

## ·经验交流·

# 不同疗程对干扰素联合利巴韦林治疗1b型丙肝的效果影响

曾台文

丙肝是一种由丙型肝炎病毒(viral hepatitis C, HCV)感染引起的肝脏疾病,世界卫生组织统计数据显示,HCV在世界范围内的感染约为3%,每年新发病例3.5万,是欧美地区终末期肝病的主要原因<sup>[1,2]</sup>。干扰素联合抗病毒药物是临床上治疗丙肝的有效方案,其临床疗效值得肯定<sup>[3,4]</sup>。本次研究将治疗疗程作为研究重点,对1b型丙肝患者分别给予48周标准疗程和72周延长疗程聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗,现分析报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年2月至2015年8月玉环县人民医院感染科收治的1b型丙肝患者46例,其中男性25例,女性21例;年龄21~73岁,平均(46.82±5.57)岁;所有患者均符合本次研究的纳入标准:①符合慢性丙肝诊断标准,基因型为1b型;②年龄≥18岁;③所有患者均签署知情同意书。本次研究经本院伦理委员会批准同意。并剔除:①合并乙肝或自身免疫性疾病者;②妊娠或哺乳期妇女;③近期使用过干扰素或抗病毒药物者;④精神病者;⑤肝硬化者;⑥临床资料不完整者。依据不同疗程分为两组。48周组23例,其中男性12例、女性11例;平均年龄(46.21±5.33)岁;72周组23例,其中男性13例、女性10例;平均年龄(47.43±5.81)岁。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

1.2 方法 所有患者均给予聚乙二醇干扰素(由爱尔兰先灵葆雅公司生产)180 μg皮下注射,联合利巴韦林(由南京先声东元制药有限公司生产)1 000 mg口服,每周一次。48周组持续治疗48周,72周组持续治疗72周。

1.3 观察指标 病毒学应答指HCV RNA<15 IU/ml,

复发指治疗结束后HCV RNA呈阳性。观察并记录两组患者的不良事件发生情况,包括白细胞、中性粒细胞、血小板降低、头痛、乏力、高热、皮疹等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计量资料采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的病毒学应答情况比较见表1

表1 两组患者的病毒学应答情况比较/例(%)

组别	$n$	快速病毒学应答	早期病毒学应答	结束时病毒学应答	持续病毒学应答
48周组	23	16(69.57)	19(82.61)	20(86.96)	16(69.57)
72周组	23	17(73.91)	19(82.61)	21(91.30)	21(91.30)*

注:\*,与48周组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,72周组的持续病毒学应答率明显高于48周组,差异有统计学意义( $\chi^2=5.98, P<0.05$ )。72周组的快速病毒学应答、早期病毒学应答、治疗结束时病毒学应答率与48周组比较,差异均无统计学意义( $\chi^2$ 分别=1.32、2.78、1.58,  $P$ 均>0.05)。

2.2 两组患者的HCV RNA转阴和复发情况见表2

表2 两组患者的HCV RNA转阴和复发情况比较/例(%)

组别	$n$	HCV RNA 转阴	复发
48周组	23	9(39.13)	3(13.04)
72周组	23	15(65.22)*	2(8.70)

注:\*,与48周组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,72周组的HCV RNA转阴率明显高于48周,差异有统计学意义( $\chi^2=7.45, P<0.05$ ),两组的复发率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.58, P>0.05$ )。

2.3 两组患者的不良事件比较见表3

表3 两组患者的不良事件比较/例(%)

组别	n	白细胞降低	中性粒细胞降低	血小板降低	头痛	乏力	高热	皮疹
48周组	23	10(43.48)	1(4.35)	4(17.39)	9(39.13)	2(8.70)	2(8.70)	1(4.35)
72周组	23	9(39.13)	2(8.70)	2(8.70)*	10(43.48)	2(8.70)	2(8.70)	1(4.35)

注: \*:与48周组比较,  $P < 0.05$ 。

由表3可见, 72周组血小板降低率明显低于与48周组, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.56, P < 0.05$ )。两组的白细胞降低、中性粒细胞降低、头痛、乏力、高热、皮疹发生率与72周组比较, 差异均无统计学意义( $\chi^2$ 分别=1.38、3.13、0.43、2.04、0.69、1.79,  $P$ 均 $>0.05$ )。

### 3 讨论

丙肝是一种常见的传染性疾病, 年龄、饮酒、合并HIV感染、合并乙肝感染等均为该病的恶化因素<sup>[5,6]</sup>。聚乙二醇干扰素是一种长效干扰素, 具有半衰期长、抗病毒活性高的特点, 是治疗1b型丙肝的一线药物。利巴韦林是一种广谱抗病毒药物, 已被广泛应用于病毒性疾病的预防和治疗中。滕志兰等<sup>[7]</sup>、傅涓涓等<sup>[8]</sup>使用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙肝均取得了良好成效。聚乙二醇干扰素联合利巴韦林是治疗1b型丙肝的标准方案, 疗程为48周, 治愈率高达70%~80%, 但约有10%的患者可能发生复发。病毒学应答是指血清HCV RNA低于检测下限, 已有研究报道证实, 48周疗程标准疗法治疗1b型丙肝效果显著, 能够取得良好的病毒学应答, 但患者在停药后仍有较高复发率。HBV病毒持续性复制是导致丙肝发生和发展的直接原因, 因此长效抑制病毒复制是降低丙肝复发和优化病毒学应答的关键所在。本次研究尝试延长1b型丙肝患者治疗疗程, 旨在提高患者病毒学应答效果, 优化患者预后。潘延凤等<sup>[9]</sup>认为, 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林48周疗程患者的病毒学应答率较低, 将疗程延长至72周能够获得更好的病毒学应答(82.61%)。饶慧瑛等<sup>[10]</sup>的研究数据则表明48周疗程和72周疗程丙肝患者的病毒学应答差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本次研究结果显示, 72周组的持续病毒学应答率明显高于48周组( $P < 0.05$ )。其余快速病毒学应答、早期病毒学应答、治疗结束时病毒学应答率与48周组比较, 差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。提示72周延长疗程能够获得更好的病毒学应答效果。聚乙二醇干扰素是聚乙二醇和干扰素 $\alpha-2\alpha$ 结合而成的长效型干扰素, 能够与细胞表面特异性 $\alpha$ 受体结合,

激活基因转录, 从而抑制病毒复制。药代动力学研究证明, 聚乙二醇干扰素可在96 h内即可达到血药浓度峰值生物利用度高达84%, 丙肝患者接受皮下注射后可获得良好的快速病毒学应答和早期病毒学应答。利巴韦林是一种合成核苷类抗病毒药物, 当病毒遗传载体与嘌呤RNA核苷酸类似时, 利巴韦林开始发挥干扰RNA代谢、阻碍病毒复制的作用。对于1b型丙肝患者来说, 48周和72周疗程均能获得良好的快速病毒学应答、早期病毒学应答和治疗结束时病毒学应答, 但72周疗程能够为患者提供更长久的病毒复制抑制效果, 患者的持续病毒学应答较48周更佳。

本次研究结果还显示, 72周组的HCV RNA转阴率明显高于48周, 72周组血小板降低率明显低于与48周组( $P$ 均 $<0.05$ ), 两组的复发率以及白细胞降低、中性粒细胞降低、头痛、乏力、高热、皮疹发生率等不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。提示1b型丙肝病毒对干扰素联合利巴韦林的敏感性较高, 72周延长疗程能够进一步促进HCV RNA转阴, 72周组患者发生血小板降低的风险更低, 提示延长疗程并不会增加不良事件发生率。但本次研究受样本容量影响, 并未对初治患者与复发患者的病毒学应答情况进行对比性分析, 期待更严谨的试验研究, 为丙肝的临床治疗提供科学的参考依据。

综上所述, 72周延长疗程聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗1b型丙肝的临床效果较标准疗程更佳, 患者能够获得良好的病毒学应答, 具有安全可靠的优点。值得提醒的是, 聚乙二醇联合利巴韦林可能引起寒战、恶心、脱发、皮肤干燥等不良反应, 临床上应严格控制分次给药剂量, 确保疗程延长导致总剂量增加的同时不增加并发症发生风险。

### 参考文献

- 1 陈静, 单爱兰, 何海艳, 等. 天津市居民丙型肝炎患病及丙型肝炎病毒感染情况调查[J]. 山东医药, 2015, 55(22):86-87.
- 2 Saleh NA, Elfiky AA, Ezat AA, et al. The Electronic and

- quantitative structure activity relationship properties of modified telaprevir compounds as HCV NS3 protease inhibitors[J]. *J Comput Theor Nanos*, 2014, 11(2):544-548.
- 3 王大刚,陈霖,毛远丽,等.不同基因型丙肝儿童治疗过程中淋巴细胞亚群的动态分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(3):204-206.
  - 4 孙艳伏,刘畅,王长华,等.聚乙二醇化重组集成干扰素变异体治疗丙肝患者致精神不良反应的临床观察与心理干预[J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 19(17):2005-2008.
  - 5 鲁笑欣,张春燕,黄天壬,等.2004~2013年广西6201例原发性肝癌患者乙肝和丙肝病毒感染情况分析[J]. *山东医药*, 2015, 55(14):35-37.
  - 6 Shah FA, Fatima K, Sabir S, et al. Tnbutyltin (IV)[3(3', 5'dimethylphenylamido) propanoate] as a potent HCV inhibitor, its delivery study, controlled release and binding sites using CTAB as a standard cell membrane[J]. *Appl Organomet Chem*, 2014, 28(2):74-80.
  - 7 滕志兰,巩维进,张树青,等.聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -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.
  - 8 傅涓涓,孔玮晶,蒋栋,等.基因1b型丙型肝炎病毒NS5A区变异及其与聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合利巴韦林治疗应答的相关性[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(6):458-460.
  - 9 潘延凤,辛宁波,潘延庭,等.干扰素联合利巴韦林治疗1b型丙型肝炎病毒性肝炎延长疗程至72周可获得更好的疗效[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(3):768-770.
  - 10 饶慧瑛,杨瑞锋,尚佳,等.不同疗程聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎复发患者的疗效比较及影响因素[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(8):699-704.
- (收稿日期 2016-12-16)  
(本文编辑 蔡华波)

## ·经验交流·

# 胎球蛋白A在2型糖尿病合并冠心病中的作用研究

潘根富 邱原刚

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)引起血糖代谢紊乱为主要特点的常见病和多发病<sup>[1]</sup>,多存在血管病变,冠心病(coronary heart disease, CHD)是其主要的并发症和死亡原因。胎球蛋白A(Fetuin-A)是一种由肝脏合成的糖蛋白,存在于正常哺乳动物血清中,也是胰岛素受体酪氨酸激酶天然的抑制剂,在抗炎反应、胰岛素抵抗、2型糖尿病等方面起重要作用<sup>[2-4]</sup>。目前,关于Fetuin-A与T2DM合并CHD的研究报道较少。本次研究旨在探讨血清Fetuin-A水平与T2DM合并CHD的关系及其临床意义。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料 选择2013年6月至2016年8月台州

市路桥区中医院收治的T2DM患者共118例作为观察组, T2DM诊断符合1999年世界卫生组织T2DM诊断标准<sup>[5]</sup>。其中单纯T2DM组(T2DM组)61例,均无冠心病相关症状或事件(包括急性心肌梗死、陈旧性心肌梗死或心绞痛)发生记录,其中男性34例、女性27例;年龄41~70岁,平均年龄(56.95±9.73)岁; T2DM合并CHD的患者(T2DM+CHD组)57例,其中男性36例、女性21例,年龄43~69岁,平均年龄(55.84±10.32)岁。CHD诊断符合世界卫生组织制定的CHD诊断标准<sup>[6]</sup>,并经冠状动脉造影检查证实。选取同期本院收治符合上述CHD诊断标准又无T2DM的CHD患者(CHD组)55例,其中男性30例、女性25例,年龄44~67岁,平均年龄(54.69±10.26)岁;并选择本院同期门诊健康体检者55例为对照组,糖耐试验正常且均无冠心病相关症状或事件发生记录,其中男性31例、女性24例;年龄40~70岁,平均年龄(55.29±11.14)岁;入选对象无各种自身免疫性疾病,无肝

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.027

作者单位:318050 浙江台州,台州市路桥区中医院内科(潘根富);浙江省中医院心内科(邱原刚)