

干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎致甲状腺功能异常临床分析

周红霞¹, 赵斗贵¹, 姜树勤¹, 平采艳¹, 甄真² (1.邯郸市传染病医院, 河北 邯郸 056000; 2.河北医科大学第三医院 感染科, 石家庄 050051)

摘要: 目的 探讨IFN联合利巴韦林(RBV)治疗CHC致甲状腺功能异常的临床特点。方法 回顾性分析78例CHC患者应用干扰素联合RBV治疗过程中出现甲状腺功能异常的临床资料。78例患者随机分为重组人干扰素 α 2b (IFN- α 2b)组58例, 聚乙二醇化干扰素 α -2a (Peg-IFN- α 2a)组20例。结果 78例患者中, 发生甲状腺功能异常(TD)者17例(21.79%), 其中甲状腺功能亢进症5例, 甲状腺功能减退症12例。78例患者的性别、基线HCV RNA载量、丙型肝炎病程、病毒应答时间、总疗程与TD发生无显著相关性, 年龄、既往TD病史有显著相关性。78例患者中, 有15例为一过性TD, 仅2例终止干扰素治疗。两组患者导致TD的发生率分别为10% (2/20)和25.80% (15/58)。两组患者的年龄($\chi^2 = 4.974$, $P = 0.026$, $OR = 1.073$)、既往TD病史($\chi^2 = 5.123$, $P = 0.024$, $OR = 16.569$)与甲状腺疾病发生呈现正相关。出现TD时间主要集中在干扰素治疗后31~60天。**结论** TD是干扰素治疗CHC中较常见的不良反应, 特别是既往有TD病史者, 多数TD为短暂性异常, 应在密切监视下完成抗病毒疗程。

关键词: 干扰素类; 肝炎, 丙型; 甲状腺

Thyroid dysfunctions in patients with chronic hepatitis C during interferon combined with ribavirin therapy
ZHOU Hong-xia¹, ZHAO Dou-gui¹, JIANG Shu-qin¹, PING Cai-yan¹, ZHEN Zhen² (1. Infectious Disease Hospital of Handan City, Handan 056000, China; 2. Department of Infectious Disease, The 3rd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050051, China)

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics of thyroid dysfunctions (TD) in patients with chronic hepatitis C during interferon combined with ribavirin (RBV) therapy. **Methods** The clinical data of thyroid dysfunctions in 78 cases of patients with chronic hepatitis C during interferon combined RBV therapy were retrospectively analyzed. There were 58 cases with human recombinant interferon alpha 2 b (IFN- α 2b) therapy and 20 cases with polyethylene glycol interferon alpha 2 a (Peg-IFN- α 2a) therapy in the 78 cases. **Results** In the 78 cases of patients, there were 17 cases (21.79%) with thyroid dysfunction, then 5 cases with thyrotoxicosis, and 12 cases with hypothyroidism. Sex, the baseline load of HCV RNA, the duration of HCV infection, the time of virological response and the total course of treatment was no significant correlation with the occurrence of TD. Yet age and previous history of TD was significantly correlated with TD. There were 15 cases of patients with transient TD, only 2 cases had to terminate the treatment of interferon. The incidence of TD in Peg INF α -2a group and INF- α 2b group was 10% (2/20) and 25.80% (15/58), respectively. Age ($\chi^2 = 4.974$, $P = 0.026$, $OR = 1.073$), a history of previous TD ($\chi^2 = 5.123$, $P = 0.024$, $OR = 16.569$) showed a positive correlation with the incidence of thyroid dysfunction. TD occurred mainly in 31-60 days after interferon therapy. **Conclusions** TD is the more common adverse reactions in chronic hepatitis C with interferon combined with RBV therapy, especially those with previous history of TD. Most of TD is a temporary anomaly, so antiviral treatment should be done under close surveillance.

Key words: Interferons; Hepatitis C; Thyroid gland

IFN联合利巴韦林(RBV)治疗CHC已取得较好的远期疗效,甚至达到治愈的良好效果。但是,IFN的不良反映较多,尤其对甲状腺功能的影响屡有报告,包括甲状腺功能亢进症,甲状腺功能减退症,甲状腺肿以及亚临床甲状腺疾病等。为进一步了解IFN治疗CHC与甲状腺功能异常(thyroid dysfunction, TD)的关系,本研究回顾性分析了78例CHC患者的IFN治疗期间的临床资料,以探讨IFN治疗与TD的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2006年1月至2013年6月本院收治的CHC患者78例,包括男性23例,女性55例,年龄25~70岁,平均年龄(45.53 ± 11.70)岁。入组患者既往有TD者5例,包括结节性甲状腺肿者1例,甲状腺功能减退症者4例。78例患者随机分为重组人干扰素 α 2b (IFN- α 2b)组58例和聚乙二醇化干扰素 α -2a (Peg-IFN- α 2a)组20例,经治疗病情平稳。治疗前甲状腺功能均正常,无相关临床症状。全部病例既往无精神疾病、其他身心疾病及遗传病史,排除其他肝炎病毒感染。所有病例诊断均符合2004年中华医学会肝病学分会、传染病与寄生虫分会制定的《丙型肝炎防治指南》^[1]。TD诊断符合2007年中华医学会内分泌分会修订的《中国甲状腺疾病诊疗指南》^[2]。78例患者临床观察48周,以治疗过程中是否出现TD分为TD组(17例)及非TD组(61例)。

1.2 方法 治疗前进行血常规、肝功能、丙型肝炎病毒抗体、HCV RNA、甲状腺功能、肾功能、血糖、自身免疫疾病相关抗体项目等详细检查。78例患者中选取58例应用IFN- α 2b 30 μ g联合RBV 15 mg/(kg·d),隔日1次,皮下注射;另外20例应用Peg-IFN- α 2a 180 μ g,每周1次皮下注射,同时联合RBV 15 mg/(kg·d)。

1.3 甲状腺功能检测 分别在治疗前及治疗12、24、

48周时,抽取空腹肘静脉血2 ml分离血清,化学发光法检测游离三碘甲状腺氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺素(TSH)。

1.4 统计学处理 应用SPSS 13.0软件包对数据进行处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验、相关分析采用Logistic回归分析方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者甲状腺功能异常发生情况 78例患者中,有17例(21.79%)出现TD。Peg-IFN- α 2a组及IFN- α 2b组TD的发生率分别为10% (2/20)和25.80% (15/58)。两组比较差异无统计学意义(Fisher's确切概率取值 $P = 0.211$)。其中,20例Peg-IFN- α 2a组中,出现甲状腺功能减退症1例(5%),甲状腺功能亢进症1例(5%);58例IFN- α 2b组中出现甲状腺功能减退症11例(18.97%),甲状腺功能亢进症4例(6.90%)。两组合计,甲状腺功能减退症12例(15.38%),甲状腺功能亢进症5例(6.41%),见表1。

2.2 影响甲状腺功能异常的相关因素分析 以治疗过程中是否患甲状腺疾病为自变量,以年龄、性别(男=1,女=0)、既往TD病史(有=1,无=0)、基线HCV RNA载量、丙型肝炎病程为因变量进行Logistic回归分析,得出回归方程: $\text{logit } P = -3.306 + 0.070X_1 + 2.808X_2$ (X_1 为年龄, X_2 为既往TD病史)。结果表明引入方程中的变量仅年龄($\chi^2 = 4.974$, $P = 0.026$)和既往TD病史($\chi^2 = 5.123$, $P = 0.024$)差异均有统计学意义,即本组研究丙型肝炎患者治疗过程中年龄和既往TD病史与甲状腺疾病发生显著相关,回归系数分别为0.070和2.808,相应的OR值为1.073和16.569,说明在干扰素治疗中,年龄越大发生甲状腺功能异常的风险越

表1 甲状腺功能异常发生情况[例(%)]

	甲状腺功能减退症	甲状腺功能亢进症	合计
Peg-IFN- α 2a组 (n=20)	1 (5.00)	1 (5.00)	2 (10.00) ^a
IFN- α 2b组 (n=58)	11 (18.97)	4 (6.90)	15 (25.80)
合计 (n=78)	12 (15.38)	5 (6.41)	17 (21.79)

注: ^a与IFN- α 2b组比较, $P = 0.211$

大,既往有TD病史者发生甲状腺异常的风险是无TD病史者的16.569倍,其余因素与甲状腺疾病发生无明显相关性,见表2。

2.3 患者TD发生时间 按照干扰素治疗后出现TD时的平均治疗时间分为 ≤ 30 天组、 > 30 且 ≤ 60 天组、 > 60 且 ≤ 90 天组、 > 90 天组。出现TD时间主要集中在干扰素治疗后31~60天。使用四格表资料的Fishers确切概率法分析得出,各组间具有统计学差异($P=0.044$)。

2.4 患者甲状腺功能异常的治疗与预后 78例患者中,发生甲状腺功能异常(TD)者17例(21.79%),其中甲状腺功能亢进症者5例,甲状腺功能减退症者12例。5例甲状腺功能亢进症中,在治疗8、12周时有2例出现症状,其中1例既往有结节性甲状腺肿,应用Peg-IFN- α 2a抗病毒8周表现为明显心悸、烦躁,先后予心得安、他巴唑等药物治疗无效,减少Peg-IFN- α 2a剂量仍不能耐受,停用Peg-IFN- α 2a 2周症状消失,逐渐停用抗甲状腺药物后检测 T_3 、 T_4 、TSH均恢复正常,未完成抗病毒疗程;另4例有症状甲状腺功能亢进症患者,仅表现为轻微心悸, T_3 、 T_4 、TSH轻度异常,严密观察下未给予抗甲状腺药物,继续抗病毒治疗,5周后症状消失,7周化验 T_3 、 T_4 、TSH均恢复正常,完成干扰素疗程,病情无反复并取得持久免疫学应答(SVR)。12例甲状腺功能减退症中,有症状5例(其中3例既往有甲状腺功能减退症),出现症状的时间为29~47天,既往有TD史者出现症状早,7例无症状者于治疗12周诊断甲状腺功能减退症,12例均加用甲状腺素,8例继续原干扰素剂量治疗至24~32周后甲状腺功能恢复正常,另3例甲状腺功能减退症病情加重,抗病毒药物减半量,延长疗程至72~96周,取得SVR。1例甲状腺功能减退症进行性加重(既

往有甲状腺功能减退症病史),于治疗20周终止抗病毒治疗,停药后继续甲状腺素治疗1.5年。17例TD中减量3例,停药2例。抗病毒疗程为48~96周,SVR达67%。对照组中,1例既往有甲状腺功能减退症,在抗病毒过程中未发生TD。

3 讨论

干扰素具有广谱抗病毒及免疫调节作用。干扰素联合RBV是当前丙型肝炎的标准治疗方案。近年来,有关其严重不良反应的报道日趋增多。其中出现甲状腺功能异常、骨髓抑制、抑郁等严重不良反应,使患者的依从性和治疗效果经常受到影响。干扰素对甲状腺功能影响的报道较多。在干扰素治疗丙型肝炎抗病毒过程中,有2%~20%的患者出现甲状腺疾病,特别是甲状腺功能减退发生率,老年女性患者明显高于男性和青年患者^[3]。本组研究结果显示,在干扰素治疗中,年龄越大发生甲状腺异常的风险越大,与既往文献报道一致。

Kee等^[4]对461例使用干扰素治疗的患者进行观察,TD的发生率为12.6%;Jamil等^[5]对511例使用干扰素治疗的患者进行观察,TD的发生率8.8%,经多变量分析结果显示,甲状腺自身抗体阳性、甲状腺疾病史的患者及女性有与TD明显相关,亚裔人及女性是干扰素治疗过程中发生TD的独立危险因素,并且应用IFN- α 发生TD者少于Peg-IFN- α (6.0%:14.1%, $P=0.003$)。与上述报道相比,本组病例TD总发生率略高,IFN- α 2b组较PEG-IFN- α 2a组发生TD几率高,可能与种族、入组样本量少有关,应继续观察。

本研究观察不同年龄、性别和基因型的CHC患者治疗前后甲状腺激素水平变化,发现IFN- α 2b组和Peg-IFN- α 2a组均有发生甲状腺功能异常,甲状腺功能亢进症发生率少于甲状腺功能减退症发生

表2 78例慢性丙型肝炎患者临床资料

	性别(例, 男/女)	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	HCV RNA (\log_{10} 拷 贝/ml, $\bar{x} \pm s$)	抗病毒疗程 (年, $\bar{x} \pm s$)	IFN α -2b/ PEG-IFN α -2a (例)	既往TD病史(例)	丙型肝炎病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
TD组	5/12	51.59 \pm 11.72	6.75 \pm 2.4	1.50 \pm 0.43	15/2	4	1.20 \pm 1.82
非TD组	18/43	43.84 \pm 11.22	7.59 \pm 1.6	1.56 \pm 0.37	43/18	1	1.96 \pm 3.13
<i>P</i>	0.804	0.026	0.329	0.185	0.154	0.024	0.395
χ^2	0.062	4.974	0.952	1.574	2.028	5.123	0.724

率。既往有甲状腺疾病史抗病毒治疗后诱发甲状腺功能异常的发生率显著升高,仅少数TD患者因不能耐受而停用干扰素治疗。蔡晓频等^[6]提出,对于甲状腺功能减退症患者不必停用干扰素,可给予甲状腺素替代疗法。Oboloneczyk等^[7]研究认为因干扰素所致的甲状腺疾病具有自限性,临床表现相对轻微,可能表现先甲状腺功能亢进症后继发甲状腺功能减退症,甚至少数甲状腺功能亢进症治疗需2年左右才能停药;而朱惠敏等^[8]应用干扰素治疗导致出现甲状腺功能减退症时,为避免产生永久性甲状腺功能减退症,应及时停用干扰素。本研究的17例TD患者中减量者3例,停药者2例。抗病毒疗程为48~96周,SVR达67%。

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是遗传和环境因素相互影响的复杂疾病,AITD患者甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)不同程度升高。研究发现,丙型肝炎患者的TGAb和TPOAb显著高于正常人群。近年已有报道^[9-10]慢性病毒性肝炎应用干扰素治疗诱发AITD,其发生率为15%,但机制仍不清楚,可能与干扰素诱导自身免疫性疾病或自身免疫现象有密切关系,可达40%出现甲状腺自身抗体,表现为先甲状腺功能亢进症后继发甲状腺功能减退症、单纯性甲状腺功能减退症及单纯性甲状腺功能亢进症等^[11]。

本研究提示,在应用干扰素治疗丙型肝炎前,应详询甲状腺疾病史,并检测甲状腺激素及甲状腺自身抗体,治疗后每4周直至24周检测甲状腺功能,尤其是干扰素治疗后31~60天,并严密观察临床症状,及早发现TD。年龄越大,既往有甲状腺

疾病史更应警惕。根据病情轻重,采取对症治疗并严密观察病情变化,尽可能完成治疗疗程,必要时减少干扰素剂量,甚至停用干扰素。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 194-198.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病诊疗指南[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 1: 30-32.
- [3] 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(医学版), 2009, 35: 72-74.
- [4] Kee KM, Lee CM, Wang JH, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(1 Pt 2): 319-326.
- [5] Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24: 1017-1023.
- [6] 蔡晓频, 杨文英. 药源性甲状腺疾病[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8: 206-209.
- [7] Oboloneczyk L, Siekierska-Hellmann M, Sworczak K. Side effects during interferon-alpha therapy of hepatitis C with special consideration of thyroid dysfunction[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2007, 62: 309-321.
- [8] 朱惠敏, 秦杰. 干扰素治疗诱发甲状腺功能减退症12例临床分析[J]. 中国实用医药, 2009, 4: 77-78.
- [9] Bohbot NL, Young J, Orgiazzi J, et al. Interferon-alpha-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154: 367-372.
- [10] Masood N, Ghori R, Memon A, et al. Frequency of thyroid disorders during interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C infection[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008, 18: 347-351.
- [11] Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007, 36: 1050-1066.

收稿日期: 2014-01-07

· 消息 ·

与本刊编辑部互动方式

尊敬的作者、尊敬的读者, 有关投稿、稿件查询、杂志订阅、地坛国际感染病学术会议消息、肝脏病和感染病诊疗指南等有关咨询或学术疑难问题, 您可以登陆本刊网站<http://www.j-ditan.com>、发送邮件至Email: editordt@163.com; 或拨打电话010-84322058/84322059与编辑部联系。

本刊编辑部