

失代偿期丙肝肝硬化患者并发症消除后的抗病毒治疗

杨永锐¹⁾, 李 晖¹⁾, 沈 凌²⁾, 汪亚玲¹⁾

(1) 昆明市第三人民医院, 云南昆明 650041; 2) 昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 观察聚乙二醇干扰素 (Peg-IFN) α -2a 联合利巴韦林对丙肝肝硬化并发脾功亢进患者在脾栓塞术或脾切除术后的抗病毒治疗效果。 **方法** 将 38 例丙肝肝硬化并发脾功亢进而未进行抗病毒治疗的病人, 在进行脾栓塞术或脾切除术, 脾功能亢进改善 3 个月后, 皮下注射 90 μ g 或 135 μ g Peg-IFN α -2a, 1 周 1 次, 并口服 600~1 000 mg/d 利巴韦林联合治疗, 持续 1 a 疗程。在治疗过程中, 第 1, 4, 6, 8, 12 周随访, 以后每 1 个月对患者随访 1 次, 停药后继续观察半年。治疗及随访期间观察肝功能、血常规、肾功能、HCV RNA 及用药期间的不良反应。停药后继续观察半年。 **结果** 丙肝肝硬化并发脾功亢进病人使用脾栓塞或脾切除术处理脾功能缓解后, 应用 Peg-IFN α -2a 联合利巴韦林抗病毒治疗其持续病毒学应答率为 63.88%。 **结论** 丙型肝炎肝硬化合并脾功能亢进的患者, 在脾切除或部分脾栓塞术后给予 Peg-IFN α -2a 联合利巴韦林治疗有较好的 SVR, 延缓了丙型肝炎肝硬化的进展, 减少了肝衰竭及肝癌的发生。

[关键词] 丙型; 慢性; 肝硬化; 肝炎 / 并发症; 聚乙二醇干扰素 α -2a

[中图分类号] R657.3*1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 01-0056-03

Antivirus Treatment for Patients with Hepatitis C Cirrhosis at Decompensated Stage after Elimination of Complication

YANG Yong-rui¹⁾, LI Hui¹⁾, SHEN Ling²⁾, WANG Ya-ling¹⁾

(1) The Third People's Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan 650041; 2) School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy of antiviral therapy of pegylated interferon (Peg-IFN) α -2a combined with ribavirin for patients with hepatitis C cirrhosis and hypersplenism underwent splenectomy or partial splenic embolization. **Methods** Thirty-eight patients with hepatitis C cirrhosis (genotype I HCV infection) hypersplenism failed to the anti-viral therapy were performed splenectomy or partial splenic embolization to improving hypersplenism. After 3 months, Peg-IFN α -2a 90 μ g or 135 μ g was given subcutaneously once weekly, plus ribavirin 600-1 000 mg/d orally for 1 year of the treatment. During the treatment, patients were followed at four-week intervals, and then followed-up every month until the 24th week after stopping. Liver function, blood routine, renal function, HCV RNA, and adverse reaction of medication were observed during treatment and the follow-up period. **Results** Splenic function of patients with hepatitis C cirrhosis and hypersplenism was improved after hypersplenism splenectomy or partial splenic embolization. The sustained virologic response (SVR) rate was 63.88% after giving Peg-IFN α -2a combined with ribavirin anti-viral treatment. **Conclusion** After splenectomy or partial splenic embolization, patients with hepatitis C cirrhosis and hypersplenism showed the better SVR at the treatment of Peg-IFN α -2a combined with ribavirin. The treatment could delay the progress of the hepatitis C cirrhosis and reduce the incidence of liver failure and liver cancer.

[Key words] Hepatitis C; Chronic; Liver cirrhosis; Hapatitis/Complication; Peg-IFN α -2a

[基金项目] 云南省科技厅科研基金资助项目 (2013FZ226); 昆明市卫生局科研基金资助项目 (2011-05)

[作者简介] 杨永锐 (1972~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事慢性肝炎临床治疗和研究工作。

[通讯作者] 汪亚玲. E-mail: shehlingkm@163.com

全球约有 1.7 亿人感染丙型肝炎病毒 (hepatitis c virus, HCV), 且每年约有 300 万左右的新增病例, 70% 以上形成慢性感染, 30% 演变为包括肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinomas, HCC) 在内的进展性肝病. HCV 感染的治疗取得了令人鼓舞的进展. PEG-IFN α -2a 联合利巴韦林是现阶段 HCV 感染治疗的标准方案, 50%~90% 的患者 (根据基因型的不同) 可以达到持续病毒学应答而获得治愈. 有关研究说明, 如果 HCV 感染者确实发生了肝硬化情况, 为了达到减少肝衰竭及发生 HCC 的现象^[1]也应该马上进行抗病毒治疗活动, 发现最后也获得了比较好的治疗效果^[2]. 失代偿期肝硬化是干扰素治疗的禁忌证^[3], 这使得很大一部分丙肝肝硬化失代偿期患者因得不到有效的抗病毒治疗, 使得疾病不断进展, 最终导致 HCC 或死亡的发生. 因此在临床工作中笔者尝试通过一些治疗先处理并发症, 再进行抗病毒治疗.

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集昆明市第三人民医院肝病二科 2008 年 1 月到 2012 年 8 月 (共 44 个月), 在该院就诊的丙肝肝硬化并发脾功亢进病人共 38 例, 男性病人 24 例, 女性病人 14 例, 年龄 31~58 岁, 平均 46.5 岁, 病程时间为 4~20 a. 病人丙肝的抗体均呈阳性, 所有病人均经血液常规、肝脏功能 (美国亚培全自动生化分析仪)、血清 HCV RNA (荧光定量 RT-PCR 法) 等医院实验室检查以及胃镜、X 线、CT、B 型超声、骨髓穿刺等检查, 最后诊断结果均为肝硬化、脾肿大合并脾功亢进、食管胃底静脉曲张程度为 I~III 度病人. 肝脏功能评估则应用 Child-Pugh 评分法, 9~11 分. 病人手术后 12 周后复查结果显示: HCV RNA 定量在 1.76×10^7 拷贝/mL 的范围之内; ALT 大于正常的上限值 (40 U/L), 并小于 10 倍正常的上限值; 血清总胆红素 $\leq 20 \mu\text{mol/L}$; 血红蛋白 男性病人 $\geq 120 \text{ g/L}$, 女性病人 $\geq 110 \text{ g/L}$; 白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $\geq 2.0 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数 $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$; 甲状腺功能、空腹血糖、抗核抗体及肌酐均在正常范围. 红细胞、血小板、白细胞全部正常; 有关诊断指标全部符合《丙型肝炎防治指南》慢性丙肝的诊断统一标准^[4]. 同时, 排除了合并甲型、乙型、丁型、戊型肝炎病人、巨细胞病毒感染患者及脂肪肝、酒精、中毒、E-B 病毒、遗传性、自身免疫性肝病病人.

1.2 治疗方法

根据脾脏大小程度、脾功能亢进的情况和病人的具体病情不同行脾栓塞术或脾切除术, 脾栓塞术的标准是: 脾厚 $< 4.5 \text{ cm}$, Plt 在 $(30 \sim 50) \times 10^9/\text{L}$ 之间, 25 例符合条件者行脾栓塞术 (采用 Seldinger 技术经股动脉插管), 脾脏栓塞总面积约为 40%~70% (根据脾脏大小及栓塞效果可分 1~2 次进行栓塞). 脾脏切除术标准是: 脾厚 $\geq 4.5 \text{ cm}$, Plt $< 40 \times 10^9/\text{L}$, 13 例符合条件者行脾脏切除术; 手术后观察病人外周血象的变化, 等到脾功亢进缓解 3 个月后, 使用 Peg- α IFN-2a (上海罗氏制药有限公司), 开始用量 $90 \mu\text{g}$, 1 次/周皮下注射, 利巴韦林片 (北京双鹭药业) 口服 600 mg/d . 若实验室检查及患者症状应许, Peg- α IFN-2a 每 2~4 周增加一次剂量, Peg- α IFN-2a $90 \mu\text{g/周}$ 增至 $135 \mu\text{g/周}$. 利巴韦林片每 2 周增加 200 mg/d , 利巴韦林的用量则从 600 mg/d 上升到 1000 mg/d . 用药过程中随访全部病人, 随访的时间为用药的第 1、4、8、12 周, 以后每 1 个月对病人随访 1 次. 随访时要检测的指标有: 血常规、肾功能、肝功能及 HCV RNA, 检查大便潜血试验, 并记录病人的不良反应, 根据病人的情况, 及时修正用药方案, 包括使用 IL-11、粒细胞集落刺激因子等升高白细胞血小板类药物. 分别在治疗的第 1 月、3 月、6 月、1 a 及治疗结束后的 6 月进行 HCV RNA 检测.

1.3 抗病毒疗效评价指标

病人分别于术后 2、4、12 周观察红细胞、白细胞、血小板、外周血变化、血清白蛋白、Child-Pugh 分级评分. 抗病毒用药后, 根据血液生物化学和病毒学指标作该处理疗效进行相关评价, 主要指标包括: 早期应答率 (治疗 3 月时血清 HCV RNA 定量检测值小于最低检测限 (1×10^3 拷贝/mL)); 持续治疗应答率, (治疗结束后 6 月, HCV RNA 阴性且血清 ALT 正常的百分比); 治疗终点应答率 (即治疗结束时血清 ALT 水平正常且 HCV RNA 为阴性的百分比).

1.4 统计学方法

采用统计软件 SPSS 进行有关数据的处理和统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 *t* 检验, 检验水准 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清白蛋白、血常规及 Child-Pugh 评分

38 例病人在脾栓塞或脾切除术前、术后 2、12

周进行外周血常规检查,其红细胞、白细胞、血小板计数、血清白蛋白及Child-Pugh评分结果见表1.

2.2 用药期间及结束以后的疗效评估

早期应答率为 55.56% (21/36), 结束抗病毒治疗时, 血液 ALT 复常率为 86.11% (31/36), 治疗终点应答率为 83.33% (30/36), 持续治疗应答率为 63.88% (23/36), 与早期应答率比较差异有统计学意义 ($P < 0.5$).

2.3 抗病毒用药期间的不良反应

在治疗的 1 a 中, 不良反应发生率 100%, 具体为注射聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 后出现一系列类似

流感症状, 主要表现为发热、头痛、肌痛、寒战、关节痛、乏力等; 其中 3 例病人在 1 a 内出现血红蛋白下降; 需要减量利巴韦林. 有 35 例病人的白细胞总数下降, 其中出现中性粒细胞下降为 10 例; 出现血小板下降为 16 例, 胃肠道反应 8 例, 轻度脱发 20 例; 2 例病人分别在抗病毒治疗 1 个月、3 个月时出现自发性腹膜炎伴有肝功能失代偿, 大量腹水需要短暂中断抗病毒治疗, 故中断抗病毒治疗. 治疗期间无病人出现消化道出血或肝性脑病且所有患者均完成 1 a 疗程. 1 a 抗病毒治疗结束后所有病人甲状腺功能检查均正常.

表 1 38 例脾切除或脾栓塞术前、术后血常规、血清白蛋白、Child-Pugh 评分的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The changes of blood routine, serum albumin and Child-Pugh score of patients before and after splenectomy or partial splenic embolization ($\bar{x} \pm s$)

时 间	白细胞 ($\times 10^9/L$)	红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)	白蛋白 (g/L)	Child-Pugh 评分 (分)
术 前	2.47 \pm 0.56	3.76 \pm 0.62	36.20 \pm 16.00	23 \pm 2	11 \pm 1
术后 2 周	7.23 \pm 2.84 ^{△△}	3.65 \pm 0.48	118.68 \pm 63.38 ^{△△}	32 \pm 2	8 \pm 2
术后 12 周	6.46 \pm 1.33 ^{△△}	3.62 \pm 0.33	122.58 \pm 53.39 ^{△△}	32 \pm 2	7 \pm 1

与术前比较, ^{△△} $P < 0.01$

3 讨论

丙型肝炎失代偿期肝硬化患者预后差, 是否接受干扰素为基础的抗病毒治疗尚存争议^[4]. 最近的研究显示该难治性人群可获益于干扰素为基础的抗病毒治疗^[5-7]. 然而, 脾功能亢进导致白细胞和血小板明显降低限制了干扰素的使用. 研究已经显示丙型肝炎肝硬化患者脾切除能纠正血小板减少症, 术后患者对抗病毒治疗的耐受性升高且治疗效果理想^[8-10]. 在这次研究中, 笔者使用小剂量干扰素逐渐加量联合利巴韦林治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化, 尽管 31 例患者在 1 a 抗病毒治疗结束时 HCV RNA 检测结果阴性并伴有肝功能的明显改善, 但其中有 7 例患者在 6 月随访期间复发 (HCV RNA 转阳). 复发原因可能与患者未能耐受足量、足疗程抗病毒治疗有关.

本研究则对丙型肝炎肝硬化失代偿期患者消除并发症后的抗病毒治疗进行了探索. 本研究中 38 例丙型肝炎肝硬化失代偿期患者在保肝、对症支持治疗等内科治疗同时, 通过脾切除或脾栓塞治疗脾功能亢进、上消化道出血等并发症后 2 月, 采用 Peg-IFN $\alpha-2a$ 联合利巴韦林进行为期 1 a 的治疗. 结果显示, 早期应答率为 55.56% (21/36), 抗病毒治疗结束时, 血液 ALT 复常率为 86.11% (31/36), 治

疗终点应答率为 83.33% (30/36), 持续治疗应答率为 63.88% (23/36). 这说明失代偿期丙型肝炎肝硬化患者在脾切除及脾栓塞术后, 给予小剂量 Peg-IFN $\alpha-2a$ 联合利巴韦林进行抗病毒治疗取得了较好的疗效. 延缓患者肝硬化的进程, 减少肝衰竭发生. 本研究中 38 例接受抗病毒治疗的患者不良反应主要表现为流感样症候群、白细胞总数、血小板、血红蛋白下降, 脱发, 胃肠道反应等. 这些不良反应都可以通过药物治疗来缓解, 并且均在抗病毒治疗结束后逐渐消失, 没有发生死亡或其他严重并发症. 可见, 失代偿期丙型肝炎肝硬化患者在并发症消除后, 应用小剂量 Peg-IFN $\alpha-2a$ 联合利巴韦林进行抗病毒治疗安全性和耐受性良好. 但是由于标本数量小, 抗病毒治疗丙型肝炎肝硬化的持久反应率及远期疗效还有待进一步观察.

[参考文献]

- [1] VELDT B J, HEATHCOTE E J, WEDEMEYER H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in Patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis[J]. Ann Intern Med, 2007, 47(10):677-684.
- [2] GUPTS R, RAMAKRISHNA C H, LAKHTAKIA S, et al. Efficacy of lowdose peginterferon alpha-2b with ribavirin on

(下转第 67 页)

- [8] BONIFATI V. Genetics of Parkinson's disease[J]. *Minerva Med*, 2005, 96(6):175 - 186.
- [9] CHAN D K, CORDATO D, BUI T, et al. Comparison of environmental and genetic factors for Parkinson's disease between Chinese and Caucasians [J]. *Neuroepidemiology*, 2004, 23(1-2):13 - 22.
- [10] 中华医学会精神科分会编. CCMD-3[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:83 - 91.
- [11] OZ G, TERPSTRA M, TKC I, et al. Proton MRS of the unilateral substantia nigra in the human brain at 4 tesla: detection of high GABA concentrations [J]. *Magn Reson Med*, 2006, 55(7):296 - 301.
- [12] LUCETTI C, DEL DOTTO P, GAMBACCINI G, et al. Influences of dopaminergic treatment on motor cortex in Parkinson disease: a MRI/MRS study [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(2):2 170 - 2 175.
- [13] WOLKIN A, CHOI S J, SZILAGYI S. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(3):5 722 - 5 724.
- (2013 - 11 - 02 收稿)

(上接第 58 页)

- chronic hepatitis C [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(6):5 554 - 5 556.
- [3] 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(6):131-136.
- [4] LAWSON A, HAGAN S, RYE K, et al. The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(9):37 - 45.
- [5] IACOBELLIS A, SICILIANO M, PERRI F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study [J]. *J Hepatol*, 2007, 46(2):206 - 212.
- [6] EVERSON G T, TROTTER J, FORMAN L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy[J]. *Hepatology*, 2005, 42(7):255 - 262.
- [7] IACOBELLIS A, PERRI F, VALVANO M R, et al. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(2):249 - 253.
- [8] 谢玉梅, 李冰, 马力, 等. 丙型肝炎肝硬化患者脾切除或脾栓塞术后抗病毒治疗的疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(2):112 - 115.
- [9] AKAHOSHI T, TOMIKAWA M, KAWANAKA H, et al. Laparoscopic splenectomy with IFN therapy in one hundred HCV-cirrhotic patients with hypersplenism and thrombocytopenia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(9):286 - 290.
- [10] HAYASHI PH, MEHIA C, JOACHIM RH, et al. Splenectomy for thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(3):740 - 744.
- (2013 - 12 - 13 收稿)