文章编号:1000-5404(2008)02-0117-03

论著

小剂量干扰素α联合利巴韦林治疗肾移植术后继发丙型病毒性肝炎患者的疗效观察

唐晓鹏,赵洪雯,余荣杰,吴雄飞 (第三军医大学西南医院肾科,重庆 400038)

摘 要:目的 观察小剂量干扰素α联合利巴韦林对肾移植术后继发丙型病毒性肝炎患者的疗效及安全性。方法 采用小剂量干扰素α 50 μg每周1次皮下注射,同时口服利巴韦林600 mg/d治疗5例肾移植术后继发丙型病毒性肝炎患者,并每月复查血常规、肝功能、肾功能和HCV-RNA。结果 在治疗12周后,有4例出现血清ALT转为正常,HCV-RNA阴性(<100拷贝/ml)的早期应答,在治疗结束时这些患者出现完全应答,1例患者出现部分应答;治疗过程中,5例患者血肌酐均在正常范围内波动,并未见急性排斥反应;副反应主要为不同程度的白细胞、血红蛋白降低及低热、肌痛,但均未影响治疗。结论 小剂量干扰素α联合利巴韦林治疗肾移植术后继发丙型病毒性肝炎具有较好的临床疗效,未诱发移植肾排斥反应,副反应较轻,值得临床进一步使用。

关键词:干扰素α;利巴韦林;丙肝;肾移植
中图法分类号:R512.630.5;R699.2;R978.7 文献标识码:A

Treatment of hepatitis C after kidney transplantation with combined interferon-α and Ribovirin

TANG Xiao-peng, ZHAO Hong-wen, YU Rong-jie, WU Xiong-fei (Department of Kidney, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the treatment and safety of interferon α plus Ribovirin for chronic hepatitis C after kidney transplantation. Methods Five patients with chronic hepatitis C after kidney transplantation were administered with interferon α (50 μg) subcutaneously once a week, plus Ribovirin (600 mg) orally once daily. The levels of HCV-RNA, ALT and serum creatinine in patients' serum were monitored monthly. Results Four in 5 patients presented normal ALT and negative HCV-RNA in serum 12 weeks after treatment, and obtained sustained viral response 24 weeks after interferon α plus Ribovirin therapy. During treatment, renal graft rejection did not occur. The most frequent side-effects were the decrease of leukocyte and hemoglobin, myalgia and fever, but did not influence the course of treatment. Conclusion Combination of interferon α with Ribovirin can be a valid therapeutic option in renal transplant recipients with hepatitis C, and shows no influence on the renal function.

Key words: interferon α; Ribovirin; hepatitis C; renal transplantation

丙型病毒性肝炎是引起肾移植术后肝功能损害的主要原因之一,也成为影响肾移植术后患者病死率的独立危险因素[1]。干扰素被认为是治疗丙型肝炎的有效药物,其可有效抑制丙肝病毒的复制,降低肝脏的损害及肝硬化的发生率。但对于肾移植术后继发丙型病毒性肝炎的患者,由于干扰素可增加移植肾失功和排斥反应的发生率[2],所以干扰素应用于这类患者尚存在争议。但最近有报道,肾移植术后继发丙型病毒性肝炎感染,应用干扰素治疗后可根除丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV),而移植肾未出现排斥反应。

目前认为聚乙二醇化干扰素α联合利巴韦林是最有效的抗HCV治疗方案[3]。临床试验表明,聚乙二醇化干扰素α联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎总的持续应答率为61%。因此我们拟选用此方案观察其对肾移植术后继发丙型病毒性肝炎感染患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院2006年2月至2007年2月住院或门诊的5例肾移植术后继发HCV感染,诊断符合2000年病毒性肝炎防治方案。男性4例,女性1例,年龄25~34岁,平均29岁,患者肾移植术前检查肝功能正常,HCV抗体为阴性,术后2~6个月出现肝功

作者简介:唐晓鹏,男,内蒙古自治区包头市人,硕士,医师,主要从事肾脏疾病方面的研究。电话:(023)68765336,E-mail:txp12002@163.com
通信作者:余荣杰,电话:(023)68765335, E-mail:rongjie_yu@yahoo.com.cn
收稿日期:2007-09-20;修回日期:2007-12-14

能损害,HCV 抗体阳性,HCV-RNA 定性为阳性。纳入标准:①年龄 18 ~ 35 岁;②未经干扰素治疗;③HCV-RNA 检测持续阳性,血清 ALT 大于正常值的 1.5 倍,血肌酐小于 97 μmol/L;④无继发 HBV、HIV 等重叠感染,排除甲状腺疾病,自身免疫性肝病;⑤无明显心、脑血管病病史;⑥无家族性精神病病史;⑦非妊娠或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

IFN 50 μg(上海先灵葆雅制药有限公司)每周 1 次皮下注射,同时口服利巴韦林 600 mg/d,治疗时间为 6 个月,每月复查血常规、肝功能、肾功能和 HCV-RNA。

1.3 疗效评价

①早期应答:治疗 12 周血清 ALT 正常,血清 HCV-RNA 阴性(< 100 拷贝/ml);②完全应答:治疗结束时血清 ALT 正常,血清 HCV-RNA 阴性(< 100 拷贝/ml);③部分应答:治疗结束时血清 ALT 下降至治疗前的 1/2,血清 HCV-RNA 滴度较治疗前下降 2 Log;④无效:治疗结束时血清 ALT 值下降大于治疗前的 1/2,血清 HCV-RNA 滴度较治疗前无变化。

2 结果

2.1 病毒学应答

5 例患者中有 4 例出现早期应答,且在治疗结束时均为完全应答,有 1 例患者在治疗结束时,血清 HCV-RNA 仍为阳性,ALT 略高于正常,但均较治疗前明显降低,为部分应答。

表 1 5 例患者的应答反应

时间	ALT >40 U/L	HCV-RNA(+)	早期应答	完全应答	部分应答	无效
治疗前	5	5				
治疗 12 周后	1	0	4			
治疗 24 周后	1	1		4	1	0

2.2 肾功能的变化

小剂量干扰素 α 对肾移植术后继发 HCV 感染患者肾功能的影响见表 2。5 例患者分别编号为 1、2、3、4、5。治疗过程中,5 例患者血肌酐均在正常范围内波动,并未见急性排斥反应。

表 2 小剂量干扰素 α 联合利巴韦林治疗后患者血肌酐的变化(μmol/L)

时间	患者编号				
	1	2	3	4	5
治疗前	74.8	75.8	78.9	80.5	76.9
治疗 1 个月	89.4	78.5	80.2	86.4	80.2
治疗 2 个月	90.2	70.3	82.5	89.2	82.4
治疗 3 个月	96.4	76.2	76.4	90.6	81.9
治疗 4 个月	96.7	71.6	79.6	92.8	85.6
治疗 5 个月	95.6	78.6	80.5	90.6	80.9
治疗 6 个月	94.1	84.5	82.3	92.7	86.1

2.3 不良反应

聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林治疗的主要不良反应是发热,5 例均出现低热,其中 3 例合并头痛、肌痛等类似上感症状;白细胞降低为 5 例,未给予任何处理。5 例患者均出现血红蛋白减少(较少超过 30 g/L,但血红蛋白仍大于 75 g/L 以上),经皮下注射益比澳(0.01 MIU),每周 1 次,血红蛋白有所上升。

3 讨论

近年发现,HCV 感染是肾移植患者术后慢性肝损伤的重要原因,且对患者的长期存活存在明显的负面影响。肾移植术后出现肝功能异常时,应首先鉴别是药物性肝损害或病毒性肝损害,药物性肝损害常见于术后早期,对这类患者于减少免疫抑制剂药物剂量或改用肝毒性较小药物后,肝功能可迅速降至正常。病毒性肝损害患者的肝功能异常,经减少药物剂量或换用毒性较小药物肝功能下降不明显。检测血清中 HCV- RNA 是目前诊断 HCV 病毒血症的"金指标"。Mendez等[4]认为,肾移植术后,HCV 检测阳性,肝功能异常,转氨酶水平高于原来 2 倍或更高,排除甲肝、乙肝及药物毒性,可诊断为丙肝。本研究中丙肝的诊断标准为 HCV-RNA(+),肝功能损伤 ALT、AST 增高,排除甲肝、乙肝等病毒性肝炎,减少免疫抑制剂剂量而肝功能不能纠正。

肾移植术继发 HCV 感染的治疗方案多年来一直存在争论。干扰素在机体内的代谢虽然不依赖于肾脏,适合肾移植术后的患者应用,但有文献报道干扰素会增加移植后急性排斥反应的发生和移植物的丢失。传统的临床经验认为肾移植术后只有继发重症肝炎才可应用干扰素。最近有报道认为,合理应用干扰素是治疗肾移植术后继发丙型病毒性肝炎感染的重要条件[5]。Konishi 等[5]联合应用聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗肾移植术后继发 HCV 感染的患者,取得了良好的疗效,其中仅 18.2% 出现了急性肾衰和排斥反应。聚乙二醇干扰素 α 是将聚乙二醇与干扰素共价结合,可阻止蛋白酶的降解,减少肾小球滤过率和免疫原性,降低药物副作用,提高药物疗效。利巴韦林是嘌呤核苷类药物,具有广谱抑制 DNA 和 RNA 病毒活性作用,可提高干扰素 2α 抗病毒活性,其主要副作用是红细胞性溶血,但对肾功能无不良影响。

本组应用聚乙二醇干扰素 α 与利巴韦林联合治疗肾移植术后继发 HCV 感染的 5 例患者。5 例均为我院肾移植患者,在术后 2 ~ 4 个月发现肝功能异常,ALT 增高,HBV(-),HCV-RNA(+),诊断为肾移植术后继发 HCV 感染。结果显示,给予聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林联合治疗 3 个月后,4 例患者 HCV-RNA 降为 0,ALT 较治疗前明显降低,达到早期应答标准,早期应答的患者在治疗结束时均达到完全应答。1 例患者为不完全应答,即在治疗结束时,血清 HCV-RNA 仍为阳性,ALT 略高于正常,但均较治疗前明显降低。

有研究报道,肾移植术后继发 HCV 感染患者应用干扰素治疗后,移植物排斥反应发生率为 17% ~ 73%,且一旦发生排斥反应,移植肾的功能将不会再恢

复[6-8]。Rostaing 等[8]研究发现即使肾移植术后肾功能稳定 1 年的患者,应用干扰素治疗仍可引起约 36% 的排斥反应。干扰素和利巴韦林联合应用引起排斥反应发生的时间从治疗开始几天至半年以上,平均排斥反应发生的时间在治疗开始的 3 ~6 个月内,且与移植肾功能稳定的时间长短无关[9]。在本临床试验中,应用 50 μg 干扰素,持续治疗 6 个月,每月复查血肌酐的结果显示,5 例患者肌酐水平均在正常范围内波动,表明应用干扰素治疗肾移植术后继发丙型病毒性肝炎,未出现移植物排斥反应。本临床试验观察的 5 例均未出现移植物排斥反应,可能与观察临床例数较少有关。同时这里所讲的未见移植物排斥反应,仅为临床诊断,病理上是否存在亚急性排斥反应还需肾活检进一步观察。该治疗的副作用较轻,主要为发热和贫血,5 例患者均出现不同程度的发热和血红蛋白的降低,给予相应的治疗后症状均缓解,未影响治疗。因此,本疗法具有良好的临床疗效。但本临床观察病例数较少,且未对治疗结束后排斥反应及丙肝病毒复制变化情况进行观察,需进一步临床观察。

参考文献:

[1] Aroldi A, Lampertico P, Elli A, *et al*. Long-term evolution of anti-HCV-positive renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 1998, 30(5): 2076 - 2078.

[2] Ozgur O, Boyacioglu S, Telatar H, *et al*. Recombinant alpha-interferon in renal allograft recipients with chronic hepatitis C[J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10(11): 2104 - 2106.

[3] Tang S, Cheng I K, Leung V K, *et al*. Successful treatment of hepatitis C after kidney transplantation with combined interferon alpha-2b and ribavirin[J]. J Hepatol, 2003, 39(5): 875 - 878.

[4] Mendez R, Aswad S, Bogaard T, *et al*. Donor hepatitis C antibody virus testing in renal transplantation[J]. Transplant Proc, 1993: 125(1 pt 2): 1487 - 1490.

[5] Konishi I, Horiike N, Michitaka K, *et al*. Renal transplant recipient with chronic hepatitis C who obtained sustained viral response after interferon-beta therapy[J]. Intern Med, 2004, 43(10): 931 - 934.

[6] Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S, *et al*. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy[J]. Am J Transplant, 2003, 3(1): 74 - 78.

[7] Hanafusa T, Ichikawa Y, Yazawa K, *et al*. Hepatitis C virus infection in kidney transplantation and a pilot study of the effects of interferon-alpha therapy[J]. Transplant Proc, 1998, 30(1): 122 - 124.

[8] Rostaing L, Izopet J, Baron E, *et al*. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 1995, 59(10): 1426 - 1431.

[9] Carbognin S J, Solomon N M, Yeo F E, *et al*. Acute renal allograft rejection following pegylated IFN-alpha treatment for chronic HCV in a repeat allograft recipient on hemodialysis: a case report[J]. Am J Transplant, 2006, 6(7): 1746 - 1751.

(编辑　王　红)

(上接 109 页)

余,最短至今 3 个月,无 1 例发生永久性面瘫。主诉轻度口干 5 例,门诊复查按摩术侧腮腺均见清亮涎液从导管流出。无 1 例明显面部凹陷畸形。1 例术后 7 年复发。耳大神经损伤致局部麻木 1 例,予以营养神经药物 1 年后完全恢复。

3　讨论

保存面神经的腮腺浅叶或全腮腺切除术已成为腮腺肿瘤治疗的传统术式,能有效地控制肿瘤的复发,经长期随诊报道其复发率为 0% ~3%,在治疗腮腺良性肿瘤方面取得明显的效果。传统术式切断腮腺主导管,使患侧残余腮腺萎缩,失去功能,既影响唾液的分泌总量,削减唾液及口腔功能,又因残存腺体分泌物不能进入口腔,容易发生术后积液,出现涎瘘,而且因手术范围大,面神经损伤明显,面部凹陷畸形明显,影响患者容貌,忽略了手术对患者的社会心理的影响。腮腺区域切除术可减轻面神经的损伤, 减少 Frey 综合征的发生率[2]。本组病例亦显示术后并发症少。Wierzgoń 等[3]通过对 82 例患者进行跟踪性研究发现大部分患者可保留腮腺主导管,保留主导管就保留了部分腮腺的分泌功能,且大部分无明显复发。本组患者随访发现按摩术侧腮腺均见清亮涎液从导管流出,说明保留腮腺主导管有积极意义。

本术式与传统术式相比,优点有[4]:①保留大部分腮腺功能。②切除腮腺组织少,可减轻术侧的凹陷畸形。③因只暴露部分面神经分支,可减轻面神经的损伤。④手术范围较小,可缩短手术时间,减轻术者的疲劳,也有利于患者术后恢复。但是,Al-Mazrou 等[5]发现此类手术针对儿童还是要慎重。

综上所述,腮腺良性肿瘤采用区域性切除术损伤轻,术后并发症少,适用于腮腺浅叶肿瘤和深叶肿瘤,但是对于多病灶性腮腺肿瘤慎用。此术式是可行的,值得推广。

关键词: 腮腺良性肿瘤;腮腺导管;区域性切除术;外科手术;面神经

中图法分类号: R739.87　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 皇甫胜利, 庞聪玲, 慕　娟, 等. 腮腺部分切除术治疗腮腺多形性腺瘤 86 例观察[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(6): 1202 - 1203.

[2] 唐　震,周中华,吕春堂,等. 腮腺良性肿瘤区域切除与传统手术的比较研究[J]. 口腔颌面外科杂志, 2006, 16(1): 54 - 55.

[3] Wierzgon J, Szymczyk C, Maciejewski A, *et al*. Partial parotidectomy - alternative method in surgical management of parotid gland Warthin tumours[J]. Otolaryngol Pol, 2007, 61(2): 142 - 146.

[4] Roh J L, Kim H S, Park C I. Randomized clinical trial comparing partial parotidectomy versus superficial or total parotidectomy[J]. Br J Surg, 2007, 94(9): 1081 - 1087.

[5] Al-Mazrou K A. Pediatric parotidectomy. Indications and complications[J]. Saudi Med J, 2007, 28(8): 1218 - 1221.

(编辑　郭建秀)