

血清HCV RNA阴性慢性丙型肝炎的诊断及抗病毒治疗

陈仕珠, 韩永战, 姚茹, 任雪莲

陈仕珠, 韩永战, 姚茹, 任雪莲, 中国人民解放军第451医院
感染科 陕西省西安市 710054

通讯作者: 陈仕珠, 710054, 陕西省西安市友谊东路269号, 中国
人民解放军第451医院感染科. chenshizhu34419@126.com
电话: 029-84734111

收稿日期: 2008-07-07 修回日期: 2009-12-10

接受日期: 2009-12-29 在线出版日期: 2010-10-08

Diagnosis and treatment of serum HCV RNA-negative patients with chronic hepatitis C

Shi-Zhu Chen, Yong-Zhan Han, Ru Yao, Xue-Lian Ren

Shi-Zhu Chen, Yong-Zhan Han, Ru Yao, Xue-Lian Ren,
Department of Infectious Diseases, the 451st Hospital of
Chinese PLA, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Shi-Zhu Chen, Department of Infec-
tious Diseases, the 451st Hospital of Chinese PLA, 269 East
Youyi Road, Xi'an 710054, Shaanxi Province,
China. chenshizhu34419@126.com

Received: 2008-07-07 Revised: 2009-12-10

Accepted: 2009-12-29 Published online: 2010-10-08

Abstract

AIM: To investigate the diagnosis and the treat-
ment of serum HCV RNA-negative patients with
chronic hepatitis C (CHC).

METHODS: Eleven consecutive serum HCV
RNA-negative CHC patients treated since Feb-
ruary 2004 were collected. HCV RNA could be
detected in the liver of five patients. There was
no evidence of other causes of viral hepatitis.
The patients were treated with interferon (IFN)
alpha-2b 300 MU, intramuscularly, 1/2 d, in
combination with ribavirin 900 mg/d for 12 mo
and then followed up regularly.

RESULTS: Of the 11 patients, 10 completed the
12-mo treatment, and 1 discontinued the treat-
ment at 9 mo. The levels of serum ALT and
AST in all the patients declined to normal range
within 4 wk. No exceptional adverse events oc-
curred. The levels of serum ALT and AST were
maintained within the normal range during
17-35 mo of follow-up. HCV-RNA and anti-HCV
status remained unchanged during the follow-
up.

CONCLUSION: A diagnosis of serum HCV
RNA-negative CHC should be considered when
a patient has a history of injury and a current or
past history of positive serum anti-HCV with
incessantly or repeatedly elevated ALT and AST
for more than 6 mo after excluding other liver
diseases. Anti-HCV treatment with IFN and rib-
avirin should be promptly given to serum HCV
RNA-negative CHC patients.

Key Words: Hepatitis C; Negative HCV RNA; Virus
hepatitis; Anti-HCV treatment

Chen SZ, Han YZ, Yao R, Ren XL. Diagnosis and treat-
ment of serum HCV RNA-negative patients with chronic
hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(28):
3031-3034

摘要

目的: 探讨血清HCV RNA阴性慢性丙型病毒性
肝炎(CHC)的诊断, 抗病毒治疗及效果。

方法: 2004-02以来连续收治的血清HCV RNA
阴性CHC患者11例。免疫组织化学检查HCV
RNA 5例均阳性。无其他肝病依据。予干扰素 α
300万U, 肌注, 1/2 d; 利巴韦林900 mg/d, 分次
口服, 疗程1年后随访。

结果: 10例患者治疗1年, 1例患者治疗9 mo后
自行停药。所有患者血清ALT和AST均于4 wk
内降至正常。11例患者均有不同程度的干扰素
副作用, 均未影响治疗。治疗结束后随访17-35
mo患者血清ALT和AST未再升高(含治疗9 mo
者), HCV RNA及抗-HCV无变化。

结论: 血清HCV RNA阴性HCV感染者体内
仍可能存在低水平HCV RNA。有创伤史, 抗
-HCV阳性或以前曾有过阳性, ALT、AST
持续或反复升高当考虑HCV RNA阴性CHC
诊断。排除其他肝病及/或肝组织等, 检测到
HCV时, 当诊断HCV RNA阴性CHC并积极进
行抗病毒治疗, 其对干扰素 α 和利巴韦林反应
良好。

关键词: 丙型肝炎; HCV RNA阴性; 病毒性肝炎; 抗
-HCV治疗

背景资料

慢性丙型病毒性
肝炎(CHC)为对
人类危害仅次于
乙肝的慢性病毒
性肝炎, 受累人数
约占世界人口的
2%-3%。他成为悄
悄流行、严重影
响人类健康的社
会问题之一。

同行评议者

刘杞, 教授, 重庆
医科大学病毒性
肝炎研究所

研发前沿

HCV RNA阴性CHC的诊治难点在于这些患者血清HCV RNA检测不到,甚至抗-HCV亦阴性,导致目前国内外CHC的防治指南均未见有对血清HCV RNA阴性甚至抗-HCV亦阴性CHC的诊断和治疗的描述。

陈仕珠, 韩永战, 姚茹, 任雪莲. 血清HCV RNA阴性慢性丙型肝炎的诊断及抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18(28): 3031-3034

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3031.asp>

0 引言

血清丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)RNA阳性慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的诊断和治疗国内外已形成共识,并有指南可供参考和遵循^[1].但由于HCV的生物学和免疫学特点及患者个体反应的差异,部分患者血清抗-HCV和HCV RNA水平低甚至不能检测到,这给这些患者的病原学诊断和及时治疗带来困难.对抗-HCV和HCV RNA阴性的HCV感染者人们已有所认识^[2,3],但对其(尤其是HCV RNA阴性)诊断和治疗迄今国内外文献中鲜有报道.为了提高对HCV RNA阴性CHC的认识,进而及时诊断和抗-HCV治疗,减少不必要的检查和可能的并发症^[4],阻止病情进展(亚洲人种感染HCV者肝纤维化进展快^[5]),本文前瞻性地观察了血清HCV RNA在正常检测范围CHC患者的临床特点、诊断和抗-HCV治疗效果。

1 材料和方法

1.1 材料 2004-02以来连续收治的血清阴性HCV RNA的HCV感染者11例,男9例,女2例,年龄41.2(31-56)岁,平均体质量66.2(55.5-73.1) kg. 7例有明确创/损伤(拔牙、外伤等),3例有手术史,从损/创伤或手术到本次治疗时间为2-8年.血清抗-HCV连续检查3次以上阳性9例,另2例此前曾有过抗-HCV阳性检查结果.11例血清定量PCR 3次以上均未检测到HCV RNA.6例血清丙氨酸氨基转移酶(ALT, $104 \text{ U} \pm 13.7 \text{ U}$)和天冬氨酸氨基转移酶(AST, $65.4 \text{ U} \pm 10.6 \text{ U}$)持续(6-11 mo)升高,5例反复(8-17 mo)升高.9例血清胆红素水平正常,2例仅轻微升高($<30 \mu\text{mol/L}$).5例基本无症状,6例仅有轻度乏力等症状.曾多次经一般保肝降酶等治疗无效(5例)或ALT和AST仅当时有所下降(6例).纳入治疗前1 wk均未予任何保肝降酶(包括维生素C)等药物治疗.其他病毒性肝炎(甲、乙、丁、庚等)血清学标志均阴性.经询问病史、个人生活史等及生化和免疫学等检测排除了酒精性、免疫性、药物性、脂肪性及代谢性肝炎和肝细胞癌等疾病.在收治的头6例中5例行肝组织活检病理检查,其炎症活动度为G II 4例, G III 1例;免疫组织化学检查HCV RNA均阳性.诊断为HCV RNA阴性CHC.所有患者此

前均未行抗HCV治疗。

1.2 方法 各型病毒性肝炎血清学标志/抗体用ELISA方法检测,试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供. HCV RNA检测用BIO RAD公司(美国)产Light Cycler实时荧光定量PCR检测仪,试剂由深圳达安基因股份有限公司提供的荧光定量HCV-PCR检测试剂盒,具体按说明书进行.11例患者均无干扰素(IFN)禁忌证.除头6例开始检查治疗时需住院观察外,余5例为门诊患者.所有患者均予IFN α (国产英特龙)300万U,肌注,每2 d 1次;利巴韦林900 mg/d,分3次口服,疗程1年.治疗头1 mo每周复查肝功(ALT和AST等)1次,肝功正常后随其他项目一并复查.外周血细胞和血小板计数每2 wk复查1次,对下降不显著者每月复查1次.治疗前3 mo每月复查抗-HCV和HCV RNA等1次,其后和完成治疗后每6 mo随访复查1次。

统计学处理 ALT和AST下降时间与其治疗前升高持续时间的关系用线形相关显著性检验, $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

10例治疗1年,1例治疗9 mo因其他原因自行停药.4例患者血清ALT和AST于第2周复查时降至正常,5例于第3周降至正常,2例于第4周降至正常. ALT和AST下降时间与其治疗前升高持续时间有一定相关性,但不显著($P > 0.05$),与升高幅度亦有一定关系,但不显著($P > 0.05$).6例原有轻度乏力者于治疗2 wk后即消失.治疗期间11例均有不同程度的干扰素副反应,以WBC和血小板下降、食欲下降、脱发明显,未出现其他异常,未予升白细胞等药物治疗.有2例总胆红素轻度升高($<34.7 \mu\text{mol/L}$),均未影响治疗.3例(G II 2例, G III 1例)分别于治疗结束后1和5 mo行肝活检复查,肝组织结构正常,无活动性炎症改变,未检出HCV RNA.治疗结束后随访17-35 mo患者无不适应表现,血清ALT和AST维持正常(包括治疗9 mo自行停药的1例),HCV RNA和抗-HCV无变化。

3 讨论

CHC为对人类危害仅次于乙肝的慢性病毒性肝炎,受累人数约占世界人口的2%^[6],成为“悄悄流行、严重影响人类健康的社会问题”之一^[7].一般来说,CHC的诊断并不难,但当HCV RNA检测不到、甚至抗-HCV亦阴性时,如无肝组织免疫组织化学检查到HCV RNA是难以诊断的.本资料根据患者的病史、既往创伤史及诊疗情

况(包括有或此前曾过抗-HCV阳性者), 结合有关检查结果作出初步诊断. 为了准确无误, 对头几例患者行肝活检作HCV RNA免疫组织化学检查阳性后方确诊. 其后根据患者临床表现、对肝活检的依从性等参照前面的诊断线索和要点, 虽未行肝活检作免疫组织化学检查, 但其他特点几乎完全相同, 故亦予诊断. 其中2例(按收治顺序为第4和第7例)虽然治疗前连续检查3次以上抗-HCV均阴性, 但除其他条件具备外(1例行肝活检免疫组织化学检查)此前曾有过抗-HCV阳性亦是诊断的重要参考依据之一, 当排除了其他肝脏疾病后, 亦诊断为HCV RNA阴性CHC. 由于在抗病毒治疗前未予维生素C等药物治疗, 排除了药物对ALT和AST水平的影响^[8], 确定ALT和AST升高为机体在清除HCV过程中对肝细胞的免疫损伤所致. 从治疗效果来看, 这些患者HCV RNA阴性CHC的诊断亦是正确的. 本资料还表明, 对受条件和患者依从性等限制, 不能行肝穿作病理及免疫组织化学检查或随访复查者, 其他条件符合亦可诊断. 对于HCV RNA阴性CHC在所有CHC发病数中所占比例目前尚不明, 本资料虽未作具体统计, 然显然并不罕见.

对HCV RNA阳性CHC的治疗近年来国内外已形成共识^[1], 但对HCV RNA阴性CHC的治疗迄今国内外均未见有文献报道. 按照此前的《丙型肝炎防治指南》“只有确诊为血清HCV RNA阳性的丙型肝炎患者才需要抗病毒治疗”^[1]的意见, 则本组患者不能予抗病毒治疗. 因此, 我们在对头几例患者的诊断和治疗非常慎重, 在肝活检免疫组织化学证实为CHC及/或排除其他原因引起的肝病后方予抗病毒治疗. 由于IFN α 加利巴韦林抗-HCV为目前公认的有效方案, 因此, 在HCV RNA阴性CHC诊断后, 其治疗即迎刃而解. 对HCV RNA阴性CHC患者的治疗评估, 虽无治疗前HCV RNA基线水平可供参照, 但从患者症状改善和3 wk内ALT和AST复常率达82%(4 wk内100%)和无停药后及远期反复等观察, IFN α 加利巴韦林对HCV RNA阴性CHC的治疗效果总体来说要优于HCV RNA阳性CHC者^[9,10]. 其原因显然与这些患者机体对HCV反应较强的同时体内HCV RNA载量低有关. 其中1例治疗9 mo因故停止治疗者, 随访至今3年余未出现反复. 结合有关CHC患者抗HCV治疗4 wk达到RVR者可缩短疗程的研究结果^[11,12], 对象血清HCV RNA阴性而机体免疫反应较强的CHC患者, 疗程当考虑为36 wk甚至更短. 此外, 因条件限制无肝组织

HCV RNA阳性结果的患者, 其他指标符合时可予抗-HCV试治3-4 wk, ALT等迅速下降则强烈提示为本病.

HCV RNA阴性CHC患者抗-HCV和HCV RNA阴性的原因尚不明, 可能与下列因素有关: (1)患者此前所产生的抗-HCV水平低, 久之衰减到检测不到, 甚或本来就阴性或水平极低^[2]; 而HCV RNA检测不到可能与机体对HCV的免疫反应较强, 使血清中的HCV RNA基本清除或水平极低; (2)与检测方法和试剂有关^[13,14]. 目前国内所用国产试剂对检测低水平HCV RNA的敏感性和准确性有限, 最低检测水平(下限)较高, 当HCV RNA载量低于其最低检测水平时即出现所见到的正常/阴性结果; (3)患者个体差异. 不同患者免疫应答强弱亦异, 其人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)在表达和介导或协调/调节对HCV的免疫反应及反应过程差异很大, HCV感染后的不同表现和不同预后(清除或持续感染)均与HLA有关^[15-17]. 对于本组患者抗-HCV治疗效果好的原因除上述外, 是否与IFN敏感测定区氨基酸替换(substitutions)数量大小等有关^[9], 有待进一步研究.

本研究结果表明, 血清HCV-RNA阴性CHC虽不多见, 但亦不罕见. 既往报道甚少与其因受其他因素干扰致认识不足和疏忽有关. 感染HCV后血清HCV RNA阴性不等于体内无HCV. 由于患者的个体差异、检测方法和试剂等原因, 这些患者体内仍可能存在低水平HCV RNA. 单独抗-HCV阳性虽不能作为CHC的确诊依据, 但可作为感染HCV指标及CHC的重要诊断依据. 有创伤史, 抗-HCV阳性或以前曾有过阳性, ALT、AST持续或反复升高者在排除其他肝病及/或肝组织等检测到HCV RNA时当确定HCV RNA阴性CHC诊断并积极抗病毒治疗, 对IFN α 和利巴韦林反应良好, 可收到较HCV RNA阳性CHC更好的效果, 疗程亦可相对缩短.

4 参考文献

- 1 中华医学会肝脏病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华流行病学杂志 2004; 25: 369-375
- 2 靳海英, 谢立, 林尊慧, 郭向华, 谢放. HCV RNA检测与血清病毒学的关系及临床意义分析. 天津医学 2007; 35: 344-345
- 3 Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, López-Alcorocho JM, Bartolomé J, Pardo M, Carreño V. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection. J Med Virol

创新盘点
本文首次提出了血清HCV RNA阴性甚至抗-HCV亦阴性CHC的诊断, 具体提出其诊断要点, 并积极给予抗-HCV治疗, 取得非常满意的效果, 避免了长期误或漏诊及不必要或重复检查, 有助于提高对CHC的认识, 完善和丰富CHC的诊治理论.

同行评价
本文可读性较好,
对临床医师有一
定的参考价值.

- 2007; 79: 236-241
- 4 Khiani V, Kelly T, Shibli A, Jensen D, Mohanty SR. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with pegylated interferon alpha 2a therapy for chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 318-321
- 5 Freshwater DA, O'Donnell K, Mutimer DJ. Inferior response of Asian vs non-Asian hepatitis C genotype 3 infection to combination antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15: 115-119
- 6 Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 307-321
- 7 Njoroge FG, Chen KX, Shih NY, Piwinski JJ. Challenges in modern drug discovery: a case study of boceprevir, an HCV protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Acc Chem Res* 2008; 41: 50-59
- 8 Souza dos Santos RM, de Bem AF, Colpo E, Bertoncello I, Nogueira CW, Rocha JB. Plasmatic vitamin C in nontreated hepatitis C patients is negatively associated with aspartate aminotransferase. *Liver Int* 2008; 28: 54-60
- 9 Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2008; 38: 252-258
- 10 Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, Miños-Bartolo G, Díez-Dorado R, de Guevara CL, Larrauri J, Rueda M. 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
- 11 Poordad F, Reddy KR, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 78-84
- 12 Neal KR, Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56: 1098-1104
- 13 Pittaluga F, Allice T, Abate ML, Ciancio A, Cerutti F, Varetto S, Colucci G, Smedile A, Ghisetti V. Clinical evaluation of the COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan for HCV RNA quantitation in comparison with the branched-DNA assay. *J Med Virol* 2008; 80: 254-260
- 14 Ferraro D, Giglio M, Bonura C, Di Marco V, Mondelli MU, Craxi A, Di Stefano R. Assessment of hepatitis C virus-RNA clearance under combination therapy for hepatitis C virus genotype 1: performance of the transcription-mediated amplification assay. *J Viral Hepat* 2008; 15: 66-70
- 15 Singh R, Kaul R, Kaul A, Khan K. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1770-1787
- 16 Saito K, Ait-Goughoulte M, Truscott SM, Meyer K, Blazevic A, Abate G, Ray RB, Hoft DF, Ray R. Hepatitis C virus inhibits cell surface expression of HLA-DR, prevents dendritic cell maturation, and induces interleukin-10 production. *J Virol* 2008; 82: 3320-3328
- 17 Ksiai L, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Gorgi Y, Najjar HA, Abdallah TB, Ayed K. Clearance and persistence of hepatitis C virus in a Tunisian population: association with HLA class I and class II. *Viral Immunol* 2007; 20: 312-319

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森 - 路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology(WJG)*(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位.

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)