

慢性丙型肝炎患者标准化治疗应答的相关因素分析

周明琴, 蒋素文, 胡爱荣, 胡耀仁, 丁世雄, 梁晓岳

宁波市第二医院肝病中心, 浙江 宁波 315010

摘要:目的 探讨慢性丙型肝炎(CHC)标准化抗病毒治疗应答的影响因素,为临床提供参考价值。方法 选择97例CHC患者,分别检测丙型肝炎病毒(HCV)基因型、HCV RNA和白细胞介素-28B(IL-28B)位点rs8099917基因型。患者均接受标准化抗病毒治疗。分析获得快速病毒学应答(RVR)、早期病毒学应答(EVR)、治疗结束时病毒学应答(ETVR)和持续病毒学应答(SVR)的影响因素。结果 HCV基因1型组和非1型组、rs8099917基因TT型组和GT+GG型组的RVR、EVR、ETVR和SVR差异均具有统计学意义($\chi^2=9.359, 11.440, 6.346, 8.147, 9.938, 7.413, 4.564$ 和 $4.229, P<0.05$)。获得RVR的独立影响因素为HCV基因非1型、高ALT和AST水平、低HCV RNA载量以及rs8099917基因TT型;获得EVR的独立影响因素为HCV基因非1型和低HCV RNA载量;获得ETVR的独立影响因素为高ALT水平;获得SVR的独立影响因素为HCV基因非1型、高ALT水平和rs8099917基因TT型。结论 HCV基因非1型、高ALT水平和rs8099917基因TT型是获得SVR的有利因素。

关键词:肝炎病毒,丙型;聚乙二醇干扰素;利巴韦林;病毒学应答;影响因素

中图分类号: R512.63 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2016)02-0240-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.02.026

Multiple factor analysis of the efficacy of standard antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C ZHOU Ming-qin, JIANG Su-wen, HU Ai-rong, et al. Liver Disease Cure Center, the No. 2 Hospital of Ningbo, Ningbo, Zhejiang 315010, China

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of the efficacy on virologic response of the standard antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C (CHC) and to provide a reference value for clinical treatment. **Methods** The data of 97 patients with CHC were analyzed retrospectively. The conditions of hepatitis C virus (HCV) genotypes, HCV RNA, and rs8099917 genotypes in interleukin-28B (IL-28B) gene were determined, respectively. The patients were all given the standard antiviral therapy. The influencing factors of rapid virological response (RVR), early virological response (EVR), end-of-treatment virological response (ETVR) and sustained virological response (SVR) were compared and analyzed, respectively. **Results** The RVR, EVR, ETVR and SVR rates were significant differences in HCV genotype 1 group and in HCV non-genotype 1 group, in rs8099917 genotype TT group and in rs8099917 genotype GT + GG group, respectively ($\chi^2 = 9.359, 11.440, 6.346, 8.147, 9.938, 7.413, 4.564, 4.229; P < 0.05$). The independent impact factors of RVR were HCV non-genotype 1, high levels of ALT and AST, low HCV RNA level, and rs8099917 genotype TT; of EVR were HCV non-genotype 1 and low HCV RNA level; of ETVR was high ALT level; and of SVR were HCV non-genotype 1, high ALT level, and rs8099917 genotype TT. **Conclusion** HCV non-genotype 1, high ALT level, and rs8099917 genotype TT are important favorable factors for SVR in patients with CHC.

Key words: Hepatitis C virus; Pegylated interferon; Ribavirin; Virologic response; Influencing factor

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 呈全球广泛性感染,慢性化率高^[1-2]。有效的抗病毒治疗可改善患者长期生存率与生活质量^[3]。在我国,聚乙二醇干扰素联合利巴韦林仍是其标准治疗方案;慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 经过规范化标准治疗的持续病毒应答 (sustained virologic response, SVR) 率可高达80%以上^[4]。但在临床工作中,其SVR率却达不到如此高的水平^[4]。为此,本研究通过分析CHC患者标准治疗病毒学应答的影响因素,旨在为临床提供参考价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2011年1月—2013年6月在宁波市

基金项目:浙江省宁波市自然科学基金(2010A610075, 2012-A610248)

通信作者:胡爱荣, E-mail: huairong6666@126.com

第二医院就诊的CHC患者97例,其中男性58例,女性39例,年龄17~70岁,中位年龄38岁。诊断符合《中国丙型肝炎病毒医院感染防控指南》^[2]的标准;并排除其他肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染,无其他肝脏疾病;排除有干扰素及利巴韦林禁忌证者。

1.2 治疗方法及疗效判定标准 患者均给予聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗,疗程参照《中国丙型肝炎病毒医院感染防控指南》的标准^[2]。治疗前和治疗4、12、24、36、48周和停药随访24周时检测HCV RNA。以快速病毒学应答 (rapid virological response, RVR)、早期病毒学应答 (early virological response, EVR)、治疗结束时病毒学应答 (end-of-treatment virological response, ETVR)、持续病毒学应答 (SVR) 作为疗效判定标准。

1.3 标本的收集与常规检测 抽取空腹静脉血,分别检测HCV基因型、白细胞介素-28B (interleukin-28B,

IL-28B) 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs8099917 的基因型、HCV RNA、抗-HCV、肝功能等。HCV RNA 检测采用 RT-PCR 法 (ABI7500 PCR 扩增仪), 定量结果 $< 10^3$ 拷贝/ml 为阴性。HCV 基因分型采用基因芯片法 (宁波瑞芯生物科技有限公司提供), 测出的基因亚型包括 1a、1b、2a、3a、3b 和 6a 型, 芯片显色结果判读见参考文献^[5]。

1.4 IL-28B 基因分型 离心柱法提取全基因组 DNA。rs8099917 序列上游引物: 5'-CCACTTCTGGAA-CAAATCGTCCC-3', 下游引物: 5'-TCAACCCACCTCAAATTATCCT-3', PCR 法扩增含有 rs8099917 的区段。扩增后的 DNA 片段用琼脂糖凝胶电泳分离, 纯化, 基因测序 (ABI3130 型分析仪)。

1.5 实验分组 根据 HCV 基因分型分为基因 1 型组和非 1 型组。根据 rs8099917 位点 SNP 的测序结果分为 TT 组、GG 组、GT 组。由于中国人群中 G 等位基因频率非常低, 故将 GG 组及 GT 组合并成一组 (GG + GT) 组进行分析。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计学软件进行处理。HCV RNA 水平进行对数转换, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 正态分布资料采用 *t* 检验, 非正态分布资料采用非

参数检验 Mann-Whitney U Test; 率的比较采用 χ^2 检验; 先推断各单因素与病毒学应答的关系, 再将具有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCV 基因型、HCV RNA 及 rs8099917 基因型的分布 97 例患者中, HCV 基因 1a 型 2 例 (2.1%)、1b 型 54 例 (55.7%)、2a 型 15 例 (15.5%)、3a 型 7 例 (7.2%)、3b 型 8 例 (8.2%)、6a 型 11 例 (11.3%)。HCV RNA 范围为 $(1 \times 10^3) \sim (8.45 \times 10^8)$ 拷贝/ml。rs8099917 基因型包括 TT 型 55 例 (56.7%)、GT 型 35 例 (36.1%)、GG 型 7 例 (7.2%)。HCV 基因 1 型组 56 例, 其中 TT 型 30 例, GT + GG 型 26 例; 非 1 型组 41 例, 其中 TT 型 25 例, GT + GG 型 16 例; 2 组间 rs8099917 基因型的构成差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.529, P = 0.467$)。

2.2 治疗前各组患者的基线特征 HCV 基因型分组和 rs8099917 基因型分组的患者在性别、年龄、治疗前转氨酶水平、病毒载量等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 97 例 CHC 患者的基线特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	HCV RNA(\log_{10} 拷贝/ml)
基因 1 型组	56	33/23	39.1 ± 10.5	108.1 ± 114.5	79.7 ± 69.6	6.6 ± 1.0
基因非 1 型组	41	25/16	40.4 ± 12.5	88.8 ± 65.3	77.6 ± 87.4	6.3 ± 1.3
TT 组	55	35/20	39.7 ± 10.1	109.6 ± 115.0	79.5 ± 70.2	6.4 ± 0.8
GT + GG 组	42	24/18	41.2 ± 11.7	87.2 ± 65.3	77.8 ± 86.3	6.5 ± 1.2
统计值		$\chi^2 = 0.041, 0.421$	$t = 0.585, 0.677$	$Z = 0.610, 0.907$	$Z = 0.358, 0.208$	$t = 1.257, 0.492$
<i>P</i> 值		0.839, 0.516	0.560, 0.500	0.542, 0.3665	0.720, 0.836	0.212, 0.624

注: 各列中前后 2 个统计值 (或 *P* 值) 分别代表基因 1 型组与基因非 1 型组比较和 TT 组与 GT + GG 组比较。

2.3 HCV 不同基因型患者获得 RVR、EVR、ETVR 和 SVR 的比较 33 例 (34.0%) 获得了 RVR; 78 例 (80.4%) 获得了 EVR; 87 例 (89.7%) 获得了 ETVR; 85 例 (87.6%) 获得了 SVR。基因 1 型组和非 1 型组获得的 RVR、EVR、ETVR 和 SVR 差异均具有统计学意义, 见表 2。

表 2 不同 HCV 基因型 CHC 患者获得 RVR、EVR、ETVR 和 SVR 的比较 [例 (%)]

组别	例数	RVR	EVR	ETVR	SVR
基因 1 型组	56	12(21.4)	38(67.9)	46(82.1)	44(78.6)
基因非 1 型组	41	21(51.2)	40(97.6)	41(100.0)	41(100.0)
χ^2 值		9.359	11.440	6.346	8.147
<i>P</i> 值		0.002	0.001	0.012	0.004

2.4 rs8099917 不同基因型患者获得 RVR、EVR、ETVR 和 SVR 的比较 TT 型组 and GT + GG 型组获得的 RVR、EVR、ETVR 和 SVR 差异均具有统计学意义, 见表 3。

2.5 获得 RVR、EVR、ETVR 和 SVR 的影响因素 纳

入统计的 7 个变量为 HCV 基因型、性别、年龄、ALT 水平、AST 水平、HCV RNA 及 rs8099917 基因型。回归分析显示: 获得 RVR 的独立影响因素为 HCV 基因非 1 型、高 ALT 和 AST 水平、低 HCV RNA 载量以及 rs8099917 基因 TT 型, 获得 EVR 的独立影响因素为 HCV 基因非 1 型和低 HCV RNA 载量, 获得 ETVR 的独立影响因素为高 ALT 水平, 获得 SVR 的独立影响因素为 HCV 基因非 1 型、高 ALT 水平和 rs8099917 基因 TT 型, 见表 4。

表 3 不同 rs8099917 基因型 CHC 患者获得 RVR、EVR、ETVR 和 SVR 的比较 [例 (%)]

组别	例数	RVR	EVR	ETVR	SVR
TT 组	55	26(47.3)	50(90.9)	53(96.4)	52(94.5)
GT + GG 组	42	7(16.7)	28(66.7)	34(80.9)	33(78.6)
χ^2 值		9.938	7.413	4.564	4.229
<i>P</i> 值		0.002	0.006	0.032	0.040

3 讨论

流行病学调查显示, 我国抗-HCV 流行率在 1% 以下, 属低流行地区^[6-7]。但近年来丙型肝炎报告病例数

不断增多,2012年为201 622例,较2011年(173 872例)同期增长15.41%^[8];2013年为203 155例,较2012年同期增长0.26%^[9]。因此,慢性HCV感染的防治之路任重而道远^[10]。

HCV基因型有一定的地域性。中国流行最广泛的HCV基因亚型为1b及2a,且分布地区差异较大;北

方地区基因型较单一,以1b和2a型为主;南方地区基因型种类较多,以1b型为主,2a、3a、3b及6a型各自占较大比例,6a型主要分布于珠江三角洲地区^[11]。本研究中,基因6a型也占有较高比例(位居第三位),可能与本地区与珠江三角洲地区有较密切的交往有关。

表4 获得RVR、EVR、ETVR和SVR影响因素的Logistic回归分析

影响因素		回归系数	B 标准误	Wald 值	OR 值	P 值	95% CI
RVR	HCV 基因型	1.269	0.546	5.400	3.558	0.020	1.22 ~ 10.37
	ALT	0.012	0.006	4.017	0.988	0.045	0.98 ~ 1.00
	AST	0.029	0.010	7.855	1.029	0.005	1.01 ~ 1.05
	HCV RNA	-0.699	0.243	8.292	0.497	0.004	0.31 ~ 0.80
	rs8099917 基因型	2.386	1.027	7.792	0.118	0.005	0.03 ~ 0.62
EVR	HCV 基因型	1.580	0.716	4.865	4.853	0.027	1.19 ~ 19.75
	HCV RNA	-0.722	0.348	4.297	0.486	0.038	0.245 ~ 0.96
ETVR	ALT	0.038	0.018	4.530	1.039	0.033	1.00 ~ 1.08
SVR	HCV 基因型	1.660	0.828	4.021	5.261	0.045	1.04 ~ 26.65
	ALT	0.044	0.018	6.175	1.045	0.013	1.01 ~ 1.08
	rs8099917 基因型	2.217	0.811	7.481	0.109	0.006	0.02 ~ 0.53

CHC患者只要HCV RNA阳性,都应进行积极规范的抗病毒治疗^[1,12]。虽然直接抗病毒药物(DAA)在欧美等国家广泛应用^[13],但标准治疗方案仍是我国的推荐方案^[2]。HCV基因型、基线HCV RNA载量及基线ALT和AST水平仍是影响标准抗病毒疗效的最重要的基线指标。获得RVR的有利因素为HCV基因非1型、高ALT和AST水平、低HCV RNA载量。而患者如获得RVR,则可预示其易于获得SVR;因此,获得SVR的独立影响因素也包括HCV基因非1型和高ALT水平。低HCV RNA载量不是SVR的独立影响因素,可能与我国CHC患者经过规范化标准治疗所获得的SVR较高相关^[4]。

宿主遗传基因多态性亦与CHC的治疗应答密切相关,IL-28B的SNP正是研究热点之一。虽然IL28B基因分型对于DAA的应用不具有疗效预测作用^[12];但对于标准治疗方案依然是预测SVR的强有力因素^[12-13]。与SVR最相关的两个SNP位点为rs8099917和rs12979860^[12-14]。正常中国人IL-28B的SNP位点rs8099917基因型以TT型最高(85%),GG型仅占2%^[15]。本研究提示rs8099917基因TT型患者获得的病毒学应答显著高于GT+GG型患者,亦是获得RVR和SVR的独立影响因素(有利因素)。

因此,对于HCV基因非1型感染患者,如其IL-28B基因的SNP位点rs8099917为TT型,其ALT水平较高且HCV RNA水平较低,常预示可获得较理想的病毒学应答。

参考文献

- [1] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection[EB/OL]. (2014-04) [2014-08-16]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/#>.
- [2] 中华预防医学会医院感染控制分会. 中国丙型肝炎病毒性肝炎医院感染防控指南[J]. 传染病信息,2013,26(2):71-75.

- [3] 程丹颖,闫杰,赵红,等. 丙型肝炎病毒基因型和抗病毒治疗病毒学应答的相关性研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(3):353-356.
- [4] 窦晓光. 影响丙型肝炎初治患者标准化治疗疗效的相关因素及对策[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(6):406-407.
- [5] 丁世雄,周文红,胡爱荣,等. 宁波地区丙型肝炎病毒基因分型检测[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(10):2453-2454.
- [6] 陈园生,李黎,崔富强,等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(9):888-891.
- [7] 鲁健,蒋郁青,赵洪兰,等. 我国六省市(区)部分人群丙型肝炎病毒感染调查[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(6):448-449.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2012年度全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. (2013-03-15) [2014-08-16]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201304/b540269e8e5141e6bb2d00-ca539bb9f7.shtml>.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2013年度全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. (2014-02-13) [2014-08-16]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201402/26700e8a83c04205913a10-6545069a11.shtml>.
- [10] 任红. 丙型肝炎防治,任重道远[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(6):401-402.
- [11] 苏迎盈,刘慧鑫,汪宁. 中国丙型肝炎病毒基因型分布[J]. 中华流行病学杂志,2013,34(1):80-84.
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol,2014,60(2):392-420.
- [13] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, 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[J]. Hepatology,2011,54(4):1433-1444.
- [14] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. Nature,2009,461(7262):399-401.
- [15] 谢俊强,郭小燕,曹红,等. 白细胞介素28B基因多态性与丙型肝炎治疗持续应答的关系[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(12):892-895.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2014-09-16