

慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识

慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会

干扰素治疗开创了丙型肝炎抗病毒治疗时代。聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, Peg-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)是目前慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)抗病毒治疗的标准方案,约65%患者可取得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)^[1,2]。近年来,应答指导治疗(response-guided therapy, RGT)、特殊患者的治疗以及抗病毒治疗不良反应的处理均取得迅速进展。《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部与《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家对相关资料进行整理与分析,综合专家意见,形成了《慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识》(以下简称《共识》)。

本《共识》是基于目前CHC抗病毒治疗的最新成果,遵照循证医学的原则编写,共识意见的循证医学证据等级见表1。CHC的抗病毒治疗受多种因素的影响,应在规范化基础上进行个体化治疗以达到最佳治疗效果。随着相关临床证据的不断积累,专家委员会将对《共识》内容进行更新。

表1 数据类型相应的循证医学证据等级

证据等级	数据类型
I	Meta分析或多项随机的试验结果
II	单项随机试验或非随机的试验研究结果
III	病例报道研究或专家的推荐意见

一、抗病毒治疗目标与应答指标

患者感染HCV 25~30年后肝硬化发生率为5%~25%^[3],HCV相关肝硬化患者10年后肝功能失代偿发生率为30%,肝细胞癌年发生率为1%~3%^[4]。有效的抗病毒治疗可改善患者长期生存率与生活质量^[5]。因此,抗病毒治疗的长期目标为降低HCV相关肝硬化、肝衰竭与肝细胞癌的发生率,降低HCV相关病死率,改善患者生活质量。HCV感染一般病情缓慢进展,抗病毒疗效评价多采用短期的临床指标,包括病毒学应答、生化学应答与肝组织学应答等指标。其中病毒学应答指标中的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)是当前评判疗效的最主要指标。常见病毒学应答相关定义见表2^[6]。

二、抗病毒治疗的适应证与禁忌证

HCV RNA阳性,无治疗禁忌证的CHC患者均应考虑抗病毒治疗。CHC患者抗病毒治疗的相对与绝对禁忌证见表3^[6,7]。血清ALT水平不作为抗病毒治疗的决定性指标^[8,9](II)。老年患者如不存在治疗禁忌证,在充分评估患者治疗获益与风险后,也可考虑抗病毒治疗,但应注意患者伴随的其他疾病如高血压、冠心

病与糖尿病等的监测。

三、初治患者抗病毒治疗方案

初治 CHC 患者的抗病毒治疗方案见表 4~5 (I) [1,2,6,7,10,11]。HCV 基因型是影响 CHC 患者抗病毒治疗应答的重要因素,不同基因型患者治疗疗程与方案不同,基因 2/3 型患者可较其他基因型患者减少药物剂量并缩短疗程,在患者开始抗病毒治疗前,应检测 HCV 基因型。

多项大型临床研究均表明^[1,2,11], Peg-IFN 联合 RBV 的方案疗效优于普通 IFN 联合 RBV 方案。目前 Peg-IFN 联合 RBV 的方案是 CHC 抗病毒治疗的“标准方案”(I)。在条件允许的情况下,应推荐患者采用 Peg-IFN 联合 RBV 的方案治疗,尤其是对于基因 1 型和(或)高基线 HCV RNA 载量(HCV RNA > 6 × 10⁵ IU/ml)的患者。

表 2 CHC 抗病毒治疗病毒学应答指标

病毒学应答指标	定义
快速病毒学应答 (RVR)	治疗 4 周, HCV RNA 载量低于检测下限 (LLD)
完全早期病毒学应答 (cEVR)	治疗 12 周, HCV RNA 载量低于 LLD
部分早期病毒学应答 (pEVR)	治疗 12 周, HCV RNA 下降 > 2 log ₁₀ IU/ml (或相当的拷贝/ml, 下同), 但未低于 LLD
治疗结束时病毒学应答 (ETVR)	治疗结束时 HCV RNA 载量低于 LLD
持续病毒学应答 (SVR)	达到 ETVR, 停药随访 24 周仍维持 HCV RNA 载量低于 LLD
复发 (relapse)	达到 ETVR, 但停药后 HCV RNA 又可被检出
突破 (breakthrough)	治疗期间曾出现 HCV RNA 低于 LLD, 但继续治疗 HCV RNA 又可被检出
无应答 (non-responder)	治疗 24 周, HCV RNA 仍可被检出。

注:快速病毒学应答 (rapid virological response, RVR); 检测下限 (lower limit of detection, LLD); 完全早期病毒学应答 (complete early virological response, cEVR); 部分早期病毒学应答 (partial early virological response, pEVR); 治疗结束时病毒学应答 (end-of-treatment virological response, ETVR)。

表 3 CHC 抗病毒治疗的禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
肝功能 Child-Pugh 分级 C 级;	肝功能 Child-Pugh 分级 B 级;
妊娠;	甲状腺疾病;
未控制的抑郁性精神疾病;	接受器官移植;
并存的严重躯体疾病, 如严重的高血压、心功能衰竭、	
冠状动脉粥样硬化性心脏病等;	现已控制的精神疾病。
未控制的自身免疫性疾病;	
对抗病毒治疗药物过敏;	
患者粒细胞计数、血小板计数与血色素水平不能耐受抗病毒治疗。	

表 4 基因 2 型与 3 型初治方案

IFN 种类与用法	RBV 用法	疗程
Peg-IFN α -2a 180 μ g, 每周一次, 皮下注射;	联合 RBV 800 mg/天	24 周
或 Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/kg, 每周一次, 皮下注射;		
或普通 IFN 3~5 MU 隔日 1 次; 皮下注射;		

表5 基因1型及4~6型初治方案

IFN 种类与用法	RBV 用法	疗程
Peg-IFN α -2a 180 μ g, 每周一次, 皮下注射;	联合 RBV 1000 mg/天(体重 < 75 kg)/	48 周
或 Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/kg, 每周一次, 皮下注射;	1200 mg/天(体重 > 75 kg)	
或普通 IFN 3~5 MU 隔日1次; 皮下注射;	或 10.6~13 mg/(kg·d)	

四、抗病毒治疗的监测与随访

1. 基线检测指标: 患者在开始抗病毒治疗前, 应对患者进行系统评估, 评估指标包括 HCV RNA 载量、肝功能、血常规、尿常规、肾功能、自身免疫性指标、甲状腺功能、血糖与血压等; 另外应对患者精神状态进行评估。

2. 治疗监测与停药随访指标: (1) HCV RNA: 患者在抗病毒治疗开始后, 应在第4周结束时评估 RVR, 第12周结束时评估 EVR, 此后每隔12周监测一次 HCV RNA, 直至治疗结束。治疗结束后应每12~24周检测 HCV RNA; (2) 肝功能: 治疗过程中应每隔8~12周监测一次肝功能指标, 停药后应每隔12~24周检测肝功能; (3) 血常规: 在抗病毒治疗第1个月应每周监测1次血常规, 此后应每个月检查一次至6个月, 然后每3个月检查1次至治疗结束; (4) 其他指标的监测: 患者应在治疗中每12~24周监测甲状腺功能与自身抗体。另外, 患者每次随访均应评估精神状态。

不同患者对抗病毒治疗反应不同, 上述指标的监测间期, 尤其是血常规与肝功能等, 应根据患者个体情况适当调整。

五、抗病毒治疗的疗效预测因素与方案调整

影响抗病毒疗效的基线指标很多, 其中患者基因型与基线 HCV RNA 载量是目前最重要的两个预测指标。其他指标还包括性别、年龄、体重、有无胰岛素抵抗以及肝脂肪病变与纤维化程度、是否酗酒以及是否使用静脉毒品等^[1,2,12] (*I*)。这些预测指标有助于临床医生与患者对于可能的治疗结局有充分的认知; 也可作为个体化治疗方案的依据。如对于基因1型、高 HCV RNA 载量和(或)高体重的患者, 应更加倾向于推荐 Peg-IFN 联合 RBV 治疗; 在经验丰富的专业医师指导下, 与患者充分沟通, 根据患者治疗病毒应答与耐受情况在标准疗程的基础上适当延长患者疗程、调整 RBV 和(或) IFN 的剂量^[13-15]。

根据患者治疗过程中病毒学应答情况来预测患者的疗效并相应调整治疗方案, 即所谓的应答指导治疗, 成为抗病毒治疗的研究热点。目前对 SVR 预测价值最高的病毒学应答预测指标为 RVR 和 EVR(包括 cEVR 与 pEVR)^[16,17]。

IFN 抗 HCV 治疗的前4周可分为两个时相, 治疗的24~48小时为快速时相, 此阶段 IFN 阻断病毒产生和释放, 并清除血液中病毒, 并且疗效呈剂量依赖性; 第3~28天为第二时相, 此阶段由 IFN 促进机体免疫发挥作用, 清除病毒感染细胞。因此治疗4周, HCV RNA 低于检测下限在一定程度上可反映机体具有较强的清除 HCV 感染能力, 这也奠定了以 RVR 预测患者最终 SVR 的理论基础^[18]。同时这也提示在患者初始治疗时应尽可能采用足量的 IFN 联合 RBV 进行治疗。

临床研究证实, RVR 对于患者 SVR 具有强预测作用, 且其预测意义不受患者 HCV 基因型影响^[16]。在获得 RVR 的患者中, 有 89% 基因 1 型患者、70% ~ 95% 基因 2/3 型患者与 86% 基因 4 型患者达到 SVR^[6]。基于 RVR 对于 SVR 的预测价值, 有研究建议将基因 1 与 4 型获得 RVR 的患者疗程缩短为 24 周, 或将基因 2 与 3 型患者的疗程缩短为 16 ~ 18 周^[19, 20]。但考虑到相关研究结果尚存在争议^[21], 且尚无基于我国患者人群的研究数据, 专家委员会建议, 除非患者不能耐受标准疗程的治疗, 应慎重对待缩短 RVR 患者疗程的做法(III)。

EVR 对于 SVR 具有较高阴性预测值。对于未达到 cEVR 但在治疗 24 周前实现 HCV RNA 低于检测下限的患者, 多项研究均表明此类患者延长 24 周疗程可显著提高 SVR 率^[16, 23]。因此, 治疗 12 周与 24 周期间实现 HCV RNA 低于检测下限的基因 1 与 4 型患者, 可考虑延长疗程至 72 周; 而基因 2 与 3 型患者可延长疗程至 48 周(II)。

六、治疗无应答或复发患者的再治疗

HCV 抗病毒治疗无应答或复发患者, 确定再治疗方案前应首先充分了解既往抗病毒治疗情况, 分析导致无应答或复发的可能原因, 包括所应用药物的类型、药物剂量以及减量情况、给药途径、疗程及治疗期间的病毒应答情况; 同时要了解患者的治疗依从情况; 患者是否酗酒和静脉吸毒等。初次单用 IFN α 治疗后复发或无应答的患者, 可采用 Peg-IFN 或普通 IFN α 联合 RBV 的参考方案再次治疗(I); 初次应用普通 IFN 联合 RBV 无应答或复发的患者, 可使用 Peg-IFN 联合 RBV 的参考方案进行治疗(II)^[24, 25]。采用 Peg-IFN 联合 RBV 的标准方案治疗无应答的患者再次应用相同方案治疗, 仅有 < 5% 患者可获得 SVR, 且对于此类患者尚无统一意见表明更换 IFN 种类有效^[26]; Peg-IFN 联合 RBV 的标准方案治疗后复发的患者, 再治疗的疗效优于无应答患者, 但尚无充分证据表明重复以前治疗方案可显著改善患者 SVR 率。因此, 此类患者应当在更换治疗方案后按照病毒学应答情况进行个体化治疗。

七、特殊患者的治疗

1. 丙型肝炎肝硬化患者的抗病毒治疗: 有效的抗病毒治疗可改善肝硬化患者生存率^[27, 28], 虽然丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗 SVR 率低于无肝硬化患者, 对符合治疗指征的患者仍应考虑抗病毒治疗(II)^[1, 2]。

丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗指征主要根据肝功能代偿情况进行区分^[29]: Child-Pugh 评分 A 级者强烈推荐治疗, Child-Pugh 评分 B 级选择患者治疗, 而 Child-Pugh 评分 C 级患者不推荐治疗(III)。患者肝功能代偿情况处于动态变化过程, 评分差的患者经过治疗后可得到一定程度的改善, 对未达到评分要求的患者可先积极改善肝功能治疗, 再进行抗病毒治疗。

肝硬化患者常伴有外周血白细胞计数或血小板计数下降, 在治疗初始往往不能接受足量的抗病毒治疗剂量, 对于此类患者, 可考虑在密切观察的情况下自小剂量开始, 逐渐加量, 直至达到临床能耐受的抗病毒治疗剂量, 也可考虑由普通

IFN 逐渐过渡到 Peg-IFN, 以尽可能完成治疗疗程。

2. 肝移植后丙型肝炎复发者的抗病毒治疗: 肝移植前未进行有效抗病毒治疗的 CHC 患者, 移植后丙型肝炎 5 年复发率为 90%, 因复发导致移植失败的比率为 25% ~ 30%^[30]。对此最有效的预防手段是在移植前进行抗病毒治疗将血液中的 HCV RNA 降至最低。肝移植前未能有效抗 HCV 治疗的患者, 在肝移植后应密切观察, 如出现 HCV RNA 阳性, 伴有不能以其他原因解释的 ALT 持续升高或肝活检显示移植肝出现显著纤维化, 应考虑抗病毒治疗(I)^[6, 31]。但由于肝移植后患者多同时应用高剂量的免疫抑制剂; 全血或部分血细胞水平下降以及存在肾功能损伤等问题, 仅有 40% ~ 60% 患者可耐受抗病毒治疗^[6]。另外, 抗病毒治疗还可增加移植排斥的风险, 因此, 此类患者抗病毒治疗应在有丰富经验的肝移植专业与肝病内科专业医师的共同指导、监督下进行。患者抗病毒治疗方案应优先选择 Peg-IFN^[32, 33], 再根据患者耐受情况加用或不加用 RBV(II)。治疗剂量应当从小剂量开始, 无严重不良反应时逐渐增加剂量; 即便如此, 应密切监测并及时处理抗病毒治疗的不良反应; 密切关注患者是否存在移植排斥反应的迹象, 一旦发现应及时停药。

3. CHC 合并肾脏疾病患者的治疗: CHC 合并肾脏疾病患者的治疗主要包括两种情况: (1) HCV 感染引起的肾脏损害, 最常见的是冷球蛋白血症相关肾小球肾炎; (2) CHC 合并慢性肾脏疾病患者的抗病毒治疗。

冷球蛋白血症是一种全身性疾病, 在肾脏主要表现为冷球蛋白血症相关肾小球肾炎。抗病毒治疗是 HCV 感染继发的冷球蛋白血症唯一有效治疗, 有效的抗病毒治疗可使冷球蛋白血症消失, 肾脏损害也可有效缓解, 因此该类患者存在抗病毒治疗的必要性。但由于 IFN 本身有可能加重患者肾脏内血管炎病变, 并导致肾功能恶化^[34]; 目前此类患者的治疗指征为存在明显的冷球蛋白血症症状、轻到中度蛋白尿并且肾功能损害进展缓慢的患者^[35]。治疗方案选择 IFN 联合 RBV 治疗, 自小剂量开始, 无严重不良反应时逐渐增加剂量, 并密切关注患者肾功能改变(III)。

CHC 合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗至少需要注意三点: (1) 抗病毒治疗初始时应详细评估患者肾脏损害的基础疾病, 如原发性高血压、糖尿病等是否已得到控制, 并明确是否存在治疗禁忌证; (2) 由于 IFN 和 RBV 均经过肾脏代谢, 应根据患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) 情况决定患者是否可以治疗以及治疗剂量的调整^[35]; (3) 慢性肾病患者一般情况往往较差, 存在不同程度的肾性贫血, 相当比率患者不能完成疗程, 治疗后复发率较高, 在治疗前应应与患者充分沟通, 并密切监测不良反应。

CHC 合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗药物选择方案与疗程可参考一般 CHC 患者, 但应根据患者 GFR 来调整药物剂量, 剂量调整方案见表 6(III)^[35]。患者治疗应在经验丰富的肝病医生指导下进行, 对于 GFR < 60 ml/(min · 1.73 m²) 的患者, 需从小剂量开始应用, 逐渐加量。需血液透析的患者, 开始抗病毒治疗应更

加谨慎,需要与经验丰富的肾脏病医生密切配合,根据患者血液透析的类型与频率来调整治疗方案。

4. 儿童患者的治疗:年龄 > 2 岁的儿童 CHC 患者,如 HCV RNA 阳性应考虑抗病毒治疗。抗病毒应采用 IFN 联合 RBV 的方案^[36,37]。其中普通 IFN 已在我国被批准用于儿童患者治疗,初始治疗可给予 3 ~ 6 MIU/m² 体表面积,皮下注射,每周 3 次;联合利巴韦林 15 mg/(kg · d)。近期研究表明,Peg-IFN α -2a/2b 联合 RBV 治疗儿童患者的 SVR 率高于 > 50%。其中 Peg IFN α -2b 已被美国食品药品监督管理局批准用于儿童 CHC 患者治疗,剂量为 60 μ g/(m² · w),联合利巴韦林 15 mg/(kg · d)(II)^[38]。现有证据表明对于儿童患者治疗疗程为 48 周,尚无证据支持在基因 2 或 3 型患者缩短疗程至 24 周。

表 6 慢性肾脏病患者抗 HCV 治疗药物剂量调整方案

分期	名称	GFR (ml/min · 1.73m ²)	推荐方案
1	GFR 正常或升高	≥ 90	A
2	GFR 轻度下降	60 ~ 90	A
3	GFR 中度下降	30 ~ 59	B
4	GFR 显著下降	15 ~ 29	B
5	肾衰竭	< 15	B
5D	血液透析或经腹膜透析患者		C

注:A 方案,即与一般 CHC 患者抗病毒治疗方案相同;B 方案,Peg-IFN α -2b 1 μ g/(kg · w);Peg-IFN α -2a 135 μ g/w;普通 IFN 300 万单位 Qod,三种 IFN 任选一种,联合 RBV 200 ~ 800 mg/d;C 方案,Peg-IFN α -2b 1 μ g/(kg · w);Peg-IFN α -2a 135 μ g/w;普通 IFN 300 万单位 Qod,三种 IFN 任选一种,根据患者耐受情况选择加用 RBV,血透患者用药剂量与频率需根据患者透析情况调整。

5. CHC 合并糖尿病患者的抗病毒治疗:2 型糖尿病是 CHC 常见并发症之一。相关研究^[10]已表明慢性 HCV 感染是诱发 2 型糖尿病的原因之一。CHC 合并糖尿病患者,如 HCV RNA 阳性,亦需要抗病毒治疗,且治疗方案与普通慢性丙型肝炎患者相同(III)。但是相当比率的 CHC 合并糖尿病患者存在肝硬化,而且 IFN 治疗会影响血糖的代谢,因此对此类患者的抗病毒治疗需要格外慎重。

IFN 可诱发部分有糖尿病倾向或隐性糖尿病的患者进展为临床糖尿病;或使糖尿病病情加重甚至诱发糖尿病酮症酸中毒。另外,部分 CHC 合并糖尿病患者可测出抗谷氨酸脱羧酶抗体与胰岛细胞自身抗体等。因此,在进行 IFN 治疗前,应对 CHC 患者进行糖耐量检测,调查有无糖尿病家族史,对患者的糖尿病易患性进行评估,以便糖尿病的防治。对血糖控制不满意的患者,建议先将血糖控制在较满意的水平,再考虑抗病毒治疗。

失代偿期肝硬化合并糖尿病患者原则上禁用 IFN。代偿期肝硬化合并糖尿病患者应慎用 IFN,应根据其肝病和糖尿病病情的严重程度来酌情考虑 IFN 初始剂量。建议从小剂量开始,在密切观察的情况下逐渐增加剂量,达到临床能耐受的抗病毒治疗剂量,尽可能完成治疗疗程。对只能接受小剂量 IFN 治疗的患者可

以适当延长疗程,以期获得较满意的疗效。肝功能损害较轻、血糖控制满意的患者,可使用常规剂量的 IFN 治疗,但必须严密监测病人肝功能、血糖的变化和不良反应,随时减少剂量或停用 IFN,调整治疗方案(Ⅲ)。

6. 合并 HIV 感染患者的抗病毒治疗:HCV 与 HIV 合并感染可加快患者肝病进程,并降低患者对于 HAART 治疗耐受性,此类患者存在抗 HCV 治疗的必要性;但合并感染者治疗 SVR 率较低,并存在药物相互作用等安全耐受性问题。所以,在开始抗 HCV 治疗前应对患者充分评估。初始抗病毒方案与一般患者相同。齐多夫定或 2,3-双脱氧肌苷在与利巴韦林同时应用时不良反应增加,应避免同时应用^[39]。HAART 治疗与抗 HCV 治疗如果同时开始,可混淆不良反应,建议两种治疗开始时间根据病情轻重相隔数月,以便不良反应判断与治疗方案的调整(Ⅲ)。

7. 合并 HBV 感染患者的抗病毒治疗:2% ~ 10% 抗-HCV 抗体阳性患者伴有 HBsAg 阳性。HBV 与 HCV 的共同作用可加快患者肝纤维化进展,增加患者肝细胞癌发生风险。HBV/HCV 共感染患者的治疗,要综合患者 HBV DNA、HCV RNA 以及 ALT 情况,采取不同治疗方案(表 7)^[40]。

七、抗病毒治疗常见的不良反应及临床处理^[6, 7]

丙型肝炎抗病毒治疗的常见不良反应主要有流感样症候群、一过性骨髓抑制、血色素降低、体重减轻、脱发、自身抗体生成与精神异常等。不良反应可降低患者的生活质量,降低患者对治疗的依从性。因此,药物不良反应的处理对达到治疗目标具有重要意义。常见需临床处理的不良反应为流感样症候群、一过性骨髓抑制、贫血、精神异常与自身免疫异常等。

1. 流感样症候群:流感样症候群包括发热、寒战、头痛、肌肉酸痛与乏力等,多在治疗初期比较显著,随疗程进展,大部分患者可逐渐减轻或消失。为尽可能减少此不良反应对患者的生活影响,可选择在睡前应用 IFN,另外可考虑给予患者非甾体类解热镇痛药物。

2. 一过性骨髓抑制:IFN 对骨髓的一过性抑制作用主要表现为白细胞与血小板降低,其中以中性粒细胞降低更为常见。当中性粒细胞绝对计数 $> 0.75 \times 10^9/L$ 以上时,可考虑口服升白细胞药物或使用粒细胞集落刺激因子或粒-巨噬细胞集落刺激因子等。当中性粒细胞绝对计数 $< 0.75 \times 10^9/L$ 时需要降低药物剂量,而 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时需要停药。

表 7 HBV/HCV 共感染患者抗病毒治疗方案

HCV RNA	HBV DNA	ALT	推荐方案
可检出	低于检测下限		参照抗 HCV 治疗标准方案;
可检出	可检出	< 2 ULN	参照抗 HCV 治疗标准方案;
可检出	可检出	> 2 ULN	根据患者病情,采用 IFN + RBV ± 核苷(酸)类似物治疗。
低于检测下限	可检出	< 2 ULN	暂不治疗,定期监测;
低于检测下限	可检出	> 2 ULN	参考抗 HBV 治疗方案;
低于检测下限	低于检测下限		暂不治疗,定期监测。

注:ULN(upper limit of normal),正常值上限。

一般而言,当血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 时应考虑降低 IFN 剂量,也可考虑应用白细胞介素-11、重组人血小板生成素等治疗。当血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 时,应考虑停药。要将患者血小板计数与患者出血相关临床表现结合分析。应注意排除 IFN 诱发的免疫性血小板减少症,一旦出现血小板快速下降,应立即停药。

抗病毒治疗的疗效与 IFN 剂量和疗程密切相关。因此,对于 IFN 引起的骨髓抑制不良反应,应密切监测,及时处理,尽量避免 IFN 减量或停药,尤其是在患者血清 HCV RNA 低于检测下限之前,从而将药物减量对疗效的影响降至最低。

3. RBV 引起贫血的处理:IFN 联合 RBV 抗病毒治疗中约有 1/3 患者出现不同程度的贫血,主要原因为 RBV 引起的红细胞破坏增加。RBV 用量对患者能否获得 SVR 具有重要意义,应尽可能保证患者足量完成疗程^[41]。血红蛋白的减低可使用促红细胞生成素,特别是对曾进行治疗但因停止 RBV 使用而失败者。在积极的对症治疗无效的情况下,当血红蛋白下降到 $80 \sim 100 \text{ g/L}$ 时,需减少 RBV 剂量,每次减量可以 200 mg/天 的幅度递减。当低于 80 g/L 时则需要停用 RBV。要避免过早和过度减量,从而将药物减量对抗病毒疗效的影响降至最低。

4. 精神异常的处理:抗病毒治疗相关的精神异常包括抑郁、易激惹、自杀倾向、躁狂等。患者精神异常会影响治疗依从性甚至危及生命,在起始治疗时应对患者充分评估,并在随访中密切监测。精神异常尤其是抑郁的处理过程中,肝病医师应注意与精神科医师的密切合作,请精神科医师对患者精神状况做客观专业的评估,同时尽可能用药改善患者症状以完成治疗疗程,但应注意所应用药物与抗病毒药物的相互作用以及药物对患者肝功能的影响^[42]。

5. 自身免疫异常的处理:IFN 治疗可加重患者既往存在的自身免疫性疾病。如患者治疗前存在未控制的自身免疫疾病,不应进行抗病毒治疗。CHC 本身可诱导产生自身抗体如抗核抗体等,需要与 CHC 合并自身免疫性肝炎相区分,鉴别需要参照自身免疫性肝炎的诊断标准,必要时结合肝脏活检^[43];对于前者,可以考虑抗病毒治疗。另外 IFN 治疗可诱导机体产生多种自身抗体,但仅在少数患者表现为临床疾病如自身免疫性甲状腺炎等,对于严重的患者应考虑停药。

(执笔人:谢尧、范小玲、杨松)

专家委员会(按拼音排序):陈菊梅、陈新月、成军、窦晓光、范小玲、李克、刘景院、宁琴、孙永涛、谭德明、唐红、唐小平、王贵强、王宇明、魏来、巫善明、徐道振、谢青、谢雯、谢尧、邢卉春、于岩岩、张跃新)

参 考 文 献

- 1 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 2001, 358:958-965.
- 2 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med*, 2002, 347:975-982.
- 3 Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36:S35-46.
- 4 Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study

- of 384 patients. *Gastroenterology*, 1997, 112:463-472.
- 5 John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, et al. Sustained Responders Have Better Quality of Life and Productivity Compared With Treatment Failures Long After Antiviral Therapy for Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2009, Jun 30. [Epub ahead of print]
 - 6 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009, 49:1335-1374.
 - 7 中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病分会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12:194-198.
 - 8 Nutt AK, Hassan HA, Lindsey J, et al. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. *Am J Med*, 2000, 109:62-64.
 - 9 Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Interferon alfa-2b [correction of alpha-2b] and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99:1700-1705.
 - 10 Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2001, 345:41-52.
 - 11 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, 2004, 140:346-355.
 - 12 Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005, 128:636-641.
 - 13 Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 2006, 130:1086-1097.
 - 14 Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology*, 2007, 46:1688-1694.
 - 15 Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, et al. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005, 41:275-279.
 - 16 Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*, 2005, 43:425-433.
 - 17 de Segadas-Soares JA, Villela-Nogueira CA, Perez RM, et al. Is the rapid virologic response a positive predictive factor of sustained virologic response in all pretreatment status genotype 1 hepatitis c patients treated with peginterferon-alpha2b and ribavirin?. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43:362-366.
 - 18 Layden JE, Layden TJ, Reddy KR, et al. First phase viral kinetic parameters as predictors of treatment response and their influence on the second phase viral decline. *J Viral Hepat*, 2002, 9:340-345.
 - 19 Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*, 2005, 352:2609-2617.
 - 20 Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*, 2007, 56:553-559.
 - 21 Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*, 2007, 357:124-134.
 - 22 Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38:645-652.
 - 23 Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*, 2006, 131:451-460.
 - 24 Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin non-responder patients. *Gastroenterology*, 2006, 130:1098-1106.
 - 25 Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100:2453-2462.
 - 26 Cheruvattath R, Rosati MJ, Gautam M, et al. Pegylated interferon and ribavirin failures: is retreatment an option?. *Dig Dis Sci*, 2007, 52:732-736.
 - 27 Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*, 2000, 343:1673-1680.
 - 28 Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat*, 2006, 13:762-769.
 - 29 Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl*, 2003, 9:S1-9.
 - 30 Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up.

Transplantation, 2004, 77:226-231

- 31 Gane EJ, Lo SK, Riordan SM, et al. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*, 1998, 27:1403-1407.
- 32 Mukherjee S, Lyden E, McCashland TM, et al. Interferon alpha 2b and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: cohort study of 38 patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20:198-203.
- 33 Mukherjee S. Pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2005, 37:4403-4405.
- 34 Suzuki T, Yonemura K, Miyaji T, et al. Progressive renal failure and blindness due to retinal hemorrhage after interferon therapy for hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis. *Intern Med*, 2001, 40:708-712.
- 35 KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2008; S1-99.
- 36 Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*, 2005, 42:1010-1018.
- 37 Wirth S, Lang T, Gehring S, et al. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36:1280-1284.
- 38 Jara P, Hierro L, de la Vega A, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27:142-148.
- 39 Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, et al. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat*, 2006, 13:683-689.
- 40 Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23:512-520.
- 41 McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*, 2009, 361:580-591.
- 42 Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*, 2005, 19:105-123.
- 43 Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2002, 36:479-497.

(收稿日期:2009-05-20)

(本文编辑:温少芳)

慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2009, 3(3):343-352.