

· 病例报告 ·

聚乙二醇化干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化一例

覃松碧 路遥 邱国华 申戈 庄立伟 张璐 李明慧 谢尧

丙型肝炎肝硬化患者中2%~5%可能发展为肝癌,聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗可以降低其肝癌发生率,已成为目前的热点之一^[1]。美国AASLD及亚太地区指南一致认为,代偿期丙型肝炎肝硬化可使用聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林进行抗病毒治疗,可根据个体化应答情况调整药物剂量^[2-3]。失代偿期肝硬化患者门脉高压的表现,如上消化道出血、腹水和肝功能失代偿的发展往往不平行。以往认为丙型肝炎肝硬化患者一旦进入失代偿期,则无法进行抗病毒治疗,仅能对症治疗,但近期少数医院开始探讨选择合适的患者试行抗病毒治疗^[4-5]。2006至2013年,首都医科大学附属北京地坛医院内四科在完善检查的情况下,从失代偿期丙型肝炎肝硬化患者中筛选肝肾功能相对较好的病例,进行聚乙二醇化干扰素 α -2a(派罗欣)联合利巴韦林的抗病毒方案治疗,选择其中典型1例病案,报道如下。

一、病例的基本资料

患者,男性,年龄51岁,因“间断乏力、纳差2年”于2006年底起多次于本院住院治疗。入院前2年无诱因开始出现乏力、食欲下降,当地医院查抗-HCV(+),肝功能异常,给予普通干扰素治疗4个月,HCV RNA曾低于检测下限,由于发热等不良反应无法耐受而自行停药,停用半年后症状反复,曾便血1次于首都医科大学附属北京地坛医院就诊。既往史:1986年因“烧伤”予输血浆共1000 ml。否认有高血压、糖尿病史,无嗜酒史。查体:生命体征正常,体重63 kg,神清,慢性病容,皮肤巩膜无黄染,肝掌(+),蜘蛛痣(-),心肺无异常,腹平软,肝肋下未及,脾肋下4 cm,质中,无触压痛,肝区无叩痛,移动性浊音(-),双下肢无水肿。辅助检查:白细胞(white blood cell, WBC) $2.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞(neutrophil, N) $1.19 \times 10^9/L$,血红蛋白(hemoglobin, HB) 138 g/L,血小板(blood platelets, PLT) $31 \times 10^9/L$;粪便潜血(-);丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 59 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino-transferase, AST) 48 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBil) $25.5 \mu\text{mol/L}$,白蛋白(albumin, ALB) 36.7 g/L,凝血酶原活动度(prothrombin activity,

PTA) 63.4%;胆碱酯酶(choline sterase, CHE) 3872 U/L;抗-HCV(+),HCV RNA 5.28×10^4 拷贝/ml;甲型、乙型、丁型、戊型肝炎病毒系列抗体、自身抗体、甲状腺激素水平、肿瘤系列均无异常。心电图胸片正常;超声提示肝硬化、脾大;CT示肝硬化、脾大,食管静脉曲张,少量腹水;电子胃镜提示重度食道静脉曲张,中度胃底静脉曲张,HP(-)。入院诊断:丙型肝炎肝硬化失代偿期,食道胃底静脉曲张。

二、诊疗经过

患者于2006年12月11日行胃镜下套扎+组织胶注射。12月21日给予派罗欣135 μg 皮下注射,每周1次,联合利巴韦林0.3 g/次口服,3次/d抗病毒治疗,耐受尚可,出院后继续使用6个月。直至2007年5月上旬开始间断呕血,停用抗病毒药物再次于首都医科大学附属北京地坛医院住院,出现食管胃底静脉曲张破裂出血、失血性休克、大量腹水,再次予胃镜下套扎+硬化治疗,同时止血、输注红细胞、血浆、白蛋白,抗感染、减轻肝脏炎症、利尿等。由于门脉高压、腹水消退不满意,2007年9月13日行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS),上述症状均改善后,患者于10月16日出院。2008年3月17日复查肝功能基本正常,PTA: 62.9%,胃镜提示食道残留少许静脉曲张,HCV RNA: 8.25×10^6 拷贝/ml,由于肝功能显示Child-Pugh评分B级暂未抗病毒治疗。2008年11月17日第4次入院复查:体重54 kg, WBC: $3.88 \times 10^9/L$, N: $2.1 \times 10^9/L$, HB: 121 g/L, PLT: $83.1 \times 10^9/L$; ALT: 17 U/L, AST: 26.2 U/L, TBil: $24.1 \mu\text{mol/L}$, ALB: 36.4 g/L,球蛋白(globulin, GLO) 38.7 g/L; PTA: 66%; CHE: 4781 U/L; HCV RNA: 4.25×10^6 拷贝/ml;胃镜提示食道胃底静脉曲张轻度,门脉高压性胃病,慢性浅表性胃炎;CT提示介入TIPS术后改变,肝硬化、脾栓塞、少量腹水。于2008年11月20日再次给予派罗欣135 μg 皮下注射,1次/周,联合利巴韦林0.3 g/次口服,3次/d,进行抗病毒治疗。2008年12月,复查HCV RNA低于检测下限。治疗期间白细胞略低,口服利可君20 mg/次,3次/d等。考虑治疗前病毒基线水平较高,延长抗病毒疗程,总疗程达72周。2011年3月27日停药半年后第6次入院复查, WBC: $3.4 \times 10^9/L$, N: $1.34 \times 10^9/L$, HB: 140 g/L, PLT: $70.5 \times 10^9/L$;肝功能指标ALT: 26 U/L, AST: 32 U/L, TBil $26.5 \mu\text{mol/L}$, DBil: 11 mmol/L, ALB: 34.2 g/L; PTA: 83%; CHE: 5028 U/L;抗-HCV: 13.96 S/CO, HCV RNA $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml,甲胎

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.034

作者单位: 530800 河池市,广西壮族自治区大化县人民医院感染性疾病科(覃松碧);首都医科大学附属北京地坛医院(路遥、邱国华、申戈、庄立伟、张璐、李明慧、谢尧)

通讯作者: 谢尧, Email:xiyao00120184@sina.com

蛋白(alpha fetoprotein, AFP) 4.2 ng/ml; 胃镜提示食道胃底静脉显露, 慢性浅表性胃炎。CT复查较前无明显变化。

讨论 本病例旨在证实, 部分肝脏合成功能尚且以门脉高压为主要表现的失代偿肝硬化, 经有效的治疗, 可以过渡至代偿期肝硬化, 并维持一段时间, 抓紧这一“黄金期”进行抗病毒治疗, 有利于患者长期预后。

该病例有以下几个特点: ①肝脏储备功能较好; ②经有效的降门脉压治疗, 包括胃底食道静脉曲张套扎及硬化治疗, 降低出血的风险, 降低因出血中止治疗的风险; ③干扰素经治患者, 但未完成疗程, 不良反应在可耐受范围; ④治疗中获得快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)^[6]。鉴于聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林的治疗是目前慢性丙型肝炎抗病毒的标准方案, 近年来丙型肝炎肝硬化失代偿期应用干扰素治疗的绝对禁忌证有所松动。对于进展性肝硬化尤其是Child-Pugh评分C级患者可通过积极治疗肝硬化失代偿期的并发症, 使肝功能从C级提高到B、A级, 为聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗创造条件, 减少因并发症退出治疗的可能, 为严密监测下进行个体化抗病毒治疗创造条件。从而阻止或延缓肝损伤进展, 减少肝癌的发生率, 提高患者生存质量, 减少终末期肝病或肝移植风险。鉴于进展性肝脏疾病患者较无肝硬化的患者对干扰素治疗出现持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)比率低^[7], 并且中国的慢性丙型肝炎患者大多属于基因1型, 一般病例疗程不少于12个月^[8]。本例患者属经治病例, 延长疗程可能是其获得SVR的因素之一, 当然良好的依从性也是完成疗程并获得SVR的关键。

覃松碧, 路遥, 邱国华, 等. 聚乙二醇化干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗失代偿期丙型肝炎肝硬化一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 297-298.

参 考 文 献

- 1 Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet*, 2001, 357(9251): 196-197.
- 2 Nguyen-Khac E, Capron D, Castelain S, et al. Personalized therapy for chronic viral hepatitis C in the naive patient: How can we optimize treatment duration as a function of viral genotype? *Eur J Intern Med*, 2007, 18(7): 510-515.
- 3 Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology*, 2010, 51(2): 388-397.
- 4 魏莉, 刘江奎. 脂类代谢对慢性丙型肝炎抗病毒治疗的影响. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 6(5): 447-450.
- 5 胡忠金, 周衍国, 潘润洪, 等. 丙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的临床疗效分析. 中国医药科学, 2012, 2(4): 73-74.
- 6 Marcellin P, Jensen D, Hadziyannis S, et al. Differentiation of early virological response (EVR) into RVR, complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) allows for a more precise prediction of SVR in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus). *Hepatology*, 2007, 46: 818A.
- 7 姚光弼主编. 临床肝脏病学. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 254-272.
- 8 徐道振主编. 病毒性肝炎临床实践. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 190-192.

(收稿日期: 2013-03-27)

(本文编辑: 孙荣华)

中 华 医 学 会