

慢性复发性丙型肝炎的优化治疗疗效分析与比较

方 艳,张琼方,张大志[△]

(重庆医科大学附属第二医院感染病科 400010)

[摘要] **目的** 研究探讨慢性复发性丙型肝炎的优化治疗方案及其最新研究。**方法** 选择 2008 年 5 月至 2012 年 5 月至该院传染病学科就诊的慢性复发性丙肝的患者 50 例,分为两组,每组 25 例,甲组采用标准治疗延长疗程方案,乙组采用标准治疗加大剂量方案,通过观察两组的持续病毒学应答(SVR)来比较两组治疗方法的效果,并观察 6 个月后的复发情况。**结果** 甲组获得 32% 的 SVR 率,乙组获得 23% 的 SVR 率;6 个月后甲组的复发率为 38%,乙组为 43%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 甲组的标准治疗延长疗程方案的临床 SVR 率高于乙组。

[关键词] 复发性丙型肝炎;优化治疗;复发率;疗效分析

[中图分类号] R512.63

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)23-3218-03

Analysis and comparison in optimized treatment of chronic recurrent hepatitis C

Fang Yan, Zhang Qiongfang, Zhang Dazhi[△]

(Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To optimize the treatment of chronic hepatitis C recurrence. **Methods** During May 2008 to May 2012, 50 patients with chronic recurrent hepatitis C were chosen in the infectious department of our hospital. They were divided into two groups with 25 cases in each group. Group A was treated by standard extended treatment scheme, while Group B was treated by standard large dose scheme. The effect was estimated by the observation of sustained virologic response in the two groups (sustained virologic response, SVR). **Results** 32% SVR rate was found in group A and 23% SVR rate was found in Group B. 38% recurrence rate appeared in group A after six months and 43% recurrence rate occurred in group B, there were significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The standard extended treatment schemes of pegylated interferon and ribavirin is superior to group B in SVR rate.

[Key words] recurrent hepatitis C; optimal treatment; recurrence rate; efficacy

慢性丙型肝炎(以下简称丙肝)是严重危害人们健康的社会问题。据不完全统计,全世界 3% 的人患有慢性丙肝(约为 1.7 亿例),其中中国约为 0.425 亿例^[1-4]。随着现代医学的发展,慢性丙肝的治疗也日渐深入,取得了一定疗效,提高了持续性病毒学应答(SVR)^[5]。然而因患者个人体质差异和诸多因素的影响,慢性丙肝的治疗也不完全尽如人意。比如基因 1 型和 4 型丙肝感染者,年龄较大男性,病毒负荷高者,依从性差者,BMI 较高者和合并胰岛素抵抗、HIV 感染、代谢综合征、肝纤维化、肝硬化等各种并发症的患者,在丙肝治疗上常出现无应答或者复发等而形成难治性丙肝^[6-7]。聚乙二醇干扰素(PEG-IFN) α 联合利巴韦林(RBV)已成为慢性丙肝的标准治疗方法,近年来,对于难治性丙肝的治疗主要是对标准治疗方

法进行优化^[8-9]。本研究通过对难治性丙肝进行标案延长疗程、加重剂量两种方法进行治疗并比较疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 5 月至 2012 年 5 月至本院传染病学科就诊的慢性复发性丙肝患者 50 例,分为甲、乙两组,每组 25 例。甲组男 15 例、女 10 例;年龄 38~73 岁,平均(53.04 \pm 11.16)岁;病程 2~7 年,平均(4.12 \pm 1.62)年。乙组男 19 例,女 6 例;年龄 29~67 岁,平均(49.32 \pm 9.73)岁;病程 3~11 年,平均(5.00 \pm 2.43)年。两组在性别、年龄和病程上差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组患者既往治疗史见表 1。本研究患者均知情同意,并通过院伦理委员会批准。

表 1 既往治疗史[n(%)]

组别	n	类型		疗程(月)		RBV 剂量(mg/d)	
		普通 IFN α	PEG-IFN-2a	>6	\leq 6	<800	\geq 800
甲组	25	6(24)	19(76)	15(60)	10(40)	3(12)	22(88)
乙组	25	8(32)	17(68)	18(72)	7(28)	4(16)	21(84)
χ^2		0.40		0.80		0	
P		>0.05		>0.05		>0.05	

表 2 治疗中出现的不良反应(n)

组别	n	“流感样”症候群	抑郁	肝功能异常	甲状腺功能异常	粒细胞和(或)血小板减少	贫血	其他
甲组	25	14	0	3	1	8	5	1
乙组	25	17	0	5	2	10	7	3
χ^2		0.76	—	0.15	0	0.35	0.44	0.27
P		>0.05	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

—:无数据。

1.2 方法

1.2.1 试验药物 派罗欣,即聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液,每支 180 μ g/0.5 mL,上海罗氏制药有限公司生产;利巴韦林片剂,规格每盒 20 片,每片 0.1 g,四川美大康药业有限公司生产。

1.2.2 治疗方法 甲组采用标准治疗方案延长疗程的方法,即派罗欣 180 μ g 皮下注射,每周 1 次,利巴韦林片 300 mg 口服,每天 3 次,治疗时间为 72 周;乙组采用标准治疗方案加大剂量的方法,即派罗欣 360 μ g 皮下注射,每周 1 次,利巴韦林 400 mg 口服,每天 3 次,治疗时间为 48 周^[10]。

1.2.3 观察指标 测定治疗结束后的 SVR 率,即治疗结束时及随访 24 周后患者外周血慢性丙肝 RNA 低于 50 IU/mL,是抗病毒治疗的终点^[11];观察 6 个月后两组的复发情况及治疗过程中的不良反应。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SVR 率和复发率 治疗结束后的 SVR 率,甲组为 32%,乙组为 23%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗结束 6 个月后复发率,甲组为 38%,乙组为 43%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不良反应 两组患者在治疗过程中均出现不良反应(表 2)。“流感样”症候群、肝功能损害及甲状腺功能异常,予以停药观察或对症处理,情况稳定后继续接受治疗;两组患者均无抑郁的精神状况出现;粒细胞减少和(或)血小板减少、溶血导致贫血,两组中均有个别患者使用了粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)及人重组促红细胞生长因子(EPO),待患者情况稳定后继续治疗,均完成了疗程。两组患者出现的不良反应,经 χ^2 检验差异无统计学意义,即不管是延长疗程方案,还是加大剂量方案,治疗中出现的不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

最初难治性丙肝的提出是指合并 HIV 感染的慢性丙肝,但随着研究的深入,难治性丙肝的概念演化为两种:(1)标准治疗后未获得 SVR,或标准治疗结束后复发者;(2)治疗后无应答者。复发和无应答者是真正意义上的难治性丙肝患者^[12-13]。25 年前最初使用重组人干扰素 α 进行试验性治疗丙肝,1992 年美国批准其用于丙肝的治疗。之后利巴韦林的应用也是丙肝治疗的一个重大突破,1998 年其被批准于治疗丙肝的辅助用药。再之后长效干扰素的出现,提高了持续抗病毒效率。PEG-IFN α 联合 RBV 作为慢性丙肝的标准治疗方案,对于基因 2 型、基因 3 型的治疗效果较好,可以获得 50% 甚至以上的 SVR 率^[14]。但对于患者不同的基线特征和个体差异,很多患者未取得这种好的临床疗效,出现了无应答或者复发。对于难治性丙肝的治疗,现在主要是对标准治疗方案进行优

化,延长治疗时间、加大用药剂量等^[15-16]。

从本研究可以看到,甲组的延长疗程方案优于乙组的加大剂量方案,提高了 SVR 率,改善了难治性丙肝的临床治疗疗效,并在一定程度上降低了复发率。虽然这两种方案较以往提高了 SVR 率,但临床 SVR 仍然较低。从两组患者既往治疗史来看,无论是既往治疗使用的干扰素类型、疗程,还是利巴韦林的剂量,差异均无统计学意义,对此次研究分析无明显影响。从不良反应来看,两种方案差异无统计学意义,但是在治疗过程中,对药物的不良反应进行有效的处理对提高难治性慢性丙肝持续病毒应答率很重要。近年来国际对于难治性丙肝优化治疗也有诸多研究^[17-18]。EPIC 研究既往 PEG-IFN+RBV 复发的患者进行 PEG-IFN α -2b+RBV 再次治疗 48 周获得的 SVR 率为 33%;Kaiser 研究既往 PEG-IFN+RBV 复发患者进行派罗欣+RBV 再次治疗 72 周获得的 SVR 率为 50%。诸多研究表明再次治疗足量用药,坚持完成 72 周疗程是既往治疗无效患者争取获得 SVR 的关键。Jensen 等^[19]对既往 PEG-IFN α 联合 RBV 治疗无应答或复发者增加药物的剂量和延长治疗的疗程来提高 SVR;对于既往 PEG-IFN α -2b 联合 RBV 治疗无应答者予以 PEG-IFN α -2a(360 μ g/周),诱导 12 周后再继续标准治疗至 72 周,或高剂量诱导 12 周后仍然维持 48 周疗程,或仅仅延长疗程至 72 周而不采用高剂量诱导,结果显示:延长疗程优于高剂量诱导,但延长疗程组 SVR 率仅为 16%,高剂量诱导组亦仅为 7%或 9%。本研究中两种方案较以往提高了 SVR 率,但临床 SVR 仍然较低,难治性丙肝还需做更多的国际临床研究。

2013 年 11 月 22 日美国食品药品监督管理局(FDA)批准 Olysio(simeprevir,一种蛋白酶抑制剂,阻断丙肝病毒复制所需的一种特异性蛋白)作为慢性丙肝病毒感染的新治疗。2014 年 1 月 17 日,丙肝新药 Sovaldi(sofosbuvir 核苷类似物聚合酶抑制剂)获欧盟批准,作为抗病毒治疗方案的一部分,用于慢性丙肝成人感染者的治疗,并于 2013 年 12 月获 FDA 批准。2014 年欧洲肝病学会丙肝治疗指南推荐基因 1 型的丙肝患者,可应用 Sofosbuvir(400 mg/d)联合 Daclatasvir(60 mg/d)的无干扰素治疗方案,初治患者 12 周,经治患者 24 周,包括 PEG-IFN α ,利巴韦林和 Telaprevir(2011 年 5 月美国 FDA 批准的一种丙肝病毒蛋白酶抑制剂)或 Boceprevir(2011 年 5 月 FDA 批准的一种丙肝蛋白酶抑制剂)三联治疗失败的患者。未获得 SVR 丙肝患者的再治疗主要包括:(1)曾使用含 Sofosbuvir 作为唯一直接抗病毒药物(DAA)治疗失败的丙肝患者,基因 1 或 4 型可用 Sofosbuvir 联合 simeprevir 再治疗,Sofosbuvir 联合 Daclatasvir 可用于所有基因型的再治疗;(2)曾使用含 simeprevir, Telaprevir 或 Boceprevir 作为唯一 DAA 治疗失败的患者,可用 Sofosbuvir 联合 Daclatasvir 再治疗;(4)曾使用含 Daclatasvir 作为唯一 DAA 治疗失败的基因 1 或 4 型的患者,可用 Sofosbuvir 联合 simeprevir 再治疗;(4)曾使用含 So-

fosbuvir 联合 simeprevir 治疗失败的患者,可用 Sofosbuvir 联合 Daclatasvir 再治疗;(5)曾使用含 Sofosbuvir 联合 Daclatasvir 治疗失败的基因 1 或 4 型患者,可用 Sofosbuvir 联合 simeprevir 再治疗;(6)对包括 Sofosbuvir、simeprevir 和(或) Daclatasvir 任何一种新方案治疗失败的患者,如果无需紧急治疗,可等待其他新的联合治疗方案确定后再治疗^[20]。上述新药还未在我国进行大规模临床研究,因此在控制丙肝上,特别是难治性丙肝方面国内还要做更多的工作和努力。

参考文献

- [1] Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(47): 8963-8973.
- [2] Feeney ER, Raymond TC. Antiviral treatment of hepatitis C[J]. *BMJ*, 2014(348): g3308.
- [3] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): S58-68.
- [4] Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(5): S158-164.
- [5] Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): S45-57.
- [6] Hayes N, Chayama K. Emerging treatments for chronic hepatitis C[J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(3): 204-215.
- [7] 李明慧, 张艳丽, 张璐, 等. 难治性慢性丙型肝炎强化治疗疗效研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2012, 26(5): 374-378.
- [8] Örmeci N, Erdem H. Basic answers to complicated questions for the course of chronic hepatitis C treatment[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(3): 371-382.
- [9] Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014; do we need resistance testing? [J]. *Antiviral Res*, 2014, 105: 64-71.
- [10] Lavanchy D. The global burden of hepatitis C[J]. *Liver Int*, 2009, 29(1): 74-81.
- [11] Berman K, Boceprevir KP. An NS3 protease inhibitor of HCV[J]. *Clin Liver Dis*, 2009, 13(3): 429-439.
- [12] Gonzalez SA, Keeffe EB. Management of chronic hepatitis C treatment failures; role of consensus interferon[J]. *Biologics*, 2009, 3: 141-150.
- [13] Gurusamy KS, Wilson E, Koretz RL, et al. Is sustained virological response a marker of treatment efficacy in patients with chronic hepatitis C viral infection with no response or relapse to previous antiviral intervention? [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83313.
- [14] 魏来. 慢性丙型肝炎治疗: 优化与发展[J]. *传染病信息*, 2009, 22(4): 196-199.
- [15] 袁征, 邵铭, 何晶. 丙型肝炎的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(29): 3046-3052.
- [16] Sugimoto K, Kim SR, El-Shamy A, et al. Outcome of double-filtration plasmapheresis plus interferon treatment in nonresponders to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy [J]. *Dig Dis*, 2013, 31(5/6): 434-439.
- [17] Degasperi E, Aghemo A. Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: between current evidence and future perspectives[J]. *Hepat Med*, 2014, 6: 25-33.
- [18] Cho HC, Gwak GY, Paik YH, et al. Pegylated interferon and ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C in Korea[J]. *Gut Liver*, 2013, 7(5): 585-593.
- [19] Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peg interferon-alpha 2b; a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(8): 528-540.
- [20] 魏阳, 史昌河, 闫杰. 欧洲肝脏学会《HCV 感染治疗指南(2014 年)》简介 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8(13): 2553-2559.

(收稿日期: 2015-02-15 修回日期: 2015-07-16)

(上接第 3217 页)

- al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage; the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT)[J]. *Stroke*, 2010, 41(2): 307-312.
- [11] Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 1846-1851.
- [12] Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement[J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1364-1367.
- [13] Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, et al. The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 620-626.
- [14] Owens WB. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease[J]. *J Clin Hypertens*, 2011, 13(3): 205-211.
- [15] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2355-2365.
- [16] Morgenstern LB, Hemphill IJ, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 2108-2129.
- [17] Qureshi A, Tariq N, Divani AA, et al. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) investigators[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 637-648.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-07-16)