

· 论著 ·

高病毒载量慢性丙型肝炎快速病毒学应答的预测因素分析

许镇 张晓红 赵志新 林潮双 蔡庆贤 谢冬英 高志良

【摘要】 **目的** 探讨高病毒载量慢性丙型肝炎抗病毒治疗的快速病毒学应答(RVR)预测因素。**方法** 对55例高病毒载量(HCV RNA $> 1 \times 10^5$ 拷贝/ml)慢性丙型肝炎使用聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林进行抗病毒治疗者进行前瞻性研究,聚乙二醇干扰素 α -2a 135 μ g 或 180 μ g/次,皮下注射,每周1次,利巴韦林900~1200 mg/d口服,于治疗前及治疗第4周检测HCV RNA定量,4周血清HCV RNA检测不到为获得RVR。采用Logistic多元回归分析RVR的影响因素,并比较治疗前不同病毒载量患者RVR的比例。**结果** RVR与基线病毒载量呈负相关($B = -1.292$)。基线HCV RNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/ml且 $< 1 \times 10^7$ 拷贝/ml者快速应答率为86.49% (32/37),基线HCV RNA $\geq 1 \times 10^7$ 拷贝/ml者快速应答率为61.11% (11/18),两组比较有统计学差异($\chi^2 = 4.571, P = 0.043$)。**结论** 基线HCV RNA水平可作为高病毒载量慢性丙型肝炎患者聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗过程中RVR的预测因素,治疗前HCV RNA $< 1 \times 10^7$ 拷贝/ml者疗效较好。

【关键词】 肝炎,丙型,慢性; 干扰素 α -2a; 利巴韦林; 预测因素

Analysis for the predictors of rapid virological response in therapy of patients with chronic hepatitis C of high viral loads XU Zhen, ZHANG Xiao-hong, ZHAO Zhi-xin, LIN Chao-shuang, CAI Qing-xian, XIE Dong-ying, GAO Zhi-liang. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-hong, Email: zhangxhope@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To survey the predictors of rapid virological response (RVR) during antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C of high viral loads. **Methods** 55 patients with chronic hepatitis C of high viral loads were treated with peg-interferon α -2a and ribavirin. All patients received a combination of peg-interferon α -2a (180/135 μ g/week, hypodermic injection) and ribavirin (900~1200 mg/d) for therapy. Liver functions and the level of HCV-RNA in baseline and the 4th week were detected during the therapy. Logistic regression analysis then was taken and comparison between groups of different viral loads was processed. **Results** Negative correlation between the baseline level of HCV RNA and RVR was shown ($B = -1.292$). Patients with baseline HCV RNA $< 1 \times 10^7$ copies/ml got better RVR rate (86.49%, 32/37), while the RVR rate of patients with baseline HCV RNA $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml was 61.11% (11/18). Statistical analysis showed significant difference ($\chi^2 = 4.571, P = 0.043$). **Conclusions** The baseline HCV RNA load can be the predictor of RVR in antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C of high viral loads. Patients with baseline HCV RNA level $< 1 \times 10^7$ copies/ml will reach better efficacy.

【Key words】 Hepatitis C, Chronic; Interferon Alfa-2a; Ribavirin; Prediction

慢性丙型肝炎是一种能导致致死性肝病的重要疾病,国内外多项研究已证实,聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林是治疗慢性丙型病毒性肝炎的首选方案。虽然高病毒载量是丙型肝炎难治性因素之一^[1],仍有相当部分高病毒载量患者能够取得满意疗效^[2]。快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR)能很好地预测持续病毒学应答(sustained virus response, SVR)^[3,4],研究RVR的预测因素,对优化治疗方案,合理使用医

疗资源及提高高病毒载量患者的疗效具有指导意义。

对象与方法

一、研究对象

2008年5月至2009年11月在广州中山大学附属第三医院就诊慢性丙型肝炎患者共55例,诊断符合2004年修订的病毒性肝炎防治方案标准^[5],其中慢性丙型肝炎54例,代偿期丙型肝炎肝硬化1例。所有患者同时均符合下列标准:(1)≥14岁的男性或女性患者;(2)至少2次血清抗HCV抗体阳性,血清HCV RNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/ml。排除标准:(1)妊娠或哺乳妇女;(2)合并甲型、丁型、戊型肝炎病毒感染、自身免疫性肝炎、代谢性肝病及酒精性肝病;(3)失代偿肝病、肿瘤及器官移植术后患者;(4)免疫介导性疾病,如甲状腺功能亢进、糖尿病;(5)精神性疾病;(6)合并HIV感染。

二、治疗方法

所有患者均采用:(1)聚乙二醇干扰素 α -2a(派罗欣,瑞士罗氏公司生产),以180或135 μg /次皮下注射,每周1次,当血WBC总数低于 $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞数低于 $0.75 \times 10^9/\text{L}$ 则适当减量或暂停1~2次,或使用粒细胞集落刺激因子[非格司亭(惠尔血)],待血WBC总数回升至 $2.5 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞数回升至 $1.0 \times 10^9/\text{L}$ 再恢复原用量;(2)利巴韦林,口服,900~1200 mg/d(温州第四制药厂生产)。于治疗前、治疗第4周检测血清HCV-RNA、血常规、肝功能(包括ALT、AST、血清白蛋白、总胆红素、直接和间接胆红素等)及空腹血糖等。

三、检测方法

肝炎病毒标志物:HAV-IgM、HAV-IgG、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、HCV-IgG、HEV-IgM、HEV-IgG用酶联免疫吸附法检测;HCV-RNA用RT-PCR荧光定量方法检测(试剂盒由达安基因诊断中心提供)。肝功能检测采用美国Beckman全自动生化仪及其配套试剂检测。

四、疗效判断

RVR定义为治疗至第4周时HCV RNA定量下降至检测不出(HCV RNA $< 1 \times 10^3$ 拷贝/ml)水平;第4周HCV RNA水平在检测值以上者为无快速应答(N-RVR)^[6]。

五、统计学分析

用SPSS 16.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。影响RVR的预测因素应用Logistic多元回归分析。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

结 果

1. 人口学资料及基线情况:55例患者中,男41例,女14例,年龄14~62岁,平均(37.24 ± 12.25)岁。按治疗至第4周是否取得RVR分为RVR组和N-RVR组。两组人口学资料见表1,两组基线情况比较无统计学差异($P > 0.05$)。

2. 治疗第4周时生化学及病毒学应答情况:治疗4周时两组转氨酶水平比较无统计学差异($P > 0.05$),见表2。

3. RVR预测的多因素分析:纳入性别、年龄、BMI、基线ALT水平、基线HCV RNA定量等作为RVR预测因子进行Logistic回归分析,结果仅基线HCV RNA水平有影响,见表3。

表1 两组人口学资料及基线情况

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	干扰素剂量(例)		ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	HCV RNA (log ₁₀ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			180 μg	135 μg					
RVR	43	34	9	38.0 ± 11.7	22.78 ± 3.50	35	8	83 ± 67	61 ± 41	45.5 ± 3.1	17.04 ± 6.29	6.53 ± 0.75
N-RVR	12	7	5	34.4 ± 14.2	21.30 ± 1.99	9	3	62 ± 45	50 ± 44	45.9 ± 2.5	15.41 ± 6.08	6.95 ± 0.71

表2 第4周血清HCV RNA定量及转氨酶水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	HCV RNA (\log_{10} 拷贝/ml)
RVR	43	43 ± 29	38 ± 19	-
N-RVR	12	41 ± 35	38 ± 19	4.08 ± 0.84

表3 慢性丙型肝炎RVR预测因素Logistic回归分析

因素	B值	SE	P值	Exp(B)
性别	1.481	0.895	0.098	4.397
年龄	0.008	0.034	0.810	1.008
BMI	0.162	0.171	0.342	1.176
基线ALT水平	0.008	0.014	0.575	1.008
基线AST水平	0.002	0.016	0.916	1.002
基线HCV RNA定量	-1.292	0.616	0.036	0.275
干扰素剂量	0.059	0.889	0.947	1.060

4. 基线不同HCV RNA水平患者RVR比较:以基线HCV RNA定量 1×10^7 拷贝/ml为界分为两组,比较两组的快速应答率,结果,基线HCV RNA水平较低组取得RVR比例较高($P=0.043$),见表4。

表4 基线不同HCV RNA水平患者基线情况及快速应答率比较

组别	例数	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	HCV RNA (\log_{10} 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)	快速应答[例, (%)] ^a
HCV RNA $10^5 \sim 10^7$ 拷贝/ml	37	79 ± 69	58 ± 43	6.22 ± 0.52	32 (86.49)
HCV RNA $> 10^7$ 拷贝/ml	18	78 ± 46	59 ± 40	7.44 ± 0.41	11 (61.11)

注:^a $P=0.043 < 0.05$

讨 论

大部分国内外研究已经证实,聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎能够取得较好疗效,而对于部分基因型(1型)及高病毒载量病例病毒应答效果会相对较差^[7]。影响慢性丙型肝炎疗效的有关因素正为广大学者所探究。本研究通过检测治疗第4周时的RVR情况来探寻高病毒载量慢性丙型肝炎治疗的早期预测因素。

本研究中的多因素分析结果提示,抗病毒治疗过程中出现RVR与治疗前的病毒复制水平呈负相关,提示HCV RNA定量高的慢性丙型肝炎患者的RVR效果差,病毒载量高低可作为是否出现RVR的一个独立预测因素。这与有关研究证实的治疗前基线HCV病毒载量可作为抗病毒疗效预测指标之一是一致的^[8-10]。

从不同病毒载量分组的统计数据结果可看出,基线低于 1×10^7 拷贝/ml组的慢性丙型肝炎患者能达到较好的快速应答率,两组间出现快速应答的比例存在统计学差异。由此证明,病毒载量的高低会影响慢性丙型肝炎抗病毒治疗的RVR,而RVR已被证实可以很好预测抗病毒治疗的SVR^[3-4]。由于使用检测方法不同,我国目前能够检测的HCV病毒载量下限仅达到 10^3 拷贝/ml,相比国外的检测水平存在差异。故本结果基于我国现有的检测水平,证明 1×10^7 拷贝/ml可作为高病毒载量慢性丙型肝炎抗病毒治疗中预测RVR、判断抗病毒疗效的临界值,对我国慢性丙型肝炎患者治疗后是否取得SVR有较好的预测价值。

有研究表明BMI与ALT水平可影响慢性丙型肝炎干扰素治疗中的早期病毒载量^[10-11]。本研究多因素分析显示性别、年龄、BMI、治疗前ALT、AST水平及干扰素剂量等因素与RVR无相关性。这可能因为:(1)本研究纳入的病例样本量较小;(2)国外研究纳入病例中包括了酒精摄入量大于50g/d者,且其结论示BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ 作为一独立预测负性因素,而本研究排除了摄酒因素,且所有病例的BMI均 $< 30 \text{ kg/m}^2$;(3)国外研究纳入病例的肝功能转氨酶均高于1.5倍正常上限,而本研究中较多为肝功能正常病例;(4)本研究

因缺乏基因检测分型而未根据不同基因型分组比较,而国外研究均按基因型分组进行比较分析。下阶段拟扩大样本量,增加基因型检测等以完善进一步研究。

慢性丙型肝炎疗效的影响因素诸多,除病毒基因型、基线病毒载量、治疗早期病毒载量变化等病毒因素外,还有机体的免疫功能状态、营养状况等临床相关因素。有关早期预测因素的研究仍待进一步深入探寻。

参 考 文 献

- [1] 施光峰. 提高难治性丙型肝炎疗效的治疗策略. 中国实用内科杂志, 2007, 27: 833-835.
- [2] 李坤, 王丽慧, 叶俊, 等. 丙型肝炎病毒负荷和基因型与干扰素治疗应答关系的研究. 中国实用内科杂志, 2003, 23: 732-734.
- [3] Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, et al. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 832-836.
- [4] Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari R, et al. Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. Antivir Ther, 2009, 14: 501-511.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志, 2004, 22: 131-136.
- [6] 史冬梅, 金根娣, 张青, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林治疗基因 1 型慢性丙型肝炎病毒学应答对复发率的预测及影响因素. 内科理论与实践, 2009, 4: 480-484.
- [7] Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, et al. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat, 2007, 14: 721-729.
- [8] 石国梁, 江河清. 慢性丙肝患者血清 ALT 水平、HCV RNA 定量对干扰素疗效的影响. 实用诊断与治疗杂志, 2006, 20: 187-188.
- [9] Durante-Mangoni E, Zampino R, Portella G, et al. Correlates and prognostic value of the first-phase hepatitis C virus RNA kinetics during treatment. Clin Infect Dis, 2009, 49: 498-506.
- [10] Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Factors affecting early viral load decline of Asian chronic hepatitis C patients receiving pegylated interferon plus ribavirin therapy. Antivir Ther, 2009, 14: 45-54.
- [11] Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, et al. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. Hepatology, 2003, 38: 639-644.

(收稿日期: 2011-05-09)

(本文编辑: 马超)

许镇, 张晓红, 赵志新, 等. 高病毒载量慢性丙型肝炎快速病毒学应答的预测因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(18): 5327-5330.