

小剂量聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗肝移植患者丙型肝炎复发不良反应研究

范铁艳, 陈虹, 沈中阳, 田彦 (武警总医院 器官移植研究所, 北京 100039)

摘要: 目的 探讨小剂量聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林(RBV)治疗肝移植患者丙型肝炎复发疗程中的不良反应及应对措施。方法 选择肝移植术后丙型肝炎复发且接受小剂量Peg-IFN和RBV治疗患者,检测患者血常规、肝肾功能,观察其临床表现及有无抑郁、脱发等不良反应并进行处理。结果 术后行小剂量Peg-IFN联合RBV治疗丙型肝炎复发患者22例,治疗过程中出现肝功能异常者5例(22.7%)、粒细胞减少者15例(68.2%)、血红蛋白减少者11例(50%)、血小板减少者6例(27.2%)、易激惹症状者5例(22.7%)。22例患者中,有1例患者因血小板减少退出研究,其余21例患者均进行至少24周的抗丙型肝炎病毒治疗疗程。结论 小剂量Peg-IFN联合RBV治疗肝移植术后丙型肝炎复发的不良反应普遍存在,但多数不良反应是可控的,两者联合治疗肝移植后丙型肝炎复发是安全的。
关键词: 肝炎, 丙型; 肝移植; 干扰素类; 利巴韦林

Adverse events of low-dose pegylated-interferon combined with ribavirin on patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation

FAN Tie-yan, CHEN Hong, SHEN Zhong-yang, TIAN Yan (*Institute of Organ Transplantation, General Hospital of Armed Police Force, Beijing 100039, China*)

Abstract: Objective To observe the adverse effect and strategy of low dose pegylated-interferon (Peg-IFN) plus ribavirin (RBV) on patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. **Methods** The data of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation and treated with low dose Peg-IFN plus RBV were collected. The abnormality of routine blood test, function of liver and kidney, depression and alopecia were recorded. The clinical manifestation of depression and alopecia were recorded and treated properly. **Results** There were 22 cases who received low dose pegylated-interferon plus ribavirin treatment after liver transplantation. Among whom 22.7% (5/22) presented abnormal liver function, 68.2% (15/22) with granulocytopenia, 50% (11/22) with decreases of hemoglobin, 27.2% (6/22) with thrombocytopenia, 22.7% (5/22) with symptoms of irritability. One patient dropped out the study because of thrombocytopenia, the other 21 cases received the treatment for over 24 weeks. **Conclusions** Adverse events are common during the patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation who received low dose Peg-IFN plus RBV treatment. Most of these adverse events are controllable. It is safe for patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation to receive low dose Peg-IFN plus RBV treatment.

Key words: Hepatitis C; Liver transplantation; Interferons; Ribavirin

肝移植术后丙型肝炎复发相当普遍^[1]。在服用免疫抑制剂的条件下,丙型肝炎患者组织学进展比非移植患者进展更为迅速^[2],因此行聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, Peg-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗移植术后丙型肝炎复发十分必要^[3]。但是由于术后患者耐受性差,且Peg-IFN和RBV的不良反应较多,因此患者的依从性较差。另外由于移植专科医生对Peg-IFN可诱发急性排异反应

的顾虑较多且对其认识不够,造成肝移植术后进行丙型肝炎治疗的患者较少。本研究所针对行小剂量Peg-IFN联合RBV治疗肝移植术后丙型肝炎复发患者的常见不良反应进行研究,以期提高医生及患者对丙型肝炎复发治疗的认识和信心,更好指导临床工作,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本研究所2002年6月至2012年4月丙型肝炎相关疾病行肝移植术且术后行抗丙型肝炎治疗患者22例,年龄22~71岁,平均年龄(48.39 ± 11.67)岁,男:女为3:1。根据丙型肝炎病毒基因分型分为2a型4例、1b型18例。

1.2 方法 采用小剂量Peg-IFN- α 2a + RBV进行治疗,治疗剂量为Peg-IFN- α 2a 90 $\mu\text{g}/\text{周}$,第5周开始升至135 $\mu\text{g}/\text{周}$;RBV 600 mg/d 。应用PCR方法定期测定血HCV RNA滴度,根据HCV基因分型决定治疗疗程,基因1、4型疗程为48周,基因2、3型疗程24周。治疗期间,密切监测入组患者血常规和肝功能情况。

1.3 不良反应及应对

1.3.1 粒细胞减少 若患者出现粒细胞减少,暂不调整Peg-IFN- α 2a剂量,同时应用重组人粒细胞刺激因子100 μg 或150 μg 。如仍无法解决而需调整Peg-IFN- α 2a剂量,若 $0.5 \times 10^9/\text{L} < \text{粒细胞} \leq 0.75 \times 10^9/\text{L}$,则Peg-IFN- α 2a降至90 $\mu\text{g}/\text{周}$;若粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$,则停用Peg-IFN- α 2a,待粒细胞升至 $1 \times 10^9/\text{L}$ 时,从小剂量开始试用并逐渐加大剂量。

1.3.2 贫血 若患者出现贫血,则给予促红细胞生成素皮下注射。如无法解决则需调整RBV剂量,若85 $\text{g}/\text{L} < \text{Hb} \leq 100 \text{g}/\text{L}$ 则RBV减量,若 $\text{Hb} \leq 85 \text{g}/\text{L}$ 则RBV停用。

1.3.3 血小板减少 若患者出现血小板减少,则应用巨噬细胞刺激因子提高血小板水平。如无法解决需调整Peg-IFN- α 2a用量,若 $25 \times 10^9/\text{L} < \text{血小板} \leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 则降低Peg-IFN- α 2a用量;若血小板 $\leq 25 \times 10^9/\text{L}$ 则暂停使用Peg-IFN- α 2a,待血小板升至 $75 \times 10^9/\text{L}$,Peg-IFN- α 2a从小剂量用起。

1.3.4 抑郁 治疗前明确有无抑郁及精神病家族史,应用抑郁量表在治疗开始时进行初始评估,治疗过程中每8周评估1次,出现抑郁倾向请神经科医生协

助治疗。对于有抑郁倾向或进行抗抑郁治疗患者每周评估1次。

1.3.5 肝功能异常 肝功能异常如为Peg-IFN- α 2a引起的急性排异反应,需加大抗排异药物剂量;如转氨酶进行性升高至10倍以上,则Peg-IFN- α 2a需停用,同时给予注射用复方甘草酸酐(80 mg/d)及还原型谷胱甘肽(1.8 g/d)以保护肝细胞。

2 结果

2.1 治疗过程中不良反应及应对 22例患者中有15例(68.1%)在治疗后出现粒细胞明显降低,且均应用重组人粒细胞刺激因子后可将白细胞提升至正常范围,无需降低IFN剂量。22例中有11例(50%)患者出现不同程度的血红蛋白降低,给予促红细胞生成素后,血红蛋白可提高至安全范围,RBV剂量未作调整。22例患者中,有6例患者出现血小板减少(27.3%);2例(9.1%)患者因白细胞和血小板下降,无法应用药物改善,治疗3周行脾切除术后,继续抗丙型肝炎治疗;1例患者血小板明显降低,给予巨噬细胞集落刺激因子提升血小板效果不明显,虽在治疗2周后HCV RNA转为阴性,仍于4周后退出研究。22例患者中,有9例(41%)患者出现流感样症状,在治疗4周后上述症状消失;有5例(22.7%)患者出现肝功能异常,将抗排异药加量后,肝功能恢复正常;有5例(22.7%)患者出现易激惹。

2.2 常见不良反应情况分析 粒细胞、血红蛋白和血小板减少较常见,发生时间较早,肝功能异常及脾气等改变无明显规律,未见明显抑郁表现,见图1。

3 讨论

国外研究发现,大剂量的干扰素联合RBV治疗肝移植术后丙型肝炎复发已取得了一定的疗效^[4],早期应答率可达60%~80%^[5],但随着干扰素和RBV剂量的增加,不良反应的发生率也明显增加^[6]。Shergill等^[7]报道一组20例肝移植后复发性丙型肝炎患者采用Peg-IFN联合RBV治疗的临床研究结果,其中4例(20%)患者因不良反应停药,6例患者Peg-IFN剂量减量,16例患者中有13例因贫血而使RBV剂量减量,5例因轻度急性排斥反应而需增加免疫抑制剂治

疗,大部分患者因血细胞减少须使用促血细胞生长因子。干扰素和RBV联合抗丙型肝炎治疗过程中出现的血红蛋白降低主要因为RBV导致溶血性贫血^[8]。RBV剂量越大,血红蛋白降低越明显。如RBV剂量每天为1200 mg,则有79%的患者血红蛋白水平会下降2 g/dl以上^[9]。粒细胞和血小板数量的降低主要为干扰素所致,且血小板和粒细胞数量的降低是影响持续病毒应答的独立危险因素^[10]。一般情况干扰素联合RBV抗丙型肝炎治疗主要不良反应的发生具有剂量依赖性且可逆^[11]。在大剂量干扰素联合RBV抗丙型肝炎长期治疗的过程中,很多患者往往因为不良反应不得不减少甚至停用干扰素和RBV的剂量,患者的依从性明显下降,因此早期应答率、治疗结束时应答率和持续病毒应答率明显降低。这是临床上亟待解决的问题。

本研究选择小剂量的Peg-IFN- α 2a (135 μ g/周)联合小剂量的RBV (600 mg/d) 抗丙型肝炎治疗,出现血红蛋白下降的比例为50%,明显低于国外文献报道,且血红蛋白的下降均可应用促红细胞生成素将血红蛋白提升至安全范围,而RBV的剂量无需调整。另外,本研究发现血象的变化出现较早,治疗前12周即达到相对平稳的状态。随着治疗时间的延长,易激惹、轻度排异引起的肝功能异常等不良反应逐渐增多。

需强调的是,肝移植术后抗丙型肝炎治疗比免疫功能正常的患者更具特殊性,临床体会总结如下:

①尽量选择血型相同的供体,否则可能会影响对丙型肝炎治疗的效果^[12];②抗排异药物对丙型肝炎治疗效果的影响。为了更好的完成丙型肝炎治疗,在肝移植手术过程中,临床医师建议尽量行脾切除术,剔除脾功能亢进对白细胞和血小板的影响;③根据国外研究结果,肝移植术后应用环孢素的患者达到SVR的比率高于他克莫司^[13,14],因此术后抗排异一线用药尽量选用环孢素。另外在治疗过程中,充分了解病史十分重要,为抗丙型肝炎治疗创造条件。例如在本研究中,有1例患者在抗丙型肝炎治疗前即出现血红蛋白下降,询问病史后考虑可能为西罗莫司所致的血红蛋白降低,调整抗排异方案待血红蛋白恢复正常后,才开始抗丙型肝炎治疗;④抗排异药物对肾功能的影响可能导致血红蛋白的下降从而加重该不良反应,因此在保证无排异反应、肝功能正常的条件下,尽量选用对肾功能影响小的免疫抑制剂;⑤抗丙型肝炎治疗的同时,适当给予维生素A、D,可缓解患者对IFN治疗产生的不良反应^[15-17]。

总之,小剂量Peg-IFN- α 2a联合RBV治疗移植术后丙型肝炎复发的疗效显著,不良反应虽普遍存在,但一般情况下均可控,因此选择小剂量长效干扰素和RBV联用治疗丙型肝炎是安全的。

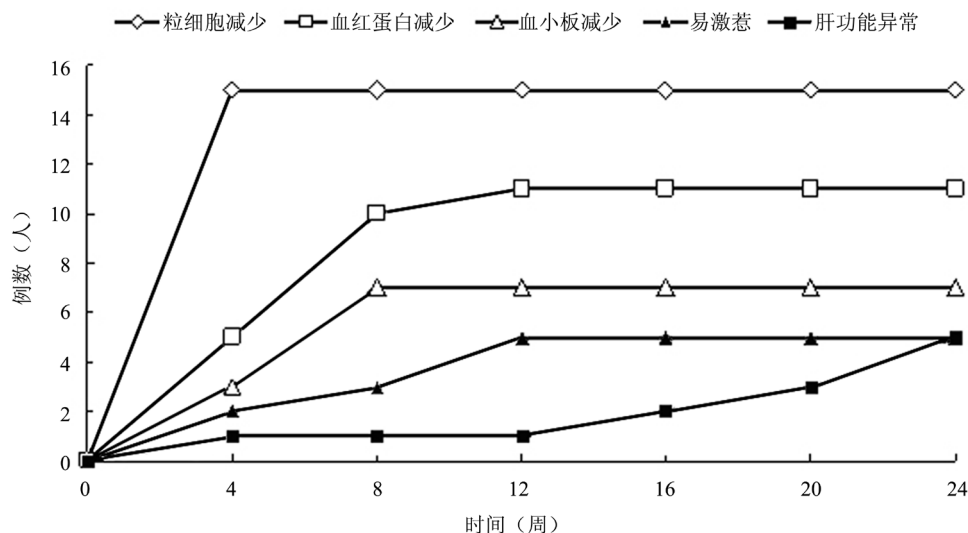


图 1 常见不良反应出现的时间及例数

注:在不良反应中,粒细胞的减少出现最早且最多,均在治疗4周之前出现;血红蛋白、血小板降低及情绪的变化基本出现在治疗12周之前;治疗过程中未出现明显抑郁症状;肝功能异常出现时间不定,可出现在整个治疗过程中

参考文献

- [1] Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, et al. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C[J]. Liver Transpl, 2003,9:S1-S9.
- [2] Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2007,13:975-983.
- [3] Bota S, Sporea I, Sirli R, et al. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Drug Investig, 2013,33:325-331.
- [4] Tanaka T, Selzner N, Therapondos G, et al. Virological response for recurrent hepatitis C improves long-term survival in liver transplant recipients[J]. Transpl Int, 2013,26:42-49.
- [5] Smallwood GA, Dvis L, Connor K, et al. Nonresponders of interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C following liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2003,35:1476-1477.
- [6] Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013,56:304-310.
- [7] Shergill AK, Khalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2005,5:118-124.
- [8] D'Avolio A, De Nicolò A, Simiele M, et al. Development and validation of a useful HPLC-UV method for quantification of total and phosphorylated-ribavirin in blood and erythrocytes of HCV⁺ patients[J]. J Pharm Biomed Anal, 2012,66:376-380.
- [9] Reau N, Hadziyannis SJ, Messinger D, et al. Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40 kD) plus ribavirin[J]. Am J Gastroenterol, 2008,103:1981-1988.
- [10] Tamai H, Moribata K, Mori Y, et al. Low-dose pegylated interferon-alpha-2a monotherapy in elderly and/or cirrhotic patients infected with hepatitis C virus genotype-2 or genotype-1 low level infection[J]. Hepatol Res, 2012,20:1111-1124.
- [11] Veev A. Management of side effects during antiviral therapy[J]. Acta Med Croatica, 2009,63:463-467.
- [12] Yosry A, Abdel-Rahman M, Esmat G, et al. Recurrence of hepatitis C virus (genotype 4) infection after living-donor liver transplant in Egyptian patients[J]. Exp Clin Transplant, 2009,7:157-163.
- [13] Yoshida EM, Lilly LB, Marotta PJ, et al. Canadian national retrospective chart review comparing the long term effect of cyclosporine vs tacrolimus on clinical outcomes in patients with post-livertransplantation hepatitis C virus infection[J]. Ann Hepatol, 2013,12:282-293.
- [14] Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Mukherjee S. The adverse pharmacology of calcineurin inhibitors and their impact on hepatitis C recurrence after liver transplantation: implications for clinical practice[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2012,5:587-593.
- [15] Bitetto D, Bortolotti N, Falletti E, et al. Vitamin A deficiency is associated with hepatitis C virus chronic infection and with unresponsiveness to interferon-based antiviral therapy[J]. Hepatology, 2013,57:925-933.
- [16] Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2011,53:1118-1126.
- [17] Falletti E, Bitetto D, Fabris C, et al. Vitamin D binding protein gene polymorphisms and baseline vitamin D levels as predictors of antiviral response in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2012,56:1641-1650.

收稿日期: 2012-12-17

· 消息 ·

本刊网上采编系统使用通知

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部引进了期刊采编系统,并建设了门户网站。该采编系统在功能上可以实现作者在线投稿、在线查询稿件处理进展;编辑在线收稿、送审,在线编辑加工;审稿专家在线审稿;各种表格、数据的批量生成和保存等。请作者登陆编辑部网址<http://zggbzz.j-ditan.com>,注册后进行在线投稿并查询稿件处理进度。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统,并向编辑部反馈意见,以不断对系统进行改进。如您在操作上碰到任何问题,请与编辑部联系(010-84322058)。感谢您对本刊的关注与支持!

本刊编辑部