

聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林改善慢性丙型肝炎肝纤维化的研究

邵清¹, 纪冬¹, 张健¹, 韩萍¹, 李冰¹, 李梵¹, 崔慧丹¹, 陈新月², 陈国凤¹ (1. 解放军第302医院 肝纤维化诊疗中心, 北京 100039; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院 特需病房, 北京 100054)

摘要: 目的 研究聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林(RBV)治疗慢性丙型肝炎(CHC)对肝纤维化和糖代谢的影响。方法 选择91例CHC患者均给予Peg-IFN- α 2a 180 μ g/周联合利巴韦林(RBV) 10.6~15.0 mg/(kg·d), 疗程为48周, 观察肝脏瞬时弹性检查(Fibroscan)值(FS)、空腹血糖(Glu)、餐后2小时血糖(Glu-2h)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)的变化。结果 治疗后, FS值明显下降, Glu、Glu-2h、HbA1c、TC、TG、ALT均有明显改善, 且与治疗前相比, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。结论 Peg-IFN联合RBV治疗CHC可改善肝纤维化, 改善血糖代谢和血脂代谢, 有效降低ALT。Fibroscan具有准确、方便、可重复性强等优点, 可用于Peg-IFN联合RBV治疗CHC过程中肝纤维化的监测。

关键词: 肝炎, 丙型, 慢性; 硬度试验; 抗病毒药

Antiviral treatment of Peg-IFN combined with ribavirin decreases hepatic fibrosis for patients with chronic hepatitis C

SHAO Qing¹, JI Dong¹, ZHANG Jian¹, HAN Ping¹, LI Bing¹, LI Fan¹, CUI Hui-dan¹, CHEN Xin-yue², CHEN Guo-feng¹ (1. Liver Fibrosis Diagnosis and Treatment Center, The 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China; 2. Particular Requirement Unit, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100054, China)

Abstract: Objective To analyze the effect pegylated interferon (Peg-IFN) plus ribavirin (RBV) on liver fibrosis and glycometabolism in patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Total of 91 patients with CHC who were treated by Peg-IFN- α 2a at 180 μ g a week combined with ribavirin (RBV) at 10.6~15.0 mg/(kg·d) for 48 weeks. The FS factors, fasting blood glucose (Glu), postprandial blood glucose (Glu-2h), HbA1c, TC, TG, ALT were analyzed. **Results** FS factors was distinctly dropped and Glu, Glu-2h, HbA1c, TC, TG, ALT were better than before ($P < 0.05$). **Conclusions** Peg-IFN combined with RBV can improve liver fibrosis, glycometabolism and lipid metabolism, and reduce the ALT. The FibroScan instrument has accurate, convenient, strong repeatability which can be used in monitoring of liver fibrosis during the antiviral treatment for CHC patients.

Key words: Hepatitis C, chronic; Hardness tests; Antiviral agents

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)慢性感染可引起慢性肝炎、肝硬化及肝癌等肝脏损害, 目前治疗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的主要方法是聚乙二醇化干扰素(Peg-

IFN)- α 联合利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗^[1-3]。CHC在引起肝损害的同时, 可导致肝纤维化, Peg-IFN- α 联合RBV治疗CHC, 可使肝纤维化得到缓解。肝脏瞬时弹性检查(Fibroscan)是肝纤维化无创检查新技术, 具有准确、方便、可重复性强等优点, 在临床上得到越来越广泛的应用和认

可^[4,5]。在治疗CHC过程中,动态观察Fibroscan值(FS值)的变化,可以了解肝纤维化的情况。慢性HCV感染与糖尿病的发生密切相关,CHC患者中糖尿病的患病率为21%~50%,明显高于普通人群和其他原因所致的慢性肝病患者,HCV致肝硬化2型糖尿病的患病率明显高于HCV致肝炎^[6,7],分析Peg-IFN- α 联合RBV治疗CHC过程中糖代谢的变化,有助于在治疗CHC的同时,对2型糖尿病起到防治作用。部分CHC患者合并肝细胞脂肪变与肝纤维化有关,增加了2型糖尿病发病的危险性,亦与肝癌的发生有关,因此研究CHC治疗过程中脂代谢的变化具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择解放军第302医院2007年9月至2010年9月完成Peg-IFN- α 2a联合RBV治疗CHC的91例患者,其中男性56例,女性35例,年龄 43.2 ± 10.8 岁。所有患者均给予Peg-IFN- α 2a 180 μ g/周联合RBV 10.6~15.0 mg/(kg·d),疗程为48周,所有患者在治疗12周后均获得早期病毒学应答(EVR),治疗结束时HCV RNA均为阴性。所有患者在治疗前均签署知情同意书。CHC疾病诊断均符合2004年《慢性丙型肝炎防治指南》制定的诊断标准^[8],并排除其他病毒性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎及自身免疫性肝炎。糖尿病诊断均符合1999年国际卫生组织(WHO)、国际糖尿病联合会(international diabetes federation, IDF)和中华医学会糖尿病学会的诊断标准。

1.2 观察指标 收集患者治疗前、治疗12周、24周、48周及停药24周的资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、ALT、Glu、餐后2小时血糖(Glu-2h)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、HCV RNA定量、FS值。

1.3 疗效评价 早期病毒学应答(early virologic response, EVR):治疗12周,HCV RNA < 50 IU/ml,或HCV RNA值与基线比较下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml。持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR):治疗结束,停药24周随访时,HCV RNA < 50 IU/ml。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0统计学软件分析,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验;非正态数据以中位数(四分位间距)表示,组间比较应用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗病毒治疗改善肝纤维化 基线患者FS值中位数为10.5 kPa,治疗12周为10.2 kPa,24周为8.5 kPa,48周为6.5 kPa,停药后24周为5.6 kPa。经非参数检验后,各组FS值与治疗前比较,差异均有统计学意义, $P < 0.05$ 。经标准治疗48周后,无论患者是否获得SVR,FS指标变化差异无统计学意义, $P < 0.05$,见图1。

2.2 抗病毒治疗改善肝功及糖、脂代谢 CHC患

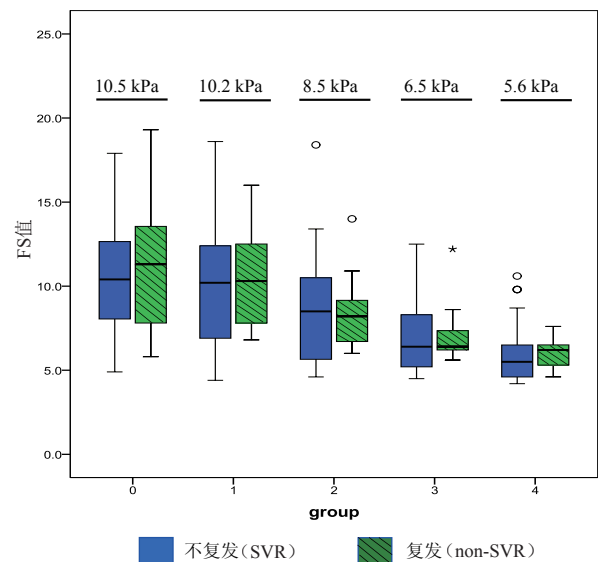


图1 干扰素治疗慢性丙型肝炎FS值变化

注:0为基线;1为12周;2为24周;3为48周;4为停药后24周

者治疗48周后,Glu平均值从5.473 mmol/L下降至4.921 mmol/L;GLU-2h平均值从7.3948 mmol/L下降至6.086 mmol/L;HbA1c平均值从5.447 mg下降至4.926 mg;ALT平均值从84 U/L下降至24.34 U/L;TC平均值从5.035 mmol/L下降至4.509 mmol/L;TG平均值从1.7532 mmol/L下降至1.475 mmol/L。各项指标均明显改善,差异均有统计学意义, $P < 0.05$,见图2。

3 讨论

HCV感染可造成肝损伤,导致肝纤维化程序的启动,最终进展至肝硬化,研究表明CHC患者

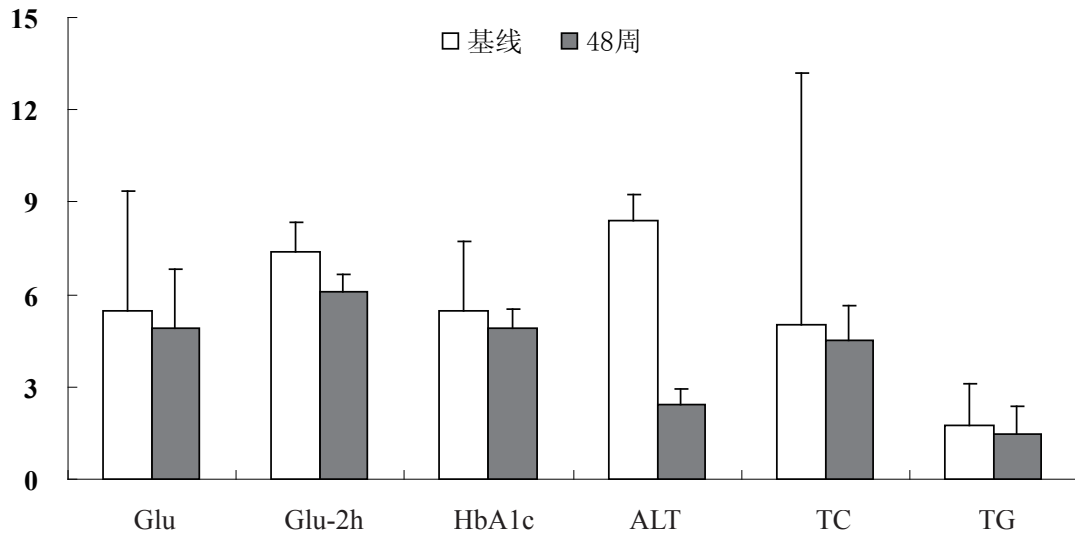


图 2 干扰素治疗慢性丙型肝炎48周后糖代谢和脂代谢变化

注: Glu为空腹血糖, Glu-2h为餐后2小时血糖, HbA1c为糖化血红蛋白, ALT为丙氨酸氨基转移酶, TC为总胆固醇, TG为甘油三酯

中20%~30%可进展为肝硬化,继而发生肝癌等严重肝脏疾病。Peg-IFN联合RBV治疗是目前的标准治疗方案,无论是否取得SVR, Peg-IFN治疗均可改善肝脏组织学。获得SVR患者Peg-IFN的组织学改善率(83%)高于普通干扰素, Peg-IFN治疗无病毒学应答的患者,仍有47%的患者获得了组织学改善^[9]。

Fibroscan是利用超声技术发明的一项无创测量肝组织纤维化程度的新方法。临床数据表明, Fibroscan在诊断肝纤维化和肝硬化方面有极好的敏感性和特异性。与肝组织活检相比, Fibroscan具有快速、无创、易重复及价格低等优势。近年来, Fibroscan在欧洲国家应用普遍,我国尚未广泛应用。有文献报道,与肝组织活检相比较,患者肝脏纤维化程度越重, FS值(单位kPa)与其相关性就越好。目前研究表明, FS值对诊断肝纤维化和肝硬化的价值较高,可部分替代肝组织学活检^[10-12]。Takemoto等^[13]对44例HCV感染者的研究发现, FS值与肝纤维化指标以及血小板数量的相关性都很高,与肝组织活检结果相比,随着FS值的增高,组织学肝纤维化程度也越高。若FS > 15 kPa,提示患者有重度肝纤维化,其敏感度、特异度、阳性及阴性预测值和准确度分别为100%、73.9%、77.8%、100%和86.4%。HCV感染与其所致慢性肝病与2型糖尿病有明显的相关性。肝脏疾

病引起的2型糖尿病称为肝源性糖尿病,是胰岛素抵抗及分泌进行性损害的共同结果。胰岛素抵抗的原因之一是外周组织中胰岛素受体(INSR)数目减少及生理作用下降,使组织对胰岛素生理作用的敏感性降低。CHC患者较普通人群和其他原因所致的慢性肝病患者更易患糖尿病。研究表明无论在慢性肝炎组还是肝硬化组,慢性HCV感染者均较慢性HBV感染者更易合并糖尿病。与慢性乙型肝炎患者相比, CHC患者发生糖尿病的危险性明显增高, HCV感染致肝硬化2型糖尿病发生率明显高于HCV感染致慢性肝炎。随着肝纤维化分级的增加,胰岛素受体表达减少,提示HCV感染后致2型糖尿病与肝纤维化有相关性^[14,15]。

本研究在Peg-IFN联合RBV治疗CHC过程中,于12周、24周、48周及治疗结束24周分别检测FS值、Glu、GLU-2h、HbA1c、ALT、TC、TG等指标,结果显示随着疗程的延长, FS值逐渐下降,各项指标差异均有统计学意义($P < 0.05$);无论患者是否获得SVR, FS值均下降,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);患者Glu、Glu-2h、HbA1c、ALT、TC、TG等指标亦随疗程延长逐渐趋于正常,各项指标差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示糖代谢、脂代谢和肝细胞炎症均有明显改善。

综上所述, Peg-IFN联合RBV治疗CHC可改善

肝纤维化。Fibroscan在治疗过程中的应用,可动态观察肝纤维化的变化,具有操作简便、无创、可重复性强的特点,值得进行临床推广。Peg-IFN联合RBV治疗CHC可改善糖代谢、脂代谢和肝脏炎症。

参考文献

- [1] Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection[J]. N Engl J Med,2011,364:2429-2438.
- [2] Jang JY, Chung RT. Chronic hepatitis C[J]. Gut Liver,2011,5:117-132.
- [3] Poordad F, Khungar V. Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection[J]. Am J Manag Care,2011,17(4 Suppl):S123-S130.
- [4] Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease[J]. Curr Opin Gastroenterol,2010,26:227-233.
- [5] Cohen EB, Afdhal NH. Ultrasound-based hepatic elastography: origins, limitations, and applications[J]. J Clin Gastroenterol,2010,44:637-645.
- [6] Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, et al. Insulin resistance and chronic liver disease[J]. World J Hepatol,2011,3:99-107.
- [7] Sanyal AJ. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C[J]. Liver Int,2011,31(Suppl 1):23-28.
- [8] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 传染病信息,2000,13:141-150.
- [9] Schiff ER. Diagnosing and treating hepatitis C virus infection[J]. Am J Manag Care,2011,17(4 Suppl):S108-S115.
- [10] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography[J]. J Hepatol,2008,48:835-847.
- [11] Martínez SM, Crespo G, Navasa M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis[J]. Hepatology,2011,53:325-335.
- [12] Clark PJ, Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease[J]. Curr Opin Gastroenterol,2011,27:210-216.
- [13] Takemoto R, Nakamuta M, Aoyagi Y, et al. Validity of FibroScan values for predicting hepatic fibrosis stage in patients with chronic HCV infection[J]. J Dig Dis,2009,10:145-148.
- [14] 邵清, 陈国风, 李梵, 等. 慢性丙型肝炎病毒感染者2型糖尿病流行病学调查[J]. 肝脏,2007,12:366-367.
- [15] 邵清, 纪冬, 张健, 等. 慢性丙型肝炎患者肝细胞胰岛素受体的表达[J]. 首都医科大学学报,2009,30:788-790.

收稿日期: 2011-10-26

• 消息 •

本刊网上采编系统开通使用通知

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部引进了期刊采编系统,并建设了门户网站。该采编系统在功能上可以实现作者在线投稿、在线查询稿件处理进展;编辑在线收稿、送审,在线编辑加工;审稿专家在线审稿;各种表格、数据的批量生成和保存等。请作者登陆编辑部网址:<http://zggzbzz.j-ditan.com>,注册后进行在线投稿并查询稿件处理进度。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统,并向编辑部反馈意见,以不断对系统进行改进。如您在操作上碰到任何问题,请与编辑部联系(010-84322058)。感谢您对本刊的关注与支持!

本刊编辑部