

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.12.022

利巴韦林联合聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 对慢性丙型肝炎患者免疫功能的影响

刘翔, 张蓓

(湖北医药学院附属人民医院肝病科, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨利巴韦林联合聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ (PEG-IFN $\alpha-2a$)对慢性丙型肝炎(CHC)患者血清可溶性自杀相关因子(sFas)及其配体(sFasL)水平,以及T细胞亚群的影响。方法 回顾性分析医院2015年2月至2016年2月收治的88例CHC患者的临床资料,根据治疗方式的不同分为对照组和观察组,各44例。对照组患者采用常规治疗联合利巴韦林治疗,观察组患者采用利巴韦林联合PEG-IFN $\alpha-2a$ 治疗。结果 两组患者早期病毒学应答(EVR)比例比较无明显差异($P>0.05$),观察组患者治疗结束时病毒学应答(ETVR)及持续病毒学应答(SVR)比例明显高于对照组($P<0.05$),无应答及部分应答(NR)比例明显低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组患者总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB),血清sFas和sFasL表达水平,以及CD 8^+ ,CD 4^+ /CD 8^+ 显著低于对照组($P<0.05$),凝血酶原活动度(PTA)及CD 3^+ ,CD 4^+ 表达水平显著高于对照组($P<0.05$);两组患者不良反应发生率比较无统计学差异(15.91%比20.45%, $P>0.05$)。结论 CHC患者存在明显的免疫功能失衡,利巴韦林联合PEG-IFN $\alpha-2a$ 治疗能有效调整患者的免疫功能,促使患者病情康复。血清sFas及sFasL水平可能是导致免疫功能下降的重要原因。

关键词:利巴韦林;聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$;慢性丙型肝炎;可溶性自杀相关因子;可溶性自杀相关因子配体;免疫功能

中图分类号:R969.4;R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)12-0071-03

Effect of Ribavirin Combined with PEG-IFN $\alpha-2a$ on Immune Function in Patients with Chronic Hepatitis C

Liu Xiang, Zhang Bei

(Department of Hepatology, People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To investigate the effect of ribavirin combined with pegylated interferon(PEG-IFN) $\alpha-2a$ on serum levels of soluble Fas(sFas), Fas ligand(FasL) and T lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis C(CHC). **Methods** Totally 88 patients with CHC in our hospital from February 2015 to February 2016 were retrospectively analyzed. According to the different treatment methods, the patients were divided into the control group and the observation group, 44 cases in each group. The control group was treated with conventional therapy combined with ribavirin, while the observation group was treated with ribavirin combined with PEG-IFN $\alpha-2a$. **Results** There was no significant difference between the two groups in the proportion of EVR($P>0.05$). After treatment, the ETVR and SVR in the observation group were significantly higher than that in the control group($P<0.05$), and NR ratio in the observation group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). After treatment, the expression levels of TBil, ALT, ALB, sFas and sFasL, the levels of CD 8^+ , CD 4^+ /CD 8^+ in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$), while the level of PTA, the expression levels of CD 3^+ , CD 4^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of the adverse reaction between the two groups(15.91% vs. 20.45%, $P>0.05$). **Conclusion** There is an obvious imbalance of immune function in patients with CHC, ribavirin combined with PEG-IFN $\alpha-2a$ can effectively adjust the patients' immune function and promote the recovery of the patients' condition. The serum levels of sFas and sFasL may be the important causes of the decline of immune function in patients.

Key words: ribavirin; pegylated interferon $\alpha-2a$; chronic hepatitis C; soluble Fas; soluble Fas ligand; immune function

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的病毒性肝炎,主要通过血液传播^[1]。目前我国感染HCV的患者约2亿,其中CHC占60%~70%,CHC可发展为肝硬化,已成为威胁人类健康的公共卫生问题^[2]。目前,临床治疗CHC以抗病毒为主^[3]。聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ (PEG-IFN $\alpha-2a$)是常用的抗病毒药物,能通过调节免疫功能,增加机体抗病

毒能力或直接抑制病毒复制^[4]。利巴韦林是目前临床广泛用于病毒性疾病的防治药物,对治疗CHC具有重要作用。相关资料证明,两者联用治疗CHC疗效显著^[5]。本研究中观察了利巴韦林联合PEG-IFN $\alpha-2a$ 治疗CHC对血清可溶性自杀相关因子(sFas)、可溶性自杀相关因子配体(sFasL)水平及T细胞亚群的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2004年中华医学会肝病学分会和传染病与寄生虫病学分会制订的《中国丙型肝炎防治指南》中的诊断标准,且均经相关影像学检查确认;3个月内未服用任何激素及干扰素类药物。

排除标准:合并肝癌、肝硬化等其他肝病。

病例选择与分组:我院选择2015年2月至2016年2月收治的CHC患者88例,根据治疗方式的不同分为观察组和对照组,各44例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=44$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	HCV-RNA ($\bar{X} \pm s$,lgU/mL)
观察组	25/19	47.9±9.4	9.6±3.6	5.6±1.2
对照组	26/18	46.3±8.4	9.4±3.1	5.7±1.3
χ^2/t 值	0.047	0.842	0.279	0.375
P 值	0.829	0.402	0.781	0.709

1.2 方法

对照组患者采用常规治疗(护肝、退黄、调整饮食等)联合利巴韦林片(重庆科瑞制药<集团>有限公司,国药准字H20073882,规格为每片100mg)口服,每次0.9~1.2g,每天3次;观察组患者在此基础上联合PEG-IFN α -2a注射液(上海罗氏制药有限公司,国药准字J20070055,规格为每支180 μ g:0.5mL)肌肉注射,每次180 μ g,每周1次。两组患者均治疗24周,随访48周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

治疗前后采集被检者空腹肘静脉血10mL,其中4mL加肝素抗凝,剩余血液以1500r/min速率室温下离心10min,提取上清液,并保存在-20℃冰箱中待测;使用美国Coulter公司流式细胞仪检测外周血T淋巴细胞亚群;使用DIRUI-CS400b全自动生化分析仪检测肝功能指标;血清sFas及sFasL采用双抗体夹心法检测。血清sFas检测标本按照2,1,0.5,0.25,0.125,0.062,0.03125,0.03875,0ng/mL质量浓度稀释准备品,血浆中sFas含量低的不再稀释;血清sFasL检测标本按照2.5,1.25,0.625,0.3125,0.155,0.0775,0.03875,0ng/mL质量浓度稀释标准品,血浆中sFasL

含量低的则不再稀释。

临床疗效评价标准^[6]:早期病毒学应答(EVR),治疗12周时,检测血清HCV-RNA定性呈阴性;治疗结束时病毒学应答(ETVR),治疗结束时定性检测血清HCV-RNA呈阴性;持续病毒学应答(SVR),治疗结束后随访至48周时定性检测血清HCV-RNA呈阴性;无应答及部分应答(NR),治疗结束时定性检测血清HCV-RNA仍呈阳性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行分析,计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料采用百分率表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=44$]

组别	EVR	ETVR	SVR	NR
观察组	8(18.18)	40(90.91)	38(86.36)	3(6.82)
对照组	13(29.55)	30(68.18)	23(52.27)	14(31.82)
χ^2 值	1.564	6.984	12.022	8.822
P 值	0.211	0.008	0.001	0.003

表3 两组患者血清sFas及sFasL水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/mL, $n=44$)

组别	sFas		sFasL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.4±0.2	0.3±0.1**	0.4±0.2	0.1±0.1**
对照组	1.4±0.3	0.7±0.2*	0.3±0.1	0.2±0.1*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者T细胞亚群比较($\bar{X} \pm s$, $n=44$)

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	53.4±6.2	25.1±5.2	36.3±8.9	1.6±0.9
	治疗后	74.5±10.5**	51.2±6.5**	15.6±3.1**	1.0±0.4**
对照组	治疗前	52.7±5.1	26.8±4.2	34.4±3.1	1.8±0.8
	治疗后	66.8±14.4*	32.5±8.5*	26.8±5.6*	1.5±0.3*

3 讨论

HCV为隐匿性感染,可导致肝脏慢性炎症坏死与纤维化,且部分患者还可进展为肝硬化甚至肝癌^[7]。近期资料表明,未来20年内与HCV感染有关的死亡率将继续增加,对患者的生命安全带来严重影响。HCV主要采用抗病毒治疗^[8]。利巴韦林能有效抑制病毒的产生,

表5 两组患者肝功能比较($\bar{X} \pm s$, $n=44$)

组别	TBil(μ mol/L)		ALT(U/L)		ALB(g/L)		PTA(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43.5±10.2	22.3±7.1**	145.8±23.6	34.6±11.6**	115.9±19.7	38.6±8.4**	55.9±11.7	80.6±15.8**
对照组	42.0±10.5	30.4±6.5*	146.3±24.3	65.8±6.5*	116.9±16.6	53.6±11.2*	54.8±10.5	60.5±12.4*

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=44$]

组别	头痛	肌痛	恶心	腹泻	白细胞下降	皮疹	发热	合计
观察组	3(6.82)	1(2.27)	2(4.55)	0(0)	1(2.27)	0(0)	0(0)	7(15.91)*
对照组	4(9.09)	1(2.27)	1(2.27)	0(0)	2(4.55)	0(0)	1(2.27)	9(20.45)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.306$, * $P=0.580 > 0.05$ 。

从而改善丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,但稳定性不高,治疗后 HCV-RNA 转阴率不高,导致复发率较高,故临床通常不单独使用^[9]。干扰素是较常用的抗病毒治疗药物,能与肝细胞表面受体结合,有利于肝细胞的分泌,从而起到抑制病毒的作用^[10],但普通类型干扰素对 CHC 患者临床疗效欠佳。PEG-IFN α -2a 是由聚乙二醇蛋白与干扰素 α -2a 合成而得,有水溶性较高、惰性、无毒等特点,同时还有延长血清半衰期的作用,减缓新陈代谢,在聚乙二醇蛋白与干扰素 α -2a 共同作用下提高生物学活性。利巴韦林联合 PEG-IFN α -2a 治疗 CHC 临床疗效好,能有效提高患者的免疫功能,对患者的免疫应答起着调控作用^[11-12]。本研究结果显示,观察组患者 ETVR 及 SVR 比例明显高于对照组 ($P < 0.05$),且肝功能改善情况明显高于对照组,证明利巴韦林联合 PEG-IFN α -2a 可有效提高患者的肝功能,抑制肝纤维化进展,且不良反应少,安全性高。

近些年,随着免疫学的发展,整体免疫调控网络失衡理论在慢性 HCV 进展中的作用逐步得到肯定,并逐渐得到完善。T 淋巴细胞为细胞免疫的主要组成部分,CD $_4^+$ T 细胞活化后通过产生多种细胞因子,CD $_8^+$ T 细胞活化、增殖,诱导 B 细胞产生抗体,对免疫应答的调控起着中心作用。本研究结果显示,治疗后,观察组患者 CD $_3^+$ 和 CD $_4^+$ 表达水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),CD $_8^+$ 和 CD $_4^+$ /CD $_8^+$ 表达水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),表明聚乙二醇干扰素 α -2b 可提高 CHC 患者的免疫力,同时调节其免疫力失调状态;治疗后,观察组患者血清 sFas 及 sFasL 表达水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),提示血清 sFas 及 FasL 水平与 CHC 患者的免疫功能密切相关。可能是通过抑制 CHC 患者肝细胞或其他表达膜性 FasL 细胞的基质金属蛋白酶活性,抑制 sFasL 产生,减少 sFasL 与 sFas 结合的机会,而 sFas 可中和 FasL,封闭免疫活性细胞 FasL 的作用,减轻其对肝细胞的致凋亡作用,从而控制患者免疫功能。

综上所述,CHC 患者存在明显的免疫功能失衡情况,而利巴韦林联合 PEG-IFN α -2a 治疗能有效调整患者的免疫功能,促进病情康复。血清 sFas 和 sFasL 水平可能是导致患者免疫功能下降的重要原因。但本研究也存在一定缺陷,如有临床研究表明增加利巴韦林剂量

可提高临床疗效^[13],但本研究未涉及,因此可加大研究样本量及延长时间进行进一步研究。

参考文献:

- [1] 吴迪,宁琴. 2014 年慢性病毒性肝炎临床诊疗进展[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(1):10-14.
- [2] 陈静,吕娜,吕欣颖,等. 山东烟台某医院就诊患者丙型肝炎血清流行病学调查[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2016,43(3):215-216.
- [3] 饶慧琪. 丙型肝炎直接抗病毒治疗研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(4):390-393.
- [4] 陈斗仁,刘兴丽,刘小艳,等. 干扰素 α -2a 联合利巴韦林抗丙型肝炎病毒感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(18):4163-4165.
- [5] 尚佳,徐小元,陈新月,等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎无应答患者的疗效及影响因素[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(3):232-237.
- [6] 孙玉胜. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效的影响因素分析[J]. 热带医学杂志,2015,15(9):1252-1254.
- [7] Bandiera S, Billie BC, Hoshida Y, et al. Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Curr Opin Virol,2016,20(12):99.
- [8] 邱新野,秦立,尹月,等. 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物治疗进展[J]. 实用药物与临床,2015,18(10):1256-1260.
- [9] Sjogren MH, Holtzmueller K, Sjogren RW. Peginterferon alfa-2a and Ribavirin in Patients with chronic hepatitis C and inherited bleeding disorders[J]. Hepat Mon,2017,4(7):39-50.
- [10] Naing C, Sitt T, Aung AT, et al. Sustained virologic response to a dual peginterferon alfa-2a and ribavirin in treating chronic hepatitis C infection: A retrospective cohort study[J]. Medicine,2015,94(30):1234.
- [11] 姚维敏,郭健文,陈焰. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效评价[J]. 河北医学,2017,23(3):356-359.
- [12] Farid C, Sheikh WE, Swelem R, et al. Frequency of FOXP3 + Regulatory T-cells in the Blood of Chronic Hepatitis C Patients with Immune Mediated Skin Manifestations; Relationship to Hepatic Condition and Viral Load[J]. Clin Lab,2016,62(12):2339.
- [13] 仇娇敏. 抗病毒药物治疗时间和剂量对慢性丙型肝炎患者治疗效果影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(4):265-268.

(收稿日期:2017-12-28)