

干扰素治疗慢性丙型肝炎获得快速和早期病毒学应答的影响因素

曲思麦, 韩峰, 吴丹, 张琳

曲思麦, 韩峰, 吴丹, 张琳, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110004

曲思麦, 硕士, 主要从事慢性丙型肝炎治疗方向的研究。

十一五国家科技重大专项基金资助项目, No. 2008zx10002-013
作者贡献分布: 曲思麦与张琳对此文所作贡献均等; 此课题由张琳设计; 曲思麦、韩峰及吴丹收集整理病历资料; 论文由曲思麦完成, 张琳修改审核。

通讯作者: 张琳, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科. zhangl@sj-hospital.org
电话: 024-96615-62115

收稿日期: 2012-05-21 修回日期: 2012-07-11

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

Factors influencing rapid and early virological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C

Si-Mai Qu, Feng Han, Dan Wu, Lin Zhang

Si-Mai Qu, Feng Han, Dan Wu, Lin Zhang, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Supported by: the National Key Science and Technology Foundation of China during the "Eleventh Five-year Plan" Period, No. 2008zx10002-013

Correspondence to: Lin Zhang, Professor, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. zhangl@sj-hospital.org
Received: 2012-05-21 Revised: 2012-07-11
Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate the predictive factors associated with rapid and early virological response to pegylated interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C to provide the basis for treatment selection and outcome prediction of antiviral therapy.

METHODS: Eighty-one patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin were followed up at 4, 12, 24, 48 wk and at least 24 wk after discontinuing treatment. Information for the patients was recorded in detail, including sex, age, baseline HCV RNA level, body mass index (BMI), diabetes mellitus, cirrhosis, history of alcohol consumption,

fatty liver, blood transfusion history, and previous antiviral treatment history. Patients were divided into rapid virological response (RVR) group, early virological response (EVR) group, no response (NR) group, relapse (RL) group, and sustained virological response (SVR) group according to the treatment situation. Univariate analysis and multivariate logistic stepwise regression analysis were used to analyze the influencing and predicting factors of RVR and EVR.

RESULTS: Of 81 patients, 51 achieved RVR, 65 achieved EVR, 65 achieved SVR, 10 had NR, and 6 had RL. The rates of RVR, EVR, SVR, NR and RL were 62.9%, 80.2%, 80.2%, 12.3% and 7.4%, respectively. In the RVR group, 88.2% of the cases achieved SVR, while in the EVR group the rate of SVR was 90.8%. Sixteen cases (19.8%) did not achieve RVR and EVR, and 6 of them (37.5%) achieved SVR and had no recurrence. The SVR rates were significantly different among the RVR, EVR, and non-RVR/EVR groups ($\chi^2 = 20.622$, $P < 0.05$), but the RL rate had no significant difference among them. The rates of RVR and EVR among the SVR, NR and RL groups were significantly different. Univariate analysis showed that RVR was associated with age ≤ 40 years old, HCV RNA $< 4 \times 10^5$ IU/mL, and no cirrhosis, while EVR was associated with age ≤ 40 years old, HCV RNA $< 4 \times 10^5$ IU/mL, no cirrhosis, and BMI < 24 kg/m². Multivariate logistic stepwise regression analysis showed that baseline HCV RNA load and cirrhosis were independent factors for predicting RVR and EVR.

CONCLUSION: The acquisition of RVR and EVR is a significant predictor of SVR. In non-RVR and non-EVR groups, a minority of patients still could achieve SVR after one year of treatment. RVR and EVR can not predict recurrence. Predicting factors including age, baseline viral load, liver cirrhosis, and body mass index are closely related to RVR and EVR. Baseline viral load and liver cirrhosis are independent predictive factors for RVR and EVR.

■背景资料

通过治疗获得持续病毒学应答 (SVR) 是评价干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗效果的重要指标。来自病毒、宿主和对治疗的反应等多种因素均影响着 SVR 的获得, 治疗结果可能是各种因素综合作用的结果。

■同行评议者

谭德明, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

■ 研发前沿

对于干扰素联合利巴韦林治疗无应答或停药后复发被称作难治性丙型肝炎,是目前慢性丙型肝炎治疗的难点,新的小分子药物的临床应用将会为难治性丙型肝炎的治疗带来希望。目前,对治疗效果的预测及判断是该领域研究的热点。

Key Words: Chronic hepatitis C; Antiviral therapy; Virological response; Predictive factors

Qu SM, Han F, Wu D, Zhang L. Factors influencing rapid and early virological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2281-2287

摘要

目的: 探讨慢性丙型肝炎患者应用聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合利巴韦林治疗不同病毒学应答模式与疗效的关系及获得快速和早期病毒学应答的预测因素,为临床抗病毒治疗疗效判定和治疗方案的选择提供依据。

方法: 81例慢性丙型肝炎患者均给予pegylated interferon alpha-2a(PEG-IFN α -2a) 135-180 μ g或PEG-IFN α -2b 50-80 μ g, 1次/wk皮下注射;利巴韦林800-1 200 mg/d, 对所有患者进行治疗前、治疗4、12、24、48 wk和停药后至少24 wk的随访,详细记录患者的性别、年龄、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)RNA水平、肝硬化程度、脂肪肝、体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病史、饮酒史、输血史、既往抗病毒治疗史等等。根据治疗情况将患者分为快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)组、早期病毒学应答(early virological response, EVR)组、无应答(no response, NR)组、复发(relapse, RL)组和持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)组。分别应用单因素分析和多因素Logistic逐步回归分析方法分析获得RVR和EVR的影响和预测因素。

结果: 81例患者中51例(62.9%)获得RVR, 65例(80.2%)获得EVR, 65例(80.2%)获得SVR, 10例(12.3%)NR, 6例(7.4%)FL。RVR组88.2%获得SVR, EVR组90.8%获得SVR。未获RVR和EVR的患者16人(19.8%), 其中6人(37.5%)获得SVR, 6人(100%)均未复发。3组SVR率的差异有统计学意义($\chi^2 = 20.622$, $P < 0.05$), 复发率差异无统计学意义($P > 0.05$)。SVR、NR和RL组的RVR率分别为69.2%、0%、100.0%; EVR率分别为90.8%、0%、100.0%。3组RVR率及EVR率的差异有统计学意义。单因素分析结果显示: 年龄 ≤ 40 岁, HCV RNA载量 $< 4 \times 10^5$, 无肝硬化与快速病毒学应答有关; 年龄 ≤ 40 岁, HCV RNA载量 $< 4 \times 10^5$, 无肝硬化, BMI < 24 kg/m²与早期病毒学应答有关。将上述指标进行多因素Logistic逐步回归分析, 结果表明: 基线HCV RNA载量和肝硬化是预测RVR和EVR的独立影响因素。

结论: RVR和EVR的获得是获得SVR的重要预测因素; 未获得RVR和EVR的患者通过1年疗程的治疗, 少部分患者仍可获得SVR; RVR和EVR不能预测复发。年龄、基线病毒载量、有无肝硬化和体质量指数与RVR和EVR的获得密切相关。基线病毒载量、有无肝硬化是预测RVR和EVR的独立因素。

关键词: 慢性丙型肝炎; 抗病毒治疗; 病毒学应答; 预测因素

曲思麦, 韩峰, 吴丹, 张琳. 干扰素治疗慢性丙型肝炎获得快速和早期病毒学应答的影响因素. *世界华人消化杂志* 2012; 20(24): 2281-2287

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2281.asp>

0 引言

聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗是目前慢性丙型肝炎公认的国际标准质量方案, 可使治疗的持续应答率由普通干扰素的40%提高至70%左右^[1,2]。在现有的治疗条件下, 仍有相当一部分患者对治疗无应答或治疗后复发, 称作难治性丙型肝炎^[3,4]。对于干扰素治疗疗效的预测和难治性丙型肝炎机制的研究一直是近年研究的热点。目前认为, 病毒因素和宿主因素共同影响着干扰素治疗的结局。此外, 治疗过程中不同的病毒学应答模式对治疗效果的预测有重要价值。病毒学应答分为快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、早期病毒学应答(early virological response, EVR)和持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)。RVR是指抗病毒治疗4 wk时丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV) RNA水平不可测即HCV RNA ≤ 50 IU/mL。EVR是指抗病毒治疗4 wk时HCV RNA可测, 而12 wk时HCV RNA水平不可测。SVR是指治疗结束后随访24 wk血清HCV RNA定量检测低于最低检测限。研究表明不论基因型和病毒载量如何, 应用干扰素抗病毒治疗的患者获得RVR和EVR是获得SVR的有效预测因素。与EVR相比, RVR是SVR的最好的独立预测因子^[5,6]。因为IFN抗HCV治疗的前4 wk可分为2个时相, 治疗的24-48 h为快速时相, 此阶段IFN阻断病毒产生和释放并清除血液中的病毒, 且疗效呈剂量依赖性; 第3-28天为第2时相, 此阶段由IFN促进机体免疫发挥作用, 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^[7]。

通过治疗获得SVR是评价抗病毒治疗效果

的重要指标. 如上所述, 来自病毒、宿主和对治疗的反应等多种因素均影响着SVR的获得. 但对每一个患者而言, 每种因素在其中所起的作用不同, 治疗的结局可能是各种因素综合作用的结果. 目前已有众多的关于获得SVR影响因素的报道. 既然RVR和EVR对SVR的获得至关重要, 并且在治疗早期即可观察到疗效, 那么哪些因素与RVR和EVR的获得密切相关, 是否与SVR的影响因素一致? 未获得RVR和EVR的患者通过1年标准疗程的治疗, 有多少患者仍可获得SVR? RVR和EVR能否预测复发? 目前有关此方面报道不多.

本研究对81例应用PEG-IFN联合利巴韦林治疗的慢性丙型肝炎患者进行跟踪随访, 并应用单因素和多因素分析方法, 分析患者获得RVR、EVR的影响因素及两者与SVR之间的关系, 探讨RVR和EVR的获得与治疗复发的关系, 为临床抗病毒治疗疗效判定和治疗方案的选择提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 81例慢性丙型肝炎患者为2008-2011年于中国医科大学盛京医院感染科住院患者. 诊断标准符合2004年中国丙型肝炎防治指南拟定的诊断标准^[8], 排除失代偿期肝硬化、合并其他肝炎病毒感染及重要脏器病变(心、肾、甲状腺疾病及精神病等). 治疗上均给予PEG-IFN α -2a 135-180 μ g或PEG-IFN α -2b 50-80 μ g, 1次/wk皮下注射, 利巴韦林800-1 200 mg/d.

1.2 方法

1.2.1 患者随访: 对所有患者进行治疗前、治疗4、12、24、48 wk和停药后至少24 wk的随访, 详细记录患者的性别、年龄、基线HCV RNA水平、BMI、肝硬化程度、是否合并脂肪肝、有无糖尿病、饮酒史、输血史、既往抗病毒治疗史等. 并在上述时间节点进行功能和HCV RNA载量检查. 在治疗过程中同时严密进行不良反应的监测.

1.2.2 HCV RNA载量检查: 应用深圳凯杰生物有限公司生产的HCV RNA定量检测试剂, 按照说明书操作, 由中国医科大学附属盛京医院检验中心检测. 其检测下限为 1.0×10^3 IU/mL.

1.2.3 疗效评价: 根据治疗情况将患者分成不同组, 分析RVR和EVR与不同治疗结果之间的关系. RVR: 治疗4 wk时血清HCV RNA定量检测低于最低检测限. EVR: 治疗4 wk时HCV RNA

可测, 而12 wk时血清HCV RNA定量检测低于最低检测限. SVR: 治疗结束后, 停药24 wk HCV RNA仍阴性. NR: 治疗结束时HCV RNA仍阳性. RL: 停药后HCV RNA转为阳性.

1.2.4 RVR和EVR影响因素分析: 应用单因素和多因素分析方法对可能影响RVR和EVR的病毒和宿主因素进行分析.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件分析, 数据用mean \pm SD表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法. RVR和EVR影响因素分析先采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法进行单因素分析, 将单因素分析中有统计学意义的变量进行多因素Logistic逐步回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 81例慢性丙型肝炎患者, 男45例, 女36例, 年龄19-73岁, 平均年龄48.9岁 \pm 12.9岁, BMI 18.145-31.074 kg/m², 平均BMI值23.843 kg/m² \pm 3.10 kg/m². 其中糖尿病患者7人(8.6%), 肝硬化患者21人(25.9%), 输血史患者40人(49.4%), 长期饮酒史18人(22.2%), 脂肪肝患者13人(16%), 既往有抗病毒史18人(22.2%).

2.2 治疗效果 81例患者中51例(62.9%)获得RVR, 65例(80.2%)获得EVR, 65例(80.2%)获得SVR, 10例(12.3%)无应答(no response, NR), 6例(7.4%)复发(relapse, RL).

2.3 SVR组、NR组、RL组的RVR率及EVR率的比较 SVR组、NR组、RL组患者中RVR率分别为69.2%、0%、100.0%; EVR率分别为90.8%、0%、100.0%. 3组RVR及EVR率的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表1).

2.4 RVR组、EVR组及未获得组的SVR率及复发率的比较 RVR组88.2%获得SVR, EVR组90.8%获得SVR. 未获RVR和EVR的患者16人(19.8%), 其中6人(37.5%)获得SVR, 6人(100%)均未复发. 3组SVR率的差异有统计学意义, 未获得RVR和EVR的患者中的SVR率明显低于获得RVR组和获得EVR组($\chi^2 = 20.622$, $P < 0.05$, 表2), 3组复发率无统计学差异($P > 0.05$, 表3).

2.5 RVR及EVR的获得与病毒因素及宿主因素的关系

2.5.1 RVR及EVR影响因素的单因素分析: 年龄 ≤ 40 岁的患者的RVR率高于年龄 > 40 岁者($\chi^2 = 5.659$, $P < 0.05$), HCV RNA $\leq 4 \times 10^5$ IU/mL的患者的RVR率高于HCV RNA $> 4 \times 10^5$ IU/mL者

■ 相关报道

Orito等认为基线病毒载量不但是SVR的预测因素. 同样是RVR和EVR的重要预测因素; Brain等报道BMI > 30 kg/m²是对于丙型肝炎治疗不利的预测因素, 而且不依赖于基因型差异和是否存在肝硬化.

■应用要点

本研究分别应用单因素和多因素分析的方法,对可能影响快速病毒学应答(RVR)、早期病毒学应答(EVR)的病毒因素和宿主因素进行了较为全面的分析,对临床上慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效预测和判定及治疗方案的调整具有一定指导意义。

表 1 持续应答组、无应答组及复发组的RVR、EVR率比较

	持续应答组		无应答组		复发组	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
RVR						
有	45	69.2	0	0.0	6	100.0
无	20	30.8	10	100.0	0	0.0
EVR						
有	59	90.8	0	0.0	6	100.0
无	6	9.2	10	100.0	0	0.0

表 2 RVR组、EVR组及未获得组SVR率的比较

SVR	RVR		EVR		未获得	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
有	45	88.2	59	90.8	6	37.5
无	6	11.8	6	9.2	10	62.5

表 3 RVR组、EVR组及未获得组复发率的比较

复发	RVR		EVR		未获得	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
有	6	11.8	6	9.2	0	0
无	45	88.2	59	90.8	6	100

($\chi^2 = 16.399$, $P < 0.05$), 无肝硬化患者的RVR率明显高于有肝硬化者($\chi^2 = 7.518$, $P < 0.05$), 不同性别、有无饮酒史、糖尿病史等患者的RVR率的差异均无统计学意义(表4). 年龄 ≤ 40 岁的患者的EVR率高于年龄 > 40 岁者($\chi^2 = 5.659$, $P < 0.05$), HCV RNA $\leq 4 \times 10^5$ IU/mL的患者的EVR率高于HCV RNA $> 4 \times 10^5$ IU/mL者($\chi^2 = 16.399$, $P < 0.05$), 无肝硬化患者的EVR率明显高于有肝硬化者($P < 0.05$), BMI < 24 kg/m²的患者的EVR率高于BMI ≥ 24 kg/m²者($\chi^2 = 6.479$, $P < 0.05$), 不同性别、有无饮酒史、糖尿病史等患者的EVR率的差异均无统计学意义(表5).

2.5.2 RVR及EVR影响因素的多因素分析: 以有无快速应答(0 = 无, 1 = 有)为应变量, 以单因素分析中有统计学意义的年龄、HCV RNA和肝硬化为自变量, 进行多因素Logistic逐步回归分析(后退法), 结果可见HCV RNA和肝硬化是有无RVR的独立影响因素. 以有无早期应答(0 = 无, 1 = 有)为应变量, 以单因素分析中有统计学意义的年龄、BMI、HCV RNA和肝硬化为自变量, 进行多因素Logistic逐步回归分析(后退法), 结果与RVR相同(表6).

3 讨论

PEG-IFN联合利巴韦林治疗使70%左右的慢性丙型肝炎患者能够获得持续的病毒学应答, 但仍有相当一部分患者对治疗无应答或停药后复发. 如何提高治疗的应答率及对疗效进行预测, 一直是近年研究的热点. 除病毒和宿主因素外, 抗病毒治疗后不同的病毒学应答模式对治疗的指导和疗效的预测作用备受关注. 研究表明, 不论何种基因型的患者, RVR和EVR的获得对SVR的获得至关重要^[6,9,10]. 本研究对81例应用PEG-IFN联合利巴韦林治疗的慢性丙型肝炎患者进行回顾性分析结果显示: SVR的获得率80.2%, NR率12.3%, RL率为7.4%. 对3组患者RVR和EVR获得率的比较发现: SVR组和RL组RVR和EVR率明显高于NR组. 所观察患者中, RVR和EVR获得率分别为62.9%和80.2%, 获得RVR的患者中有88.2%获得SVR, 获得EVR的患者中90.8%获得SVR. 而在未获得RVR和EVR的患者中, SVR率为37.5%, 明显低于上述两组. 上述结果表明, RVR和EVR的获得对SVR的获得有预测作用, 但不能够预测复发. 未获得RVR和EVR的患者通过1年疗程的治疗, 少部分患者仍

表 4 RVR的影响因素分析 (单因素分析)

影响因素		快速应答n(%)		χ^2 值	P值
		无	有		
性别	男	17(37.8)	28(62.2)	0.024	0.877
	女	13(36.1)	23(63.9)		
年龄	年龄 ≤ 40	5(18.5)	22(81.5)	5.956	0.015
	年龄 > 40	25(46.3)	29(53.7)		
病毒载量	病毒定量 $\leq 400\ 000$	2(7.1)	26(92.9)	16.399	0.000
	病毒定量 $> 400\ 000$	28(52.8)	25(47.2)		
BMI	BMI < 24	15(31.3)	33(68.8)	1.692	0.193
	BMI ≥ 24	15(45.5)	18(54.5)		
糖尿病	无	28(37.8)	46(62.2)	¹	1.000
	有	2(28.6)	5(71.4)		
肝硬化	无	17(28.3)	43(71.7)	7.518	0.006
	有	13(61.9)	8(38.1)		
饮酒史	无	24(38.1)	39(61.9)	0.136	0.712
	有	6(33.3)	12(66.7)		
脂肪肝	无	26(38.2)	42(61.8)	¹	0.758
	有	4(30.8)	9(69.2)		
输血史	无	13(31.7)	28(68.3)	1.011	0.315
	有	17(42.5)	23(57.5)		
既往抗病毒史	无	21(33.3)	42(66.7)	1.668	0.197
	有	9(50)	9(50)		

¹表示采用Fisher's确切概率法.

表 5 EVR的影响因素分析 (单因素分析)

影响因素		早期应答n(%)		χ^2 值	P值
		无	有		
性别	男	9(20)	36(80)	0.004	0.950
	女	7(19.4)	29(80.6)		
年龄	年龄 ≤ 40	1(3.7)	26(96.3)	6.581	0.010
	年龄 > 40	15(27.8)	39(72.2)		
病毒载量	病毒定量 $\leq 400\ 000$	1(3.6)	27(96.4)	7.069	0.008
	病毒定量 $> 400\ 000$	15(28.3)	38(71.7)		
体质指数	BMI < 24	5(10.4)	43(89.6)	6.479	0.011
	BMI ≥ 24	11(33.3)	22(66.7)		
糖尿病	无	14(18.9)	60(81.1)	¹	0.620
	有	2(28.6)	5(71.4)		
肝硬化	无	6(10)	54(90)	¹	0.001
	有	10(47.6)	11(52.4)		
饮酒史	无	13(20.6)	50(79.4)	¹	1.000
	有	3(16.7)	15(83.3)		
脂肪肝	无	14(20.6)	54(79.4)	¹	1.000
	有	2(15.4)	11(84.6)		
输血史	无	6(14.6)	35(85.4)	1.372	0.241
	有	10(25)	30(75)		
既往抗病毒史	无	12(19)	51(81)	¹	0.746
	有	4(22.2)	14(77.8)		

¹表示采用Fisher's确切概率法.

■同行评价

本文提供了我国临床应用慢性丙型肝炎抗病毒治疗效果的信息, 有一定参考价值.

表 6 快速病毒学应答及早期病毒学应答的影响因素分析 (多因素Logistic逐步回归分析)

变量	快速应答			早期应答		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
HCV RNA($\leq 400\ 000$ IU/mL/ >400 000 IU/mL)	0.068	0.014–0.332	0.001	0.097	0.011–0.450	0.034
肝硬化(无/有)	0.241	0.072–0.802	0.02	0.126	0.035–0.840	0.001

可获得SVR。

Yu等^[9]报道了接受标准治疗的基因2/3型和1型患者RVR和EVR的获得率及与SVR的关系, 结果发现: 基因2/3型患者RVR和EVR的获得率60.7%和96.7%, 而基因1型为19.5%和73.2%。前者总SVR率可达90%, 后者为80%-85%。除基因型外, 病毒载量和来自宿主方面的许多因素同样影响着干扰素的结局。目前认为干扰素治疗的SVR率女性高于男性; 年龄<40岁者高于老年人; 白人或亚洲人高于黑人, 认为与不同的遗传背景和免疫状态有关。此外, 肥胖、肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗等也影响SVR的获得^[11-17]。这些因素是否也同样影响RVR和EVR的获得率? 本研究对所观察的81例患者进行了除基因型外包括病毒载量、BMI、年龄、性别、肝脏脂肪变性等10种因素与RVR和EVR关系的单因素分析, 结果表明: 年龄 ≤ 40 岁、HCV RNA载量 $\leq 400\ 000$ IU/mL和无肝硬化组患者RVR获得率分别明显高于年龄>40岁、HCV RNA载量>400 000 IU/mL和有肝硬化组患者; 而性别、糖尿病、脂肪肝、BMI、饮酒、有无输血史和既往抗病毒史则与RVR率无关。对EVR影响因素分析显示: 除年龄 ≤ 40 岁、HCV RNA载量 $\leq 400\ 000$ IU/mL和无肝硬化与高EVR率相关外, BMI<24 kg/m²组患者EVR获得率明显高于BMI ≥ 24 kg/m²组。上述结果提示: 年龄、病毒载量、肝硬化和BMI与RVR和EVR的获得率有关, 而性别、糖尿病、脂肪肝、饮酒并不影响RVR和EVR的获得率。

年轻患者感染时间短, 能够耐受足剂量药物及免疫状态相对较好可能与治疗效果较好有关。对于BMI是否影响治疗效果, 则有不同报道。Bressler等^[11]报道, 只有当BMI>30 kg/m²时, 肥胖才是对于丙型肝炎治疗的不利预测因素, 而且是不依赖于基因型差异和是否存在肝硬化。而Jacobson等^[12]则认为, 只要给予基于体质量的Peg-IFN联合RBV治疗就能显著提高SVR, 此时体质量不再是SVR的不利预测因素, 特别是对难治性

人群如基因1型、高病毒载量、美裔非洲人。

肝脏脂肪变性是慢性丙型肝炎患者肝脏病理改变中一个常见的特征。有学者^[13]对558例慢性丙型肝炎患者进行分析, 发现54%的慢性丙型肝炎患者合并脂肪肝, 是肝纤维化的独立相关因素。Soresi等^[14]报道了112例应用PEG-IFN联合RBV治疗的慢性丙型肝炎患者, 其中64.3%合并肝脏脂肪变性, SVR率为41.1%。合并肝脏脂肪变性的患者SVR率仅33.3%, 明显低于无肝脏脂肪变性的患者(55%), 提示肝脏脂肪变性会削弱干扰素的疗效。本研究对脂肪肝的判定未进行肝脏组织学检查, 仅是影像学检查结果, 有待于今后进一步研究证实。

慢性丙型肝炎合并糖尿病在临床上十分常见, 是否也会影响干扰素治疗的疗效? 本研究结果未发现糖尿病会影响EVR和RVR的获得率。近年有研究报道, 高空腹胰岛素水平及高胰岛素抵抗指数与治疗低应答率相关^[18,19]。

将上述单因素分析中有统计学意义的指标为自变量, 进行多因素Logistic逐步回归分析, 结果显示: 只有HCV RNA载量和肝硬化的有无是影响RVR和EVR的独立因素。Orito等^[20]观察了61例干扰素治疗24 wk的慢性丙型肝炎患者, 发现HCV RNA水平低于10⁶ copies/mL者SVR率为83.3%, HCV RNA水平高于10⁶ copies/mL者仅11.1%。由此可见, 基线病毒载量不但是SVR的预测因素, 同样是RVR和EVR的重要预测因素。

总之, 慢性丙型肝炎患者干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗的效果受多种因素的影响, 对每一个不同的个体而言, 各种因素在其中所起的作用可能不同。除基因型、病毒载量等基线因素可以预测远期疗效外, 治疗过程中RVR和EVR的获得对SVR的获得至关重要。低病毒载量、无肝硬化是获得RVR和EVR的重要预测因素。

4 参考文献

- 1 McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D,

- Bowden S, Chow WC, Chutaputti A, Dore G, Gane E, Guan R, Hamid SS, Hardikar W, Hui CK, Jafri W, Jia JD, Lai MY, Wei L, Leung N, Piratvisuth T, Sarin S, Sollano J, Tateishi R. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-633
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264
- 3 马丽娜, 陈新月, 陈杰, 沈成利, 汪俊韬. 聚乙二醇干扰素治疗慢性丙型肝炎临床疗效、影响因素及安全分析(附89例临床分析). *中华试验和临床病毒学杂志* 2006; 20: 42-45
- 4 Di Bisceglie AM, Thompson J, Smith-Wilkaitis N, Brunt EM, Bacon BR. Combination of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: re-treatment of non-responders to interferon. *Hepatology* 2001; 33: 704-707
- 5 Civeira MP, Prieto J. Early predictors of response to treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 237-243
- 6 Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-960
- 7 Layden JE, Layden TJ, Reddy KR, Levy-Drummer RS, Poulakos J, Neumann AU. 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
- 8 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. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 194-198
- 9 Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. 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
- 10 Dalgard O, Mangia A. Short-term therapy for patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Drugs* 2006; 66: 1807-1815
- 11 Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639-644
- 12 Jacobson IM, Brown RS, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, Siddiqui FA, Hargrave T, Kwo PY, Lambiase L, Galler GW, Araya V, Freilich B, Harvey J, Griffel LH, Brass CA. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2007; 46: 982-990
- 13 Castera L. Steatosis, insulin resistance and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 125-134
- 14 Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, Vuturo O, Montalto G. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1119-1125
- 15 Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Schalm SW, Verheij-Hart E, Negro F, Missale G, Neumann AU, Hellstrand K. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 29-35
- 16 D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-1515
- 17 Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, Wahed AS. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 80-87
- 18 于建武, 王贵强, 赵勇华, 陈焕永, 王春义, 李树臣. 影响聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效因素分析. *中华内科杂志* 2006; 45: 410-411
- 19 Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vázquez L, Muñoz-De-Rueda P, López-Serrano P, Gila A, Gutiérrez ML, Pérez C, Ruiz-Extremuera A, Suárez E, Castillo J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-641
- 20 Orito E, Mizokami M, Suzuki K, Ohba K, Ohno T, Mori M, Hayashi K, Kato K, Iino S, Lau JY. Loss of serum HCV RNA at week 4 of interferon-alpha therapy is associated with more favorable long-term response in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1995; 46: 109-115

编辑 张姗姗 电编 闫晋利