

• 实验研究 •

聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性丙型肝炎的疗效观察

李红梅, 蒋孝华, 刘书香, 邱红梅, 邓绪乐

(南华大学附属第一医院肝病研究中心, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] **目的** 研究聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性丙型肝炎的疗效。**方法** 设观察组(接受聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗, 联合利巴韦林口服)36 例, 对照组(接受普通干扰素 α -2a 治疗, 联合利巴韦林口服)32 例, 在治疗前、治疗中、48 周治疗结束及随访 24 周后, 分别检测丙型肝炎病毒(HCV) RNA、血清丙氨酸转氨酶(ALT), 比较两组治疗效果。**结果** 48 周治疗结束时, 观察组的病毒学应答率和生物化学应答率均为 88.89%, 对照组分别为 75.00%、81.25%, 两组治疗结束时疗效无明显差异(均 $P > 0.05$)。观察组早期病毒学应答率、持续应答率分别为 47.22%、80.55%, 明显高于对照组的 12.50%、31.25%(分别 $\chi^2 = 9.57, P < 0.05; \chi^2 = 16.84, P < 0.05$); 观察组复发率为 8.33%, 显著低于对照组的 43.75%($\chi^2 = 11.33, P < 0.05$)。**结论** 聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性丙型肝炎的疗效优于普通干扰素 α -2a。

[关键词] 肝炎, 丙型, 慢性; 肝炎病毒, 丙型; 干扰素 α -2a; 聚乙二醇干扰素 α -2a; 治疗结果

[中图分类号] R512.6⁺3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)02-0107-03

Clinical effect of Pegylated interferon α -2a on treating chronic hepatitis C

LI Hong-mei, JIANG Xiao-hua, LIU Shu-xiang, QIU Hong-mei, DENG Xu-le (The First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of Pegylated interferon (PEG-IFN) α -2a on treating chronic hepatitis C. **Methods** Sixty-eight chronic hepatitis C cases were divided into observation and control group, 36 cases in observation group received PEG-IFN α -2a plus ribavirin, 32 cases in control group received interferon plus ribavirin, HCV RNA and serum alanine transaminase (ALT) were detected in two groups before treatment, during treatment, at the end of 48-week treatment and 24-week of follow-up, the treatment effect was compared between two groups. **Results** At the end of 48-week treatment, virological response rate and biochemical response rate were both 88.89% in observation group, and it was 75.00% and 81.25% respectively in control group, there were no significant difference in the treatment effect at the end of treatment between two groups (both $P > 0.05$). The early virological response rate and sustained virological response rate was 47.22% and 80.55% respectively in observation group, which was significantly higher than 12.50% and 31.25% respectively in control group ($\chi^2 = 9.57, P < 0.05; \chi^2 = 16.84, P < 0.05$; respectively); The relapse rate was 8.33% in observation group, which was significantly lower than 43.75% in control group ($\chi^2 = 11.33, P < 0.05$). **Conclusion** The effect of PEG-IFN α -2a on treating chronic hepatitis C is superior to IFN α -2a.

[Key words] hepatitis C, chronic; hepatitis C virus; interferon α -2a; Pegylated interferon α -2a; treatment effect

[Chin Infect Control, 2009, 8(2): 107-109]

丙型肝炎呈世界性分布, 据世界卫生组织统计, 估计约有 1.7 亿人感染了丙型肝炎病毒(HCV), 慢性丙型肝炎患者约有 4 000 万^[1]。我国一般人群 HCV 感染率为 3.20%^[2]。成人感染 HCV 后, 约 50%~80% 发展成慢性, 其中约 20%

可发展为肝硬化^[3], 对人类危害极大。干扰素是治疗慢性丙型肝炎的基本药物。近几年来, 随着聚乙二醇干扰素(PEG-IFN α)的问世, 其和利巴韦林被认为是治疗慢性丙型肝炎最有效的药物, 联合治疗优于单药治疗^[4]。我们对 68 例使用干扰素抗

[收稿日期] 2008-09-03

[作者简介] 李红梅(1967-), 女(汉族), 湖南省衡阳市人, 副主任技师, 主要从事临床检验研究。

[通讯作者] 李红梅 E-mail: VipLiHongMei@163.com

病毒治疗的慢性丙型肝炎患者进行了疗效观察, 现总结报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 68 例慢性丙型肝炎患者均为 2004 年 1 月—2008 年 5 月在南华大学附属第一医院感染科门诊就诊及住院者, 其中男性 42 例, 女性 26 例; 年龄 15~67 岁; 患者均为经血清标志物检测抗 HCV 阳性、HCV RNA 含量 >500 IU/mL, 血清丙氨酸转氨酶(ALT) $\geq 2 \times$ 正常值上限(Upper Limit of Normal range, ULN); 6 个月内均未曾接受抗病毒药物及免疫调节药物治疗, 排除甲、乙、丁、戊、庚型肝炎病毒(HAV、HBV、HDV、HEV、HGV)感染。所有病例均符合《中国丙型肝炎防治指南》中诊断标准^[5]。

1.2 治疗方法 观察组 36 例, 接受聚乙二醇干扰素 α -2a(PEG-IFN α -2a, 180 μ g, 派罗欣, 罗氏公司) 治疗, 每周注射 1 次, 联合利巴韦林 900 mg/d, 口服; 对照组 32 例, 接受普通干扰素 α -2a (IFN α -2a, 3MU, 因特芬, 沈阳三生公司) 治疗, 每周注射 3 次, 联合利巴韦林 900 mg/d, 口服。疗程均为 48 周, 停药随访 24 周。

1.3 观察指标 68 例慢性丙型肝炎患者在治疗前、治疗中、治疗结束及随访 24 周后, 分别进行 HCV RNA、ALT 检测, 观察治疗效果。

1.4 检测方法 HCV RNA 定量检测采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)法, 所用仪器为美国 MJ OPTICON2 实时动态荧光 PCR 仪, 试剂由深圳匹基生物技术有限公司提供。ALT 检测以日立 BM717 型全自动生化分析仪进行。

1.5 疗效判定

1.5.1 生物化学应答 血清 ALT 水平恢复正常。

1.5.2 病毒学应答

1.5.2.1 早期病毒学应答(EVR) 治疗 12 周时, HCV RNA 定性检测阴性, 或定量检测小于最低检测限, 或定量检测降低 2 个对数级(lg)以上。

1.5.2.2 治疗结束时病毒学应答(ETVR) 治疗结束时, 定性检测 HCV RNA 为阴性, 或定量检测小于最低检测限。

1.5.2.3 持续应答(SVR) 治疗结束随访 24 周时, 定性检测 HCV RNA 阴性, 或定量检测小于最低检测限。

1.5.2.4 复发 治疗结束时, 定性检测 HCV RNA 为阴性(或定量检测小于最低检测限), 但停药后 HCV RNA 又转为阳性。

1.6 统计学处理 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况 观察组 36 例中, 男性 20 例, 女性 16 例; 对照组 32 例中, 男性 17 例, 女性 15 例, 两组性别差异无显著性($\chi^2 = 0.04, P > 0.05$)。观察组与对照组患者年龄 <45 岁者分别为 25 例与 16 例, 年龄 ≥ 45 岁者分别为 11 例与 16 例, 两组年龄差异亦无显著性($\chi^2 = 0.47, P > 0.05$)。

2.2 治疗前血清 HCV 载量、ALT 水平检测分析 68 例慢性丙型肝炎患者治疗前 HCV RNA 含量为 $10^3 \sim 10^7$ IU/mL, 观察组与对照组患者血清 HCV RNA $> 10^6$ IU/mL 者分别为 20 例(55.55%) 与 17 例(53.12%), 两组 HCV 载量差异无显著性; 患者 ALT 水平为 $2 \sim 10 \times$ ULN, 两组患者 ALT 水平差异亦无显著性, 详见表 1。

表 1 观察组与对照组患者治疗前 HCV RNA 含量、ALT 水平比较(n, %)

Table 1 HCV RNA concentration and ALT level in observation and treatment groups before treatment (n, %)

组别	n	HCV RNA(IU/mL)			ALT(\times ULN)		
		<10 ⁵	10 ⁵ ~10 ⁶	>10 ⁶	2~3	4~5	6~10
观察组	36	6(16.67)	10(27.78)	20(55.55)	11(30.55)	20(55.56)	5(13.89)
对照组	32	5(15.63)	10(31.25)	17(53.12)	10(31.25)	19(59.37)	3(9.38)
χ^2		0.01	0.10	0.04	0.004	0.10	0.33
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 疗效分析 观察组与对照组患者接受治疗后

病毒学应答与生物化学应答情况见表 2。

表 2 观察组与对照组疗效比较($n, \%$)Table 2 Treatment effect of observation and treatment groups ($n, \%$)

组别	n	病毒学应答				生物化学应答			
		EVR	ETVR	SVR	复发	治疗早期 (12 周)	治疗 结束时	治疗结束 后 24 周	复发
观察组	36	17(47.22)	32(88.89)	29(80.55)	3(8.33)	15(41.67)	32(88.89)	29(80.55)	3(8.33)
对照组	32	4(12.50)	24(75.00)	10(31.25)	14(43.75)	3(9.38)	26(81.25)	10(31.25)	14(43.75)
χ^2		9.57	2.25	16.84	11.33	9.08	0.79	16.84	11.33
P		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.4 不良反应 两组患者治疗开始时均有不同程度的发热、头痛、一过性头晕、食欲不振、精神抑郁、肌肉酸痛、脱发等不良反应,随着用药次数增加,上述反应逐渐减轻,基本均能耐受。在治疗期间出现的血白细胞、红细胞、血小板减少,经口服升白胺(盐酸小檗胺)、益血生胶囊、复合维生素 B 等药物后有所恢复,当少数患者血白细胞降至 $<2.0 \times 10^9/L$ 时,给予皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子,白细胞明显回升。两组均无因不良反应而停药者。

3 讨论

干扰素是目前治疗慢性丙型肝炎最有效的药物,它能清除或抑制慢性丙型肝炎患者体内病毒的复制,减少肝细胞损伤。有研究表明^[6],HCV 复制的快速性与干扰素的药代动力学是影响干扰素抗丙型肝炎疗效的主要因素。HCV 在感染细胞内复制很快,干扰素治疗时需要维持较恒定的有效血药浓度才能发挥最大的抑制病毒作用。普通干扰素的半衰期短,用药后 24 h 和给药间歇的血药浓度降至很低,使病毒重新开始复制,这就是普通干扰素的“峰—谷”效应^[7],是影响疗效的主要因素。PEG-IFN α -2a 与普通干扰素不同,在 IFN α 分子上交联了大分子 PEG,半衰期增加了大约 10 倍,且很少经肾脏滤过而被清除;每周皮下注射 1 次,即可长时间维持有效血药浓度,造成对病毒的持续抑制^[7],提高抗病毒疗效。本研究病例中,48 周治疗结束时,观察组的病毒学应答率和生物化学应答率均为 88.89%,对照组分别为 75.00%、81.25%,两组患者治疗结束时疗效无明显差异(均 $P > 0.05$)。EVR 率、SVR 率、复发率,观察组分别为 47.22%、80.55%、8.33%,对照组分别为 12.50%、31.25%、43.75%,差异均有高度显著性(均 $P < 0.05$)。结果表明,PEG-IFN α -2a 与 IFN α -2a 都是治疗丙型肝炎的有效药物,但前者治疗的早期病毒学应答率和持续应

答率均明显高于后者,而复发率则明显低于后者。提示 PEG-IFN α -2a 治疗慢性丙型肝炎的疗效优于普通 IFN α -2a。

长效干扰素联合利巴韦林是目前公认的慢性丙型肝炎最有效的病因治疗方法^[1],与普通干扰素相似,药物引起的副作用也较明显。干扰素的不良反应主要是注射后的感冒样症状、骨髓抑制、脱发、精神抑郁、自身免疫性甲状腺炎^[8];利巴韦林的不良反应主要是疲乏、剂量依赖性贫血、胃肠道不适。本研组中所有患者用药后均出现了不同程度的不良反应,经对症处理后,患者均能继续接受治疗。治疗慢性丙型肝炎,PEG-IFN α -2a 与普通 IFN α -2a 一样,均具有较好的安全性和耐受性。PEG-IFN α -2a 的问世将慢性丙型肝炎的治疗提高到了新的台阶。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会、中国丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝病杂志,2004,12(4): 193-198.
- [2] Lau G K K, Zhuang H. Tap hepatology issue in China[J]. J Gastroent Hepatal, 2003, 17(Suppl):49.
- [3] Hlamm S L. Chronic hepatitis C virus infection[J]. JAMA, 2003,289:2413-2417.
- [4] Reedy K R, Wright T L, Poekros P J, *et al.* Efficacy and safety of pegylated(40 kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C [J]. Hepatology, 2001, 33: 433-438.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000,8(6): 324-329.
- [6] Neumann A U, Lam N P, Dahari H, *et al.* Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy[J]. Science, 1998,282:103.
- [7] 马慧,王豪. 长效干扰素:聚乙二醇干扰素研究进展[J]. 中华肝病杂志,2002,10(1):78-79.
- [8] 杨玉秀. 抗 HBV 治疗指南介绍[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2005, 19(7): 469.