

大剂量利巴韦林联合干扰素治疗快速病毒学应答不佳慢性丙型肝炎的疗效评价

刘俊英

四川省眉山市人民医院 感染科 (四川眉山 620010)

【摘要】目的：探讨大剂量利巴韦林联合干扰素治疗慢性丙型肝炎快速病毒学应答不佳者的疗效。方法：收集 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 132 例慢性丙型肝炎快速病毒学应答不佳者，随机分为 A、B、C 3 组，在干扰素治疗的基础上分别给以不同剂量利巴韦林，比较治疗后 3 组患者早期病毒学应答 (early virological response, EVR)、治疗结束时病毒学应答 (end of therapy virological response, ETVR)、持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR) 的差异。结果：治疗后，A 组 EVR 应答 26 例，ETVR 应答 33 例，SVR 应答 21 例；B 组 EVR 应答 19 例，ETVR 应答 26 例，SVR 应答 21 例；C 组 EVR 应答 14 例，ETVR 应答 17 例，SVR 应答 13 例；3 组患者在 EVR、ETVR 和 SVR 应答率等差异具有统计学意义，大剂量利巴韦林组 (A 组) 疗效明显优于其他组 ($P < 0.05$)。结论：对于慢性丙型肝炎快速病毒学应答不佳者，使用大剂量利巴韦林联合干扰素治疗可以提高患者的 EVR、ETVR 和 SVR 率。

【关键词】慢性丙型肝炎；利巴韦林；大剂量；干扰素；病毒学应答

【中图分类号】R978.7; R512.63

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.04.006

Efficacy of interferon plus high-dose of ribavirin for poor virological response in chronic hepatitis C Liu Jun-ying. Department of Infectious Diseases, Sichuan Meishan People's Hospital, Sichuan 620010, China

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy of high-dose ribavirin plus interferon for poor virological response in chronic hepatitis C. Methods: The clinical data of 132 cases with poor virological response in chronic hepatitis C were collected from January 2009 to December 2012. According to the different doses of ribavirin, all patients were randomly divided into three groups (group A, group B, and group C). response rates of the EVR, ETVR and SVR among the three groups were compared. Results: In group A, there were 26 patients achieved EVR, 33 cases reached to ETVR, 21 patients achieved SVR; In group B, there were 19 patients achieved EVR, 26 cases reached to ETVR, 21 patients achieved SVR; In group C, there were 14 patients achieved EVR, 17 cases reached to ETVR, 13 patients achieved SVR. There were statistical differences in the EVR, ETVR and SVR among the three groups. The effect of group A is better than other groups ($P < 0.05$). Conclusion: High-dose ribavirin combined with interferon is an effective treatment for patients with poor virological response by reducing the rate of EVR, ETVR and SVR.

【Key words】Chronic hepatitis C; Ribavirin; High-dose; Interferon; Virological response

慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是一种全世界范围性的感染疾病，不仅降低了患者的工作效率，也增加其医疗保健费用，严重损害人类

的健康^[1]。由于病毒持续复制及免疫功能紊乱使肝细胞不断受损害，病情隐匿，如不及时进行治疗，则可能进展为肝硬化、肝癌等，最终

导致患者死亡^[2]。目前,将干扰素和利巴韦林联合应用成为治疗慢性丙型肝炎的首选治疗方法,但是采用该方法治疗后仍有 20% ~ 56% 的患者疗效不佳^[3]。这类患者较难治疗,是临床的热点及难点。本研究应用大剂量利巴韦林联合干扰素治疗慢性丙型肝炎对快速病毒学应答不佳者,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2009 年 1 月至 2012 年 6 月住院及门诊的慢性丙型肝炎患者,2012 年 12 月随访结束。

病例纳入标准:①符合 2004 年中国医学会肝脏病学分会和感染病学分会联合制定的《中国丙型肝炎防治指南》的诊断标准^[4];②患者知情同意并符合伦理道德规范。

排除标准:①严重肝脏、肾功能不全者;②肝硬化失代偿期患者;③合并其他病毒性肝炎者。

共收集到 132 例病例,其中男性 78 例,女性 54 例,年龄 25 ~ 71 岁,平均 (51.9 ± 13.7) 岁,入组的患者的性别、体重、年龄、初始治疗时的 HCV-RNA 载量等水平方面均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

A 组患者给予 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Peg-IFN α -2a (美国先灵葆雅公司)皮下注射,每周 1 次,利巴韦林 (美国先灵葆雅公司)每天 1500mg; B 组患者给予 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Peg-IFN α -2a 皮下注射,每周 1 次,利巴韦林每天 1200mg; C 组患者给予 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Peg-IFN α -2a 皮下注射,每周 1 次,利巴韦林每天 900mg,总疗程为 72 周,停药后均随访 24 周;每组 44 例患者。

1.3 检测方法

所有患者在治疗前,治疗 4、8、12、72 周时和治疗结束后 24 周时,清晨空腹,抽取 4mL 静脉血存放于含 EDTA 的抗凝管中,离心,分离上清液。应用 COBAS AmpliPrep 仪,实时荧光

定量 RT-PCR (华美生物工程公司)法,检测患者丙氨酸转氨酶 (ALT) 与 HCV-RNA 的水平。

1.4 疗效评价

患者 HCV-RNA 转阴则为有效,治疗 4 周后 HCV-RNA $< 151 \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,则判断为 RVR 应答不佳;治疗 12 周后 HCV-RNA $< 151 \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,则判断为 EVR 应答不佳;治疗 24 周后 HCV-RNA $< 151 \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,则判断为 ETVR 应答不佳;随访 24 周后 HCV-RNA $< 151 \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,则判断为 SVR 应答不佳^[5]。

1.5 数据分析

应用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,而分析 HCV 病毒载量则应用对数变换 (logP),比较 3 组间 HCV 病毒载量 (Log) 用 t 检验;用 χ^2 检验分析 3 组间利巴韦林联合干扰素抗慢性 HCV 治疗病毒学应答率差异,两组率之间的比较则应用 Fisher 确切概率法,检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

全部患者随访 24 周后 HCV 载量下降值, A 组为 $2.0 \pm 0.8 \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, B 组为 $2.2 \pm 0.7 \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, C 组为 $0.9 \pm 0.8 \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, A 组与 C 组间, B 组与 C 组间 HCV 载量下降值有统计学差异 ($P < 0.05$), A 组与 B 组间 HCV 载量下降值无统计学差异 ($P > 0.05$)。

在治疗过程中,由于利巴韦林和干扰素的不良反应, A 组中有 4 位患者, B 组有 1 位患者退出试验。治疗 24 周后, A 组 26 例有 EVR 应答, 33 例有 ETVR 应答, 21 例有 SVR 应答; B 组 19 例有 EVR 应答, 26 例有 ETVR 应答, 21 例有 SVR 应答; C 组 14 例有 EVR 应答, 17 例有 ETVR 应答, 13 例有 SVR 应答; 3 组患者在 EVR、ETVR 和 SVR 应答率方面差异具有统计学意义,大剂量利巴韦林组 (C 组) 疗效明显优于其他组 ($P < 0.05$)。治疗后 3 组慢性丙型肝炎患者 EVR、ETVR 及 SVR 应答率见表 1。

表 1 治疗 24 周后 3 组慢性丙型肝炎患者 EVR、ETVR 及 SVR 率 (%)

组别	n	EVR 率	ETVR 率	SVR 率
A 组	44	59.1(26/44)	82.5(33/40)	77.5(31/40)
B 组	44	43.2(19/44)	60.5(26/43)	48.8(21/43)
C 组	44	31.8(14/44)	38.6(17/44)	29.5(13/44)

注: EVR 率, A 组与 B 组、A 组与 C 组、B 组与 C 组, P 分别为 0.170、0.190、0.005; ETVR 率, A 组与 B 组、A 组与 C 组、B 组与 C 组, P 分别为 0.200、0.190、0.005; SVR 率, A 组与 B 组、A 组与 C 组、B 组与 C 组, P 分别为 0.170、0.190、0.005

3 讨论

中国有大约 3800 万人感染丙型肝炎病毒^[6]。干扰素与利巴韦林联合治疗慢性丙型肝炎具有一定的疗效,是目前治疗慢性丙型肝炎的标准方案。然而大部分患者采用该方案治疗后,快速病毒学应答疗效不佳。研究表明,这可能与患者使用利巴韦林的剂量有关^[7]。利巴韦林是一种广谱强效的核苷类抗病毒药物,其对 DNA 和 RNA 病毒都有较广抗病毒活性,通过竞争性抑制肌苷单磷酸脱氢酶,阻断三磷酸鸟苷的合成,达到抑制病毒复制的目的,从而起到抗病毒作用^[7];同时利巴韦林还具有吸收好,不良反应少等优点,被广泛用于慢性丙型肝炎病毒的治疗。利巴韦林及干扰素联合应用的疗效评价,主要是通过比较 EVR、ETVR 和 SVR 率的差异。其中 SVR 是一个非重要的指标,不同方法治疗慢丙肝快速病毒学应答不佳者的 SVR 率在治疗过程中(4 周、8 周、12 周及 72 周时)可能会有波动,但是治疗后 24 周随访时 SVR 率较为稳定,是评价药物治疗有效的关键指标^[8]。

研究表明,慢性丙型肝炎快速病毒学应答不佳者使用大剂量利巴韦林可获得一定的疗效^[7],这可能与利巴韦林能够加速患者感染肝细胞内 HCV 的清除有关^[8]。本研究发现 EVR、ETVR 和 SVR 率都是 A 组 > B 组 > C 组,即对获得 EVR 率的患者,采用大剂量的利巴韦林均可提高患者的 EVR、ETVR 和 SVR 率水平;可能与大剂量利巴韦林能更强地降低转氨酶水平,并且与随着剂量增加肝脏纤维化改善有关。张晓红等^[8]的研究多倾向于干扰素研究,如使用长效的干扰素或者增加干扰素的剂量。

杨艳杰等^[9]对大剂量利巴韦林治疗慢性丙型肝炎快速病毒学应答不佳者的研究甚少,这也是本研究的创新之处。目前国内利巴韦林常用方法为,当患者体重大于 85kg,利巴韦林为每天 1200mg;患者体重 65 ~ 85kg,利巴韦林则为每天 1000mg;患者体重不足 65kg,巴韦林则为每天 800mg^[10]。本研究以此方法为基础,进行适当改良。

利巴韦林具有一定的不良反应,比如严重的溶血性贫血;患者在治疗过程中,不能长期坚持服用,大大阻碍了其在临床上的使用。本研究认为,在严格控制适应证的基础上应用大剂量利巴韦林是安全、有效的。而大剂量利巴韦林所致贫血,只要严格检测并及时对症处理,大部分患者停药后血红蛋白水平能快速恢复,不影响患者正常生活、学习。

本研究只是对利巴韦林的剂量进行了分析,没有研究相同情况下干扰素的剂量对慢性丙型肝炎患者疗效的影响。

总之,慢性丙型肝炎快速病毒学应答不佳患者,在严格适应证及密切观察患者临床情况的条件下,可以进行大剂量利巴韦林联合干扰素治疗,多数患者能有效提高 EVR、ETVR 和 SVR 率。

【参考文献】

- [1] Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C [J]. Liver International, 2011, 31(S1): 68-77.
- [2] Huser P, Ohman M, Ivanovski L, et al. Efficacy and safety of peginterferon-2a (40 kD) plus ribavirin among patients with

(下转 58 页)

- 预措施[J]. 中外医疗, 2012, 18(6):79-80
- [7] Kwan AS, Barry C, McAllister IL, et al. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience[J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2006, 34(1):33-38.
- [8] Ellis PP, Schoenberger M, Rendi MA. Antihistamines as prophylaxis against side reactions to intravenous fluorescein. Trans Am Ophthalmol Soc, 1980, 78:190-205.
- [9] 沈伟, 蔡琴华, 王熹, 等. 眼底荧光血管造影不良反应相关因素探讨[J]. 眼科新进展, 2006, 26(5): 369-371.
- [10] 彭翠萍. 荧光素钠眼底血管造影术不良反应分析及护理措施[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(15): 1896-1898.
- [11] Rohr AS, Pappano JE Jr. Prophylaxis against fluorescein-induced anaphylactoid reactions[J]. J Allergy Clin Immunol, 1992, 90(9): 407-408.
- [12] 孙则红, 范玉香, 王志学, 等. 荧光素眼底血管造影不良反应的临床分析与对策[J]. 中国中医眼科杂志, 2010, 20(1):6-7.

(上接 18 页)

- mutation and c-MET amplification in tyrosine kinase inhibitor-resistant Chinese non-small cell lung cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2009, 15(4): 651-658.
- [9] Kuang Y, Rogers A, Yeap BY, et al. Noninvasive detection of EGFR T790M in gefitinib or erlotinib resistant non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(8): 2630-2636.
- [10] Ogino A, Kitao H, Hirano S, et al. Emergence of epidermal growth factor receptor T790M mutation during chronic exposure to gefitinib in a non small cell lung cancer cell line[J]. Cancer Res, 2007, 67(16): 7807-7814.
- [11] Inukai M, Toyooka S, Iho S, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(16): 7854-7858.

(上接 29 页)

- chronic hepatitis C and earlier treatment failure to interferon and ribavirin: an open-label study in central and Eastern Europe[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(5): 375-381.
- [3] Sagir A, Heintges T, Akyazi Z, et al. Relapse to prior therapy is the most important factor for the retreatment response in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Liver international, 2007, 27(7): 954-959.
- [4] Yoshida EM, Sherman M, Bain VG, et al. Retreatment with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have relapsed or not responded to a first course of pegylated interferon-based therapy[J]. Gastroenterol, 2009, 23(3): 180-184.
- [5] 赵文莉, 胡勤明, 王保春, 等. 干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎临床疗效分析[J]. 中国药师, 2009, 12(5): 639-641.
- [6] 艾黎. 干扰素复合治疗慢性丙型肝炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2010, 16(16): 141-142.
- [7] 阮连国, 朱清静, 蔡艳萍, 等. 小剂量干扰素 $\alpha-2b$ 递增方案联合利巴韦林治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(4): 207-208.
- [8] 张晓红, 洪春霞, 许镇, 等. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者效果的影响因素[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(7): 416-420.
- [9] 杨艳杰, 王福, 郭艳玲, 等. 长效干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(24): 2998-3000.
- [10] 郑燕红, 邢秀亚, 王俊丽. 大剂量干扰素联合利巴韦林在无应答慢性丙型肝炎患者再治疗中的应用及护理[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(22): 2667-2669.