

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.035

两种药物联用对丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者的疗效分析

樊 沛,付 国[△]

陕西省铜川市人民医院南院,陕西铜川 727100

摘要:目的 探讨聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林对丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者的疗效及对血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平的影响。**方法** 选择丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者 82 例,随机分为两组,各 41 例。两组均给予利巴韦林治疗,对照组给予普通干扰素 α -2a 治疗,研究组给予聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗,对比两组的肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)]、病毒学应答效果、血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平。**结果** 治疗后,两组肝纤维化指标 HA、LN、PCⅢ、CⅣ,以及血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平均显著降低,且研究组水平更低($P<0.05$);经治疗,研究组的早期应答率、治疗结束时应答率、持续应答率均显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 与普通干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗相比,聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林对丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者肝纤维化的抑制作用更好,抗病毒效果更显著,这与聚乙二醇干扰素 α -2a 更能有效降低血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平有关。

关键词:聚乙二醇干扰素 α -2a; 利巴韦林; 丙型肝炎; 肝硬化; 瘦素; 脂多糖连接蛋白
中图法分类号:R575.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)06-0832-03

多数丙型肝炎患者在就诊时已发展至肝硬化失代偿期^[1]。多数失代偿期肝硬化患者存在血小板和粒细胞减少、甚至缺乏等问题,而采用抗病毒治疗会出现骨髓抑制等不良反应,导致机体血小板和粒细胞的数量急剧减少^[2],故部分丙型肝炎失代偿期肝硬化患者因无法耐受而选择终止抗病毒治疗。但有研究报道,对于肝功能稳定的丙型肝炎失代偿期肝硬化患者,可通过对其脾功能亢进进行治疗获得抗病毒治疗的机会^[3]。因此,本研究对丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者给予聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗,分析其疗效及对机体血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平的影响,从而为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 3 月至 2017 年 3 月本院收治的丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者 82 例,采用随机数字表法分为两组,各 41 例。对照组男 19 例、女 22 例,年龄(55.5 ± 8.4)岁,病程(9.6 ± 2.3)年,Child-Pugh 评分(6.9 ± 1.1)分;研究组男 18 例、女 23 例,年龄(56.0 ± 8.1)岁,病程(9.7 ± 2.5)年,Child-Pugh 评分(6.8 ± 1.2)分。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合丙型肝炎的诊断标准,且经影像学、病理学、生化检查等诊断为失代偿期肝硬化者;对本次研究知情并自愿参与者。排除标准:合并乙型肝炎病毒(HBV)和(或)人免疫缺陷病毒(HIV)感染者;伴有严重心、肝、脑、肾疾病者;严重自身免疫性疾病者;对本文所用药物过敏者;参与

本次研究前接受过相关治疗者;严重精神障碍者。

1.3 方法 两组均给予利巴韦林治疗,若患者血红蛋白(Hb) >100 g/L,初始剂量为 800 mg/d;若患者 Hb ≤ 100 g/L,初始剂量为 600 mg/d。在治疗过程中,若患者 Hb 无明显变化,则可将利巴韦林剂量加至 800~1 200 mg/d;若患者的 Hb 显著下降,可适当减量或停用利巴韦林。对照组给予普通干扰素 α -2a,肌肉注射,每次 300 万 IU,3 次/周;研究组给予聚乙二醇干扰素 α -2a,皮下注射,每次 180 μ g,1 次/周。两组治疗时间均为 48 周,治疗后均随访 24 周。

1.4 观察指标 (1)于治疗前后,分别取患者静脉血 2 mL,交由本院检验科检测层粘连蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)等肝纤维化指标。(2)于治疗前后,分别对患者行丙型肝炎病毒(HCV)-RNA 定量检测,参照《慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识》相关标准对病毒学应答效果进行评价。快速应答:治疗 4 周后血清 HCV-RNA 比治疗前下降 2 个数量级;早期应答:治疗 12 周后血清 HCV-RNA 比治疗前下降至少 2 个数量级;治疗结束时应答:治疗结束时血清 HCV-RNA 至少下降 2 个数量级;持续应答:治疗结束 24 周后血清中检测不到 HCV-RNA。(3)于治疗前后,分别取患者肘静脉血 5 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清瘦素、血浆脂多糖连接蛋白水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<$

[△] 通信作者, E-mail: funan_123456@163.com。

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肝纤维化指标对比 治疗后, 两组 HA、

LN、PCⅢ、CIV 水平显著降低, 且研究组水平更低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组肝纤维化指标变化情况对比($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	时间	HA	LN	PCⅢ	CIV
研究组	41	治疗前	263.5±49.6	170.9±29.3	179.3±36.1	188.7±33.6
		治疗后	128.7±31.1* [#]	101.6±20.5* [#]	112.8±31.3* [#]	121.3±28.2* [#]
对照组	41	治疗前	261.8±50.3	171.3±30.2	178.7±37.1	189.4±34.7
		治疗后	192.3±39.8*	139.5±23.6*	151.9±32.7*	158.9±30.5*

注: 与本组治疗前相比, * $P<0.05$; 与治疗前后对照组相比, [#] $P<0.05$ 。

2.2 两组病毒学应答效果对比 经治疗, 研究组的早期应答率、治疗结束时应答率、持续应答率均显著高于对照组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组病毒学应答效果对比[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	快速应答	早期应答	治疗结束时应答	持续应答
研究组	41	21(51.2)	30(73.2)*	35(85.4)*	32(78.0)*
对照组	41	18(43.9)	21(51.2)	27(65.9)	23(56.1)

注: 与对照组相比, * $P<0.05$ 。

2.3 两组血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平对比 治疗后, 两组血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平显著降低, 且研究组水平更低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清瘦素(ng/mL)		血浆脂多糖连接蛋白(μg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	41	12.8±3.5	6.3±2.1* [#]	8.4±1.1	6.7±1.3* [#]
对照组	41	13.1±3.4	10.2±2.5*	8.5±1.5	7.5±0.9*

注: 与本组治疗前相比, * $P<0.05$; 与治疗前后对照组相比, [#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

相关研究显示, 丙型肝炎肝硬化患者进入失代偿期后, 无法进行抗病毒治疗, 仅可给予对症治疗^[4-5]。其最佳治疗方案为肝移植, 但因肝源稀少、排斥反应重、治疗费用较高等原因, 应用受限。近年的研究显示, 部分肝脏合成功能尚可、且以门静脉高压为主要表现的失代偿期肝硬化患者经有效的治疗后, 可过渡至肝硬化代偿期, 抓住黄金时期进行抗病毒治疗, 可有效改善患者的预后^[6]。

失代偿期肝硬化患者抗病毒治疗的主要目的是抑制肝脏炎症, 阻滞肝纤维化, 减缓病情恶化, 降低肝癌的发生率。因此, 疗效观察应以肝纤维化为依据^[7-8]。本研究结果显示, 治疗后, 两组的 HA、LN、PCⅢ等肝纤维化指标均比治疗前显著降低, 且研究组水平更低, 表明聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林可

更有效减轻丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术患者的肝纤维化程度。这主要是由于聚乙二醇干扰素 α-2a 可与细胞表面的特异性受体结合, 并对相关的复杂信号通路进行诱导, 激活基因转录过程, 且其可调节多种生物效应, 显著抑制感染细胞内的病毒复制, 阻碍细胞的增殖, 从而发挥抗病毒作用。与普通干扰素 α-2a 相比, 聚乙二醇干扰素 α-2a 可调节患者的免疫功能, 从而显著降低患者的肝纤维化程度^[9]。

本研究结果显示, 经治疗, 研究组的早期应答率、治疗结束时应答率、持续应答率均显著高于对照组, 表明与普通干扰素 α-2a 相比, 聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林治疗丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者的应答效果更好。这主要是由于应答效果与干扰素是否长效有关。聚乙二醇干扰素 α-2a 是干扰素 α-2a 与聚乙二醇的有效结合物, 是一种长效的干扰素, 其支链结构与分子大小影响药物的吸收、分布及消除。其可在干扰素表面形成屏障, 避免干扰素被酶分解, 延长干扰素与病毒的接触时间, 同时也增加了药物的稳定性与溶解度, 减慢了清除率, 可维持机体内干扰素的有效血药浓度。因此, 聚乙二醇干扰素 α-2a 对丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者的病毒应答效果优于普通干扰素 α-2a, 且联合应用利巴韦林时, 可有效促进聚乙二醇干扰素 α-2a 持续应答率的上升^[7]。

血清瘦素是一种蛋白质激素, 主要参与机体的内分泌调节和能量代谢。有报道称, 血清瘦素在肝纤维化的发生、发展过程中具有重要作用, 可用于慢性肝炎的临床诊断和疗效评估^[10]。血浆脂多糖连接蛋白可将脂多糖黏附于 T 细胞表面分化抗原分子 CD14, 并以此形成的复合体, 是将脂多糖信号转入细胞并激活非特异性反应的关键物质。血浆脂多糖连接蛋白水平所反映的肠源性内毒素水平升高是导致肝硬化患者肝功能持续受损的重要原因, 可用于判断患者肝纤维化的严重程度^[11]。因此, 本文选择这两个指标用于丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者的疗效判断。本研究结果还显示, 治疗后, 两组血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平均显著降低, 且研究组水平

更低,表明聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林可更有效降低丙型肝炎失代偿期肝硬化患者的血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平。这可能是该药抑制肝纤维化的作用机制之一。本文未对聚乙二醇干扰素 α -2a、利巴韦林与血清瘦素、血浆脂多糖连接蛋白的相关性进行分析,有待下一步深入研究。

综上所述,聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗丙型肝炎失代偿期肝硬化脾切除术后患者的效果显著,该方法可有效抑制肝纤维化进程,改善患者的血清瘦素和血浆脂多糖连接蛋白水平,临床应用效果显著。

参考文献

- [1] 史隗珍,肖萍,张立婷. 丙型肝炎后肝硬化失代偿期、脾功能亢进、血小板减少的治疗研究进展[J]. 中国综合临床, 2017, 33(6): 568-572.
- [2] 魏来. 丙型肝炎抗病毒治疗进展[J]. 浙江医学, 2016, 38(9): 282-285.
- [3] 张悦,桂秀海. 失代偿性丙型肝炎肝硬化 20 例患者脾切除术后抗病毒治疗临床观察[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(3): 311-312.
- [4] 谢志伟,李剑萍,关玉娟,等. 代偿期丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗的临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25

(11): 827-833.

- [5] 何妍梅,侯波. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗失代偿期丙肝肝硬化并发症消除后患者临床观察[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(4): 397-400.
- [6] 岳明强,钟森,陈婧,等. 失代偿期丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 799-801.
- [7] 吴平,谭小燕. 扶正化瘀胶囊对丙型肝炎失代偿期肝硬化患者免疫调节以及抗纤维化作用研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(9): 658-660.
- [8] 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.
- [9] 孙颖,张伟,赵军,等. 失代偿期丙型肝炎肝硬化患者脾切除术后小剂量聚乙二醇干扰素 α -2a 联合标准剂量利巴韦林疗效分析[J]. 肝脏, 2013, 18(9): 600-603.
- [10] 魏新亮,史晓盟,苏振华. 抗病毒治疗在丙型肝炎失代偿期肝硬化患者的临床应用及其对瘦素和脂连蛋白的影响[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(17): 2041-2045.
- [11] 暴文春,祁兴顺,李宏宇. 血清脂多糖结合蛋白与肝硬化失代偿期患者病死率呈正相关[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 518-519.

(收稿日期: 2019-05-22 修回日期: 2019-09-29)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 06. 036

脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-6 水平及与 NIHSS 评分的相关性

张贵臣

山东医学高等专科学校附属医院神经内科, 山东临沂 276000

摘要:目的 探讨脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-17、IL-6 水平及与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性。方法 以 2016 年 3 月至 2018 年 10 月该院收治的脑梗死患者为研究对象,随机抽取 34 例亚急性脑梗死患者为慢性组,按照性别、年龄匹配 34 例急性脑梗死患者为急性组。在入院时采用 NIHSS 评分判断所有研究对象神经功能缺损程度,并分为轻度组、中度组、重度组。检测患者血清炎症因子 hs-CRP、IL-17、IL-6 水平,进行相关性分析,评估炎症因子与 NIHSS 评分之间的相关性。结果 慢性组 hs-CRP、IL-17、IL-6 水平及 NIHSS 评分显著低于急性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。慢性组 NIHSS 评分等级分布中,轻度 18 例,中度 14 例,重度 2 例,与急性组(轻度 9 例、中度 17 例、重度 8 例)的分布比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻度组的 hs-CRP、IL-6 水平显著低于中度组、重度组,且中度组的 IL-17、IL-6 水平显著低于重度组($P < 0.05$)。hs-CRP、IL-17、IL-6 水平与 NIHSS 评分呈正相关(r 分别为 0.833、0.894、0.990, $P < 0.05$)。结论 脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-6 水平随着疾病的严重程度升高而升高,而 NIHSS 评分与 hs-CRP、IL-17、IL-6 水平均具有相关性。

关键词:脑梗死; 炎症因子; 神经功能; 预后

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0834-04

心血管疾病已成为我国慢性非传染性疾病致死率、致残率第一位的疾病,其中以卒中最常见。脑梗死是卒中的一种,由于小血管阻塞、局部严重炎症反应及心源性栓子等多种因素作用下,导致局部脑组织血液供应不足引起脑组织缺血、缺氧^[1],最终造成脑

神经失去血液供应出现不同程度的神经功能损伤。众多研究表明,脑梗死后发生的炎症反应会引起机体内环境失衡和代谢紊乱,是导致患者神经功能缺损的重要原因^[2-3]。笔者回顾性分析了 68 例脑梗死患者的炎症指标[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素