

# 聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 2a治疗慢性丙型肝炎并发甲状腺疾病患者的临床疗效观察

马会乐<sup>1</sup>, 郭章林<sup>1</sup>, 邱国华<sup>2</sup>, 路遥<sup>2</sup>, 韩俊梅<sup>1</sup>, 李明慧<sup>2</sup>, 谢尧<sup>2</sup> (1.晋城市第三人民医院 内一科, 晋城 048026; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 内四科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 观察聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN)- $\alpha$  2a治疗慢性丙型肝炎(CHC)并发甲状腺疾病患者的效果及安全性。方法 选择CHC患者56例, 均未并发肝硬化, 其中28例并发甲状腺疾病为A组, 28例无甲状腺疾病为B组, 均接受Peg-IFN- $\alpha$  2a联合利巴韦林治疗, 分别于治疗4周、12周、48周及随访24周时评价疗效, 并观察两组患者肝功能及甲状腺功能变化情况。Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗中, A组给予抗甲状腺药物或左甲状腺素片替代治疗, B组出现甲状腺功能异常时给予严密监测, 必要治疗甲状腺疾病, 均完成抗病毒治疗。结果 治疗48周, A组病毒学应答率为92.8%, B组为96.4%; A组持续病毒应答率为89.2%, B组为92.8%, 两组均具有良好疗效, 差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。两组患者肝功能均随抗丙型肝炎病毒治疗而好转。结论 Peg-IFN- $\alpha$  2a联合利巴韦林治疗CHC并发甲状腺疾病是安全、有效的。

**关键词:** 肝炎, 丙型, 慢性; 甲状腺疾病; 聚乙二醇类; 干扰素 $\alpha$

## Clinical observation on treatment of patients with chronic hepatitis C and thyroid disease by pegylated interferon- $\alpha$ 2a

MA Hui-le<sup>1</sup>, GUO Zhang-lin<sup>1</sup>, QIU Guo-hua<sup>2</sup>, LU Yao<sup>2</sup>, HAN Jun-mei<sup>1</sup>, LI Ming-hui<sup>2</sup>, XIE Yao<sup>2</sup> (1.First Internal Division, The Third People's Hospital of Jincheng, Jincheng 048026, China; 2.Fourth Internal Division, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect and safety of pegylated interferon for chronic hepatitis C (CHC) patients with thyroid dysfunction. **Methods** Total of 56 patients with CHC without liver cirrhosis were divided into complication thyroid disease of group A (28 cases) and without thyroid disease of group B (28 cases). Both groups were treated with Peg-IFN- $\alpha$  2a and ribavirin. The evaluation of efficacy, liver function and thyroid function were analyzed at 4th week, 12th week, 48th week and the 24th week of follow-up, respectively. **Results** At 48th week, the virologic response rate of group A was 92.8% and of 96.4% for group B, the sustained viral response rates of group A was 89.2% and 92.8% for group B. There were no significant difference between two groups ( $P > 0.05$ ). Liver function of both groups improved after anti-HCV therapy. **Conclusions** Peg-IFN- $\alpha$  2a combined with ribavirin in treatment of patients with CHC complicated with thyroid disease was safe and effective.

**Key words:** Hepatitis C, chronic; Thyroid disease; Polyethylene glycols; Interferon-alpha

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是引起慢性肝脏疾病的常见原因之一, 其全球感染率约为3%, 我国约为3.2%, 总计约3800万人<sup>[1]</sup>。慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)易并发甲状腺

疾病, 表现为甲状腺功能亢进和甲状腺机能减退。甲状腺疾病是一组由遗传和环境因素相互影响而引起的器官特异性自身免疫性疾病。有报道<sup>[2,3]</sup>称病毒感染是诱发易感人群发生甲状腺疾病最主要的环境因素, 5%~12%的HCV感染者血清中可检出抗甲状

腺抗体, 2%~5%的患者存在甲状腺功能障碍的临床表现。本文针对28例CHC并发甲状腺疾病患者应用聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  (Peg-IFN- $\alpha$ ) 2a治疗进行临床观察, 以了解干扰素(interferon, IFN)治疗时病毒学应答、肝功能及甲状腺疾病的转归, 现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年8月至2012年4月首都医科大学附属北京地坛医院住院治疗的CHC患者56例, 患者均未并发肝硬化。将56例中并发甲状腺疾病的28例分为A组, 包括男性7例, 女性21例, 年龄21~69岁, 平均年龄( $50.0 \pm 10.2$ )岁, 有输血史者20例; 其余无甲状腺疾病的28例分为B组, 包括男性10例, 女性18例, 年龄24~70岁, 平均年龄( $49.3 \pm 11.7$ )岁, 有输血史者22例。所有患者均签署抗病毒治疗知情同意书。

1.2 诊断标准 CHC诊断符合2004年中华医学会肝病学会分会制定的《丙型肝炎防治指南》<sup>[4]</sup>及甲状腺疾病的诊断依据《实用内科学》(第13版)<sup>[5]</sup>。

1.3 排除标准 并发HAV、HBV、HDV、HIV感染及自身免疫性疾病患者、6个月内接受过抗病毒或免疫抑制治疗者、严重精神性疾病患者、糖尿病及其他脏器严重病变者。

1.4 方法 两组患者均给予Peg-IFN- $\alpha$  2a 180  $\mu$ g/次或135  $\mu$ g/次皮下注射(体重< 60 kg), 每周1次, 联合利巴韦林片900~1200 mg/d(300~400 mg/次, 每日3次)口服。疗程48周, 治疗结束随访24周。治疗中, 两组出现甲状腺疾病的患者均给予甲状腺疾病治疗。治疗结束后, 甲状腺功能恢复者, 停止甲状腺疾病的治疗; 甲状腺功能异常者, 视具体情况给予相应治疗。

1.5 试剂、仪器及检测 所有患者治疗前、治疗4、12、48周及随访24周均检测血常规、肝功能、肾功能、血糖、甲状腺自身抗体、甲状腺功能及HCV RNA定量。患者HCV RNA检测试剂采用深圳匹基公司生产的实时荧光HCV RNA定量PCR检测试剂, 按照说明进行操作, HCV RNA检测下限为500拷贝/ml。

1.6 疗效判定 ①快速病毒学应答(rapid virological response, RVR): 指在治疗4周时血清HCV RNA

< 500拷贝/ml; ②早期病毒学应答(early virological response, EVR): 指治疗12周时血清HCV RNA < 500拷贝/ml; ③治疗结束时病毒学应答(end of treatment virological response, ETVR): 即治疗结束时血清HCV RNA < 500拷贝/ml; ④持续病毒学应答(sustained virological response, SVR): 即停药随访24周时, 血清HCV RNA < 500拷贝/ml。

1.7 统计学处理 应用SPSS 13.0软件进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料 A、B组患者男女比例分别为7/21和10/18, 年龄分别为( $50.0 \pm 10.2$ )岁和( $49.3 \pm 11.7$ )岁, 有输血史者分别为20例和22例, 基线时HCV RNA载量分别为( $5.71 \pm 1.15$ )  $\log_{10}$ 拷贝/ml和( $5.78 \pm 1.10$ )  $\log_{10}$ 拷贝/ml。两组患者一般资料可比性检验差异均无显著性( $P > 0.05$ ), 见表1。

2.2 两组患者治疗前后HCV RNA低于检测下限的比率比较 治疗48周, A、B组患者病毒学应答率分别为92.8%和96.4%, 持续病毒学应答率分别为89.2%和92.8%, 两组患者均获得良好疗效。两组患者RVR、EVR、ETVR、SVR分别比较, 差异均无统计学意义( $P$ 均> 0.05), 见表2。

2.3 两组患者治疗前后肝功能及血清白蛋白比较 治疗48周, 两组患者ALT、TBil均下降, ALB均升高, 各指标组间比较, 差异均无统计学意义( $P$ 均> 0.05), 见表3。

2.4 两组患者甲状腺功能变化比较 治疗过程中, A组甲状腺功能亢进者16例, 给予抗甲状腺药物治疗, 甲状腺机能减退者12例, 给予左甲状腺素片替代治疗; 2例出现甲状腺疾病加重, 给予甲状腺疾病治疗, 减少干扰素的使用剂量并严密监测甲状腺功能, 患者无明显不适主诉, 未出现甲状腺危象、肝功能恶化等并发症。B组有1例出现甲状腺机能减退, 给予左甲状腺素片口服并密切监测甲状腺功能。两组均完成48周抗病毒治疗。随访24周, A组有15例甲状腺功能恢复, 停用甲状腺药物治疗; 5例好转, 减少甲状腺药物治疗剂量, 8例继续维持

表 1 两组患者一般资料

	男/女 (例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	输血史 (例)	HCV RNA ( $\log_{10}$ 拷贝/ml)
A组 (n = 28)	7/21	50.0 $\pm$ 10.2	20	5.71 $\pm$ 1.15
B组 (n = 28)	10/18	49.3 $\pm$ 11.7	22	5.78 $\pm$ 1.10
P	0.383	0.819	0.537	0.813

表 2 两组患者治疗前后HCV RNA低于检测下限的比率比较[例(%)]

	治疗前	治疗48周			
		RVR	EVR	ETVR	SVR
A组 (n = 28)	0 (0)	14 (50.0)	23 (82.1)	26 (92.8)	25 (89.2)
B组 (n = 28)	0 (0)	16 (57.1)	24 (89.2)	27 (96.4)	26 (92.8)
P	-	0.592	0.716	0.553	0.639

表 3 两组患者治疗前后肝功能及血清白蛋白指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

		A组 (n = 28)	B组 (n = 28)	P
治疗前	ALT (U/L)	108.2 $\pm$ 63.5	104.3 $\pm$ 63.8	0.254
	TBil ( $\mu$ mol/L)	23.5 $\pm$ 9.3	23.5 $\pm$ 9.4	0.911
	ALB (g/L)	38.1 $\pm$ 2.8	38.2 $\pm$ 2.3	0.873
治疗48周	ALT (U/L)	26.0 $\pm$ 10.6	26.3 $\pm$ 10.8	0.779
	TBil ( $\mu$ mol/L)	13.6 $\pm$ 5.7	13.5 $\pm$ 5.3	0.873
	ALB (g/L)	41.4 $\pm$ 2.5	42.5 $\pm$ 2.2	0.682
随访24周	ALT (U/L)	16.9 $\pm$ 6.1	16.9 $\pm$ 6.2	0.917
	TBil ( $\mu$ mol/L)	9.9 $\pm$ 5.2	10.0 $\pm$ 5.3	0.861
	ALB (g/L)	42.5 $\pm$ 4.6	44.3 $\pm$ 4.0	0.371

原治疗; B组患者甲状腺功能均恢复正常。

### 3 讨论

多项研究表明, 肝脏疾病与甲状腺间存在密切关系, 尤其是CHC易并发甲状腺疾病, 更多患者可出现甲状腺自身抗体阳性。前瞻性研究<sup>[6]</sup>显示, 接受IFN治疗的CHC患者, 有15%的患者发展成临床甲状腺疾病, 有40%的患者产生甲状腺自身抗体, CHC与甲状腺疾病有明显的相关性, 二者相互影响、相互作用。目前, CHC标准的治疗方案是Peg-IFN- $\alpha$  2a联合利巴韦林<sup>[7]</sup>, 但国内外有研究表明甲状腺疾病是应用IFN治疗CHC的危险因素之一, 目前国内外均有关于IFN治疗CHC致甲状腺功能改变的报道<sup>[8]</sup>。由于临床医生及患者本人对于IFN可诱发或加重原有甲状腺疾病的顾虑限制了IFN的应用, 甚至使一些患者失去了使用的机会, 而使用足够疗程的IFN对CHC患者的预后具有重要意义。李剑等<sup>[9]</sup>指出甲状腺功能异常的CHC患者并非影响IFN

继续抗病毒治疗的主要因素。

本研究发现, A、B两组患者治疗48周病毒学应答率分别为92.8%和96.4%, 持续病毒学应答率分别为89.2%和92.8%, 均有良好疗效, 但差异均无统计学意义 ( $P$ 均 $> 0.05$ )。本研究患者持续病毒学应答率较高, 这可能与选择对象单一、样本量小及中国人群IL-28B等位基因为CC型的比例较大有关, 有待扩大样本量进一步分析。上述结果均提示CHC并发甲状腺疾病对于IFN治疗的疗效并无影响, 说明甲状腺疾病不影响IFN抗病毒的疗效。

本研究显示, 两组患者ALT、TBil及ALB均随抗丙型肝炎病毒治疗有效而好转, 各指标差异均无统计学意义 ( $P$ 均 $> 0.05$ )。由此推测, CHC并发甲状腺疾病应用IFN抗病毒治疗对肝功能无明显影响。

本研究中, A组患者应用IFN抗病毒治疗同时治疗甲状腺疾病; B组患者IFN治疗中出现甲状腺机能减退1例, 加用左甲状腺素片, 继续原抗病毒

治疗方案,两组患者均顺利完成抗病毒治疗。有报道<sup>[10,11]</sup>提出甲状腺功能减退通常应用替代疗法,不需停用IFN,甲状腺功能亢进需要严密监测及认真评估,必要时减少IFN应用剂量。也有研究<sup>[9,12]</sup>称IFN治疗前或治疗中出现甲状腺疾病,在应用药物干预甲状腺疾病的同时,可继续原方案治疗,均完成IFN治疗。本研究治疗后随访24周,A组部分患者甲状腺功能恢复正常,B组患者IFN治疗中诱发甲状腺机能减退的患者,随访24周,甲状腺功能恢复正常。该研究可见甲状腺疾病随着持续病毒学应答及肝功能好转,甲状腺功能可恢复正常,同张文杰等<sup>[13]</sup>报道甲状腺疾病随着CHC患者发生持续病毒学应答及肝功能好转而好转的结果相一致。因此,IFN治疗CHC并发甲状腺疾病是安全的。

综上所述,CHC并发甲状腺疾病患者应用Peg-IFN- $\alpha$  2a联合利巴韦林抗病毒治疗,对于肝脏病变及甲状腺功能均是安全有效的,但在治疗前及治疗过程中应积极控制甲状腺疾病,且应重视甲状腺功能的变化,根据患者临床表现及监测结果及时调整治疗方案。

#### 参考文献

[1] 戚中田. 丙型肝炎的致病机制及药物治疗[J]. 传染病信息,2010,23:

196-205.

- [2] 桑艳红. 干扰素- $\alpha$ 所致甲状腺功能异常6例诊治分析[J]. 中国现代医生,2010,48:121-122.
- [3] 陈智,潘修成. 丙型肝炎与自身免疫性疾病[J]. 中华肝病杂志,2006,14:236-237.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志,2004,22:131-136.
- [5] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第13版. 北京:人民卫生出版社,2009:1261-1280.
- [6] Caraccio N, Giannini R, Caccato S, et al. Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase sodium/iodide symporter, and Metab, thyroglobulin genes in primary human thyrocyte cultures[J]. J Clin Endocrinol,2005,90:1156-1162.
- [7] 梅咏予,高志良. 干扰素治疗慢性病毒性肝炎的疗效预测[J]. 中华肝病杂志,2011,19:8-9.
- [8] Tran HA. The swinging thyroid in hepatitis C infection and interferon therapy[J]. QJM,2010,103:187-191.
- [9] 李剑,李春霖,吕朝晖,等. 干扰素 $\alpha$ 治疗丙型肝炎对甲状腺功能的影[J]. 传染病信息,2010,23:239-241.
- [10] 谭德明,宋琳. 丙型肝炎并发肝外疾病干扰素应用进展[J]. 中国实用内科杂志,2007,27:65-68.
- [11] 徐玲玲,薛耀明,孙剑. 干扰素 $\alpha$ 治疗病毒性肝炎引起的甲状腺疾病[J]. 国际内分泌代谢杂志,2009,29:10-13.
- [12] 陈新月,黄燕翔,马丽娜,等. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗患者甲状腺功能异常及其影响因素[J]. 中华肝病杂志,2012,20:216-220.
- [13] 张文杰,李朝霞,田淑菊,等. 慢性丙型肝炎患者干扰素治疗前后甲状腺激素检测的临床意义[J]. 兰州大学学报,2009,35:72-73.

收稿日期:2013-01-05

#### · 消息 ·

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》官方微博已开通

网络信息时代,人们越来越依赖便捷的交互手段,《中国肝脏病杂志(电子版)》已于近日正式开通官方微博(<http://weibo.com/zggzbzz>),并已经通过新浪官方机构认证。杂志官方微博的开通,进一步加强了与国内外学者/作者的交流,拓展了即时沟通渠道,也是对外发布信息、宣传的一个窗口。

今后,杂志编辑部将充分利用微博交流平台,及时发布一些相关信息。热诚欢迎广大读者经常关注、参与交流、沟通。

本刊编辑部