

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.031

聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病疗效及对肝功能的影响*

王国强, 贯国京, 王国利

(河北省唐山市玉田县医院感染疾病科 064100)

摘要:目的 探究慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病采用聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗的临床疗效及对肝功能的影响。方法 随机选取该院 2016 年 7 月至 2017 年 7 月收治的 72 例慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者,按照数字表法将其分为对照组和观察组,每组各 36 例患者,对照组采用普通干扰素 α -2b 联合利巴韦林治疗,观察组采用聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗,两组患者都给予常规口服降血糖药物和注射胰岛素。对比分析两组患者的临床疗效,血清丙型肝炎病毒(HCV)RNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、空腹血糖水平及用药后不良反应发生情况。结果 观察组患者治疗后的 RVR(80.56%)、EVR(86.11%)、ETVR(88.89%)及 SVR(83.33%)明显高于对照组的 RVR(52.78%)、EVR(69.44%)、(75.00%)及 ETVR(55.56%),血清 HCV RNA $[(3.17 \pm 1.09) \lg \text{IU/mL}]$ 、ALT $[(38.72 \pm 25.21) \text{U/L}]$ 及 AST $[(30.85 \pm 14.78) \text{U/L}]$ 明显低于对照组的血清 HCV RNA $[(3.79 \pm 1.15) \lg \text{IU/mL}]$ 、ALT $[(53.36 \pm 27.32) \text{U/L}]$ 及 AST $[(39.26 \pm 19.75) \text{U/L}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后空腹血糖值都有所降低,都出现一定程度的不良反应,两组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林对慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病的疗效显著,肝功能恢复较好,血常规代谢指标得到改善。

关键词:聚乙二醇干扰素; 利巴韦林; 慢性丙型肝炎; 2 型糖尿病

中图分类号:R512.6+3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1264-04

慢性丙型肝炎即丙型病毒性肝炎,是一种主要通过输血、吸毒、针刺等途径传播的由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的病毒性肝炎^[1]。据 WHO 统计,全球 HCV 感染率大约为 3%,每年新发丙型肝炎病例约 3.5 万例,且呈现逐年上升趋势^[2]。丙型肝炎严重威胁大家的生命健康,如不进行有效防治,有可能慢慢演化为肝硬化、失代偿期肝硬化、肝衰竭或者肝癌^[3]。有关研究结果显示,HCV 感染可直接影响葡萄糖和脂类代谢,增加患者 2 型糖尿病的发病率^[4]。我国目前针对慢性丙型肝炎的治疗方法主要是干扰素联合利巴韦林这一标准治疗方案。本文将进一步探讨评价慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病采用聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗的临床疗效及对肝功能的影响,选取本院收治的 72 例慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者,评价不同治疗方案的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月收治的 72 例慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者,根据治疗方案的不同,按照数字表法将其分为对照组和观察组,每组 36 例患者。对照组男 18 例、女 18 例,年龄 40~58 岁、平均 (49.56 ± 4.65) 岁;观察组男 19 例、女 17 例,年龄 40~60 岁、平均 (50.47 ± 5.21) 岁。纳入标准:(1)患者抗-HCV 阳性在 6 个月以上,血清 HCV RNA $>1\,000 \text{ IU/mL}$,ALT 异常,患者有糖尿

病症状且随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$,可确诊为慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病。(2)患者具有完整的临床资料,年龄在 40 岁以上,未接受过任何抗病毒治疗;(3)无干扰素禁忌证,具有较好的语言表达能力,能自主配合完成各项研究及检查。排除标准:(1)患者无慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病临床症状,年龄在 40 岁以下;(2)对多种药物极易产生过敏,合并肝炎病毒感染或艾滋病感染等;(3)患者精神行为异常,不能较好地理解并配合进行相关治疗研究;(4)妊娠或哺乳期妇女。两组患者的基本资料均衡性较好,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会研究后批准,研究实施后,患者与家属对研究方法、目的均明确了解,并签署了知情同意书。为保证患者的隐私性,其个人的资料为非公开,医院所有临床资料均保密处理。

1.2 方法 对照组:给予普通干扰素 α -2b(生产厂家:天津华立达生物工程有限公司;批号:国药准字 S20000018;规格:1 mL : 300 万 IU)联合利巴韦林(生产厂家:天津太平洋化学制药有限公司;批号:国药准字 H20044666;规格:1 mL : 100 毫克/支),干扰素采用皮下注射,隔日 1 次,每次 300 万 IU;利巴韦林口服,每天 1 000 mg。观察组:给予聚乙二醇干扰素 α -2a(生产厂家:上海罗氏制药有限公司;批号:国药准字 J20120075;规格:每支 0.5 mL)联合利巴韦林(规格同上),干扰素采用肌肉注射,每周 1 次,每次 180

* 基金项目:河北省唐山市卫生临床科学技术研究与发展指导计划项目(121302078a)。

μg;利巴韦林口服,每天 1 000 mg。两组患者疗程都为 48 周,都常规口服降血糖药物和注射胰岛素,分别检测治疗前及治疗 4、12、24、48 周后患者空腹血糖、血清 HCV RNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.3 观察指标 (1)两组患者的临床疗效评价标准^[5]:主要根据病毒学应答,包括快速应答(RVR),指治疗 4 周时血清 HCV RNA 阴性或低于最低检测下限;早期应答(EVR),指治疗 12 周时血清 HCV RNA 阴性;结束应答(ETVR),指治疗结束时血清 HCV RNA 阴性;持续应答(SVR),指治疗结束后,随访 24 周以上,血清 HCV RNA 阴性,血清 ALT 正常。(2)两组患者血清 HCV RNA 变化,采用 PCR 检测。(3)两组患者治疗前后 ALT、AST 及空腹血糖变化,采用全自动生化分析仪检测。(4)两组患者用药后不良反应发生率,不良反应包括血细胞减少、肌肉痛、头痛等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以 *n*(%)表示,采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的临床疗效比较 两组患者治疗后,观察组患者的 RVR、EVR、ETVR 及 SVR 相比对照组显著升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患者病毒学应答情况[n(%)]					
组别	<i>n</i>	RVR	EVR	ETVR	SVR
对照组	36	19(52.78)	23(69.44)	24(75.00)	20(55.56)
观察组	36	29(80.56)	31(86.11)	32(88.89)	30(83.33)
χ^2		6.25	4.74	5.14	6.55
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者血清 HCV RNA 变化比较 观察组患者治疗 4、12、24 及 48 周后,血清 HCV RNA 相比对照组显著降低,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 ALT、AST 及空腹血糖变化 两组患者治疗后,观察组的 ALT、AST 相比对照组明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者治疗后空腹血糖值都降低,观察组的血糖值相比对照组,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 2 两组患者血清 HCV RNA 变化($\bar{x} \pm s$,lgIU/mL)

组别	<i>n</i>	血清 HCV RNA				
		治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 48 周后
对照组	36	5.71±1.53	5.42±1.45	4.81±1.33	4.35±1.25	3.79±1.15
观察组	36	5.73±1.42	4.75±1.39	4.13±1.24	3.76±1.19	3.17±1.09
<i>t</i>		0.06	2.00	2.24	2.05	2.35
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前后 ALT、AST 及空腹血糖变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)		AST(U/L)		空腹血糖(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	94.28±41.25	53.36±27.32	86.75±51.98	39.26±19.75	9.23±1.58	6.89±1.62
观察组	36	93.21±43.37	38.72±25.21	89.13±52.17	30.85±14.78	9.32±1.67	6.36±1.71
<i>t</i>		0.11	2.36	0.19	2.05	0.23	1.35
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2.4 两组患者治疗后不良反应情况 两组患者治疗后,均出现部分不良反应,两组相比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗后发生不良反应的情况[n(%)]						
组别	<i>n</i>	头痛	血细胞减少	肌肉酸痛	发热	乏力
对照组	36	19(52.78)	14(38.89)	21(58.33)	18(50.00)	20(55.56)
观察组	36	17(47.22)	12(33.33)	18(50.00)	17(47.22)	16(44.44)
χ^2		0.22	0.24	0.50	0.06	0.89
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

慢性丙型肝炎近年来已呈全球性流行趋势,它是由 HCV 感染引起的慢性肝病,其致病的根本原因在于肝炎病毒感染,丙型肝炎的病理以肝细胞坏死和淋巴细胞浸润为主^[6]。慢性丙型肝炎可引起纤维组织增生,严重可形成肝硬化或肝癌^[7]。据报道,HCV 感染还会影响患者糖代谢和脂代谢,是潜在的糖尿病的起因^[8]。目前干扰素联合利巴韦林是治疗慢性丙型肝炎的首选,干扰素的使用通常会使患者的血糖升高及胰岛素抵抗。慢性丙型肝炎患者一般症状表现较

轻,容易产生疲劳、食欲不振、腹胀等,ALT 波动较大,HCV RNA 表现持续阳性,严重者可发现肝硬化^[9-10]。2 型糖尿病患者一般表现为肥胖、轻度乏力、口渴等,部分患者以胰岛素抵抗为主,因胰岛素抵抗,胰岛素敏感性下降,胰岛素分泌不足;另一部分患者以胰岛素分泌缺陷为主,临床上需要额外补充胰岛素^[11-12]。慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者的日常生活质量下降,有效的防治将提高患者的生活品质,意义重大。

机体在外界病毒等感染的刺激下会产生一种干扰素,干扰素含有功能性蛋白物质,在对抗病毒及肿瘤、纤维化方面效果很好,在临床上已经应用广泛^[13]。干扰素治疗丙型肝炎过程中,可有效接触患病肝细胞,同时在肝细胞内生成一种具有特殊功能的蛋白物质,提高淋巴细胞活性,最终起到杀灭和抑制患病肝细胞内 HCV 的作用^[14-15]。但是,若要取得良好的杀灭及抑制 HCV 的效果,干扰素在血液中必须维持在一定高的水平^[16]。本文对照组患者使用的普通干扰素 α -2b 的半衰期比较短,通过肌肉注射后,血药浓度在血液中维持时间也比较短。本文对照组采用普通干扰素 α -2b 联合利巴韦林治疗,患者病毒学应答情况一般,肝功能恢复良好,部分出现不良反应。

聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液是聚乙二醇和重组干扰素 α -2a 结合形成的长效干扰素^[17]。干扰素和患病肝细胞表面的特异性受体结合,可触发细胞内复杂的信号传递途径并迅速激活基因转录,全面调节多重生物效应,如抑制 HCV 感染的细胞内的病毒复制,抑制病毒细胞增殖,同时还具有免疫调节作用^[18]。患者肌肉注射聚乙二醇干扰素 α -2a,血清 2,5-寡腺苷酸合成酶活性迅速升高。利巴韦林为合成的核苷类抗病毒药,对 HCV 具有抑制其生长的作用,当微生物遗传载体类似嘌呤 RNA 的核苷酸时,利巴韦林会干扰病毒复制所需的 RNA 的代谢^[19-20]。聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林,两者作用协同,对丙型肝炎疗效显著。本文观察组患者采用聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗后,患者的病毒学应答、肝功能指标恢复相比对照组显著提高,血糖通过药物和胰岛素调节相应降低,受干扰素和利巴韦林影响较小。

综上所述,2 型糖尿病患者在常规降血糖药物和胰岛素作用下,血糖一定程度降低。聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林对慢性丙型肝炎的疗效显著,患者肝功能恢复良好,血常规代谢指标得到改善,合并 2 型糖尿病不影响抗病毒的疗效。

参考文献

- [1] 王宏利,阚洪敏,闫瑞蕊. 不同亚型干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效分析[J]. 北京医学,2016,38(7): 691-693.
- [2] 杨永生,黄桂芹. 干扰素 α 1b 联合利巴韦林对慢性丙型肝炎患者甲状腺功能的影响[J]. 中国药房,2016,27(5): 666.
- [3] KONDO C,ATSUKAWA M,TSUBOTA A,et al. Safety and efficacy of partial splenic embolization in telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C[J]. Intern Med,2015,54(2):119-126.
- [4] 王昕,王国强,贯国京. 慢性丙型肝炎合并糖尿病干扰素治疗的研究及护理[J]. 河北医药,2015,37(2):311-312.
- [5] 李文全,李廷东,聂双全,等. 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效及影响因素分析[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(5):456.
- [6] BERTINO G,ARDIRI A,PROITI M,et al. Chronic hepatitis C: this and the new era of treatment[J]. World J Hepatol,2016,8(2):92-106.
- [7] 唐芬,汤桂芳,龚星光,等. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效观察及影响因素分析[J]. 陕西医学杂志,2016,45(7):894,896.
- [8] 赵健,梁才全,李伟,等. 他汀辅助干扰素 α 与利巴韦林治疗丙型肝炎有效性的 Meta 分析[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(6):484-490.
- [9] HÖNER ZU SIEDERDISSEN C,MAASOUMY B,MARRA F,et al. Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort[J]. Clin Infect Dis,2016,62(5):561-567.
- [10] 周坤,张宁,张帆,等. 索非布韦联合利巴韦林治疗 2a 型丙型肝炎肝硬化代偿期患者临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2017,27(3):132-133.
- [11] 李翠琴,马静婷,周贺,等. 丙型肝炎相关性肝癌合并右心房癌栓经肝动脉化疗栓塞术后行索磷布韦联合利巴韦林抗病毒治疗 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(1):168-171.
- [12] REIG M,MARINO Z,PERELLO C,et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy[J]. J Hepatol,2016,65(4):719-726.
- [13] 段军民,李素森,刘丽珍,等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 与普通干扰素 α -2b 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者疗效比较和影响因素的预测因素分析[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(1):64-67.
- [14] 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.
- [15] WESTERHOUT I,TREUR M,MEHNERT A,et al. A cost utility analysis of simeprevir used with peginterferon+ribavirin in the management of genotype 1 hepatitis C virus infection from the perspective of the UK National Health Service[J]. J Med Econ,2015,18(10):838-849.
- [16] 杨庆坤,龙燕,陈典颜. PEG-IFN α -2a 和利巴韦林联合自拟中药复方治疗慢性丙型肝炎的临床疗效[J]. 重庆医学,2017,46(32):4533-4536.
- [17] 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.
- [18] SOZA A,LABBE P,ARRESE M,et al. Mycobacterium abscessus pulmonary infection during hepatitis C treat-

- ment with telaprevir peginterferon and ribavirin[J]. Ann Hepatol, 2015, 14(1):132-136.
- [19] 陈新月, 柳雅立, 任珊. 直接抗病毒药物联合 PR 方案 (PEG-IFN 联合利巴韦林) 在丙型肝炎抗病毒治疗新时代的价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6):1063-1066.
- [20] 孟雪飞, 李红兵. 髓源抑制细胞对慢性丙型肝炎患者干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗临床预后的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(3):307-310.
- (收稿日期:2018-08-16 修回日期:2018-12-18)
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.032

328 例胸外科微创手术的临床研究*

傅 勇, 周 瑜, 黄 涛, 黄生元, 陈建荣, 王 东
(重庆市垫江县人民医院胸心外科 408300)

摘 要:目的 探讨基层医院开展胸外科微创手术与传统开胸手术的临床效果与思考。方法 选取该院 2013 年 1 月至 2016 年 6 月胸心外科运用电视胸腔镜行胸外科微创手术(VATS 组)病例共 328 例、同期行传统开胸手术(传统开胸组)病例共 377 例,对二者临床治疗效果进行回顾性总结分析。结果 VATS 组手术并发症发生率(19.81%)明显低于传统开胸组(40.58%),差异有统计学意义($P < 0.05$);同时 VATS 组肺部感染率和切口感染率分别为 10.69%、3.66%,明显低于传统开胸组(20.95%、9.81%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在区县级基层医院采用电视胸腔镜开展胸外科微创手术可以广泛推广和运用。

关键词:电视胸腔镜; 基层医院; 胸外科; 微创手术

中图法分类号:R605;R655

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1267-03

电视胸腔镜手术(VATS)是目前开展胸外科微创手术主流,但受多种因素影响,这项技术在区县级基层医院的开展相对滞后。本院 2013 年 1 月至 2016 年 6 月运用 VATS 开展胸外科微创手术 328 例,与同期传统开胸手术 377 例相比,前者手术并发症发生率明显低于后者,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2016 年 6 月本科室运用 VATS 开展胸部微创手术(VATS 组)共 328 例,男性 184 例,女性 144 例;肺部手术 194 例(59.1%),其中肺癌 62 例、自发性气胸 89 例、支气管扩张症 12 例、肺结核球或空洞 7 例、肺囊肿 5 例、肺其他良性疾 19 例,食管癌手术 112 例,食管良性疾 5 例,纵隔手术 5 例,胸腔疾病手术 5 例,多汗症 3 例。同期开展传统开胸手术(传统开胸组)共 377 例,男性 214 例,女性 163 例;肺部手术 210 例(55.7%),其中肺癌 93 例、自发性气胸 64 例、支气管扩张症 17 例、肺结核球或空洞 10 例、肺囊肿 17 例、肺其他良性疾 9 例,食管癌手术 149 例,食管良性疾 7 例,纵隔肿瘤手术 8 例,胸腔疾病手术 3 例。所有患者对本研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 麻醉要求 患者全部采用双腔气管插管静脉复合麻醉,手术操作中单肺通气。

1.2.2 手术方法 (1)VATS 组:全身麻醉后患者取健侧侧卧位。选取腋中线靠前第 7 或第 8 肋间长约 1.5 cm 切口作观察孔,腋前线第 4 肋间长约 2.0 cm

切口作主操作孔,肩胛下线第 7 肋间长约 0.5 cm 切口作副操作孔。所有操作过程均在全 VATS 下完成。①肺部手术操作中根据具体情况将主操作孔延长至 3~4 cm。对肺动、静脉各分支的处理采用结扎、血管夹或腔镜直线型缝合切开器处理。支气管残端采用连续缝合或使用腔镜直线型缝合切开器处理。②食管手术均经右胸入路。术中使用超声刀锐性游离食管全周,套带悬吊食管,电凝钩分离粘连,完全游离全胸段食管,再分别开颈、开腹,作管状胃,颈部吻合。③纵隔及其他类手术根据具体情况而定。(2)传统开胸组:全身麻醉后患者取“健侧”侧卧位,选取第 4 或第 5 肋间标准后外侧切口,长约 10~18 cm。手术操作过程同 VATS 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,计数资料采用例数和百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 手术结果 本研究 328 例 VATS 组中,发生手术并发症 65 例(19.81%);377 例传统开胸组中,发生手术并发症 153 例(40.58%),VATS 组手术并发症发生率明显低于传统开胸手术组,差异有统计学意义($\chi^2 = 19.01, P < 0.05$),见表 1。

2.2 手术并发症 本研究对术后死亡、肺部感染、切口感染、乳糜胸、持续漏气、二次手术等手术并发症做了进一步对比分析,结果显示 VATS 组均低于传统开胸组,其中 VATS 组中肺部感染和切口感染明显低于传统开胸组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(cstc2016jcyjA0051);重庆市垫江县科学基金资助项目(djkjxm2015jsyfsyfyy033)。