

PEG-IFN联合利巴韦林对慢性丙型肝炎 肝脏硬度值的影响

叶峰 刘小静 张曦 李月礁 孔颖 杨雪亮 蔺淑梅 刘敏 刘昉

【摘要】 目的 通过动态监测肝脏硬度值,了解抗病毒治疗对慢性HCV感染者肝纤维化程度的影响。**方法** 选择60例慢性HCV感染者进行PegIFN联合RBV抗病毒治疗,以12周HCV RNA水平低于1000拷贝/ml为界限,分为HCV RNA低于检测下限组(A组)和HCV RNA未低于检测下限组(B组),动态监测这两组患者0(基线)、12、24周的肝脏硬度值;同时在基线时检测健康体检者的肝脏硬度值作为正常对照。**结果** 治疗12周,A组有44例患者HCV RNA < 1000拷贝/ml,B组有16例患者HCV RNA ≥ 1000拷贝/ml。基线时,两组肝脏硬度值比较差异无统计学意义($P = 0.234$),但均高于正常对照组($P = 0.014$)。A组组内比较,12周与基线无显著差异($P = 0.061$),24周与基线和12周有显著差异($P = 0.013$);B组组内比较,基线、12周、24周之间的肝脏硬度值无显著差别($P = 0.121、0.051、0.064$)。组间比较,A组在12周时肝脏硬度值略低于B组,但无统计学差异($P = 0.076$),24周时A组的肝脏硬度值显著低于B组($P = 0.046$)。**结论** PegIFN联合RBV在抗病毒的同时能够减轻慢性HCV感染者肝纤维化的程度,若患者出现HCV RNA低于检测下限,则肝纤维逆转效果更加明显。

【关键词】 肝炎,丙型;干扰素类;肝硬化

Effect of pegylated interferon combined with ribavirin on chronic hepatitis C liver stiffness values

YE Feng, LIU Xiao-jing, ZHANG Xi, LI Yue-qiao, KONG Ying, YANG Xue-liang, LIN Shu-mei, LIU Min, LIU Yi. The First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: LIN Shu-mei, Email: lsmxjtu@126.com

【Abstract】 Objective Liver stiffness values are monitored dynamically to understand the effect of antiviral therapy on liver fibrosis of patients with chronic HCV infection. **Methods** Total of 60 patients with chronic HCV infection were selected for anti-viral therapy with pegylated interferon combined with ribavirin. HCV RNA level lower than 1000 copies/ml at 12th week was taken as the boundary, and these cases were divided into group A with the virus turning negative, and group B with the virus not turning negative. Liver stiffness values of the patients of these at 0 week (baseline), 12th week and 24th week. At the same time liver stiffness values of normal people were detected at 0 week to be the normal control. **Results** After 12 weeks of treatment, 44 patients' HCV RNA < 1000 copies/ml (group A), and 16 patients' HCV RNA ≥ 1000 copies/ml (group B). At 0 week, there was no difference in liver stiffness values between group A and group B ($P = 0.234$), but the two groups' values were higher than that of the normal control group ($P = 0.014$). After the comparison within group A, there was no significant difference in liver stiffness values at 12th week with that at 0 week ($P = 0.061$), and there was significant difference in liver stiffness values at 24th week with that at the baseline and 12th week ($P = 0.013$). After the comparison within group B, there was no significant difference in liver stiffness values at 0 week, 12th week, and 24th week ($P = 0.121, 0.051, 0.064$). Through comparing two groups, liver stiffness values in group A were slightly lower than that in group B at 12th week, but there was no statistical difference ($P = 0.076$), and liver stiffness values in group A were significantly lower than that in group B at 24th week ($P = 0.046$). **Conclusions** Pegylated interferon combined with ribavirin can have antiviral function and also can alleviate the degree of hepatic fibrosis of patients with chronic HCV infection. If the virus turns negative, the reversal effect of hepatic fibrosis is more pronounced.

【Key words】 Hepatitis C; Interferons; Liver cirrhosis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.012

基金项目: 西安交通大学医学院第一附属医院新医疗新技术(No.2009-51)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科

通讯作者: 蔺淑梅, Email: lsmxjtu@126.com

HCV感染是病毒性肝炎的主要病因,全球约有1.7亿人感染HCV,70%~80%会发展为慢性肝炎,其中30%的患者会进展为肝硬化和肝癌。抗病毒治疗是慢性HCV感染治疗的关键,IFN α 联合RBV方案是目前治疗慢性HCV感染唯一有效的方法,虽然抗病毒的治疗的近期目标是降低病毒,但最终的目的则是减少肝纤维化、肝硬化的发生,提高患者生活质量^[1-2]。

目前用于评价肝脏纤维化程度的“金指标”是肝组织活检,但因其存在有创、可重复性差的缺点,严重限制其在临床应用于抗病毒治疗后肝纤维化改善程度的评价。近年研究显示,慢性肝炎的肝脏纤维化越严重硬度值就越高,因此无创性肝纤维化扫描技术(Fibroscan)逐渐发展起来,该方法能够通过无创的方法检测肝脏硬度,进一步评价肝脏的纤维化程度,而且结果与肝组织活检的结果基本吻合,这种方法的优势是无创,可重复检测^[3-4]。

本研究拟动态观察PegIFN联合RBV治疗慢性HCV感染者的过程中肝组织硬度的变化,明确抗病毒治疗对肝纤维化影响。

资料与方法

一、患者一般资料

选择2011年11月至2012年5月西安交通大学医学院第一附属医院门诊或住院的慢性HCV感染者60例,其中男性22例,女性38例,年龄21~56岁,平均 (45.4 ± 12.7) 岁。另选择同期健康体检者10例作为对照,其中男性4例,女性6例,年龄22~55岁,平均年龄 (45.7 ± 12.5) 岁。慢性HCV感染诊断均符合2004年《慢性丙型肝炎防治指南》制定的诊断标准^[5],排除HAV、HBV、HIV、HEV的重叠感染,排除酒精性肝炎、脂肪性肝炎、药物性肝炎及自身免疫性肝炎,排除高血压、高血糖及肥胖患者。本研究为前瞻性研究,获得患者知情同意以及西安交通大学医学院第一附属医院伦理委员会同意。

二、方法及分组

所有患者均接受PegIFN- α 2a 180 μ g或者135 μ g,每周1次,皮下注射,联合RBV 10.0~15.0 mg/(kg·d)治疗。根据治疗12周时患者HCV RNA水平分为HCV RNA低于检测下限组(A组, HCV RNA < 1000 拷贝/ml)和HCV RNA未低于检测下限组(B组, HCV RNA \geq 1000 拷贝/ml)。

三、HCV RNA指标的检测

分别在0(基线)、12、24周,获取患者血清

样本2 ml用于HCV RNA的检测,检测在西安交通大学医学院第一附属医院检验科完成,方法为实时荧光定量PCR,检测下限为HCV RNA < 1000拷贝/ml。

四、FibroScan硬度值的测定

肝纤维化扫描仪为法国爱森有限公司FibroScan 502,固定人员完成该项检查以保证获得数据的一致性。检查时,患者取平卧位,右手置头顶,超声转换器探头放置于右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间隙,与肝表面垂直,按动开关,释放振动波,连续检测,成功测量10次,取中位数为最终测定结果,代表肝组织的硬度,用弹性值(kPa)表示。若偏差大于中位数据1/3或者成功率<60%所得出的数值被认为无效结果。

五、统计学处理

应用SPSS 18.0医学统计软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验,组内比较用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、抗病毒效果

治疗12周,A组有44例(73.3%)出现的HCV RNA < 1000拷贝/ml,B组中16例(26.7%)的HCV RNA \geq 1000拷贝/ml。

二、肝脏硬度值的变化基线时,A组与B组间肝脏硬度值比较无差别($t = 1.361$, $P = 0.234$),但均高于正常对照组($t_A = 5.262$, $t_B = 6.241$, $P = 0.014$)。

组内比较:A组患者治疗12周与基线的肝脏硬度值差异无统计学意义($F = 1.326$, $P = 0.061$),24周与基线比较($F = 1.876$, $P = 0.013$)和12周比较($F = 1.743$, $P = 0.032$)肝脏硬度值显著降低。B组患者基线、12周、24周之间的肝脏硬度值无显著差别,12周与基线比较($F = 1.214$, $P = 0.121$),24周与基线比较($F = 1.593$, $P = 0.051$),24周和12周比较($F = 1.325$, $P = 0.064$)。

组间比较:A组患者治疗12周肝脏硬度值略低于B组,但差异无统计学意义($t = 4.232$, $P = 0.076$),24周时A组的肝脏硬度值显著低于B组($t = 5.317$, $P = 0.046$),见表1。

讨 论

HCV作为一种嗜肝病毒,感染人体后在肝细

表1 肝脏硬度值的比较 (kPa, $\bar{x} \pm s$)

	例数	基线测量值	12周测量值	24周测量值
A组	44	12.6 \pm 4.1 ^{ab}	11.5 \pm 3.9 ^{cd}	7.9 \pm 3.8 ^{efg}
B组	16	13.0 \pm 4.5 ^h	12.7 \pm 4.3 ⁱ	11.1 \pm 5.2 ^{jk}
对照组	10	5.2 \pm 2.7	—	—

注: A组: HCV RNA低于检测下限; B组: HCV RNA未低于检测下限。与B组基线比较, ^a $t=1.361$, $P=0.234$; ^b $F=1.214$, $P=0.121$; ^c $F=1.593$, $P=0.051$ 。与对照组比较, ^d $t=5.262$, $P=0.012$; ^e $t=6.241$, $P=0.014$ 。与A组基线比较, ^f $F=1.326$, $P=0.061$; ^g $F=1.876$, $P=0.013$ 。与A组12周比较, $F=1.743$, $P=0.032$ 。与B组12周比较, ^h $t=4.232$, $P=0.076$; ⁱ $F=1.325$, $P=0.064$ 。与B组24周比较, ^j $t=5.317$, $P=0.046$

胞内大量复制, 并通过激活机体免疫, 最终造成肝细胞的坏死, 进而刺激肝星状细胞增生产生大量纤维结缔组织形成肝脏组织纤维化, 严重者可进展为肝硬化。当疾病发展为肝硬化, 就意味着肝脏功能下降, 容易出现消化道出血、腹水等严重危及生命的并发症^[6-8]。

PegIFN联合RBV治疗HCV感染, 能够在40%~70%的患者体内清除病毒达到治愈^[9-11], 但对已形成的肝纤维化是否能够逆转尚无定论。原因主要由以下两个方面: ①肝组织活检是用来评价肝纤维化程度的“金指标”, 但因该方法存在出血等严重并发症的风险很难被患者接受, 故严重阻碍了将这种方法应用于抗病毒治疗过程中肝纤维化程度改变的评价; ②肝纤维化是损伤和修复的动态过程, 通过一、两次肝组织活检不可能准确反映患者体内肝纤维化发展的全貌。因此, 在仅应用肝组织活检来评价肝纤维化程度的情况下, 无法完成抗病毒治疗对肝脏纤维化疗效的评估。

FibroScan是通过在肝脏内产生一个弹性剪切波, 再利用超声技术追踪并测量其在肝脏内传播的速度(传播速度和肝脏硬度值直接相关), 进而计算出肝脏的具体硬度值, 以千帕(kPa)为单位表示, 用于反映肝脏纤维化程度。FibroScan取样的大小约为肝组织活检样本的100~200倍, 测量准确性更大, 其区别于肝组织活检的最大特点是无创、可重复性, 因此在应用于临床短短的几年里已证实FibroScan在诊断肝纤维化方面有很好的敏感性和特异性, 特别是在HCV感染者中该技术的结果与肝组织活检相比一致性高达90%以上, 因此越来越多的学者认为FS值对诊断肝纤维化和肝硬化有较高的诊断价值^[12-15]。

本研究利用FibroScan动态监测了慢性HCV感染者在PegIFN联合RBV抗病毒治疗过程中肝脏硬度值的变化。发现患者的肝脏硬度值高于健康人群。若患者能够在治疗的12周出现早期病毒学反应(early virus response, EVR), 则在24周就会出现肝脏硬度值的明显下降, 提示肝脏纤维化程度出现

逆转; 若在12周时HCV RNA仍然为阳性, 则反应肝脏纤维化程度的硬度值在24周时仍然与治疗前无明显变化, 说明肝脏纤维化程度与治疗前相比无好转。本研究结果提示, 抗病毒治疗不仅能够清除患者体内的HCV病毒, 而且伴随着病毒的清除能够逆转肝纤维化。

参考文献

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol, 2011, 55(2): 245-264.
- Marc G, Ghany, David R, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the american association for the study of liver diseases. Hepatology, 2011, 54(4): 1433-1444.
- Kim S, Lee J, Kim D, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. PLoS One, 2012, 7(5): e36676.
- Masuzaki R, Ttteiahi R, Yoshida H, et al. Assessment of disease progression in patients with transfusion-associated chronic hepatitis C using transient elastography. World J Gastroenterol, 2012, 18(12): 1385-1390.
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志, 2004, 22(2): 131-136.
- 中华肝脏病学学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 药品评价, 2007, 4(4): 265-266.
- 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南. 中国肝病杂志(电子版), 2010, 2(4): 54-59.
- 曹振环, 邹梦娜, 陈新月. 丙型肝炎病毒感染至肝硬化的影响因素分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2009, 3(1): 38-43.
- 李红梅, 蒋孝华, 刘书香, 等. 聚乙二醇干扰素a-2a治疗慢性丙型肝炎的疗效观察. 中国感染控制杂志, 2009, 8(2): 107-110.
- 汤桂芳, 龚星光, 陈瑞玲, 等. 聚乙二醇干扰素a-2a治疗慢性丙型肝炎临床观察. 实用医学杂志, 2009, 25(15): 2538-2539.
- 罗端德, 易建华, 蔡淑清, 等. 聚乙二醇干扰素a-2b联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的随机对照临床研究. 中华传染病杂志, 2006, 24(3): 175-178.
- 张均倡, 熊倩, 黎凤娇, 等. 瞬时弹性记录仪Fibroscan在慢性病毒性肝炎及肝硬化中的应用. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(5): 301-303.
- 李林芳, 戴琳, 张琪, 等. 瞬时弹性记录仪检测肝纤维化影响因素及稳定性分析. 南方医科大学学报, 2008, 28(4): 595-597.
- 孟繁坤, 郑颖, 徐晓鸾, 等. 实时组织超声弹性成像与瞬时弹性成像评价慢性乙肝感染肝纤维化程度的对比研究. 临床超声医学杂志, 2011, 13(12): 807-809.
- 朱霞, 唐红. 瞬时弹性扫描仪在肝纤维化诊断中的应用价值. 世界华人消化杂志, 2010, 18(9): 906-912.

(收稿日期: 2013-06-15)

(本文编辑: 李卓)

叶峰, 刘小静, 张曦, 等. PEG-IFN联合利巴韦林对慢性丙型肝炎肝脏硬度值的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(5): 678-680.