

# 干扰素 $\alpha$ 1b联合利巴韦林对慢性丙型肝炎患者甲状腺功能的影响

杨永生\*, 黄桂芹(沧州市传染病医院肝病六科, 河北 沧州 061001)

中图分类号 R512.6\*3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0666-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.29

**摘要** 目的:观察干扰素 $\alpha$ 1b对慢性丙型肝炎(CHC)患者甲状腺功能的影响。方法:回顾性收集CHC患者90例,按是否合并甲状腺疾病分为甲亢组、甲减组、CHC组,各30例。3组患者均使用重组人干扰素 $\alpha$ 1b 40  $\mu$ g, qod, 联合利巴韦林0.1 g, tid, 进行抗病毒治疗。所有患者均给予常规保肝及稳定甲状腺功能治疗。治疗前后,观察3组患者快速病毒学应答(RVR)、早期病毒学应答(EVR)、治疗结束时病毒学应答(ETVR)、持续病毒学应答(SVR)效果及甲亢组、甲减组患者三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)、甲状腺素(T<sub>4</sub>)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)水平变化。结果:治疗后,3组患者RVR、EVR、ETVR、SVR率均显著升高,与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,3组患者RVR、EVR、ETVR、SVR组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后甲亢组、甲减组患者T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH水平与治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:干扰素 $\alpha$ 1b联合利巴韦林治疗CHC合并甲状腺疾病可以获得良好的抗病毒效果且不加重原有甲状腺疾病。  
**关键词** 干扰素 $\alpha$ 1b;慢性丙型肝炎;甲状腺疾病

## Effects of Recombinant Human Interferon $\alpha$ 1b Combined with Ribavirin on Thyroid Function in Chronic Hepatitis C Patients

YANG Yongsheng, HUANG Guiqin (Sixth Dept. of Liver Disease, Cangzhou Infectious Disease Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of recombinant human interferon (IFN)  $\alpha$ 1b on thyroid function of patients with chronic hepatitis C (CHC). METHODS: Retrospective collection 90 CHC patients, according to whether to merge with hyperthyroidism into hypothyroidism group, hypothyroidism group and CHC group, 30 cases in each group. 3 groups were given IFN- $\alpha$ 1b 40  $\mu$ g, qod, combined with ribavirin 0.1 g, tid, for antiviral therapy. Before and after therapy, RVR, EVR, ETVR and SVR were observed in 3 groups, and the levels of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> and TSH were observed in hypothyroidism group, hypothyroidism group before and after antiviral therapy. RESULTS: After treatment, RVR, EVR, ETVR and SVR levels of 3 groups increased significantly, with statistical significance, compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, there was no statistical significance in RVR, EVR, ETVR and SVR among 3 groups, there was no statistical significance ( $P > 0.05$ ); there was no statistical significance in the levels of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> and TSH before and after treatment ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: IFN- $\alpha$ 1b combined with ribavirin can obtain good antiviral effect and not worsen existing thyroid disease in the treatment of CHC complicated with thyroid disease.

**KEYWORDS** Recombinant human interferon  $\alpha$ 1b; Chronic hepatitis C; Thyroid disease

干扰素(IFN)联合利巴韦林是目前治疗慢性丙型肝炎(CHC)的经典方案。目前已明确,CHC与甲状腺疾病的发生密切相关,且IFN可引起或加重甲状腺疾病<sup>[1]</sup>,临床上常见CHC合并甲状腺疾病患者或应用IFN治疗CHC过程中引起甲状腺疾病的患者。因此,本研究回顾性分析IFN- $\alpha$ 1b联合利巴韦林治疗CHC合并甲状腺疾病患者的抗病毒疗效及对甲状腺功能的影响,以为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集2009年5月—2014年9月我院收治的CHC患者90例,按是否合并甲状腺疾病分为甲亢组、甲减组和CHC组,各30例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

\* 主治医师。研究方向:肝病诊治。电话:0317-2061026。E-mail:lucky3230@163.com

表1 3组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	性别/例		平均年龄,岁	丙型肝炎病毒(HCV)RNA, log <sub>10</sub> copies/ml	丙氨酸转氨酶(ALT), U/L
		男	女			
甲亢组	30	12	18	45.1 $\pm$ 12.5	6.13 $\pm$ 1.02	65.4 $\pm$ 15.5
甲减组	30	11	19	45.7 $\pm$ 13.3	6.29 $\pm$ 1.14	67.3 $\pm$ 16.2
CHC组	30	12	18	44.8 $\pm$ 12.3	6.17 $\pm$ 1.06	64.3 $\pm$ 14.6

纳入标准:(1)符合2004年中华医学会肝病学会制定的《丙型肝炎防治指南》<sup>[2]</sup>CHC诊断标准者;(2)符合《实用内科学》<sup>[3]</sup>甲状腺疾病诊断标准者。排除标准:(1)合并其他疾病及肝硬化者;(2)甲状腺疾病未控制者。

### 1.3 治疗方法

根据中华医学会肝病学会制定的《丙型肝炎防治指南》<sup>[2]</sup>中的治疗建议,3组患者均给予肌肉注射IFN- $\alpha$ 1b注射液(深圳科兴生物工程股份有限公司,国药准字S20033039,规格:40  $\mu$ g/支)40  $\mu$ g, qod, 并口服利巴韦林片(浙江浙北药业有限公司,国药准字H10940014,规格:0.1 g/片)0.1 g, tid。3组患者疗

程均为48周。所有患者均给予常规保肝及稳定甲状腺功能治疗。

#### 1.4 观察指标

观察3组患者快速病毒学应答(RVR)、早期病毒学应答(EVR)、治疗结束时病毒学应答(ETVR)、持续病毒学应答(SVR)低于检测下限(500 copies/ml)比率,采用电化学发光法测定甲亢组、甲减组患者抗病毒治疗前后三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)、甲状腺素(T<sub>4</sub>)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)水平的变化。其中,T<sub>3</sub>正常值:0.58~1.59 ng/ml;T<sub>4</sub>正常值:4.84~11.72 ng/dl;FT<sub>3</sub>正常值:1.71~3.71 pg/ml;FT<sub>4</sub>正常值:0.70~1.48 ng/ml;TSH正常值:0.35~4.94 μIU/ml。

#### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者治疗前后RVR、EVR、ETVR、SVR比较

治疗后,3组患者RVR、EVR、ETVR、SVR率显著升高,与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,3组患者RVR、EVR、ETVR、SVR效果组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患者治疗后RVR、EVR、ETVR、SVR比较见表2。

表2 3组患者治疗后RVR、EVR、ETVR、SVR低于检测下限比率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the levels of RVR, EVR, ETVR and SVR below the lower limit among 3 groups after treatment[case (%)]

组别	n	治疗前	RVR	EVR	ETVR	SVR
甲亢组	30	0(0)	14(46.7)	26(86.7)	28(93.3)	27(90.0)
甲减组	30	0(0)	15(50.0)	27(90.0)	28(93.3)	27(90.0)
CHC组	30	0(0)	15(50.0)	27(90.0)	29(96.7)	28(93.3)

### 2.2 甲亢组与甲减组患者治疗前后T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH水平比较

治疗前后,甲亢组与甲减组患者T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH水平与治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )均在正常值范围内。甲亢组与甲减组患者治疗前后T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH水平比较见表3。

表3 甲亢组与甲减组患者治疗前后T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of the levels of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> and TSH between group A and group B before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	T <sub>3</sub> ,ng/ml	T <sub>4</sub> ,μg/dl	FT <sub>3</sub> ,pg/ml	FT <sub>4</sub> ,ng/dl	TSH,μIU/ml
甲亢组	30	治疗前	1.06±0.34	9.02±2.17	2.89±0.72	1.14±0.26	0.73±0.24
		治疗后	1.18±0.36	9.06±2.02	2.87±0.88	1.15±0.27	0.69±0.22
甲减组	30	治疗前	0.72±0.14	6.03±1.07	2.15±0.34	0.87±0.17	3.95±0.86
		治疗后	0.69±0.11	5.88±0.96	2.15±0.33	0.86±0.15	3.98±0.84

## 3 讨论

目前,我国抗HCV阳性者约占我国人口总数的3.2%,且分布较广。丙型肝炎患者普遍易感,如果无疫苗预防,感染后慢性化率高达50%~85%。CHC可进展为肝硬化、肝癌,因此成为我国严重的社会和公共卫生问题<sup>[2]</sup>。目前治疗CHC国际上公认的方法为IFN联合利巴韦林抗病毒治疗,但IFN禁忌证较多,包括甲状腺疾病、视网膜病、银屑病、未控制的高血压、未控制的糖尿病、既往抑郁病史等<sup>[2]</sup>。IFN可引起或加重甲

腺疾病,且有大量文献报道CHC患者应用IFN后出现甲状腺功能障碍<sup>[1]</sup>。

CHC患者易合并自身免疫性疾病,包括甲状腺疾病、糖尿病、干燥综合征、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等。其中,合并甲状腺疾病发生率最高,可引起甲状腺相关抗体阳性及甲状腺功能异常<sup>[4-5]</sup>。CHC合并甲状腺疾病危险因素包括女性、低龄和伴有自身抗体或甲状腺相关抗体异常<sup>[6-9]</sup>。

甲状腺疾病是临床上常见的疾病,可由自身免疫、病毒感染、细菌或真菌感染、放射损伤、药物等多种因素引起<sup>[10]</sup>,包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退等。目前认为,CHC合并甲状腺疾病机制可能为:(1)细胞因子释放造成的局部炎症反应,使得自身反应性T淋巴细胞被激活(旁道激活途径);(2)病毒抗原与甲状腺抗原之间存在分子模拟;(3)治疗用IFN与甲状腺功能异常相关;(4)特殊位点基因多态造成遗传易感性<sup>[11]</sup>。

沧州市属于河北省沿海城市,为高碘地区,而高碘被认为与甲状腺疾病发生密切相关,可诱发甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退等<sup>[12]</sup>。因此,沧州市CHC合并甲状腺疾病几率更高。本研究结果显示,IFN-α1b联合利巴韦林对CHC合并甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退患者在定期复查甲状腺功能和继续治疗甲状腺疾病情况下与单纯CHC患者抗病毒治疗效果均良好,且抗病毒治疗前后甲状腺疾病无明显加重,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究中所有合并甲状腺疾病患者在接受抗病毒治疗前均已应用药物稳定甲状腺功能,且在抗病毒治疗期间定期复查甲状腺功能,并根据甲状腺功能结果及时调整抗甲状腺疾病药物剂量。因此,建议CHC合并甲状腺疾病患者在抗病毒治疗前先治疗甲状腺疾病至甲状腺功能稳定,并定期复查甲状腺功能,根据结果及时调整抗甲状腺疾病药物<sup>[13]</sup>。

综上所述,IFN-α1b联合利巴韦林治疗CHC合并甲状腺疾病可以获得良好的抗病毒效果,且不加重原有甲状腺疾病。但本研究样本量较小,有待多中心、大样本的研究进一步证实其有效性及安全性。

## 参考文献

- [1] Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(10): 705.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病与寄生虫病学会.丙型肝炎防治指南[J]. *中华传染病杂志*, 2004, 22(3): 131.
- [3] 陈灏珠.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社, 2009:1 261.
- [4] Maqbool MA, Imache MR, Higgs MR, et al. Regulation of hepatitis C virus replication by nuclear translocation of nonstructural 5A protein and transcriptional activation of host genes[J]. *J Virol*, 2013, 87(10): 5 523.
- [5] Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13(6): 547.
- [6] Vasiliadis T, Anagnostis P, Nalmpantidis G, et al. Thyroid dysfunction and long-term outcome during and after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2011, 40(9): 394.
- [7] 潘越峻,应若素,范慧敏,等.干扰素治疗慢性肝炎诱发甲状腺障碍的临床研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2008, 1(3): 153.
- [8] Baré P, Massud I, Belmonte L, et al. HCV recovery fr-

# 普瑞巴林辅助抗组胺类药物治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒的临床观察

鲁娟<sup>1\*</sup>,周小林<sup>1#</sup>,谭伟<sup>2</sup>(1.湖北江汉油田总医院五七院区内一科,湖北潜江 433121;2.荆州市中心医院血透中心,湖北荆州 434020)

中图分类号 R459.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0668-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.30

**摘要** 目的:观察普瑞巴林辅助抗组胺类药物治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒的临床疗效及安全性。方法:140例尿毒症行维持性血液透析继发皮肤瘙痒的患者,根据抽签法分为对照组和治疗组,各70例。对照组患者单用氯雷他定10 mg, qd, po;治疗组患者在对照组基础上加用普瑞巴林辅助治疗,于透析结束当晚口服75 mg,如未见明显缓解可每周加量75 mg,最大剂量为300 mg。两组患者均治疗3个月。比较两组患者临床疗效和治疗前后瘙痒VAG评分、改良Duo氏瘙痒评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分及不良反应发生率。结果:治疗组患者临床总有效率(90.00%)明显高于对照组(71.43%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组患者治疗后瘙痒VAG评分、改良Duo氏瘙痒评分和PSQI评分均明显低于对照组及治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:普瑞巴林辅助抗组胺类药物治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒可有效缓解瘙痒症状,提高患者睡眠质量,且不增加不良反应发生风险。

**关键词** 普瑞巴林;抗组胺类药物;尿毒症;维持性血液透析;皮肤瘙痒

## Clinical Observation of Pregabalin Assisting Anti-histamine Drugs in the Treatment of Secondary Skin Pruritus in Uremic Patients Underwent Maintenance Hemodialysis

LU Juan<sup>1</sup>, ZHOU Xiaodong<sup>1</sup>, TAN Wei<sup>2</sup> (1. First Dept. of Internal Medicine, Wuqi Branch, Hubei Jiangnan Oil Field General Hospital, Hubei Qianjiang 433121, China; 2. Hemodialysis Center, Jingzhou Central Hospital, Hubei Jingzhou 434020, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of pregabalin assisting anti-histamine drugs in the treatment of secondary skin pruritus in uremic patients underwent maintenance hemodialysis. METHODS: 140 uremic patients with secondary skin pruritus underwent maintenance hemodialysis were randomly divided into control group and treatment group, with 70 cases in each group. Control group was given loratadine orally, 10 mg, qd. Treatment group was additionally given pregabalin on the basis of control group, 75 mg, po, at night of hemodialysis end, increasing by 75 mg every week if no obvious relief was found, maximal dose of 300 mg. Both group received 3 months of treatment. Clinical efficacy, VAG itching score, modified Duo score, PSQI score before and after treatment and the incidence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: Total effective rate of treatment group (90.00%) was significantly higher than that of control group (71.43%), with statistical significance ( $P<0.05$ ); VAG itching score, modified Duo score and PSQI score of treatment group after treatment were significantly lower than control group and before treatment, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Pregabalin assisting anti-histamine drugs in the treatment of secondary skin pruritus in uremic patients with maintenance hemodialysis can efficiently relieve the itching symptoms, improve sleep quality, and not increase the risk of ADR.

**KEYWORDS** Pregabalin; Anti-histamine drugs; Uremia; Maintenance hemodialysis; Skin pruritus

om peripheral blood mononuclear cell culture supernatants derived from HCV-HIV co-infected hemophilic patients with undetectable HCV viraemia[J]. *Haemophilia*, 2003,9(5):598.

[9] 黄雁翔,陈新月,马丽娜,等.慢性丙型肝炎抗病毒治疗患者甲状腺功能异常及其影响因素[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012,20(3):216.

[10] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》

编写组.中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺炎[J]. *中华内科杂志*, 2008,47(9):784.

[11] 刘亚洲,孟庆华.丙型肝炎病毒相关甲状腺功能障碍发病机制与临床治疗研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2014,7(3):271.

[12] 周永林,赵金扣.高碘与甲状腺疾病[J]. *江苏预防医学*, 2010,21(6):68.

[13] 马会乐,郭章林,邱国华,等.聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  2a 治疗慢性丙型肝炎并发甲状腺疾病患者的临床疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志:电子版*, 2013,5(2):39.

(收稿日期:2015-07-15 修回日期:2015-12-30)

(编辑:黄欢)

\* 主管护师。研究方向:血液净化。电话:0728-6564205。E-mail:372510288@qq.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:血液净化。电话:0728-6564205。E-mail:869195836@qq.com