

聚乙二醇化干扰素 α -2b联合利巴韦林治疗慢性丙型病毒性肝炎的临床观察[△]

范晶华^{1*},高柳青²,王宏图¹,刘怀鄂¹,迟晓伟¹,韦嘉^{3#}(1.昆明医科大学第一附属医院,昆明 650032;2.昆明同仁医院,昆明 652800;3.昆明医科大学第四附属医院,昆明 650051)

中图分类号 R512.6³ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1163-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.04

摘要 目的:观察聚乙二醇化干扰素(PEG IFN) α -2b联合利巴韦林治疗慢性丙型病毒性肝炎(CHC)的疗效和安全性。方法:29例CHC患者随机分为观察组(20例)和对照组(9例)。观察组患者给予PEG IFN α -2b注射液(体质量 <65 kg给予 $40 \mu\text{g}$,体质量 ≥ 65 kg给予 $50 \mu\text{g}$),每周1次,皮下注射+利巴韦林胶囊(体质量 <65 kg给予 750 mg, $65\sim 84$ kg给予 900 mg, ≥ 85 kg给予 $1\ 050$ mg),口服,每日3次。对照组患者给予干扰素 α -2b(IFN α -2b)注射液300万单位,每周3次+皮下注射+利巴韦林(用法用量同观察组)。两组均治疗48周,治疗结束后随访24周。观察两组患者治疗48周时的终点应答率(ETR)、丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV RNA)阴转率、丙氨酸转氨酶(ALT)复常率、HCV RNA阳转率、ALT反弹率及随访24周结束时的持续应答率(SVR)、HCV RNA持续阴转率、ALT持续复常率、HCV基因型分布情况及不良反应发生情况。结果:两组患者基因型分布、治疗48周时ETR、HCV RNA阴转率、ALT复常率、HCV RNA阳转率、ALT反弹率,随访24周结束时SVR、HCV RNA持续阴转率、ALT持续复常率及不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:PEG IFN α -2b联合利巴韦林与IFN α -2b联合利巴韦林治疗CHC的疗效与安全性均相当。

关键词 慢性丙型病毒性肝炎;聚乙二醇;干扰素 α -2b;利巴韦林;疗效;安全性

Clinical Observation of PEG-interferon α -2b Combined with Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C

FAN Jinghua¹, GAO Liuqing², WANG Hongtu¹, LIU Huaie¹, CHI Xiaowei¹, WEI Jia³(1.The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2.Kunming Tongren Hospital, Kunming 652800, China; 3.The Forth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of PEG-interferon α -2b combined with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C (CHC). METHODS: 29 patients with CHC were randomly divided into control group (9 cases) and observation group (20 cases). Observation group was $40 \mu\text{g}$ PEG IFN α -2b for patients with more than 65 kg body mass and $50 \mu\text{g}$ for no less than 65 kg, once a week, subcutaneously+ 750 mg ribavirin for patients with more than 65 kg body mass, 900 mg for $65\sim 84$ kg and $1\ 050$ mg for no less than 85 kg, orally, 3 times a day. Control group was given 3 millionunits of IFN α -2b, 3 times a week, subcutaneously+ribavirin (the same dosage with observation group). All patients treated for 24weeks. End response rate (ETR), hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV RNA) negative rate, alanine aminotransferase(ALT) normalization rate, HCV RNA positive rate and ALT rebounded rate after 48 weeks treatment, clinical efficacy [sustained response rate (SVR), HCV RNA continued negative rate, ALT continued normalization rate], HCV genotype distribution and incidence of adverse reactions after 24 weeks follow-up in 2 groups were observed. RESULTS: There were no significant differences in the genotype distribution, ETR and HCV RNA negative rates, ALT normalization rate, HCV RNA positive rate, ALT rebounded rate after 48 weeks treatment, and SVR and HCV RNA continued negative rates, ALT continued normalization rate and incidence of adverse reactions after 24 weeks follow-up between 2 groups($P>0.05$). CONCLUSIONS: PEG IFN α -2b has similar efficacy and safety with IFN α -2b combined with ribavirin in the treatment of CHC.

KEYWORDS Chronic hepatitis C; Polyethylene glycol; Interferon α -2b; Ribavirin; Efficacy; Safety

丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus,HCV)感染仍然是一个全球性的公共卫生问题,全世界范围内约有1.7亿HCV感染者,

其中70%~80%的感染者为慢性丙型病毒性肝炎(Chronic hepatitis C,CHC)患者,CHC可进展为慢性肝炎和终末期肝病^[1]。抗病

本栏目协办

成都市术源文化传媒有限公司

地址:四川省成都市高新区天府大道北段28号茂业中心B座
电话:028-66562719 邮编:610000

[△]基金项目:云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划(No. D-201219)

*副主任医师,博士研究生。研究方向:病毒性肝炎。电话:0871-65310711。E-mail:jinghua.fan@qq.com

#通信作者:主任医师,博士。研究方向:病毒性肝炎。电话:0871-65156650。E-mail:wejia@aliyun.com

毒是治疗 HCV 的关键,而干扰素(IFN)联合利巴韦林是抗 HCV 的经典一线治疗方案。聚乙二醇化干扰素(Polyethylene glycol interferon, PEG IFN)是大分子聚乙二醇与 IFN α 侧面连接,其能使血药浓度保持稳定,血清半衰期延长,从而达到每周 1 次给药。为此,在本研究中笔者观察了 PEG IFN α -2b 联合利巴韦林治疗 CHC 的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 12 月—2014 年 12 月昆明医科大学第一附属医院就诊的 29 例 CHC 患者,均符合《丙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[2]。按随机数字表法以 2:1 将所有患者分为观察组(20 例)和对照组(9 例)。两组患者性别、年龄、病程、身高等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其直系家属均签署了知情同意书;所有患者相关诊治和监护措施均以相关临床指南为依据,对患者的治疗和安全有充分保障;所有患者的信息及诊疗记录均予以保密,保护患者的隐私权。

表 1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	身高,cm	体质量,kg	体温, $^{\circ}\text{C}$	心率,次/min	病程,年	既往病史,例(%)
观察组	20	15/5	39.2 \pm 8.7	160.0 \pm 12.0	65.5 \pm 17.0	36.5 \pm 0.5	78.4 \pm 13	7.5 \pm 2.2	9(45.0)
对照组	9	6/3	38.3 \pm 11.4	161.0 \pm 11.0	67.5 \pm 19.0	36.4 \pm 0.5	75.9 \pm 14	6.9 \pm 3.0	4(44.4)

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)性别不限;(3)已确诊为 CHC;(4)治疗前血清丙氨酸转氨酶(ALT) \geq 正常值上限的 1.5 倍,总胆红素(TB) $<$ 17.1 $\mu\text{mol/L}$;(5)血红蛋白(Hb)正常(男性 \geq 120 g/L,女性 \geq 110 g/L),白细胞计数(WBC) $>$ 4.0 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞计数 $>$ 2.0 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板计数(PLT) $>$ 80 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。排除标准:(1)失代偿期肝病者;(2)自身免疫性疾病者;(3)恶性肿瘤者;(4)严重心肺肾疾病者;(5)难以控制血糖的糖尿病患者;(6)严重肺气肿者;(7)各种精神疾病者;(8)癫痫病史者。

1.3 可能失访原因及其应对措施

失访原因:(1)患者中途退出研究;(2)患者在研究过程中转院治疗。应对措施:采取末次观测值结转(LOCF)进行分析,对于失访的患者按 1:1 的比例补充受试患者进入本研究。

1.4 治疗方法

观察组患者给予 PEG IFN α -2b 注射液(先灵葆雅制药有限公司,规格:50 μg)(体质量 $<$ 65 kg 给予 40 μg ,体质量 \geq 65 kg 给予 50 μg),每周 1 次,皮下注射+利巴韦林胶囊(浙江诚意药业股份有限公司,规格:150 mg)(体质量 $<$ 65 kg 给予 750 mg,65~84 kg 给予 900 mg, \geq 85 kg 给予 1 050 mg),口服,每日 3 次。对照组患者给予 IFN α -2b 注射液(先灵葆雅制药有限公司,规格:每支含 300 万单位/支)300 万单位,每周 3 次,皮下注射+利巴韦林胶囊(用法用量同观察组)。两组均治疗 48 周,治疗结束后随访 24 周。

1.5 观察指标

观察两组患者 HCV 基因型分布情况及不良反应发生情况。

1.6 疗效判定指标

以治疗 48 周时的终点应答率(ETR)、丙型肝炎病毒核糖

核酸(HCV RNA)阴转率、ALT 复常率、HCV RNA 阳转率、ALT 反弹率及随访 24 周结束时的持续应答率(SVR)、HCV RNA 持续阴转率、ALT 持续复常率作为疗效判定指标。ETR 为治疗结束时,同时达到 ALT 复常和 HCV RNA 阴转患者例数/总例数 $\times 100\%$ 。SVR 为随访 24 周结束时仍能同时达到 ALT 复常和 HCV RNA 阴转患者例数/治疗 48 周时间时达到 ALT 复常和 HCV RNA 阴转患者例数 $\times 100\%$ (所有患者均纳入结果分析,随访期间检测结果缺失的患者按未达 SVR 处理)。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,先进行正态性分布检测,后采用方差分析;计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 HCV 基因型分布情况

采用 HCV 5B 区基因测序方法,对 29 例患者血清标本中采集到的 20 份基因进行分型,分型成功率为 75.00% (15/20)。两组患者基因型分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者 HCV 基因型分布情况(份)

Tab 2 Distribution of HCV genotype between 2 groups (case)

组别	n	基因 1b 型	基因 2a 型	基因 3a 型	基因 3b 型
观察组	8	1	2	1	4
对照组	7	1	3	1	2
合计	15	2	5	2	6

2.2 两组患者治疗 48 周时的临床疗效比较

治疗 48 周时,两组患者 ETR、HCV RNA 阴转率、ALT 复常率、HCV RNA 阳转率、ALT 反弹率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者治疗 48 周时的临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacy after 48 weeks treatment between 2 groups [case(%)]

指标	观察组(n=20)	对照组(n=9)	χ^2	P
ETR	11(55.00)	6(66.67)	Fisher's	0.674
HCV RNA 阴转率	19(95.00)	7(77.78)	Fisher's	0.220
ALT 复常率	11(55.00)	8(88.89)	Fisher's	0.107
HCV RNA 阳转率	0(0.00)	1(11.11)	Fisher's	0.310
ALT 反弹率	1(5.00)	0(0.00)	Fisher's	1.000

2.3 两组患者随访 24 周结束时的临床疗效比较

随访 24 周结束时,两组患者 SVR、HCV RNA 持续阴转率、ALT 持续复常率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 4。

表 4 两组患者随访 24 周结束时的临床疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacy after 24 weeks follow-up between 2 groups [case(%)]

指标	观察组(n=20)	对照组(n=9)	χ^2	P
SVR	8/11(72.73)	4/6(66.67)	Fisher's	1.000
HCV RNA 持续阴转率	15/19(78.95)	6/7(85.71)	Fisher's	1.000
ALT 持续复常率	8/11(72.73)	5/8(62.50)	Fisher's	1.000

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未发生死亡或其他严重不良反应。治疗过程中,两组患者出现不良反应后,经给予对症治疗,所服用的药物均对疗效和安全性的评价无影响。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 5。

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of incidence of adverse reactions between 2 groups [case (%)]

症状	观察组(n=20)	对照组(n=9)	χ^2	P
发热	20(100.00)	9(100.00)		
疲乏	19(95.00)	9(100.00)	Fisher's	1.000
不适	19(95.00)	8(88.89)	Fisher's	0.532
头痛	11(55.00)	8(88.89)	Fisher's	0.107
寒战	9(45.00)	6(66.67)	Fisher's	0.427
恶心	11(55.00)	4(44.44)	Fisher's	0.700
呕吐	4(20.00)	2(22.22)	Fisher's	1.000
抑郁	6(30.00)	2(22.22)	Fisher's	1.000
皮疹	5(25.00)	1(11.11)	Fisher's	0.633
WBC减少	17(85.00)	7(77.78)	Fisher's	0.633
PLT减少	12(60.00)	6(66.67)	Fisher's	1.000
中性粒细胞减少	11(55.00)	4(44.44)	Fisher's	0.700
TB升高	7(35.00)	4(44.44)	Fisher's	0.694
直接胆红素升高	13(65.00)	3(33.33)	Fisher's	0.226
Hb减少	2(10.00)	2(22.22)	Fisher's	0.568
肌肉酸痛	3(15.00)	2(22.22)	Fisher's	0.633
全身皮肤瘙痒	4(20.00)	1(11.11)	Fisher's	1.000
耳鸣	1(5.00)	1(11.11)	Fisher's	0.532
纳差、口苦、头晕、胃肠不适	1(5.00)	0(0.00)	Fisher's	1.000
四肢肌肉痛、骨痛	1(5.00)	0(0.00)	Fisher's	1.000
心慌、气促	1(5.00)	0(0.00)	Fisher's	1.000

3 讨论

CHC起病比较隐匿,多数患者临床表现为持续的ALT升高,非肝病科诊断时易漏诊。该病慢性化的原因与持续性的HCV血症有关^[3],故CHC治疗关键在于抗病毒。CHC治疗的目标是清除患者体内的HCV病毒,获得持续病毒学应答;改善肝脏组织;阻止肝炎进展为肝硬化、肝衰竭甚至肝癌;延长患者的生存周期^[2]。

抗病毒药物为治疗CHC的重要药物,IFN联合利巴韦林治疗CHC已达成临床共识^[4]。利巴韦林是治疗呼吸道合胞病毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的鸟苷类药物,其具有针对RNA和DNA病毒的较宽的抗病毒活性。IFN主要包括普通IFN和PEG-IFN。普通IFN特点为血清半衰期短,给药后血药浓度波动大,且血药浓度存在“峰谷”效应,其不良反应较常见,SVR为20%~40%,复发率较高,约为20%。

聚乙二醇是一种安全、无毒、无生物活性的聚合物,常用于进行分子修饰。PEG IFN α -2b是在IFN α -2b的基础上增加了相对大分子质量的聚乙二醇多聚物,聚乙二醇与IFN共价结合可改善IFN的生物活性。由于其分子质量大,理化特性稳定,PEG IFN α -2b给药后血清半衰期可延长至40~100 h,在用药168 h后,仍能维持有效的血药浓度,故可对病毒产生持续性的、非间歇性的抑制。此外,该药还能促使血药浓度保持相对稳定,从而达到每周1次给药^[5]。同时,PEG-IFN的分枝状结构使IFN抗原决定区避免暴露,使抗原性降低,减少IFN抗体的大量产生。有研究表明,稳定和足够量的血清PEG IFN α -2b水平能够持久地提高病毒学应答率^[6]。此外,每周1次给药的频率方便患者安排治疗时间,有助于提高患者的生活质量^[7]。

本研究结果显示,治疗48周时两组患者ETR、HCV RNA阴转率、ALT复常率、HCV RNA阳转率、ALT反弹率及随访24周结束时两组患者SVR、HCV RNA持续阴转率、ALT持续复常率比较,差异均无统计学意义。这表明,PEG IFN α -2b联合利巴韦林治疗CHC具有较高的病毒学应答率。该结论与樊万

虎^[8]等报道相似,但与刘英辉^[9-11]等报道不同。

IFN的主要不良反应为用药后发生类似感冒样的不适症状及血流动力学、脱发和精神抑郁等;利巴韦林的不良反应则是疲乏、贫血和胃肠道不适等,均经对症治疗或调整药物后缓解。本研究结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。这说明,PEG IFN α -2b联合利巴韦林与IFN α -2b联合利巴韦林治疗CHC的安全性相当。两组患者基因型分布比较,差异均无统计学意义。该结果与Huiying Rao^[12]等研究一致。

综上所述,PEG IFN α -2b联合利巴韦林与IFN α -2b联合利巴韦林治疗CHC的疗效与安全性均相当。由于本研究纳入的样本量较小,疗效与基因型的关系,需要以基因型为条件进行随机化并扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] 姚光弼.临床肝脏病学[M].上海:上海科学技术出版社,2004:377.
- [2] 中华医学会传染病和寄生虫病学分会,肝病学分会.丙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2004,12(4):194.
- [3] 伍慧丽,段钟平,郑素军,等.丙型肝炎病毒感染与自身免疫的关系[J].世界华人消化杂志,2012,20(28):2678.
- [4] Yeh ML, Hsieh MY, Huang CI, et al. Personalized Therapy of Chronic Hepatitis C and B Dually Infected Patients With Pegylated Interferon Plus Ribavirin: A Randomized Study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015,94(42):e1837.
- [5] Naga M, Amin M, Algendy D, et al. Low-density lipoprotein receptor genetic polymorphism in chronic hepatitis C virus Egyptian patients affects treatment response[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(39):11141.
- [6] Pouresmaeli M, Alavian SM, Keshvari M, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in iranian patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepat Mon*, 2015,15(9):e30780.
- [7] Reddy KR. Controlled-release, pegylated, liposome al formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs[J]. *Ann Pharmacother*, 2000,34(6):915.
- [8] 樊万虎,张树林.聚乙二醇化干扰素 α -2b联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎40例[J].实用医学杂志,2006,22(21):2516.
- [9] 刘英辉,李秀平,陈立娟.聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎[J].中国临床医学,2007,14(6):815.
- [10] 刘发彬,钟册俊,卢家桀,等.聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎临床观察[J].华西医学,2009,24(3):646.
- [11] 李红梅,蒋孝华,刘书香,等.聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性丙型肝炎的疗效观察[J].中国感染控制杂志,2009,8(2):107.
- [12] Huiying Rao, Lai Wei, Juan Carlos Lopez-Talavera, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014,29(3):545.

(收稿日期:2015-11-02 修回日期:2016-01-15)

(编辑:陈宏)