

慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪肝抗病毒疗效及其相关因素

曹文玺, 丁虹, 王新国, 张波, 金慧涵

曹文玺, 金慧涵, 无锡市第二人民医院肝胆外科 江苏省无锡市 214002

丁虹, 王新国, 张波, 无锡市第五人民医院肝病科 江苏省无锡市 214005

曹文玺, 住院医师, 主要从事肝胆胰疾病的研究。

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由曹文玺完成; 病例选择与临床资料整理由王新国、张波及金慧涵完成; 文章设计、修改及审阅由丁虹完成。

通讯作者: 丁虹, 教授, 主任医师, 214005, 江苏省无锡市兴源路88号, 无锡市第五人民医院肝病科. 87975136@qq.com
电话: 0510-66681571

收稿日期: 2014-03-12 修回日期: 2014-04-03

接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-08

Antiviral efficacy and related factors in chronic hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease

Wen-Xi Cao, Hong Ding, Xin-Guo Wang, Bo Zhang, Hui-Han Jin

Wen-Xi Cao, Hui-Han Jin, Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi No. 2 People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China

Hong Ding, Xin-Guo Wang, Bo Zhang, Department of Liver Diseases, Wuxi No. 5 People's Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong Ding, Professor, Chief Physician, Department of Liver Diseases, Wuxi No. 5 People's Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, 88 Xingyuan Road, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China. 87975136@qq.com

Received: 2014-03-12 Revised: 2014-04-03

Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-08

Abstract

AIM: To investigate the antiviral efficacy and some related factors in patients with chronic hepatitis C (CHC) and nonalcoholic fatty liver disease.

METHODS: Thirty-three patients with CHC only (group A) and 27 patients with CHC and nonalcoholic fatty liver disease (group B) were included in this study. Blood lipids, homeostasis model of assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) and the negative conversion rate

of HCV-RNA were compared between the two groups after 4 weeks of therapy with PEG-IFN α and ribavirin.

RESULTS: Before treatment, total cholesterol (CH) ($5.12 \text{ mmol/L} \pm 0.93 \text{ mmol/L}$ vs $3.94 \text{ mmol/L} \pm 0.75 \text{ mmol/L}$), low density lipoprotein (LDL) ($3.95 \text{ mmol/L} \pm 0.46 \text{ mmol/L}$ vs $3.15 \text{ mmol/L} \pm 0.34 \text{ mmol/L}$), triglyceride (TRIG) ($3.75 \text{ mmol/L} \pm 2.27 \text{ mmol/L}$ vs $1.89 \text{ mmol/L} \pm 0.52 \text{ mmol/L}$), alanine transaminase (ALT) ($149.30 \text{ U/L} \pm 26.13 \text{ U/L}$ vs $74.50 \text{ U/L} \pm 25.4 \text{ U/L}$), serum insulin ($5.52 \text{ mmol/L} \pm 1.33 \text{ mmol/L}$ vs $5.43 \text{ mmol/L} \pm 0.71 \text{ mmol/L}$) and HOMA-IR ($1.56 \text{ mmol/L} \pm 0.62 \text{ mmol/L}$ vs $1.60 \text{ mmol/L} \pm 0.61 \text{ mmol/L}$) in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.01$), while high density lipoprotein (HDL) was slightly lower. After treatment, the negative conversion rate of HCV-RNA (40.74 vs 75.75%) was significantly lower in group B ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The curative effect of PEG-IFN α therapy in CHC patients with nonalcoholic fatty liver disease is decreased, which may be caused by insulin resistance. Improving the lipid metabolism may enhance the antiviral efficacy in these patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis C; Fatty liver; Insulin resistance

Cao WX, Ding H, Wang XG, Zhang B, Jin HH. Antiviral efficacy and related factors in chronic hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(16): 2323-2326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i16.2323>

摘要

目的: 探讨慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)合并非酒精性脂肪肝患者的抗病毒疗效

■背景资料

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)合并非酒精性脂肪肝的发生率较单纯CHC的发生率高25%-30%。而在抗病毒治疗过程中,前者疗效往往较后者差,其原因可能与CHC合并非酒精性脂肪肝时存在脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗有关,也是目前国内肝病领域研究的热点之一。

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

■研发前沿

对CHC合并非酒精性脂肪肝的治疗,不仅需要规范的抗病毒治疗,还需寻找与脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗等相关的更好的方法来提高疗效。

及其相关因素的关系。

方法: 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林片治疗共48 wk, 观察单纯CHC组患者及CHC合并非酒精性脂肪肝组患者的血脂、胰岛素抵抗指数变化及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)-RNA阴转情况。

结果: 治疗前CHC合并非酒精性脂肪肝组患者的胆固醇($5.12 \text{ mmol/L} \pm 0.93 \text{ mmol/L}$ vs $3.94 \text{ mmol/L} \pm 0.75 \text{ mmol/L}$)、低密度脂蛋白($3.95 \text{ mmol/L} \pm 0.46 \text{ mmol/L}$ vs $3.15 \text{ mmol/L} \pm 0.34 \text{ mmol/L}$)、甘油三酯($3.75 \text{ mmol/L} \pm 2.27 \text{ mmol/L}$ vs $1.89 \text{ mmol/L} \pm 0.52 \text{ mmol/L}$)、谷丙转氨酶($149.30 \text{ U/L} \pm 26.13 \text{ U/L}$ vs $74.50 \text{ U/L} \pm 25.4 \text{ U/L}$)、血清胰岛素($5.52 \text{ mmol/L} \pm 1.33 \text{ mmol/L}$ vs $5.43 \text{ mmol/L} \pm 0.71 \text{ mmol/L}$)、胰岛素抵抗指数($1.56 \text{ mmol/L} \pm 0.62 \text{ mmol/L}$ vs $1.60 \text{ mmol/L} \pm 0.61 \text{ mmol/L}$)较单纯CHC组明显升高($P < 0.01$)。高密度脂蛋白水平略下降, 治疗后HCV-RNA阴转率(40.74% vs 75.75%)较单纯CHC组明显下降($P < 0.01$)。

结论: 合并非酒精性脂肪肝的CHC患者干扰素抗病毒疗效下降, 其原因与胰岛素抵抗有关, 通过改善肝脏脂质代谢, 可能提高抗病毒疗效。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性丙型肝炎; 脂肪肝; 胰岛素抵抗

核心提示: 本研究比较了慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)合并非酒精性脂肪肝患者和单纯CHC患者抗病毒治疗前后胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清胰岛素、胰岛素抵抗指数、丙型肝炎病毒-RNA阴转率等的变化, 发现合并非酒精性脂肪肝的CHC患者干扰素抗病毒疗效下降, 其原因与胰岛素抵抗有关, 通过改善肝脏脂质代谢, 可能提高抗病毒疗效。

曹文玺, 丁虹, 王新国, 张波, 金慧涵. 慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪肝抗病毒疗效及其相关因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(16): 2323-2326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i16.2323>

0 引言

近年来研究发现, 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的慢性感染与非酒精性脂肪肝(non-

alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、糖尿病等代谢性疾病的发生、发展密切相关^[1,2]。肝脏脂肪变性是慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的发病机制之一^[3,4]。现将我院2009年以来CHC在使用长效干扰素时发生血脂代谢异常、胰岛素抵抗指数的变化以及对干扰素疗效的影响, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-01/2012-12在我院门诊接受长效干扰素治疗的CHC患者共60例。诊断符合2004-04中华医学会颁布的《丙型肝炎防治指南标准》^[5]和2006年中华医学会颁布的《非酒精性脂肪性肝病的诊疗指南标准》^[6]。单纯CHC患者33例, 其中男20例, 女13例, 年龄24-60岁(平均39.7岁 \pm 11.3岁), CHC合并NAFLD患者27例, 其中男17例, 女10例, 年龄29-58岁(平均35.6岁 \pm 10.3岁)。两组患者在性别、年龄等方面相似, 具有可比性。

1.2 方法 全部患者清晨空腹抽取静脉血, OLYMPUS全自动生物化学分析仪检测谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、总胆固醇(total cholesterol, CH)、甘油三酯(triglyceride, TRIG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)等。采用化学发光微粒子免疫检测法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS), 试剂盒由雅培贸易(上海)有限公司提供。胰岛素抵抗指数HOMA-IR = (FINS \times FBG)/22.5。HCV-RNA用荧光定量PCR方法($<5 \times 10^2$ 拷贝/mL为阴性), 上海科华有限公司提供试剂。所有患者在治疗前、后做彩色B超检查, 以观察肝脏脂肪肝的动态变化。聚乙二醇干扰素 α -2a(pegylated interferon α -2a, PEG-IFN α -2a, 商品名: 派罗欣)135或180 μ g, 1次/wk, 皮下注射, 或PEG-IFN α -2b, (商品名: 佩乐能)50或80 μ g, 1次/wk, 皮下注射。利巴韦林800-1200 mg/d, 口服治疗48 wk。

统计学方法 采用SAS9.1统计软件进行统计学分析, 计量数据用mean \pm SD表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHC组与合并NAFLD组血脂的变化 CHC合并NAFLD组: 在治疗前胆固醇、TRIG、LDL均

■相关报道

田丽艳等发现肝脏脂肪变性是CHC的基本病理特征之一。D'Souza等报道CHC合并脂肪肝患者存在胰岛素抵抗、脂肪代谢紊乱等代谢综合征相关指标的变化。

表 1 CHC组与合并非酒精性脂肪肝组治疗前后血脂的变化 (mean ± SD, mmol/L)

分组	n		CH	TRIG	LDL	HDL
单纯CHC组	33	治疗前	3.94 ± 0.75	1.89 ± 0.52	3.15 ± 0.34	1.02 ± 0.04
		治疗后	3.93 ± 0.80	1.85 ± 0.53	3.14 ± 0.35	1.04 ± 0.03
合并非酒精性脂肪肝组	27	治疗前	5.12 ± 0.93 ^b	3.75 ± 2.27 ^b	3.95 ± 0.46 ^b	0.85 ± 0.05 ^b
		治疗后	4.52 ± 0.79 ^c	2.50 ± 2.07 ^c	3.18 ± 0.48 ^c	0.88 ± 0.04

^b $P < 0.01$ vs 单纯CHC组; ^c $P < 0.05$ vs 合并脂肪肝组治疗前. CHC: 慢性丙型肝炎; CH: 总胆固醇; TRIG: 甘油三酯; LDL: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL: 高密度脂蛋白胆固醇.

表 2 CHC组与合并非酒精性脂肪肝组生化与空腹血糖、胰岛素的变化 (mean ± SD)

分组	n		ALT(U/L)	AST(U/L)	FBG(mmol/L)	FINS(U/L)	HOMA-IR
单纯CHC组	33	治疗前	74.50 ± 25.42	62.79 ± 16.32	5.43 ± 0.71	7.15 ± 1.30	1.60 ± 0.61
		治疗后	34.20 ± 21.30	30.11 ± 18.50	4.91 ± 0.82	7.11 ± 1.25	1.56 ± 0.62
合并非酒精性脂肪肝组	27	治疗前	149.30 ± 26.13	95.67 ± 28.52	5.52 ± 1.33	14.81 ± 2.48 ^b	3.62 ± 0.85 ^b
		治疗后	41.30 ± 23.10	31.45 ± 17.80	5.01 ± 0.63	9.15 ± 2.31 ^c	2.03 ± 0.87 ^c

^b $P < 0.01$ vs 单纯CHC组; ^c $P < 0.05$ vs 合并非酒精性脂肪肝组治疗前. CHC: 慢性丙型肝炎; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; FBG: 空腹血糖.

表 3 CHC组与合并非酒精性脂肪肝组丙型肝炎病毒-RNA阴转情况

分组	n	治疗后阴转时间					阴转率(%)
		4 wk	12 wk	24 wk	36 wk	48 wk	
单纯CHC组	33	8	12	4	1	0	75.75
合并非酒精性脂肪肝组	27	1	5	3	2	0	40.74

CHC: 慢性丙型肝炎.

高于单纯CHC组, HDL低于单纯CHC组($P < 0.01$). 治疗后, 胆固醇、TRIG、LDL较治疗前下降($P < 0.05$). 单纯CHC组: 胆固醇、TRIG、LDL、HDL治疗前后无明显变化($P > 0.05$)(表1).

2.2 单纯CHC组与合并NAFLD组血生化与FBG、胰岛素的变化 两组在抗病毒治疗前ALT、AST均有不同程度的升高, 使用长效干扰素治疗后虽然都有下降, 但合并NAFLD组ALT、AST下降较迟缓($P > 0.05$). CHC合并NAFLD血清胰岛素较单纯CHC组高($P < 0.01$). 部分血清胰岛素升高的患者加用二甲双胍治疗能收到较好的效果(表2).

2.3 HCV-RNA阴转情况 单纯CHC组: 使用长效干扰素治疗至疗程结束时, HCV-RNA阴转率为75.75%, 合并NAFLD组阴转率为40.74%(表3).

3 讨论

近年来越来越多的研究发现, CHC与代谢性疾

病, 如糖尿病和脂肪肝等病的发生关系密切, 特别是随着代谢综合症概念的提出, CHC与胰岛素抵抗、代谢综合症研究的关系正逐渐深入^[7]. 寻找一个合适的指标来衡量机体代谢与CHC的相互关系, 也逐渐成为研究的热点之一. 慢性HCV感染者容易发生肝细胞脂肪变, 成人慢性HCV感染率55%合并肝细胞脂肪变, 其脂肪变是CHC的基本病理特征之一^[8,9]. 肝脂肪变时, CHC者可引起肝组织肥大细胞密度增高, CHC肝细胞脂肪变可分为两种类型, 一种为病毒性脂肪肝, 由HCV基因三型病毒蛋白, 尤为核心蛋白直接作用引起(CHC-3); 另一种为代谢性脂肪肝, 主要见于感染, HCV基因I型和IV型病毒者(CHC-1、CHC-4)由IR及MS相关因素引起. 本研究结果提示在CHC合并脂肪肝时, CH、TRIG、LDL及ALT、FINS、HOMA-IR水平较单纯性CHC明显升高, HDL水平略下降, 治疗后特别是加用胰岛素增敏剂二甲双胍后上述指标明显改

■创新盘点

本研究通过比较CHC合并非酒精性脂肪肝患者和单纯CHC患者抗病毒治疗前后相关指标的变化, 发现合并非酒精性脂肪肝的CHC患者干扰素抗病毒疗效下降, 其原因与胰岛素抵抗有关, 通过改善肝脏脂质代谢, 可能提高抗病毒疗效.

■同行评价

本文设计合理, 结果可信, 对于临床了解和指导CHC合并非酒精性脂肪肝抗病毒治疗有一定意义。

善, 提示CHC合并脂肪肝者存在胰岛素抵抗现象, 存在脂肪代谢紊乱, 存在代谢综合征相关指标的变化^[10,11]。IR与CHC的发生密切相关。CHC合并脂肪肝者抗病毒有效阴转率(40.74%), 较单纯性CHC的阴转率(75.75%)低^[12]。但是随着抗病毒疗效的稳定, 患者逐渐对干扰素的不良反应的适应, 体质量的逐渐下降, B超检查可见肝脏脂肪变有着明显的改善。这可能与干扰素的不良反应致使体质量下降有关, 亦与Lonardo等^[13]和Negro^[14]的报道一致。

以上结果表明, 肝脏脂肪变性与胰岛素抵抗关系密切, 合并脂肪肝的CHC患者抗病毒疗效差。Giannini等^[15]对无脂肪变性的和伴有脂肪变性的CHC以及NAFLD患者的血清胰岛素、瘦素水平和HOMA-IR的因素分析指出, HOMA-IR是抗病毒有效性的独立预测因子, 同时发现在基因I型患者中有、无胰岛素抵抗两者之间持续病毒应答情况存在差异, 说明胰岛素抵抗会降低抗病毒疗效。

抗病毒治疗是目前控制HCV慢性感染患者病情进展的有效方法, 因此合并肝脂肪变成为影响CHC治疗疗效及预后的重要因素。本研究进一步证实了肝脏脂肪变与病毒、胰岛素抵抗之间存在内在联系, 对于CHC治疗中反复出现ALT、AST、FINS、HOMA-IR升高者, 应警惕合并脂肪肝的发生。

4 参考文献

- 1 成军, 张锦前. 丙型肝炎病毒感染与脂肪性肝病. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 804-806
- 2 Arai M, Murase K, Kusakabe A, Yoshioka K, Fukuzawa Y, Ishikawa T, Tagaya T, Yamanouchi K, Ichimiya H, Sameshima Y, Kakumu S. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected

chronically with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2003; 38: 355-360 [PMID: 12743775 DOI: 10.1007/s005350300063]

- 3 张锦前, 范晓玲. 慢性丙型肝炎与代谢综合征. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3482-3486
- 4 成军. 慢性病毒性肝炎发病的分子生物学机制研究进展. 世界华人消化杂志 2002; 10: 125-128
- 5 中华医学会肝病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2004; 9: 194-198
- 6 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- 7 巩雪俐, 张锦前, 凌伟, 陈凤欣, 成军. 慢性丙型肝炎患者伴发代谢综合征的危险因素. 中国肝脏病杂志(电子版) 2010; 2: 10-13
- 8 田丽艳, 范建高. 慢性丙型肝炎与肝细胞脂肪变. 国外医学: 消化系疾病分册 2004; 24: 38-40
- 9 凌伟, 温少芳, 高萍, 张海栋, 赵崇山, 王琦, 刘顺爱, 张锦前, 成军. 慢性丙型肝炎合并脂肪肝患者血清网膜素水平与其病毒及代谢因素的相关分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 4632-4635
- 10 黎英荣, 连莲, 苏宏业, 潘海林, 夏宁, 肖常青. 2型糖尿病和肥胖患者血清Apelin与胰岛素抵抗的关系研究. 重庆医学 2010; 39: 1322-1323
- 11 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 [PMID: 15984973 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41403.x]
- 12 Jian Wu Y, Shu Chen L, Gui Qiang W. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26: 166-172 [PMID: 16448454 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01219.x]
- 13 Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat* 2006; 13: 73-80 [PMID: 16436124 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00669.x]
- 14 Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6756-6765 [PMID: 17106922]
- 15 Giannini E, Ceppa P, Botta F, Fasoli A, Romagnoli P, Cresta E, Venturino V, Risso D, Celle G, Testa R. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver* 1999; 19: 432-437 [PMID: 10533803]

编辑 田滢 电编 都珍珠

