117例,诊断均符合2004年丙型肝炎防治指南,所有患者经全身体检排除了自身免疫性肝炎、糖尿病、甲状腺疾病、高血压、冠心病、急慢性肾脏疾病、精神类疾病.全部患者分为抗病毒治疗组(A组)和一般治疗组(B组),抗病毒治疗组的所有患者在接受治疗前均签署书面知情同意书,并通过哈尔滨医科大学伦理委员会的审批.

A组58例,男22例,女36例,年龄为60岁 \pm 13岁,体质量为63 kg \pm 19 kg.治疗前基线病毒载量(HCV RNA): >500 IU/L;谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT).ALT的测定应用日立7600全自动生化分析仪检测.参考值:0-40 U/L: 67 U/L \pm 23 U/L;白细胞(white blood cell, WBC): $<2.7 \times 10^9/L \pm 1.3 \times 10^9/L$;中性粒细胞(neutrophils, NEU)绝对值: $2.0 \times 10^9/L$;血小板(platelet, PLT): $<60.3 \times 10^9/L \pm 11.7 \times 10^9/L$;Child评分^[3]A级29例, B级28例.基因分型基因II型23例;基因III型19例;基因II/III混合型16例. B组59例,男9例,女50例,年龄为59岁 \pm 11岁,体质量为76 kg \pm 18 kg.治疗前HCV RNA: >500 IU/L; ALT: 74 U/L \pm

19 U/L; WBC: $<2.0 \times 10^9/L \pm 1.0 \times 10^9/L$; NEU: $<2.0 \times 10^9/L$; PLT: $<59.9 \times 10^9/L \pm 10.5 \times 10^9/L$; Child评分A级30例, B级29例.基因分型基因II型25例;基因III型15例;基因II/III混合型19例.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: A组, IFN α -2b的开始用量为1.0 Mu/qd, 治疗1 mo后根据患者对干扰素的耐受情况将IFN α -2b调整为3.0 Mu/qd; 利巴韦林的用量为800 mg/d分次口服.抗病毒治疗过程中,根据患者的病情选择间断性的保肝、降酶、对症治疗,抗病毒治疗的疗程为48 wk. B组, 仅间断给予护肝、降酶等对症治疗.

1.2.2 检测指标: A组, 干扰素治疗的第1个月每周复查肝功及血常规. 1 mo后每半个月复查1次肝功、血常规. 3 mo后每1 mo复查1次肝功、血常规、HCV RNA定量(HCV RNA的检测应用瑞氏罗氏公司的全自动PCR检测仪进行检测.参考值: <500 IU/L为阴性)及肝脏超声. HCV RNA定量检测 <500 IU/L后3 mo复查1次HCV RNA. B组, 每3 mo复查1次肝功、血常规、HCV RNA定量及肝脏超声.观察所有患者肝性脑病、消化系出血及肝细胞癌等严重并发症的发生率和生存率.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行统计学处理, $P < 0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 HCV RNA水平 A组: 58例患者应用干扰素联合利巴韦林治疗3 mo后患者HCV RNA开始转阴, 且随着治疗时间的延长HCV RNA转阴率逐渐增加. B组: 59例患者治疗和随访期间HCV RNA均持续 >500 IU/L(表1).

2.2 ALT水平 A组: 抗病毒治疗后随着HCV RNA的转阴ALT均下降到40 U/L以下. B组: ALT水平经降酶治疗后可暂时降至正常, 停药后又会出现升高(表2).

2.3 治疗前后Child评分情况 A组: 经抗病毒治疗的患者治疗前Child评分B级的24例患者在治疗后重新进行Child评分为A级. B组: 患者的病情逐渐加重, Child评分减低, 治疗后重新进行Child评分, 30例(50.8%)患者为C级, 19例(32.3%)患者为C级(表3).

2.4 并发症的发生率 A组: 58例患者中4例因严重不良反应治疗6 mo后终止治疗, 停药后1 mo后有2例患者丙型肝炎病毒又重新复制; 所有经抗病毒治疗的患者均无肝性脑病、上消化道出血、原发性肝细胞癌等严重并发症的出现. B组中有4例(6.8%)发生原发性肝细胞癌, 有11例(18.6%)出现了不同程度的肝性脑病的表现, 有6

表 1 治疗后HCV RNA转阴情况 $n(\%)$

分组	n	HCV RNA(IU/L)	治疗0 mo	治疗3 mo	治疗6 mo	治疗12 mo
抗病毒治疗(A)组	58	<500	0(0.0)	21(36.2) ^b	42(72.4) ^b	54(93.1) ^b
一般治疗(B)组	59	<500	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

^b $P<0.01$ vs 一般治疗组.表 2 治疗后ALT的改变情况 $n(\%)$

分组	n	ALT情况(U/L)	治疗0 mo	治疗3 mo	治疗6 mo	治疗12 mo
抗病毒(A)组	58	<40	0(0.0)	32(55.2)	58(100.0) ^b	54(93.1) ^b
一般治疗(B)组	59	<40	0(0.0)	10(16.9)	23(38.9)	20(33.9)

^b $P<0.01$ vs 一般治疗组.表 3 治疗前后Child评分情况 $n(\%)$

	抗病毒治疗(A)组			一般治疗(B)组		
	A级	B级	C级	A级	B级	C级
治疗前	34(58.6)	24(41.4) ^b	0(0.0)	30(50.9) ^b	29(49.1)	0(0.0) ^b
治疗后	58(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(16.9)	30(50.8)	19(32.3)

^b $P<0.01$ vs 一般治疗组.

例(10.1%)发生了上消化道出血, 有2例(3.3%)因严重并发症而导致死亡(表4).

2.5 不良反应 在58例抗病毒治疗组中, 早期均出现发热、肌肉酸痛、头痛、乏力、脱发、可逆性白细胞及血小板减少. 用药过程中有33例患者因骨髓抑制应用过粒细胞集落刺激因子和/或促红细胞生成素. 有4例因严重不良反应于治疗6 mo后终止治疗, 其中1例为严重的过敏反应, 3例为重度乏力及严重的消化系症状.

3 讨论

丙型肝炎是全球性流行疾病, 是欧美及日本等国家终末期肝病的最主要原因. 据世界卫生组织统计, 全球HCV的感染率约为3%^[4], 估计约1.7亿人感染了HCV, 每年新发丙型肝炎病例约3.5万例. 我国血清流行病学调查资料显示, 我国一般人群抗HCV阳性率为3.2%. 慢性丙型肝炎并发症的发生率和死亡率与纤维化逐步进展和肝硬化的发展有着密切的关系. 肝硬化和肝癌目前被认为是慢性丙型肝炎患者的主要死因, 其中最主要的死因是失代偿期肝硬化^[5]. 有报道, 代偿期肝硬化患者每年发展为失代偿期的比例为3.6%~6.0%. 失代偿期肝硬化的5年生存率仅为50%^[6]. 目前干扰素是治

■应用要点

在掌握好患者的一般情况, 严密地监测下应用小剂量干扰素和利巴韦林进行抗病毒治疗是安全有效的, 并且在一定程度上可以减少慢性丙型肝炎肝硬化患者并发症的发生率和死亡率.

表 4 治疗后并发症的发生率 $n(\%)$

分组	n	肝癌	肝性脑病	上消化道出血	死亡
抗病毒(A)组	58	0(0.0) ^a	0(0.0) ^b	0(0.0) ^b	0(0.0)
一般治疗(B)组	59	4(6.8)	11(18.6)	6(10.1)	2(3.3)

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 一般治疗组.

疗慢性丙型肝炎唯一肯定有疗效的药物^[7], 并有研究证明干扰素联合利巴韦林治疗可以使慢性丙型肝炎患者的持续病毒应答(sustained virological response, SVR)率达到44.3%^[8], 还指出应用干扰素治疗可以减缓、阻止甚至逆转肝纤维化^[9,10]. 但失代偿期肝硬化的患者对干扰素治疗的耐受性差, 对这类患者丙型肝炎治疗指南不建议应用干扰素联合利巴韦林进行抗病毒治疗^[11]. 在以往的临床工作中对丙型肝炎失代偿期肝硬化的患者应用免疫治疗等未能达到良好的抗病毒作用, 不能明显降低患者并发症的发生率和患者的死亡率. 虽然近年来, 慢性丙型肝炎抗病毒治疗的研究进展迅速, 针对不同的靶点、不同作用机制的药物正在进行探索和研究, 主要有NS3-4A丝氨酸蛋白

■同行评价

本文选题合适,有一定的临床研究意义。

酶抑制剂^[12]; NS5B聚合酶抑制剂^[13]; 免疫调节剂^[14]; 核酸、反义寡核苷酸^[15]、小干扰RNA、miRNA^[16]核酸靶向治疗及新型干扰素等。另外,在中医中药方面学者们也做了不少的研究,尝试着用中药来进行抗病毒治疗,例如应用氧化苦参碱治疗慢性丙型肝炎^[17]。虽然新药的研发已取得了可喜的进展,但仍存在许多的问题,如治疗的有效率没有明显的提高,不良反应较大等。因此面对这些困难,如何利用现有的成熟的药物给患者带来最大的收益,仍然是临床医生应该极力达到的目标。针对这种情况,我们分析了2004-2008于哈尔滨医科大学附属第二医院门诊部及住院部的117例患者,其中58例给予小剂量干扰素抗病毒治疗,59例给予一般治疗。通过48 wk的观察、比较、分析发现给予丙型肝炎肝硬化失代偿期的患者小剂量干扰素进行抗病毒治疗可以使HCV RNA的载量在24 wk时转阴率达到72.4%; 48 wk转阴率达到93.1%。并观察到经干扰素治疗的患者在治疗期间均未出现严重的副反应和肝性脑病、上消化道出血及原发性肝癌等严重的并发症。并且经抗病毒治疗的患者治疗前Child评分B级的24例患者在治疗后重新进行Child评分为A级。虽然有33例患者因为干扰素和利巴韦林的副作用出现了骨髓抑制的现象,可经过对症处理后均能够继续耐受干扰素和利巴韦林治疗,而未经抗病毒治疗的患者HVC RNA载量持续维持在500 IU/L以上,并且患者的病情逐渐加重,Child评分减低,其中有21例患者出现了严重的并发症,并且有2例患者因并发症而死亡。通过本研究的分析,我们可以得出这样一个结论,在掌握好患者的一般情况,严密的监测下应用小剂量干扰素和利巴韦林进行抗病毒治疗是安全有效的,并且在一定程度上可以减少慢性丙型肝炎肝硬化患者并发症的发生率和死亡率。当然,由于本研究例数较少,而且所选的患者也均为丙型肝炎肝硬化失代偿早期的患者,且基因分型为基因II型、III型和II/III混合型,对干扰素治疗均比较敏感。因此还不能够完全说明给予丙型肝炎肝硬化失代偿期患者小剂量干扰素进行抗病毒治疗是完全有效、切实可行的治疗方案。因此今后还要通过采用多中心、扩大观察例数及观察范围摸索出一个安全、有效的个体化治疗剂量和给药方法,为更多的丙型肝炎肝硬化失代偿期患者提供一个更好的治疗方案。

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会、传染病与寄生虫病学会。丙型肝炎防治指南。临床肝胆病杂志 2004; 20:

- 197-203
- 2 Tang S, Cheng IK, Leung VK, Kuok UI, Tang AW, Wing Ho Y, Neng Lai K, Mao Chan T. Successful treatment of hepatitis C after kidney transplantation with combined interferon alpha-2b and ribavirin. *J Hepatol* 2003; 39: 875-878
- 3 占国清, 郑三菊, 朱琳, 王崇慧, 李金科, 张薇薇. 终末期肝病模型及Child-Pugh分级对失代偿期肝硬化患者的预后分析. *临床肝胆病杂志* 2009; 25: 124-128
- 4 Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ* 2006; 332: 1013-1017
- 5 Poynard T, Afdhal NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antivir Ther* 2010; 15: 281-291
- 6 Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472
- 7 Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1351-1357
- 8 Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, Ziachehabi A, Fuchsteiner H, Luger C, Mittermayer H, Schöfl R. Antiviral treatment of chronic hepatitis C in clinical routine. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 237-242
- 9 Mendoza J, Trapero-Marugán M, González-Moreno L, Jones EA, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R. Hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C assessed by transient elastography: implications for determining the efficacy of antiviral therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 426-434
- 10 Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Tung WC, Kee KM, Chen CH, Hu TH, Lee CM, Lu SN. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 964-969
- 11 Husa P, Slesinger P, Stroblová H, Svobodník A. [The meaning of viral kinetics in the beginning of the pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C] *Vnitr Lek* 2006; 52: 153-159
- 12 Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9: S1-S9
- 13 Foy E, Li K, Wang C, Sumpter R Jr, Ikeda M, Lemon SM, Gale M Jr. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science* 2003; 300: 1145-1148
- 14 Moradpour D, Brass V, Bieck E, Friebe P, Gosert R, Blum HE, Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V. Membrane association of the RNA-dependent RNA polymerase is essential for hepatitis C virus RNA replication. *J Virol* 2004; 78: 13278-13284
- 15 McHutchison JG, Patel K, Pockros P, Nyberg L, Pianko S, Yu RZ, Dorr FA, Kwok TJ. A phase I trial of an antisense inhibitor of hepatitis C virus (ISIS 14803), administered to chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2006; 44: 88-96
- 16 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297
- 17 李玲, 王淑兰. 苦参素治疗老年慢性丙型肝炎伴合并症临床分析. *传染病信息* 2006; 19: 41