

聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林联合熊去氧胆酸治疗慢性丙型肝炎的临床疗效评价

张泽敏, 于兰芳, 李一鸣, 陈发明, 罗雪

张泽敏, 于兰芳, 李一鸣, 陈发明, 罗雪, 贵州省六盘水市水城矿业控股集团总医院感染科 贵州省六盘水市 553000
张泽敏, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎的诊治、肺结核性胸膜炎、结核性脑膜炎等方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由于张泽敏设计; 研究过程由张泽敏与于兰芳完成; 数据分析由李一鸣、陈发明及罗雪完成; 写作由于张泽敏、于兰芳、李一鸣、陈发明及罗雪共同完成。

通讯作者: 张泽敏, 副主任医师, 553000, 贵州省六盘水市钟山区龙塘街, 贵州省六盘水市水城矿业控股集团总医院感染科. zhangzeminguizhou@163.com

收稿日期: 2013-12-02 修回日期: 2013-12-30

接受日期: 2014-01-08 在线出版日期: 2014-03-08

Curative effects of peg-interferon α -2a plus ribavirin and ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C patients

Ze-Min Zhang, Lan-Fang Yu, Yi-Ming Li, Fa-Ming Chen, Xue Luo

Ze-Min Zhang, Lan-Fang Yu, Yi-Ming Li, Fa-Ming Chen, Xue Luo, Department of Infectious Diseases, Shuicheng Mining General Hospital, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ze-Min Zhang, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Shuicheng Mining General Hospital, Longtang Street, Zhongshan District, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China. zhangzeminguizhou@163.com

Received: 2013-12-02 Revised: 2013-12-30

Accepted: 2014-01-08 Published online: 2014-03-08

Abstract

AIM: To explore the curative effects of peg-interferon α -2a plus ribavirin and ursodeoxycholic acid (UDCA) in chronic hepatitis C (CHC) patients.

METHODS: Eighty-four patients with HCV were randomly divided into two groups: an experimental group and a control group. The experimental group was treated by peg-interferon α -2a plus ribavirin and UDCA, and the control group was treated by peg-interferon α -2a plus ribavirin. The response rates in patients with HCV genotype 1 or other genotypes, the improvement of liver function during therapy, autoimmune conditions and interferon side effects were compared.

RESULTS: There was no statistically significant

difference between the two groups in the response rates in patients with HCV genotype 1 (9.52% vs 9.52%, 64.29% vs 61.90%, 54.76% vs 54.76%, $P > 0.05$) or non-genotype 1 (14.29% vs 16.67%, 76.19% vs 73.81%, 76.19% vs 73.81%, $P > 0.05$). The rates of improvement of ALT at weeks 48 and 72 (80.95% vs 71.43%, 83.33% vs 73.81%, $P < 0.05$), AST (80.95% vs 64.29%, 85.71% vs 69.05%, 83.33% vs 73.81%, $P < 0.05$) and GGT at weeks 24, 48 and 72 (85.71% vs 76.19%, 100.00% vs 90.48%, 92.86% vs 80.95%, $P < 0.05$), and TBIL at weeks 4, 12, 24, 48 and 72 (59.52% vs 47.62%, 76.19% vs 59.52%, 92.86% vs 80.95%, 97.62% vs 83.33%, 92.86% vs 80.95%) were significantly better in the experimental group than in the control group. The positive rate of autoimmune antibody was significantly lower in the experimental group than in the control group (16.67% vs 33.33%, $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of hypothyroidism (2.38% vs 4.76%), diabetes (0.00% vs 2.38%), weakness (47.62% vs 47.62%), sore muscle (45.24% vs 47.62%), fever (26.19% vs 28.57%), myelosuppression (23.81% vs 30.95%), or thyroid abnormality (7.14% vs 11.90%).

CONCLUSION: Peg-interferon α -2a plus ribavirin and UDCA can improve the liver function and reduce the side effects of interferon and the occurrence of autoimmune disorder in chronic hepatitis C patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Peg-interferon α -2a; Ribavirin; Ursodeoxycholic acid; Chronic hepatitis C

Zhang ZM, Yu LF, Li YM, Chen FM, Luo X. Curative effects of peg-interferon α -2a plus ribavirin and ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(7): 1005-1009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i7.1005>

摘要

目的: 探讨聚乙二醇干扰素 α -2a(PEG-interfer-

■背景资料

PEG-IFN α -2a联合RBV治疗慢性丙型肝炎是国内外公认的标准治疗方法,在清除丙型肝炎病毒、控制病情进展以及提高患者生存质量上具有显著临床优势。但用药后易产生骨髓抑制、甲状腺功能异常以及其他自身免疫性疾病,易对肝功能造成一定损伤。UDCA为鹅去氧胆酸的7 β -羟基差向异构体,具有免疫调节、抗氧化、抗凋亡、利胆以及细胞保护等多重作用,在肝病治疗中应用价值较高。

■同行评议者

刘正穗, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

■研究前沿

干扰素(interferon, IFN)治疗患者性别、体质、HCV-RNA滴度以及肝纤维化程度等的影响且具有较多的禁忌症临床疗效不能令人满意。

on α -2a, PEG-IFN α -2a)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)联合熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的临床疗效。

方法: 按照数字随机分组法将我院收治的84例慢性丙型肝炎患者均分为实验组和对照组, 实验组患者给予聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林及熊去氧胆酸治疗, 对照组患者给予聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗, 比较两组患者基因1型与非基因1型丙型肝炎病毒应答率、治疗期间肝功能改善情况、发生自身免疫情况以及干扰素不良反应发生情况。

结果: 两组患者基因1型(9.52% vs 9.52%)、(64.29% vs 61.90%)、(54.76% vs 54.76%)与非基因1型HCV应答率(14.29% vs 16.67%)、(76.19% vs 73.81%)、(76.19% vs 73.81%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组患者第48周和第72周谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)恢复情况(80.95% vs 71.43%)、(83.33% vs 73.81%)明显优于对照组, 第24周、第48周和第72周谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)(80.95% vs 64.29%)、(85.71% vs 69.05%)、(83.33% vs 73.81%)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)恢复情况(85.71% vs 76.19%)、(100.00% vs 90.48%)、(92.86% vs 80.95%)明显优于对照组, 第4、12、24、48和72周总胆红素(total bilirubin, TBIL)(59.52% vs 47.62%)、(76.19% vs 59.52%)、(92.86% vs 80.95%)、(97.62% vs 83.33%)、(92.86% vs 80.95%)恢复情况明显优于对照组, 差异均具有显著性($P<0.05$); 实验组自身免疫抗体阳性率明显低于对照组(16.67% vs 33.33%), 差异具有显著性($P<0.05$); 两组患者甲状腺功能减退(2.38% vs 4.76%)和糖尿病发生率(0.00% vs 2.38%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗期间两组患者乏力(47.62% vs 47.62%)、肌肉酸痛(45.24% vs 47.62%)、发热(26.19% vs 28.57%)、骨髓抑制(23.81% vs 30.95%)、甲功异常(7.14% vs 11.90%)等干扰素不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 在聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗基础上加用熊去氧胆酸治疗慢性丙型肝炎, 可明显改善患者肝功能、降低干扰素用药不良反应、减少患者发生自身免疫, 临床疗效确切。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 聚乙二醇干扰素 α -2a; 利巴韦林; 熊去氧

胆酸; 慢性丙型肝炎

核心提示: 干扰素联合利巴韦林是治疗慢性丙型肝炎的标准方案, 疗效确切, 安全性高。本研究在此基础上加用具有免疫调节等功能的熊去氧胆酸治疗慢性丙型肝炎, 已经取得了良好的临床效果。

张泽敏, 于兰芳, 李一鸣, 陈发明, 罗雪. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林联合熊去氧胆酸治疗慢性丙型肝炎的临床疗效评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(7): 1005-1009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i7.1005>

0 引言

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)在临床上较为常见, 其进展为肝硬化后并发肝癌发生率较高, 肝硬化和肝癌是导致患者死亡的主要原因。临床治疗慢性丙型肝炎主要以根除或长期抑制肝炎病毒、改善肝内炎症和纤维化为原则^[1]。干扰素联合利巴韦林是治疗慢性丙型肝炎的标准方案, 疗效确切, 安全性高^[2]。我院在此基础上加用具有免疫调节等功能的熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗慢性丙型肝炎, 已经取得了良好的临床效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-05/2012-05我院消化内科收治的84例慢性丙型肝炎患者作为研究对象。所有患者均符合《丙型肝炎防治指南》^[3]中慢性丙型肝炎的相关诊断标准, 且经血清生化学检查确诊。所有患者丙型肝炎病毒核糖核酸(hepatitis C virus ribonucleic acid, HCV-RNA)均为阳性, 总胆红素(total bilirubin, TBIL)低于2倍正常上限值, 血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)低于10倍正常上限值, 病程超过6 mo。排除有肝炎病史、其他类型肝炎病毒感染、其他肝部疾病以及入选前曾使用激素、免疫抑制剂及熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)(韩国大熊制药, 0.1 g/粒, 30粒/盒, 批准文号: H20080318)治疗的患者。按照数字随机分组法将84例患者均分为实验组和对照组, 两组患者在性别、年龄、肝功能、Child-Pugh评分、基因型分布以及是否合并肝硬化等上差异无统计学意义($P>0.05$)(表1), 具有可比性。利巴韦林(ribavirin, RBV)湖北潜江制药股份有限公司生产, 100 mg \times 1 mL \times 10支, 国

表 1 两组患者临床资料比较 ($n = 42$)

分组	性别		平均年龄(岁)	肝功能				Child-Pugh评分	基因1型	肝硬化
	男	女		ALT	AST	GGT	TBIL			
实验组	24	18	44.82 \pm 7.13	114.77 \pm 53.97	86.59 \pm 41.66	87.30 \pm 67.61	30.62 \pm 6.29	4.51 \pm 1.44	20	7
对照组	23	19	44.57 \pm 7.76	108.79 \pm 49.62	89.57 \pm 40.22	89.66 \pm 65.23	29.84 \pm 4.62	4.33 \pm 1.26	19	8

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素。

表 2 两组患者基因1型与基因非1型HCV应答情况比较 ($n = 42, n(\%)$)

分组	基因1型			基因非1型		
	RVR	EVR	SVR	RVR	EVR	SVR
实验组	4(9.52)	27(64.29)	23(54.76)	6(14.29)	32(76.19)	32(76.19)
对照组	4(9.52)	26(61.90)	23(54.76)	7(16.67)	31(73.81)	31(73.81)

RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答; SVR: 持续病毒学应答率。

药准字H19993455; 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ (PEG-interferon $\alpha-2a$, PEG-IFN $\alpha-2a$)(派罗欣)上海罗氏制药有限公司, 180 μ g/(0.5 mL·支), 国药准字J20070055。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者给予PEG-IFN $\alpha-2a$ 联合RBV治疗, PEG-IFN $\alpha-2a$ 皮下注射, 180 μ g/次, 1次/wk, RBV口服, 800-1200 mg/d; 实验组患者在此基础上加用UDCA, 口服, 10 mg/(kg·d)。两组患者均连续治疗48 wk, 所有患者均获得自治疗首日起为期72 wk的随访。

1.2.2 观察指标: 记录治疗期间两组患者肝功能, 包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)改善情况^[4]、发生自身免疫情况以及干扰素不良反应(乏力、肌肉酸痛、发热、骨髓抑制、甲功异常等)发生情况^[5]。比较两组患者基因1型与非基因1型HCV应答率, 包括快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR)、早期病毒学应答(early virologic response, EVR)、持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)^[6]。

统计学处理 本研究数据均采用SPSS18.0进行统计学处理, 使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基因1型与非基因1型HCV应答率

比较 两组患者基因1型与非基因1型HCV应答率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者肝功能改善情况比较 实验组患者第48周和第72周ALT恢复情况明显优于对照组, 第24、48和72周AST和GGT恢复情况明显优于对照组, 第4、12、24、48和72周TBIL恢复情况明显优于对照组, 差异均具有显著性($P < 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者发生自身免疫情况的比较 实验组自身免疫抗体阳性率明显低于对照组, 差异具有显著性($P < 0.05$); 两组患者甲状腺功能减退和糖尿病发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

2.4 两组患者干扰素不良反应发生情况比较 治疗期间两组患者乏力、肌肉酸痛、发热、骨髓抑制、甲功异常等干扰素不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表5)。

3 讨论

慢性丙型肝炎抗病毒治疗主要目的为清除或持续抑制患者体内HCV-RNA, 缓解肝功能损伤, 阻止病情向肝硬化或肝癌进展^[7]。临床研究表明, IFN疗法治疗慢性丙型肝炎部分患者(超过20%)不会产生应答效果, 且不同用药剂量和疗程患者停药后半年内复发率高达30%-50%^[8]。IFN应用于慢性丙型肝炎抗病毒治疗能够有效降低病毒复制水平, 从而促使ALT基本恢复正常。但停药后患者ALT往往再次升高而引起病毒复发。同时IFN用药后也易引起血小板减少、糖尿病

■相关报道

临床研究表明, IFN疗法治疗慢性丙型肝炎部分患者(超过20%)不会产生应答效果, 且不同用药剂量和疗程患者停药后半年内复发率高达30%-50%。

■同行评价

本研究设计合理, 治疗方法实用, 对临床医师有一定的参考价值。

表 3 两组患者肝功能改善情况比较 [$n = 42, n(\%)$]

分组	时间	ALT恢复正常	AST恢复正常	GGT恢复正常	TBIL恢复正常
实验组	第4周				25(59.52) ^a
	第12周				32(76.19) ^a
	第24周		34(80.95) ^a	36(85.71) ^a	39(92.86) ^a
	第48周	34(80.95) ^a	36(85.71) ^a	42(100.00) ^a	41(97.62) ^a
	第72周	35(83.33) ^a	35(83.33) ^a	39(92.86) ^a	39(92.86) ^a
对照组	第4周				20(47.62)
	第12周				25(59.52)
	第24周		27(64.29)	32(76.19)	34(80.95)
	第48周	30(71.43)	29(69.05)	38(90.48)	35(83.33)
	第72周	31(73.81)	31(73.81)	34(80.95)	34(80.95)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 4 两组患者发生自身免疫情况比较 [$n = 42, n(\%)$]

分组	自身免疫抗体阳性	甲状腺功能减退	糖尿病
实验组	7(16.67) ^a	1(2.38)	0(0.00)
对照组	14(33.33)	2(4.76)	1(2.38)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 5 两组患者干扰素不良反应发生情况比较 [$n = 42, n(\%)$]

分组	乏力	肌肉酸痛	发热	骨髓抑制	甲功异常	其他
实验组	20(47.62)	19(45.24)	11(26.19)	10(23.81)	3(7.14)	11(26.19)
对照组	20(47.62)	20(47.62)	12(28.57)	13(30.95)	5(11.90)	11(26.19)

以及甲状腺功能减退等自身免疫损伤, 导致患者必须停药而影响治疗效果^[9]。另外, IFN治疗患者性别、体质、HCV-RNA滴度以及肝纤维化程度等的影响且具有较多禁忌症临床疗效不能令人满意^[10]。

PEG-IFN α -2a联合RBV治疗慢性丙型肝炎是国内外公认的标准治疗方法, 在清除丙型肝炎病毒、控制病情进展以及提高患者生存质量上具有显著临床优势^[11]。但用药后易产生骨髓抑制、甲状腺功能异常以及其他自身免疫性疾病, 易对肝功能造成一定损伤^[12]。UDCA为鹅去氧胆酸的7 β -羟基差向异构体, 具有免疫调节、抗氧化、抗凋亡、利胆以及细胞保护等多重作用, 在肝病治疗中应用价值较高^[13]。因此, 在患者发生自身免疫性血小板减少时使用UDCA对改善患者自身免疫损伤十分有利。UDCA能够促使病毒性或非病毒性慢性肝炎患者ALT水平下降, 但在清除HCV-RNA上没有明显效果^[14]。本研究

中实验组患者ALT、AST、GGT及TBIL改善情况在治疗后期明显优于对照组。表明停用干扰素后UDCA显示出了维持肝功能正常的效果。而两组患者两组患者基因1型与非基因1型HCV应答率比较, 差异无统计学意义。表明UDCA确实没有清除HCV-RNA的明显效果, 与上述研究报道相符。

临床研究表明, UDCA能够通过控制人体肝细胞和胆管上皮细胞主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类和II类分子的表达抑制其与T淋巴细胞相互作用而激活免疫病理损伤的效果^[15]。同时也能够抑制糖皮质激素受体的激活和调节糖皮质激素受体功能, 抑制抗原激活的免疫反应, 从而大大改善患者自身免疫损伤情况^[16]。本研究结果显示, 实验组自身免疫抗体阳性率明显低于对照组, 差异具有显著性; 但两组患者甲状腺功能减退和糖尿病发生率比较, 差异无统计学意义, 可能

是由于病例数较少, 数据不准确所致。同时, 两组患者治疗期间乏力、肌肉酸痛、发热、骨髓抑制、甲功异常等干扰素不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义, 表明UDCA无明显临床不良反应。

总体来看, 在自身免疫性血小板减少的情况下, 使用UDCA治疗慢性丙型肝炎是一个有利的选择, 且在治疗中UDCA对抗病毒治疗的耐受性更佳, 患者能够接受更长时间的抗病毒治疗。但UDCA能否有效改善患者肝脏组织学表现仍需要进一步深入研究。

总之, UDCA能够减少患者自身免疫现象, 改善患者肝功能, 缓解干扰素在骨髓抑制方面的不良反应, 提高患者抗病毒治疗的耐受性, 与PEG-IFN $\alpha-2a$ 和RBV联合使用治疗慢性丙型肝炎临床疗效显著, 具有较高临床应用价值。

4 参考文献

- 1 袁征, 邵铭, 何晶. 丙型肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3046-3052
- 2 王为, 周国华. 慢性丙型肝炎的治疗药物研究进展. 临床军医杂志 2012; 40: 249-251
- 3 中华医学会传染病与寄生虫学分会, 肝病学会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 194-198
- 4 Milan M, Boninsegna S, Scribano L, Lobello S, Fagioli S, Fabris P, Buda A, Martines D. Viral kinetics during the first weeks of pegylated interferon and ribavirin treatment can identify patients at risk of relapse after its discontinuation: new strategies for such patients? *Infection* 2012; 40: 173-179 [PMID: 22095532 DOI: 10.1007/s15010-011-0219-0]
- 5 姜雪强, 邹小静, 田德英. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效及不良反应. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 335-337
- 6 姜雪强, 邹小静, 田德英. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者的病毒学应答. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 417-419
- 7 阿米娜·依明, 铁木尔·玉努斯, 丽娜. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 和利巴韦林联合治疗慢性丙型肝炎临床观察. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 452-453
- 8 徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎患者的回顾性分析. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1797-1802
- 9 张艳. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 联合利巴韦林治疗慢性病毒性丙型肝炎的效果及护理. 现代临床护理 2011; 10: 45-47
- 10 贺红旗. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的不良反应及护理. 中国药师 2012; 15: 1013-1014
- 11 刘元元, 朴荣利, 叶春艳, 牛俊奇. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎效果评价. 吉林大学学报(医学版) 2010; 36: 563-567
- 12 李永春, 陈焰. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎45例的疗效评价. 临床医学工程 2013; 20: 951-952
- 13 吴剑明, 刘蓉. 强肝胶囊联合熊去氧胆酸治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. 临床和实验医学杂志 2009; 08: 35-36
- 14 Tseng KC, Ho YC, Hsieh YH, Lai NS, Wen ZH, Li C, Wu SF. Elevated frequency and function of regulatory T cells in patients with active chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2012; 47: 823-833 [PMID: 22367277 DOI: 10.1007/s00535-012-0544-9]
- 15 梁精, 莫晓平. 强肝胶囊联合熊去氧胆酸治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 970-971
- 16 王晓艳, 沈守荣, 李楠, 李予. 熊去氧胆酸治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效. 中南大学学报(医学版) 2010; 35: 171-175

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

