

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.038

干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效及对肝功能和肝纤维化指标的影响 *

全 昕¹ 牛 越² 刘瑞峰¹ 孙明丽¹ 郭晓东^{3△}

(1 内蒙古巴彦淖尔市医院感染科 内蒙古 巴彦淖尔 015000; 2 内蒙古巴彦淖尔市医院肿瘤内科 内蒙古 巴彦淖尔 015000;
3 解放军 302 医院 北京 100039)

摘要 目的:探讨干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎(Chronic Hepatitis C, CHC)的临床疗效以及对肝功能和肝纤维化指标的影响。**方法:**收集我院 2011 年 3 月至 2012 年 3 月收治的 88 例 CHC 患者,随机平均分为两组,对照组单用干扰素,观察组采用干扰素联合利巴韦林治疗,比较两组治疗后的临床疗效以及治疗前后肝功能和肝纤维化指标变化情况。**结果:**观察组治疗总有效率为 90.91%,明显高于对照组的 68.18%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 ALT 和 AST 分别为(70.24 ± 7.94)和(79.45 ± 9.72),HA、PCIII、CIV 和 LN 分别为(76.87 ± 10.32)、(79.45 ± 9.72)、(79.76 ± 8.00)和(118.41 ± 16.97),均明显高于治疗前和对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效显著,可明显改善患者肝功能,具有较好的抗纤维化作用,值得临床推广和应用。

关键词:干扰素;利巴韦林;慢性丙型肝炎;肝功能;肝纤维化指标

中图分类号:R575.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)28-5548-04

Clinical Effect of Interferon Combined with Ribavirin in Treating Chronic Hepatitis C and its Effect on Liver Function and Liver Fibrosis Indexes*

QUAN Xin¹, NIU Yue², LIU Rui-feng¹, SUN Ming-li¹, GUO Xiao-dong^{3△}

(1 Department of Infectious Diseases, Bayinnaer Hospital of Inner Mongolia, Bayinnaer, 015000, China;

2 Department of Medical Oncology, Bayinnaer Hospital of Inner Mongolia, Bayinnaer, 015000, China;

3 302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical efficacy of interferon combined with ribavirin in treating chronic hepatitis C (CHC) and its impact on liver function and liver fibrosis indexes. **Methods:** 88 CHC patients in our hospital from March 2011 to March 2012 were randomly divided into two groups, and the control group ($n=44$) was treated with interferon while the observation group ($n=44$) was given interferon and ribavirin. The clinical effect and liver function and fibrosis changes were observed and compared between the two groups. **Results:** The overall effective rate of the observation group was 90.91%, which was significantly higher than the control group of 68.18% ($P<0.05$). After the treatment, the ALT, AST, HA, PC III, C IV and LN was (70.24 ± 7.94), (79.45 ± 9.72), (76.87 ± 10.32), (79.45 ± 9.72), (79.76 ± 8.00) and (118.41 ± 16.97) respectively in the observation group, which were significantly higher than before and these of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Interferon and ribavirin show good effect in treating CHC. They can significantly improve liver function and has anti-fibrosis function, which is worth clinical promotion and application.

Key words: Interferon; Ribavirin; Chronic hepatitis C; Liver function; Liver fibrosis

Chinese Library Classification (CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2014)28-5548-04

前言

慢性丙型肝炎(Chronic Hepatitis, CHC)是一种缓慢进展性疾病,呈全球性流行,据世界卫生组织统计,全球 HCV 感染率约为 3%,约 1.7 亿人感染了 HCV,每年新发 CHC 病例约 3.5 万例^[1-3]。CHC 由丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)感染引起,其传播途径主要为血液或血液制品,HCV 慢性感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌,后果严重^[4]。CHC 具有传染性、慢性化、易反复的

特点,在各地人群中均具有一定的发病率,患者感染初期多症状较轻或无明显症状,容易延误患者病情,且临床治愈困难,严重影响患者的身体健康和生命安全,已成为全球严重的社会和公共卫生问题^[5,6]。

目前 CHC 临床治疗的主要方法是抗病毒治疗,其目的是清除或持续抑制体内的 HCV,以改善或减轻肝损害、阻止进展为肝硬化、肝衰竭或肝细胞癌,并提高患者的生活质量^[7,8]。本研究对我院 2011 年 3 月至 2012 年 3 月收治的 CHC 患者采取干扰素联合利巴韦林治疗取得了较好的临床疗效,现将研究结果

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(30901795)

作者简介:全昕(1975-),女,主治医师,主要研究方向:肝病传染病诊治等

△ 通讯作者:郭晓东, E-mail: gxd302@163.com

(收稿日期:2014-04-10 接受日期:2014-05-05)

报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所选病例均为我院 2011 年 3 月至 2012 年 3 月收治的 CHC 患者共 88 例,均符合慢性病毒性肝炎的诊断标准^[9,10],其中男性 47 例,女性 41 例,年龄均在 14-76 岁。患者均排除:其他肝炎病毒感染者;半年内接受过抗病毒或免疫调节抑制剂治疗者;合并其他肝脏疾病患者;妊娠期或哺乳期妇女等。将所有患者随机分为两组,每组各 44 例,其中对照组中男性 23 例,女性 21 例,平均年龄为(48.56± 3.53)岁;观察组中男性 24 例,女性 20 例,平均年龄为(48.89± 3.25)岁;两组在性别、年龄、病程及病情等一般资料比较,均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组患者单用干扰素治疗,即:聚乙二醇干扰素 α -2a 皮下注射,180 μ g/次,1 次/周,共治疗 48 周;观察组患者在对照组治疗的基础上口服利巴韦林,即:300 mg/次,3 次/d,共治疗 48 周。

1.3 观察指标

(1)观察两组治疗后的临床疗效;(2)取患者晨起空腹静脉

血液,离心后置于 -20℃ 冰箱保存待测,采用全自动生化分析仪检测患者肝功能指标,包括 ALT 和 AST;(3)采取免疫放射法检测患者肝纤维化指标,即:HA、PCIII、CIV 和 LN,比较两组治疗前后各指标变化情况。

1.4 疗效标准

疗效判定标准为^[11,12]:临床症状和体征明显减轻或消失,血清 ALT 恢复正常,肝脏 B 超声像图减轻 1 度以上;有效:临床症状和体征明显改善,血清 ALT 恢复正常,肝脏 B 超声像图减轻 1 度以下;临床症状和体征无明显改变,血清 ALT 下降 30% 以下,肝脏 B 超声像图无明显变化或加重。有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

结果均采用 SPSS17.0 统计学软件处理,各组指标以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;而计数资料采用 2 检验,检验值 $P<0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率为 90.91%,明显高于对照组的 68.18%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),结果详见表 1。

表 1 两组临床疗效比较(n,%)

Table 1 Comparison of clinical effects of the two groups (n, %)

Group	n	Obvious effect	With effect	No effect	Overall effective rate
Control group	44	15	15	14	30(68.18)
Observation group	44	24	16	4	40(90.91) ^a

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后肝功能指标变化

两组治疗后 ALT 和 AST 均较治疗前明显降低,且观察组

降低更为显著,与对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后肝功能指标变化(n=44, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of liver function indexes of the two groups before and after the treatment (n=44, $\bar{x}\pm s$)

Group	Time	ALT(U/L)	AST(U/L)
Control group	Before	159.43 $\pm$ 8.54	142.53 $\pm$ 10.20
	After	100.43 $\pm$ 8.02 ^b	107.33 $\pm$ 9.65 ^b
Observation group	Before	152.35 $\pm$ 8.82	132.47 $\pm$ 10.72
	After	70.24 $\pm$ 7.94 ^{ab}	79.45 $\pm$ 9.72 ^{ab}

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with these before the treatment, ^b $P<0.05$.

2.3 两组治疗前后血清肝纤维化指标变化比较

两组治疗后 HA、PCIII、CIV 和 LN 均较治疗前明显降低,

且观察组降低更为显著,与对照组比较具有显著性差异($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清肝纤维化指标变化比较(n=44, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Changes of liver fibrosis indexes of the two groups before and after the treatment (n=44, $\bar{x}\pm s$)

Group	Time	HA (μ g/L)	PCIII (μ g/L)	CIV (μ g/L)	LN (μ g/L)
Control group	Before	167.46 $\pm$ 11.39	142.53 $\pm$ 10.20	112.34 $\pm$ 8.93	198.34 $\pm$ 20.13
	After	118.32 $\pm$ 10.21 ^b	107.33 $\pm$ 9.65 ^b	94.31 $\pm$ 8.02 ^b	159.55 $\pm$ 17.34 ^b
Observation group	Before	158.83 $\pm$ 11.46	132.47 $\pm$ 10.72	118.43 $\pm$ 8.43	206.43 $\pm$ 19.43
	After	76.87 $\pm$ 10.32 ^{ab}	79.45 $\pm$ 9.72 ^{ab}	79.76 $\pm$ 8.00 ^{ab}	118.41 $\pm$ 16.97 ^{ab}

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with these before the treatment, ^b $P<0.05$.

3 讨论

HCV 是经肠道外传播的一种肝炎病原体,在我国一般人群的感染率约为 3.2%左右,且呈逐年上升的趋势,其中约 80% 的患者可发展为 CHC,发病初期多症状不明显,而约 20% 的患者可进一步发展为肝硬化或肝癌,临床治愈困难,且缺乏安全、有效的抗体或疫苗来预防 HCV 病毒的感染,给患者的身心健康带来极大地危害,已成为全社会关注的健康问题之一^[13-15]。目前,临床认为 CHC 是一种“可治愈的疾病”,通过控制病毒的复制及清除体内病毒以减轻肝脏的炎症、坏死及纤维化,延缓其向肝硬化的发展,从而减少恶性病变的发生,提高患者生活质量^[16,17]。

临床治疗慢性病毒性肝炎的关键就是有效抑制病毒的复制,以减轻肝脏炎症,从而促进肝脏组织的修复^[18]。干扰素是一种常用的抗病毒药物,具有广谱抗病毒作用,已成目前临床治疗慢性丙型肝炎的最有效的药物之一,一方面通过结合肝细胞表面受体以促使肝细胞分泌抗病毒蛋白,进而抑制 HCV 病毒复制和促进其有效清除,另外可产生免疫调节作用以增强患者的抗病毒能力,恢复患者 ALT 水平,从而改善患者肝功能^[19]。

临床研究表明,单用干扰素治疗丙型肝炎效果有限,需联合其他抗病毒药物治疗,目前应用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗 CHC 已成为临床治疗的标准方案。聚乙二醇干扰素 α -2a 是干扰素 α -2a 与聚乙二醇结合而成,可有效避免蛋白质的水解,提高药物的生活活性,其半衰期明显延长,药代动力学明显改善,可在体内发挥持久而有效的抗病毒作用,达到缓释、长效的目的,避免反复、多次给药造成的患者治疗依从性差的缺陷,且较普通干扰素的不良反应少,用药更为安全。利巴韦林是一种合成的核苷酸类抗病毒药物,具有广谱的抗病毒作用,口服吸收好,不良反应少,与聚乙二醇干扰素联用可增强其抗病毒作用,可得到更为持久的免疫应答率,对早期肝硬化和纤维化的阻断、延缓或逆转具有重要意义^[20]。

本研究对我院 2011 年 3 月-2012 年 3 月收治的慢性丙型肝炎患者采取干扰素联合利巴韦林治疗取得了较好的临床疗效,治疗后患者肝功能指标 ALT 和 AST 均有明显降低,肝纤维化指标 HA、PCIII、CIV 和 LN 也有明显减少,且较治疗前和单用干扰素患者均具有显著性差异($P<0.05$),结果提示联合用药可明显改善患者肝功能,抑制纤维化的发展,与文献报道一致。

综上所述,干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效显著,可明显改善患者肝功能,减轻肝脏炎症反应,有较好的抗纤维化作用,值得临床进一步的推广和应用。

参考文献(References)

- [1] Cicek IE, Cicek E, Kayhan F, et al. The roles of BDNF, S100B, and oxidative stress in interferon-induced depression and the effect of antidepressant treatment in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study[J]. J Psychosom Res, 2014, 76(3): 227-232
- [2] 滕志兰, 巩维进, 张树青, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(2): 101-104
- Teng Zhi-lan, Gong Wei-jin, Zhang Shu-qing, et al. Clinical observa-

tion of hashimoto thyroiditis in patients with chronic hepatitis C undergoing pegylated-interferon alpha-2a and ribavirin combination therapy[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2013, 21(2): 101-104

- [3] 董荣乔, 周东方, 韩冉, 等. 干扰素 α 对慢性丙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞表面程序性死亡受体-1 表达的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(12): 899-902
- Dong Rong-qiao, Zhou Dong-fang, Han Ran, et al. Dynamic changes in programmed death-1 expression on the surface of T cells in chronic hepatitis C patients undergoing interferon therapy[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2013, 21(12): 899-902
- [4] Martin CS, Ionescu LN, Barbu CG, et al. Takotsubo cardiomyopathy and transient thyrotoxicosis during combination therapy with interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C [J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14(1): 10
- [5] Kokorelis P, Krämer B, Körner C, et al. An effective interferon-gamma-mediated inhibition of hepatitis C virus replication by natural killer cells is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-positive patients[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 814-827
- [6] 张晋会, 王微. 丙型肝炎病毒基因分型研究进展及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(34): 6798-6800, 6794
- Zhang Jin-hui, Wang Wei. Hepatitis C Virus Genotyping Research Progress and Clinical Significance[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(34): 6798-6800, 6794
- [7] Larrubia JR, Lokhande MU, Moreno-Cubero E, et al. HCV-specific CD8+ cell detection at week 12 of chronic hepatitis C treatment with PEG-interferon- α 2b/ribavirin correlates with infection resolution[J]. Cell Immunol, 2013, 286(1-2): 31-38
- [8] 郭晓东, 张莹月, 熊璐, 等. 慢加急性重型乙型肝炎患者血清干扰素 γ 水平的检测及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(28): 5460-5462
- Guo Xiao-dong, Zhang Ning-yue, Xiong Lu, et al. Diagnostic Value and Clinical Significance of Serum Interferon-gamma in Patients with Acute-On-Chronic Hepatitis B Liver Failure [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(28): 5460-5462
- [9] 周友乾, 尹凤鸣, 冯经华, 等. 丙型肝炎病毒载量与基因型和抗病毒疗效的关系研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(5): 340-343
- Zhou You-qian, Yin Feng-ming, Feng Jing-hua, et al. The relationship of HCV RNA levels to HCV genotypes as well as to responses to pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2011, 14(5): 340-343
- [10] Chen AY, Zeremski M, Chauhan R, et al. Persistence of hepatitis C virus during and after otherwise clinically successful treatment of chronic hepatitis C with standard pegylated interferon α -2b and ribavirin therapy[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80078
- [11] 张璐, 中戈, 张艳丽, 等. 慢性丙型肝炎干扰素治疗失败患者的干扰素再治疗研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(4): 304-306
- Zhang Lu, Shen Ge, Zhang Yan-li, et al. Study on retreatment of CHC patients with initial treatment failure [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2012, 26(4): 304-306
- [12] Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, et al. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C geno-

- type 1 patients[J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 530-537
- [13] 王慧, 李建忠, 柳富会, 等. 干扰素- α 治疗慢性乙型肝炎的疗效及其影响因素的研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(9): 1741-1743
Wang Hui, Li Jian-zhong, Liu Fu-hui, et al. Study of Therapeutic Efficiency and Efficient Factor of Interferon for Chronic Hepatitis B[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(9): 1741-1743
- [14] Stattermayer AF, Strassl R, Maieron A, et al. Polymorphisms of interferon- λ 4 and IL28B - effects on treatment response to interferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(1): 104-111
- [15] Hou XJ, Xu JH, Wang J, et al. Can antidepressants prevent pegylated interferon- α /ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials?[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76799
- [16] 杨永锐, 李晖, 沈凌, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的临床观察 [J]. 昆明医科大学学报, 2014, (2): 100-101, 104
Yang Yong-rui, Li Hui, Shen Ling, et al. Clinical Observation of Chronic Hepatitis C Treated by Pegylated Interferon Alpha-2a Plus Ribavirin [J]. Journal of Kunming Medical University, 2014, (2): 100-101, 104
- [17] Narita Y, Genda T, Tsuzura H, et al. Prediction of liver stiffness hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1): 137-143
- [18] 张晓红, 洪春霞, 许镇, 等. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者效果的影响因素[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(7): 416-420
Zhang Xiao-hong, Hong Chun-xia, Xu Zhen, et al. The related factors of therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin combination treatment in patients with chronic hepatitis C[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2012, 30(7): 416-420
- [19] Minelli R, Spagnoli F, Marchesi E, et al. Course of graves disease in interferon-treated patients with chronic hepatitis C virus infection and in uninfected patients[J]. J Investig Med, 2013, 61(8): 1173-1177
- [20] 李敏然, 孙杏丽, 任桂芳, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的临床观察 [J]. 国际病毒学杂志, 2013, 20(1): 22-24
Li Min-ran, Sun Xing-li, Ren Gui-fang, et al. Clinical observation of pegylated interferon alpha-2a combined with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C [J]. International Journal of Virology, 2013, 20(1): 22-24
- [21] Garcia-Martin E, Agúndez JA, Maestro ML, et al. Influence of vitamin D-related gene polymorphisms (CYP27B and VDR) on the response to interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74764
-
- (上接第 5581 页)
- [20] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1997, 28(1): 15
- [21] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2006, 66(8): 1175-1181
- [22] 李秀涛. CT 三维重建在急性颅内血肿中的临床应用价值[J]. 中华现代影像学杂志, 2006, 3(10): 884-886
Li Xiu-tao. The clinical application value of CT three dimensional reconstruction in acute intracranial hematoma [J]. The Chinese modern imaging magazine, 2006, 3(10): 884-886
- [23] 李孝鹏, 高斌, 郑劼. 安徽医药[J]. 2009, 13(3): 281-282
Li Xiao-peng, Gao Bin, Zheng Jie. Anhui medical[J]. 2009, 13(3): 281-282
- [24] Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, et al. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rt-PA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial [J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 105: 147-151
- [25] Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage[J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13: 169-174