

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0013-03

# 慢性丙型病毒性肝炎的规范化治疗

【作者】 贾继东

首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100052)

【中图分类号】 R512.63; R453.9

【文献标识码】 B

慢性丙型肝炎病毒感染可导致肝组织慢性炎症坏死及纤维化,部分病人可发展为肝硬化甚至原发性肝癌,不仅对患者的健康和生命危害极大,而且已成为严重的社会和公共卫生问题。在国家卫生有关部门的领导和支持下,中华医学会肝病分会和传染病分会组织国内的有关专家根据循证医学的原则,参考国际上最新的丙型肝炎治疗指南和其他有关最新资料,制订了我国的慢性丙型病毒性肝炎(以下简称慢丙肝)防治指南。本文对我国丙型肝炎防治指南中有关治疗部分作一介绍。

## 1 治疗的目标和适应证

首先,应当明确本病的治疗目标是最大限度地抑制甚至清除病毒,减轻肝组织炎症坏死及纤维化,防止进展为肝硬化,从而改善患者生活质量,并希望减少原发性肝癌的发生。

抗丙肝病毒治疗的适应证为血清 HCV-RNA 阳性,但在决定是否治疗时还应考虑以下几个方面的因素:①血清谷丙转氨酶(ALT)持续升高者或肝穿病理学检查显示有中度以上炎症坏死、纤维化者进展为肝硬化的可能性较大,需要积极进行治疗;肝脏病变极轻微者发展为肝硬化的可能性很小,因而多不需治疗。②血清转氨酶持续正常或仅轻度升高者病变通常进展很慢,可不予治疗;但仍有部分患者可能进展为肝硬化,因而最好根据肝穿病理结果来决定是否给予治疗。而且,最近有研究表明,转氨酶正常者对干扰素(主要指 PEG-IFN)的疗效与转氨酶升高者疗效相当,因此,只要 HCV-RNA 阳性,即使转氨酶正常也可进行治疗,但疗效有待于进一步证实。③有代偿性肝硬化者疗效降低,

但给予治疗有可能延缓病变的进展。④有肝功能失代偿的肝硬化患者难以耐受干扰素的副作用,因而不宜治疗。另外病人对治疗的渴望程度也是决定是否治疗时应考虑的因素,因为如果病人的依从性不好就很难获得良效。

## 2 抗病毒治疗病毒应答的判断标准

对抗病毒治疗的应答可分为:①治疗结束时病毒学应答(ETVR):治疗结束时检查定性阴性或定量检测低于检测限。②持续病毒学应答(SVR):治疗结束时及24周后检查 RT-PCR 定性 HCV-RNA 阴性。③复发:指达到了治疗结束时病毒学应答(ETVR),但未能保持。④无应答:指从未获得早期、治疗结束时及持续病毒应答;无应答者中有的在治疗期间 HCV-RNA 有1~2个对数水平减低,称之为部分应答。⑤早期病毒学应答(EVR):是指治疗12周时病毒水平(拷贝/mL)下降2个对数以上,早期应答是产生持续病毒应答的先兆,没有发生早期应答的病人即使再继续治疗1年,获得持续病毒应答的几率也很低。

## 3 目前最有效的抗丙肝病毒治疗药物

目前最有效的治疗是聚乙二醇化的干扰素 $\alpha$ (PEG-干扰素 $\alpha$ )与利巴韦林联合应用,其次是普通干扰素 $\alpha$ 与利巴韦林联合疗法,均优于单用干扰素。国外最新临床试验结果显示:PEG-干扰素 $\alpha$ -2a(180 $\mu$ g)或PEG-干扰素 $\alpha$ -2b(1.0 $\mu$ g/kg)每周一次皮下注射联合利巴韦林口服,治疗48周的疗效相似,持续病毒学应答率可达54%~56%;标准干扰素3万单位(3MU)皮下或肌肉注射每周3次联合利巴韦林治疗48周的持续病毒学应答率稍

低，为 44% ~ 47%；单用 PEG - 干扰素  $\alpha$  或标准干扰素  $\alpha$  治疗 48 周的持续病毒学应答率仅为 25% ~ 39% 和 12% ~ 19%。因此，如果没有利巴韦林的禁忌证（明显贫血、肾功能不全、妊娠），均应采用联合疗法。

4 我国丙型肝炎防治指南所推荐的治疗方案

4.1 HCV - RNA 基因型为 1 型 ,或( 和 )HCV - RNA 定量  $>2 \times 10^6$  拷贝/mL 者 ,可选用下列方案之一：

4.1.1 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗方案  
PEG - IFN $\alpha$  - 2a 180 $\mu$ g 每周一次皮下注射，联合口服利巴韦林 1 000 mg/d，至 12 周时检测 HCV - RNA：①如 HCV - RNA 下降幅度  $<2$  个对数级，则考虑停药。②如 HCV - RNA 定性检测为阴转，或低于定量法的最低检测限，继续治疗至 48 周。③如 HCV - RNA 未转阴，但下降  $\geq 2$  个对数级，则继续治疗到 24 周，如 24 周时 HCV - RNA 转阴，可继续治疗到 48 周；如果 24 周时仍未转阴，则停药观察。

4.1.2 普通干扰素联合利巴韦林治疗方案 IFN $\alpha$  3 ~ 5MU，隔日一次肌肉或皮下注射，联合口服利巴韦林 1 000 mg/d，建议治疗 48 周。ERV 预测持续病毒学应答的准确性尚需进一步研究。

4.1.3 不能耐受利巴韦林不良反应者的治疗方案  
可单用普通 IFN $\alpha$  或 PEG - IFN，方法同上。

4.2 HCV - RNA 基因型为非 1 型，或（和）HCV - RNA 定量  $<2 \times 10^6$  拷贝/mL 者，可采用以下治疗方案之一：

4.2.1 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗方案  
PEG - IFN - 2a 180 $\mu$ g，每周一次皮下注射，联合应用利巴韦林 800 mg/d，治疗 24 周。

4.2.2 普通干扰素联合利巴韦林治疗方案 IFN $\alpha$  3 MU 每周 3 次肌肉或皮下注射，联合应用利巴韦林 800 ~ 1 000 mg/d，治疗 24 ~ 48 周。

4.2.3 不能耐受利巴韦林不良反应者的治疗方案  
可单用普通 IFN $\alpha$  或 PEG - IFN。

据国外文献报道，PEG - IFN - 2b（1.5 $\mu$ g/kg）与 PEG - IFN - 2a（180 $\mu$ g）每周一次皮下注射，联合利巴韦林口服 48 周，两法治疗丙型肝炎的持续病

毒学应答率相似，前者在我国已被批准上市。在采用普通 IFN $\alpha$  治疗时，有人采用“诱导疗法”，即每天肌肉注射 IFN $\alpha$  3 ~ 5 MU，连续 15 ~ 30d，然后改为每周 3 次；国外研究表明，患者对这一方案的耐受性降低，而且能否提高疗效尚不肯定。利巴韦林用量参考：体重  $>85$  kg 者，1 200 mg/d；体重为 65 ~ 85 kg 者，1 000 mg/d；体重  $<65$  kg 者，800 mg/d。有研究证明，利巴韦林的有效剂量为  $>10.6$  mg/kg。

4.3 对于治疗后复发或无应答患者的治疗  
对于初次单用 IFN $\alpha$  治疗后复发的患者，采用 PEG - IFN 或普通 IFN $\alpha$  联合利巴韦林再次治疗，可获得较高 SVR（47%，60%）；对于初次单用 IFN $\alpha$  无应答的患者，采用普通 IFN $\alpha$  或 PEG - IFN 联合利巴韦林再次治疗，其 SVR 率较低（分别为 12% ~ 15% 和 34% ~ 40%）。对于初次应用普通 IFN $\alpha$  和利巴韦林联合疗法无应答或复发的患者，可试用 PEG - IFN 与利巴韦林联合疗法。

5 抗丙肝病毒治疗的副作用及其防治

干扰素与利巴韦林联合治疗的主要不良反应包括流感样症状、血像异常和神经精神症状。在开始治疗前让病人详细了解这些副作用及其预防和处理的方法，有助于提高病人的依从性。傍晚注射干扰素、口服非甾体抗炎药（NSAID）如扑热息痛，可以减轻发热、肌痛等流感样症状。用造血生长因子治疗血细胞减少可避免减低剂量或终止治疗。如果中性粒细胞  $\leq 750/\text{mm}^3$  或血小板  $\leq 50\,000/\text{mm}^3$ ，干扰素应减量 25%；如果中性粒细胞  $\leq 500/\text{mm}^3$  或血小板  $\leq 30\,000/\text{mm}^3$ ，应暂停干扰素治疗，或注射粒细胞集落刺激因子（G - CSF）或粒 - 单集落刺激因子（GM - CSF）以尽量避免停药。对于血红蛋白低于 11g 的病人，可减少利巴韦林的用量，或注射 EPO 制剂以尽量使利巴韦林的用量不低于 10.6mg/kg。对有轻度抑郁者可以用选择性的五羟色胺再摄入抑制剂等抗抑郁药物（如盐酸氟西汀百优解）治疗，但注意不可过量。对于未控制精神疾患、甲状腺疾患或其他自身免疫性疾病患者慎用干扰素。肾

功能不全的病人可发生严重溶血，应慎用利巴韦林。

6 提高病人的依从性

患者的依从性是影响疗效的一个重要因素。医生应在治疗开始前向患者详细解释本病的自然病程，并说明抗病毒治疗的必要性、现有抗病毒治疗的疗程、疗效及所需的费用等。还应向患者详细介绍药物的不良反应及预防和减轻不良反应的方法，说明定期来医院检查的重要性，并多给患者关心、安慰和鼓励，以取得患者的积极配合，从而提高患者的依从性，进而提高疗效。

【参考文献】

[ 1 ] Alberti A , Benvegna L. Management of hepatitis C. J Hepatol , 2003 ,38 : S1014 ~ S1018

[ 2 ] Booth JCL , O 'Grady J , Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. Gut 2001 ,49( Suppl 1 ) S11 ~ S121

[ 3 ] Bacon BR. Treatment of Patients With Hepatitis C and Normal Serum Aminotransferase Levels. Hepatology , 2002 , 36 ( Suppl 1 ) : S179 ~ S184

[ 4 ] Camma C , Bruno S , Schepis F , et al. Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non - responders to interferon monotherapy : a meta - analysis of individual patient data. Gut ,

2002 ,51 : 864 ~ 869

[ 5 ] Chander G , Sulkowski MS , Jenckes MW , et al. Treatment of chronic hepatitis C : a systemic review. Hepatology , 2002 ,36 ( 5 suppl 1 ) : S135 ~ S144

[ 6 ] Di Ciommo V , Russo P , Rava L , et al. Interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C in children : a meta - analysis. J Viral Hepat , 2003 ,10 : 210 ~ 214

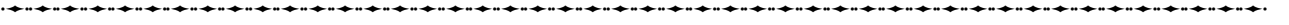
[ 7 ] Fabrizi F , Dulai G , Dixit V , et al. Meta - analysis : interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. Aliment Pharmacol Ther , 2003 ,18 : 1071 ~ 1081

[ 8 ] Kjaergard LL , Krogsgaard K , Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C : systematic review of randomised trials. BMJ : 2001 ,323 : 1151 ~ 1155

[ 9 ] National Institute of Health Consensus Development Conference Statement : management of hepaticitis C : 2002 - June 10 - 12 , 2002 , Hepatology , 2002 ,36 ( 5 suppl 1 ) : S3 ~ S20

[ 10 ] Papatheodoridis GV , Papadimitropoulos VC , Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus - related cirrhosis : a meta - analysis. Aliment Pharmacol Ther , 2001 ,15 : 689 ~ 698

[ 11 ] Poynard T , McHutchison J , Davis GL , et al. Impact of interferon alfa - 2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology , 2000 ,32 : 1131 ~ 1137



全国合理应用抗生素学术会议第一轮通知

随着抗生素的大量使用，使细菌耐药性与不良反应日趋严重，已成为影响人类健康的重大问题，并已引起政府有关部门与医药界广泛关注。国家食品药品监督管理局已发出了“加强抗菌药物监管，促进合理用药”的通知。为此中国药学会抗生素专业委员会、中国抗生素杂志、中国新药杂志、中国处方杂志社共同商定于2004年10月上中旬在江苏无锡举办“全国合理应用抗生素学术会议”。本次学术活动已正式列入中国药学会2004年学术活动计划项目，并将授予参会者国家级继续教育学分。

一、征文内容及要求

征文内容：抗菌药物在临床治疗与预防中的合理用药研究；细菌耐药性监测与遏制的有效措施；细菌耐药机制研究；抗菌药物的不良反应发生情况与分析；治疗耐药菌感染的新药筛选与研究开发；提高抗生素产品质量研究与监测；抗菌药物经济学研究；抗菌药物在农牧水产业中的合理应用等。

论文要求 论文是未公开发表的,综述文章一般不超过 5 000 字，研究论文不超过 3 000字，以 WORD 格式打印在 A4 纸上，随软盘一起寄至下列地址或发 E - mail。

二、收费及报名

本次大会收取参会代表会务费 680 元（包括资料费、注册费等），大会统一安排食宿，住宿费、差旅费等自理。

征文截止日期：2004 年 7 月 30 日；报名截止日期：2004 年 8 月 30 日。

（无论文者亦欢迎参会）

邮寄地址：北京天坛西里一号（100050）中国医学科学院医药生物技术研究所内中国药学会抗生素专业委员会

联系人：鲁杰 电话：010 - 63017302、63165290；

传 真：010 - 63017302；E - mail：lujie0306@ sina. com ；

lujie@sina100. com