

聚乙二醇干扰素 α -2 α 治疗 HCV/HIV 共感染临床疗效

宋晓丹, 马玉梅, 李永红
(沈阳市第六人民医院, 辽宁 沈阳 110006)

摘要: [目的] 研究慢性丙型肝炎(CHC)与丙型肝炎病毒/人类免疫缺陷病毒(HCV/HIV)共感染者用聚乙二醇干扰素 α -2 α (PEG-IFN α -2 α)抗病毒治疗疗效的观察。[方法] 治疗前后定期采集 30 例 CHC(HCV 组)、30 例 HCV/HIV 共感染者的外周血, 检测 HCV RNA、血常规和肝功酶谱指标。[结果] 治疗后 HCV 组的 HCV-RNA 阴转率(73.33%)和 PLT(227.13 \pm 79.34)均高于共感染组 (20%, 177.73 \pm 66.05), ALT、AST 及 APRI 评分分别为 (57.90 \pm 24.67、61.60 \pm 25.27、0.80 \pm 0.54)均低于共感染组 (77.90 \pm 30.20、76.33 \pm 28.60、1.20 \pm 0.58)。[结论] PEG-IFN α -2 α 抗病毒治疗 HCV/HIV 共感染者疗效较单纯丙型肝炎患者差, 并且对造血系统的影响较大, 建议有条件的患者应用直接抗病毒药物。

关键词: 人类免疫缺陷病毒; 丙型肝炎病毒; 共感染
中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)11-1016-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.11.B016

Anti-Viral Therapy with Pegylated Interferon Alpha-2 α Plus Ribavirin in Patients with Co-Infected of HBV and HCV

SONG Xiao-Dan, MA Yu-Mei, LI Yong-Hong
(The Sixth People's Hospital, Shenyang, Liaoning 110006, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the anti-viral therapy with PEGylated interferon alpha-2 α plus ribavirin in patients with co-infection of HCV and HIV. [Methods] Thirty patients infected with HCV (HCV group) and 30 patients co-infected with HCV and HIV (HCV/HIV group) undergoing anti-viral therapy were enrolled in the study. HCV RNA, blood and liver enzymes were examined. [Results] After treatment, the HCV-RNA negative conversion rate(73.33%) and PLT(227.13 \pm 79.34) of HCV group were higher than those of HCV/HIV group (20%, 177.73 \pm 66.05); and the ALT, AST and APRI scores (57.90 \pm 24.67, 61.60 \pm 25.27 and 0.80 \pm 0.54) were lower than those of HCV/HIV group (77.90 \pm 30.20, 76.33 \pm 28.60 and 1.20 \pm 0.58). [Conclusion] The efficacy of PEG-IFN- α plus ribavirin therapy is less effective and the adverse effect for hematopoietic system is more severe in HCV/HIV co-infected patients than that in HCV patients, therefore direct-acting antiviral agents are recommended for those patients.

Subject words: human immunodeficiency virus; hepatitis C virus; co infection

丙型肝炎病毒(HCV)是临床上引起慢性肝病的主要病原体之一。其传播途径(血液、性接触、母婴垂直传播等)与人类免疫缺陷病毒(HIV)基本一致,因此,两者合并感染比较常见。国内文献报道 HCV 合并 HIV 的感染率不尽相同 (31.14%~90.36%)^[1-3]。吸毒人群共用针具对于 HIV 和 HCV 的感染率有明显

影响^[4]。由于 HIV 主要损伤人体免疫系统,导致 HCV/HIV 共感染常使病毒性肝炎的临床表现更为复杂、病情加重,进而加速了肝硬化的进展,增加了发生肝癌的风险^[5]。

目前在国内,干扰素仍作为 HCV 的主要抗病毒药物在临床广泛应用。对慢性丙型肝炎(CHC)的疗效确切。文献报道治疗后 HCV RNA 的转阴率为 55%~89%。本文对 HCV/HIV 共感染者采用聚乙二醇干扰素 α -2 α (PEG-IFN α -2 α)联合利巴韦林治疗,分析其疗效。

基金项目: 辽宁省建平县肝脏疾病高发综合防治科技惠民示范工程 (2013GS210102); 国家自然科学基金项目 (81403271)

通讯作者: 马玉梅, 主任医师; 沈阳市第六人民医院感染科, 辽宁省沈阳市和平区和平南大街 85 号 (110006); E-mail: mayumei222@163.com

收稿日期: 2017-02-23; **修回日期:** 2017-06-04

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月沈阳市第六人民医院住院部或门诊收治患者,考虑到本地 HIV 流行病学特征,仅选择男性、HCV 为非基因-1 型且血清 HCV RNA ≥ 2000 IU/ml 患者入组,分单纯 HCV 感染组 30 例,平均年龄 40.87 ± 8.13 岁。HCV/HIV 共感染组 30 例,平均年龄 41.37 ± 8.89 岁,两组间年龄差异无统计学意义。HCV/HIV 共感染组经疾控中心(CDC)确证为 HIV 感染,且 CD4+T 淋巴细胞绝对值 ≥ 200 copies/ml,均采用相同高效抗反转录病毒治疗(HAART)方案(替诺福韦、拉米夫定、依非韦伦)。

1.2 诊断标准

CHC 诊断依据 2004 年中华医学会制定的《丙型肝炎防治指南》^[6]。HIV 感染诊断依据 2005 年中华医学会感染病学分会制定的《艾滋病诊疗指南》的诊断标准^[7]。排除失代偿期肝硬化者及具有重要脏器病变者(如严重心、肾、甲状腺疾患、糖尿病等)。

1.3 方法

实验室检查 HCV RNA 定量:应用实时荧光定量 RT-PCR 方法,检测下限 200 IU/ml。肝功酶谱检测用化学发光法。免疫状况评价:检查外周血常规和 CD4+T 淋巴细胞计数(copies/ml)。

治疗方法:根据我国丙型肝炎防治指南推荐的 PEG-IFN- α 联合利巴韦林治疗方案:PEG-IFN- α 180 μ g,每周 1 次,皮下注射,联合利巴韦林 800 mg/d,治疗 48 周。

观察及评价指标:观察至 24 周,取治疗前及治疗后第 24 周各组 HCV-RNA 定量分析结果及血常规、肝功能化验结果。主要评价指标:APRI 评分[APRI 计算公式为(AST/ULN) \times 100/PLT ($10^9/L$),ULN 为正常值上限,用于判断肝纤维化程度]、HCV-RNA 阴转率以及 PLT 和 ALT、AST 的变化情况。

1.4 统计学处理

数据均采用 SPSS 12.0 软件进行数据分析。计量

资料组间采用 χ^2 检验,计数资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

60 例入组患者各观察指标(HCV-RNA、PLT、ALT、AST、APRI 评分)基线水平的差异无统计学意义(Table 1)。

2.2 治疗后两组间比较

治疗 24 周后,对两组 HCV-RNA 阴转率及其他观察指标进行比较,结果显示单纯 HCV 组,在反映疗效的 HCV-RNA 阴转率、反映造血功能的 PLT、反映肝损伤和肝硬化的指标上均明显好于共感染组($P < 0.05$)(Table 2)。

Table 1 The basic situation and the baseline level of relevant indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	N	HCV-RNA (1000IU/ml)	PLT($10^9/L$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	APRI score
HCV/HIV group	30	18.00 \pm 8.25	230.90 \pm 69.53	108.20 \pm 38.15	90.60 \pm 36.62	1.08 \pm 0.56
HCV group	30	15.58 \pm 7.89	242.30 \pm 96.99	101.57 \pm 43.99	104.47 \pm 40.41	1.27 \pm 0.72
<i>t</i>	-	1.043	-0.523	0.624	-1.393	-1.175
<i>P</i>	-	0.301	0.603	0.535	0.169	0.245

Table 2 Comparison of efficacy between two groups after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	HCV RNA Turn negative(cases/%)	PLT($10^9/L$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	APRI score
HCV/HIV group	6(20)	177.73 \pm 66.05	77.90 \pm 30.20	76.33 \pm 28.60	1.20 \pm 0.58
HCV group	22(73.33)	227.13 \pm 79.34	57.90 \pm 24.67	61.60 \pm 25.27	0.80 \pm 0.54
<i>t</i>	17.143*	-2.621	2.809	2.114	2.725
<i>P</i>	0.000	0.011	0.007	0.039	0.008

*: $\chi^2=17.143$.

3 讨论

HCV 和 HIV 感染有共同的传播途径,有些 HCV 感染发生在 HIV 感染的基础上,有些则为同时感染,统称为共感染。虽然 HIV 病例合并 HCV 感染后是否对 HIV 的抗反转录病毒治疗产生影响目前尚存在争议^[8],但目前国内外较多研究提出,低 CD4 细胞计数的 HIV/HCV 合并感染者中,未给予 HAART 以及肝炎本身进展均可加速丙型肝炎的慢性化进程^[9]。因此 HIV/HCV 患者在适当的时候也应启动抗 HCV 治疗,以此来有效地保护患者的肝功能,降低肝脏疾病引起的死亡^[10]。

长效干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林是目前国内

基本的治疗方案,特别是对于 HCV 非 1 型患者,应该尽快使用 Peg-IFN 加利巴韦林抗 HCV 治疗^[11]。但干扰素 (IFN) 是一种广谱抗病毒剂,并不直接杀伤或抑制病毒,是一组具有多种功能的活性蛋白质(主要是糖蛋白),其作用机制较为复杂,需要人体自身的免疫系统参与才能间接地清除病毒。HIV 主要侵犯人体的免疫系统,包括 CD4+T 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞等,主要表现为 CD4+T 淋巴细胞数量不断减少,最终导致人体细胞免疫功能缺陷。因此,当 HIV 感染人体,破坏免疫系统后,必然会减弱 IFN 的抗病毒疗效。

本研究显示对 HCV 感染者进行 Peg-IFN 联合利巴韦林的抗病毒治疗总体上是有益的,经抗 HCV 治疗,不但可以在一定程度上治愈 HCV 感染,还可以改善肝损伤,延缓肝纤维化的进展。单纯 HCV 感染者的抗病毒治疗效果良好,非基因-1 型经 24 周治疗后,HCV RNA 阴转率达 73.33%,与其他报道相当^[12],APRI 评分也明显好于治疗前,并且未出现明显的 PLT 下降。但共感染患者的抗病毒效果不理想,阴转率仅为 20%,虽然 ALT 有明显下降,但 AST 及 APRI 评分变化不明显,同时 PLT 也出现了明显下降,表明 IFN 联合利巴韦林对共感染患者的造血功能有更大的影响。因 IFN 有骨髓抑制作用,会出现白细胞及血小板减少,利巴韦林会引起溶血性贫血和白细胞减少,因此该方案不适用于使用齐多夫定 (AZT) 进行 HAART 的患者。虽然国外有研究显示 HCV RNA 阴转率不理想可能与 HIV/HCV 合并感染导致患者体内 HCV 病毒半衰期延长等因素相关^[13]。但是目前直接抗病毒药物 (DAAs) 在 HIV/HCV 合并感染的抗 HCV 治疗方面取得良好效果^[11],在丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版) 中,DAAs 已经作为备选方案用于抗 HCV-RNA 治疗中,因此,建议 HCV/HIV 共感染患者应尽量选择 DAAs 方案治疗。并且要在治疗过程中加强对患者造血系统功能监测,必要时可联合中医药手段,对其进行必要的保护。

参考文献:

[1] Liu ZZ, Xing WG, Zhang YH, et al. Study on the epidemiology and HCV genotype distribution of HIV/HCV co-infection among HIV infection blood donors in China [J]. Chin J Hepatol, 2006, 14(6): 464-465. [刘震, 邢文革, 张永宏, 等. 既往有偿献血(浆)人群中艾滋病毒与丙型肝炎病毒共感染研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(6): 464-465.]

[2] Li L, Bao ZY, Sui HS, et al. Investigation on HCV co-infection in HIV-infected people in some areas of China [J]. Chin J AIDS STD, 2008, 14(1): 9-10. [李林, 鲍作义, 隋洪帅, 等. 我国部分地区 HIV 感染者 HCV 协同感染状况的调查研究[J]. 中国艾滋病性病, 2008, 14(1): 9-10.]

[3] Yin CY, Lu HZ, Jiang WM, et al. Prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-treated patients of China [J]. Chin J Infect Dis, 2006, 24(3): 164-167. [尹春煜, 卢洪洲, 蒋卫民, 等. 中国部分地区应用高效抗反转录病毒治疗 HIV-1 患者的耐药性检测[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(3): 164-167.]

[4] Wei L, Zhang YJ. Prevalence and associated risk factors of HIV, HCV and TP in drug users in Liuzhou city [J]. Chin J Dis Control Prev, 2015, 19(12): 1248-1264. [韦莉, 张渝婧. 柳州市吸毒人群 HIV、HCV 和梅毒感染状况及影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(12): 1248-1264.]

[5] Giordano N, Amendola A, Papakostas P, et al. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature [J]. New Microbiol, 2005, 28(4): 311-317.

[6] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis C [J]. Chin J Infect Dis, 2004, 22(2): 131-136. [中华医学会肝病学会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(2): 131-136.]

[7] AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS [J]. Chin J Infect Dis, 2006, 24(2): 133-143. [中华医学会感染病学分会. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(2): 133-143.]

[8] Guo Y, Zhou N. Research progress of HIV/HCV co-infection and the interactions between the two viruses [J]. The Chinese Journal of Human Sexuality, 2016, 25(1): 81-85. [郭燕, 周宁. HIV/HCV 合并感染的现状及相互影响的研究进展[J]. 中国性科学, 2016, 25(1): 81-85.]

[9] Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV related end-stage liver disease [J]. AIDS, 2006, 20(1): 49-57.

[10] Xu L, Dai RG, Chong XJ, et al. Prevalence of HIV/HSV, HIV/HCV and HIV/syphilis co-infections [J]. Chin J AIDS STD, 2017, 23(2): 138-141. [徐玲, 戴瑞国, 种雪静, 等. HIV/AIDS 病人 HSV HCV 梅毒感染率的调查分析[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(2): 138-141.]

[11] AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Third edition of the guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2015) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2015, 8(5): 385-401. [中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版 (2015 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(5): 385-401.]

[12] Kershenobich D, Muñoz L, Malé R, et al. Proceed with caution: peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials [J]. Hepatology, 2010, 52(6): 2240-2242.

[13] Talal AH, Shata MT, Markatou M, et al. Virus dynamics and immune responses during treatment in patients coinfecting with hepatitis C and HIV [J]. Acquir Immune Defic Syndr, 2004, 35(2): 103-113.