

聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 单用及联用胸腺法新治疗慢性丙型病毒性肝炎效果分析

王琼¹ 王璟¹ 邓菁¹ 刘芳¹ 刘中文¹ 王桂良^{1,2*}

1.湖南省攸县人民医院消化内科,湖南攸县 421001;2.江西省萍乡市人民医院消化内科,江西萍乡 337000

[摘要] 目的 评价聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ (PegINF $\alpha-2a$)单用及联用胸腺法新治疗慢性丙型病毒性肝炎的疗效和安全性。方法 74例慢性丙型病毒性肝炎患者随机分为两组:PegINF $\alpha-2a$ 组;PegINF $\alpha-2a$ +胸腺法新组。比较两组治疗早期和治疗结束时生物化学应答率和病毒学应答率、持续生物化学应答率和复发率、持续病毒学应答率和复发率。结果 PegINF $\alpha-2a$ 组治疗早期生物化学应答率、治疗结束时生物化学应答率、持续生物化学应答率和复发率分别为50.0%、76.2%、78.6%和15.6%;治疗早期病毒学应答率、治疗结束时病毒学应答率、持续病毒学应答率和复发率分别为47.6%、76.2%、73.8%和15.6%;PegINF $\alpha-2a$ 联合胸腺法新治疗组治疗早期生物化学应答率、治疗结束时生物化学应答率、持续生物化学应答率和复发率分别为53.0%、93.8%、96.9%和0%;治疗早期病毒学应答率、治疗结束时病毒学应答率、持续病毒学应答率和复发率分别为50.0%、93.8%、93.8%和0%。两组治疗早期各指标无统计学差异($P>0.05$),治疗结束时各指标有统计学差异($P<0.05$)。结论 PegINF $\alpha-2a$ 能有效治疗慢性丙型病毒性肝炎,联用胸腺法新能增强疗效。

[关键词] 丙型病毒性肝炎;聚乙二醇干扰素;胸腺法新;效果

[中图分类号] R512.63

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2016)10-0037-04

Effects of peginterferon $\alpha-2a$ monotherapy and combined therapy of thymalfasin on treatment of chronic hepatitis C

WANG Qiong¹ WANG Jing¹ DENG Jing¹ LIU Fang¹ LIU Zhongwen¹ WANG Guiliang^{1,2}

1.Gastrointestinal Department, Youxian Hospital in Hu'nan Province, Youxian 421001, China; 2.Gastrointestinal Department, the People' Hospital of Pingxiang City in Jiangxi Province, Pingxiang 337000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects and safety of peginterferon $\alpha-2a$ monotherapy and combined therapy of thymalfasin for the treatment of chronic hepatitis C. **Methods** Seventy-four chronic hepatitis C patients were assigned randomly into two groups:peginterferon $\alpha-2a$; peginterferon $\alpha-2a$ + thymalfasin. Early biochemical response rates, end of treatment biochemical response, sustainable biochemical response, biochemical recurrence rates, early virological response rates, end of treatment virological response, sustainable virological response, virological recurrence rates, rates of adverse effects were analyzed. **Results** In the peginterferon $\alpha-2a$ group, early biochemical response rates, end of treatment biochemical response, sustainable biochemical response, biochemical recurrence rates were 50.0%, 76.2%, 78.6% and 15.6% respectively; early virological response rates, end of treatment virological response, sustainable virological response, virological recurrence rates were 47.6%, 76.2%, 73.8% and 15.6% respectively; In the peginterferon $\alpha-2a$ + thymalfasin group, early biochemical response rates, end of treatment biochemical response, sustainable biochemical response, biochemical recurrence rates were 53.0%, 93.8%, 96.9% and 0% respectively, early virological response rates, end of treatment virological response, sustainable virological response, virological recurrence rates were 50.0%, 93.8%, 93.8% and 0% respectively. There were statistical differences between the parameters at the end of the treatment($P<0.05$), but without statistical differences between the parameters of the early treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Peginterferon $\alpha-2a$ is effective on the treatment of chronic hepatitis C, combined therapy of thymalfasin can improve the therapeutic effects.

[Key words] Hepatitis C; Peginterferon; Thymalfasin; Effects

慢性丙型病毒性肝炎是慢性肝病发生的主要原因之一,由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起,主要传播途径是针刺、输血、吸毒等,据世界卫生组织统计,全球约 1.8 亿人感染了 HCV,且每年以新增 3.5 万例速度增加,其中大约有 60% 的患者由急性转为慢性。慢性丙型病毒性肝炎患者若得不到及时治疗,可发展至慢性纤维化、坏死、肝硬化、甚至进展成肝细胞癌^[1,2]。目前公认的有效的治疗方案是干扰素联合利巴韦林治疗^[3,4]。胸腺法新是一种免疫应答增强剂,能增强抗病毒效果^[5]。本文对 PegINF α -2a 单用及联合胸腺法新治疗效果进行回顾性分析,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择来自我院 2007 年 1 月~2014 年 6 月慢性丙型病毒性肝炎患者 74 例,均未合并人类免疫缺陷病毒、遗传性肝病、自身免疫性肝炎、乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、恶性肿瘤或其他全身疾病。按照完全随机方法分为两组: PegINF α -2a 组(42 例); PegINF α -2a +胸腺法新治疗组(32 例),所有病例均符合《中国丙型肝炎防治指南》中的诊断标准。两组年龄组成、丙氨酰氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、丙型肝炎病毒核糖核酸(HCVRNA)、基因型比率比较无统计学差异,见表 1。

1.2 治疗方法

1.2.1 PegINF α -2a 组 PegINF α -2a(180 μ g/支,批号: J20070055, Roche Pharma Ltd. Switzerland), 180 μ g, 皮下注射,每周 1 次;利巴韦林(0.1 g/片,批号 H20059817,湖北纽兰药业有限公司,上海)0.5 g 口服,每天 2 次共 48 周。

1.2.2 PegINF α -2a+胸腺法新治疗组 PegINF α -2a (180 μ g/支,批号: J20070055, Roche Pharma Ltd. Switzerland), 180 μ g, 皮下注射,每周 1 次;利巴韦林(0.1 g/片,批号 H20059817,湖北纽兰药业有限公司,上海)0.5 g 口服,1 天 2 次共 48 周;胸腺法新 1.6 mg

(1.6 mg/支,批号 H20030407, Patheon Italia S.p.A), 皮下注射,每周 2 次,共 48 周。

1.3 检测指标

采用 ABI7000 型荧光定量 PCR 仪及中山大学达安基因股份有限公司 HCVRNA 荧光定量检测试剂盒检测血清 HCVRNA, 采用罗氏 MODULAR-P-800 全自动生化分析仪及其配套试剂检测肝功能。

1.4 观察指标

①早期生物化学应答:治疗 12 周时,丙氨酰氨基转移酶降至正常;②治疗结束时生物化学应答:治疗结束时丙氨酰氨基转移酶降至正常;③持续生物化学应答:治疗结束随访 24 周时,丙氨酰氨基转移酶降一直维持正常;④生物化学复发:丙氨酰氨基转移酶降至正常,但停药后,又升高超过正常值;⑤早期病毒学应答:治疗 12 周时,HCVRNA 定量检测低于最低检测下限,或定性检测阴性;⑥治疗结束时病毒学应答:治疗结束时 HCVRNA 定量检测小于最低检测下限,或定性检测阴性;⑦持续病毒学应答:治疗结束随访 24 周时,HCVRNA,或定性检测阴性;⑧病毒学复发:治疗结束时,HCVRNA 定性检测阴性,但停药后,HCVRNA 定性又转为阳性。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计学软件进行分析,计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验比较,计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

PegINF α -2a 组治疗早期生物化学应答率、治疗结束时生物化学应答率、持续应答率和生物化学复发率分别为 50.0%、76.2%、78.6%和 15.6%; PegINF α -2a +胸腺法新组分别为 53.0%、93.8%、96.9%和 0%; PegINF α -2a 组治疗早期病毒学应答率、治疗结束时病毒学应答率、持续应答率和复发率分别为 47.6%、76.2%、73.8%和 15.6%; PegINF α -2a +胸腺法新组分别为 50.0%、93.8%、93.8%和 0%。两组早期生物化学应答

表 1 两组患者基本资料

组别	n	年龄(岁)	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	HCVRNA($\times 10^4$ IU/mL)	基因型 1 型
PegINF α -2a 组	42	39.6 \pm 7.4	264.8 \pm 42.7	19.4 \pm 4.0	98.3 \pm 9.5	24(57.1)
PegINF α -2a+Thymalfasin 组	32	38.4 \pm 6.6	257.4 \pm 56.5	19.6 \pm 4.5	97.8 \pm 9.3	18(56.2)
t/χ^2 值		1.371	2.362	0.209	0.414	0.006
P 值		0.175	0.210	0.835	0.680	0.939

注:表中年龄、ALT、TBIL 及 HCVRNA 采用 t 检验,基因型比率采用 χ^2 检验; PegINF α -2a; 聚乙二醇干扰素 α -2a; Thymalfasin: 胸腺法新

表 2 PegINF α -2a 与 PegINF α -2a +胸腺法新疗效比较[n(%)]

组别	n	生物化学				病毒学			
		治疗早期 应答率	治疗结束时 应答率	持续应答率	复发率	治疗早期 应答率	治疗结束时 应答率	持续应答率	复发率
PegINF α -2a 组	42	21(50.0)	32(76.2)	33(78.6)	5(15.6)	20(47.6)	32(76.2)	31(73.8)	5(15.6)
PegINF α -2a +Thymalfasin 组	32	17(53.0)	30(93.8)	31(96.9)	0	16(50.0)	30(93.8)	30(93.8)	0
χ^2 值		0.071	4.122	5.206	4.086	0.041	4.122	4.987	4.086
P 值		0.790	0.042	0.023	0.043	0.839	0.042	0.026	0.043

注:PegINF α -2a:聚乙二醇干扰素 α -2a;Thymalfasin:胸腺法新

表 3 两组患者不良反应发生率[n(%)]

组别	n	发热	乏力	肌肉关节痛	白细胞下降	血小板减少
PegINF α -2a 组	42	17(40.1)	19(45.2)	24(57.1)	8(19.0)	4(9.5)
PegINF α -2a +Thymalfasin 组	32	13(40.6)	16(50.0)	18(56.1)	6(18.8)	3(9.4)
χ^2 值		0.000	0.165	0.006	0.001	0.000
P 值		0.990	0.684	0.939	0.974	0.983

注:PegINF α -2a:聚乙二醇干扰素 α -2a;Thymalfasin:胸腺法新

率及病毒学应答率无统计学差异($P>0.05$),治疗结束时生物化学应答率及病毒学应答率、持续生物化学应答率及病毒学应答率、生物化学复发率及病毒学复发率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 不良反应

两组部分患者出现不同程度的头痛、发热、肌肉酸痛、关节疼痛、乏力等不良反应,随着用药时间延长,症状逐渐减轻,部分患者出现血小板减少,白细胞减少,给予益血生胶囊、利可君、维生素 B₄ 等药物治疗后恢复至正常,两组均无患者因发生不良反应而中断治疗,不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

丙型肝炎病毒是单股正链 RNA 病毒,根据基因型序列分为 6 个基因型,同一基因型又分为不同亚型。HCV 感染的发病机制主要包括 HCV 直接损伤和免疫介导,病毒因素包括病毒的基因型、复制能力、病毒多肽的免疫原性等;宿主因素包括体液免疫、细胞免疫和先天性免疫反应等^[6,7]。宿主淋巴细胞是机体内主要的免疫细胞,淋巴细胞亚群分泌细胞因子,促进亚群间的免疫协调功能,促进机体的免疫平衡,促进淋巴细胞成熟,增加抗原或丝裂原激活后细胞分泌干扰素^[8,9]。抑制丙肝病毒复制是治疗慢性丙型肝炎的关键,能改善肝功能、降低传染性、减缓肝硬化和肝癌的发生^[10,11]。干扰素是公认的治疗丙型肝炎的首选药物,作用机制主要通过与其细胞膜上的特异性 α 受体相结合,触发细胞内信号传输通路,激活基因

的转录,诱导多种抗病毒蛋白生成,阻碍病毒蛋白及核酸合成,调节多种生物效应从而抑制病毒复制^[12]。目前公认的最有效的治疗方案是干扰素联合利巴韦林,对大部分患者能起到很好的疗效。PegINF α -2a 在普通干扰素的分子上交联了聚乙二醇,使得半衰期较普通干扰素增加了约 10 倍,有效血药浓度维持时间达到 168 h,绝对生物利用度约在 60%,可长时间维持有效血药浓度,持续抑制病毒复制,而且安全性高,不会引发严重不良反应^[13,14]。胸腺法新是一种生物反应调节因子和细胞免疫增强剂,可以促进细胞毒性细胞和自然杀伤细胞分化和成熟,促进病毒感染细胞的抗原的表达,促进丙型肝炎病毒的清除,和干扰素联用后更适用于病毒指数高和难治性基因型患者^[15]。

本研究显示,单用 PegINF α -2a 及联用 PegINF α -2a+胸腺法新比较,两组早期生物化学应答率及病毒学应答率无统计学差异,治疗结束时生物化学应答率及病毒学应答率、持续生物化学应答率及病毒学应答率、生物化学复发率及病毒学复发率有统计学差异。两组不良反应发生率均较低且无统计学差异。结果表明应用 PegINF α -2a 治疗慢性丙型肝炎能起到很高的疗效,联用胸腺法新后治疗早期生物化学应答率及病毒学应答率未增加,治疗结束时生物化学应答率、持续生物化学应答率、生物化学复发率、治疗结束时病毒学应答率、持续病毒学应答率增加,病毒学复发率降低,提高了疗效而未增加不良反应发生率。

PegINF α -2a 半衰期长,每周皮下注射一次就可起到治疗效果,患者依从性好,由于 PegINF α -2a 和胸

腺法新的价格均昂贵,而单用 PegIFN α -2a 和利巴韦林在治疗早期、治疗结束均能有效抑制病毒,恢复肝功能,并有较高的持续应答率,因此在一般情况下,不必联用胸腺法新。但鉴于联用胸腺法新后治疗结束时和结束后长期疗效增加,病毒学复发率降低,所以在患者经济条件允许的情况下可以采取联合给药的方式,能起到更好疗效。

综上所述,PegIFN α -2a 能有效治疗慢性丙型肝炎,联用胸腺法新后短期效果未增加,长期效果增加,复发率减少,是更好的方案,长期疗效还需更大样本,更长时间观察。

[参考文献]

- [1] Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20): 1907-1917.
- [2] Robert D Allison, Xin Tong, Anne C, et al. Moorman. increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 822-828.
- [3] Gibbert K, Schlaak JF, Yang D, et al. IFN- α subtypes: Distinct biological activities in anti-viral therapy[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(5): 1048-1058.
- [4] Conversano C, Carmassi C, Carlini M, et al. Interferon α therapy in patients with chronic hepatitis C infection: Quality of life and depression[J]. *Hematol Rep*, 2015, 7(1): 5632.
- [5] Tuthill C, Rios I, De Rosa A, et al. Thymosin α 1 continues to show promise as an enhancer for vaccine response[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1270(1): 21-27.
- [6] Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C[J]. *Lancet*, 2015, 385(9116): 1643-1649.
- [7] Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1S): S14-S25.
- [8] Bull RA, Leung P, Gaudieri S, et al. Transmitted/founder viruses rapidly escape from CD8⁺ T cell responses in acute hepatitis C virus infection[J]. *J Virol*, 2015, 89(10): 5478-5490.
- [9] Dustin LB, Cashman SB, Laidlaw SM. Immune control and failure in HCV infection-tipping the balance[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(4): 535-548.
- [10] Horner SM, Naggie S. Successes and Challenges on the road to cure hepatitis C[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(6): e1004854.
- [11] Li DK, Chung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis[J]. *Cancer*, 2015, 121: 2874-2882.
- [12] Egli A, Santer DM, O'Shea D, et al. The impact of the interferon-lambda family on the innate and adaptive immune response to viral infections[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2014, 3(7): e51.
- [13] Sandoughdaran S, Alavian SM, Sharafi H, et al. Efficacy of prolonged treatment with pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin in thalassemic patients with hepatitis C who relapsed after previous Peg-IFN-based therapy[J]. *Hepat Mon*, 2015, 15(1): e23564.
- [14] Fülöp B, Biermer M, Cornberg M, et al. Improved pharmacodynamics and pharmacokinetics after i.v. application of peginterferon alfa-2a in hepatitis C null responders[J]. *Liver Int*, 2015, 35(10): 2275-2284.
- [15] Ciancio A, Rizzetto M. Thymalfasin in the treatment of hepatitis B and C[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1194: 141-146.

(收稿日期: 2015-07-14)