

超声多普勒门静脉血流动力学检测在干扰素治疗慢性丙型肝炎疗效评估中的应用

孙晓飞 邴述玲 丛书英

【摘要】 目的 采用脉冲多普勒超声检测经干扰素治疗后慢性丙型肝炎患者门静脉血流速度的改变。方法 对经干扰素治疗的 14 例慢性丙型肝炎患者进行超声检查,于肝门区测量门静脉血流速度,分别于干扰素治疗前,治疗 2 周后,治疗 24 周后,治疗结束后 24 周 4 个时间点进行测量。结果 干扰素治疗后病毒完全清除或者有效清除者治疗结束后其门静脉血流速度显著增加;治疗无效者门静脉血流速度无明显增加。结论 脉冲多普勒超声无创伤性、易操作,是评价干扰素治疗丙型肝炎疗效的理想方法。

【关键词】 肝炎,丙型,慢性;干扰素;超声检查,多普勒,脉冲;门静脉;血流动力学

Application of ultrasonic doppler detection of portal vein bloodstream changes of patients with chronic hepatitis C after interferon treatment SUN Xiao-fei, HUAN Shu-ling, CONG Shu-ying. Department of ultrasonography, Qingdao Infectious Diseases Hospital, Qingdao 266033, China Corresponding author: SUN Xiao-fei, Email: chengshizzj@sohu.com

【Abstract】 Objective To detect the portal vein bloodstream changes of patients with chronic hepatitis C after interferon treatment by pulse doppler ultrasound. **Methods** Total of 14 patients with chronic hepatitis C who accept interferon treatment were detected by ultrasonic doppler. The portal vein blood flow rate was tested at four time point: prior treatment, treating for 2 weeks, treating for 24 weeks and 24 weeks after the treatment. **Results** In those patients with interferon treatment, the portal vein blood flow rate was increased obviously after HCV being eliminated completely or effectively. In those patients with ineffective therapy, the portal blood flow rate did not increase significantly. **Conclusions** Ultrasonic doppler detection has no harm and is easy to manipulate. It could be an excellent technique to assess the effect of interferon to hepatitis C.

【Key words】 Hepatitis C, chronic; Interferon; Ultrasonography, doppler, pulsed; Portal vein; Hemodynamics

研究发现,干扰素治疗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)较为有效,生化检验、组织学和病毒学检查均证明经治患者肝功能得到改善,而且干扰素具有预防肝硬化过程中癌变的作用,能明显改善患者的预后。

在评价干扰素治疗丙型肝炎疗效方面有一些明确的指标,如 HCV RNA 和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,HCV RNA 低于检测下限可以作为干扰素彻底清除病毒的指标。但干扰素并非对所有丙型肝炎均有效,干扰素疗效与以下因素有关:干扰素治疗前的 HCV RNA 值;HCV 基因型;组织病理学分级等。预先评估这些因素,以便预测干扰素的治疗效果。

超声检查作为无创伤性、简便易行的检查手段,在评估 CHC 患者肝脏状况方面具有不可替代的作用。脉冲多普勒超声已广泛应用于临床,Walsh 等^[1]早在 1998 年采用脉冲多普勒超声评估干扰素治疗丙型肝炎的效果,并报道了干扰素治疗丙型肝炎 12 周的随访结果。

本研究采用脉冲多普勒超声检测干扰素治疗丙型肝炎前后的门静脉血流速度,观察干扰素疗效与门静脉血流速度的相关性,评估门静脉血流速度分析在评价干扰素疗效方面的作用,报道如下。

资料与方法

一、基本资料

2002 年 3 月至 2004 年 4 月,本院对 14 例慢性丙型肝炎患者进行干扰素治疗,其中男性 13 例,女性 1 例;年龄 35 ~ 65 岁,平均年龄 52.9 岁。对照组

15例,均为成年健康志愿者,其中男性10例,女性5例,年龄35~55岁,平均年龄48.6岁。干扰素治疗前对所有患者进行肝脏组织活检,并进行病理组织学分型和HCV基因分型。

二、方法

1. 治疗方案:一是联合应用IFN- α 2b(6 000 000 IU)和利巴韦林(体重<60 kg者计量为600 mg/d,体重>60 kg者计量为800 mg/d)。二是IFN- α con1(18 000 000 IU)。第1~2周,每日注射干扰素1次;第3~24周,每周注射干扰素3次,停止注射干扰素后24周评估治疗效果。HCV RNA低于检测下限且ALT复常视为治愈;HCV RNA阳性,ALT复常视为有效;HCV RNA阳性,ALT未复常视为无效。

2. 检测方法:分4个时间点对入组患者进行门静脉血流速度检测:干扰素治疗前;干扰素治疗第2周;干扰素治疗第24周;干扰素治疗结束后第24周。

ALT和HCV RNA均在特定时间点进行检测,门静脉血流速度使用(HDI-3500,飞利浦HD9)在特定时间点进行检测,以便获得肝门静脉内的平均血流速度。使用凸振式探头(频率3.5 MHz)经右侧肋间或肋下斜角扫描探测肝门静脉。

门静脉血流速度分析时,设定测量取样容积略小于要测量血管的管径,以便于降低噪音。相对于血管超声束的入射角 $\leq 60^\circ$,脉冲多普勒超声检测到的特定时段的多普勒信号就显示出来,进而转换产生图像。描绘波形2个以上心动周期,计算平均速度,重复操作5次,取其均值。

三、统计学处理

本研究中的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 11.0软件进行统计学分析处理(t 检验),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,以 $P < 0.01$ 表示具有显著统计学差异。

结 果

一、基于HCV RNA水平和HCV基因型评价疗效
基因型1b阳性患者8例,其中4例(50%)治愈,2例(25%)好转,2例(25%)无效;其中治愈患

者中75%(3/4)HCV RNA < 100×10^3 IU/ml;基因型2a阳性患者5例,其中3例(60%)治愈,2例(40%)无效;1例(20%)基因型为2b的患者。以HCV RNA较治疗前下降50%判定为好转;以HCV RNA < 1 000 IU/ml判定为治愈。

二、基于肝炎活动分级评价疗效

根据慢性丙型肝炎活动性的分级(A0为无活动、A1为轻微活动、A2为中度活动、A3为严重活动)来评价干扰素的疗效。A1组肝炎患者11例,其中6例(55%)治愈,2例(18%)好转,3例(27%)无效;A2组患者3例,其中2例(66%)治愈,1例(34%)无效。对照组与活动性肝炎A1、A2组门静脉血流速度的变化比较无显著性差异。干扰素治疗不同活动性分级的慢性丙型肝炎患者,治疗前后A1、A2组患者门静脉血流速度改变无显著性差异,提示A1、A2组的干扰素治疗效果差异无统计学意义。

三、基于肝硬化分级评价疗效

根据患者肝硬化程度(F1为无分隔的门静脉纤维化,F2为有少量分隔的门静脉纤维化)评价治疗效果。F1组9例患者中6例(66.7%)治愈,F2组5例患者中2例(40%)治愈,门静脉血流速度评估发现F1和F2两组之间无显著性差异,且F1、F2和对照组之间也无显著性差异。但与干扰素治疗前相比,第24周门静脉血流速度显著增加($P < 0.05$),分别为F1组(14.2 ± 4.3) cm/s \rightarrow (16.6 ± 3.5) cm/s;F2组(15.4 ± 6.1) cm/s \rightarrow (16.8 ± 3.4) cm/s。

四、门静脉血流速度与疗效的关系

以健康成年志愿者的门静脉血流速度作为对照组,干扰素治疗的不同时间点评估门静脉血流速度变化,在判断为治疗无效的患者中,干扰素治疗前门静脉血流速度显著低于对照组。而且,治疗无效的患者在治疗2周、24周和治疗结束后24周门静脉血流速度均显著低于对照组($P < 0.001$)。有效组治疗第24周门静脉血流速度均高于治疗前($P < 0.01$)。无效组门静脉血流速度显著低于有效组,见表1。

表1 不同疗效组门静脉血流速度比较($\bar{x} \pm s$, cm/s)

组别	门静脉血流速度			
	治疗前	治疗第2周	治疗第24周	治疗后第24周
对照组	18.3 \pm 3.2	18.3 \pm 3.2	18.3 \pm 3.2	18.3 \pm 3.2
无效组	11.5 \pm 1.0 ^a	12.9 \pm 1.3 ^a	13.2 \pm 0.4 ^a	14.6 \pm 1.6 ^a
有效组	16.9 \pm 6.0 ^b	14.9 \pm 2.5	18.7 \pm 4.0 ^c	16.9 \pm 2.4 ^c

注:^a:vs 对照组, $P < 0.001$;^b:vs 无效组, $P < 0.05$;^c:vs 无效组, $P < 0.001$

本研究中门静脉血流速度浮动 20% 以上判断为有变化,治疗第 24 周,14 例患者中有 7 例门静脉血流速度增加,6 例无变化,1 例下降。比较干扰素疗效与门静脉血流速度的关系结果发现,有效组中治愈患者 8 例,血流速度增加 4 例,无变化 3 例,减少 1 例。有效组中好转的 2 例患者门静脉血流速度均增加。无效组(4 例)患者中 1 例门静脉血流速度增加,3 例无变化。总之,14 例患者中 7 例门静脉血流速度增加,其中 6 例为治愈或好转者。

讨 论

已有报道采用脉冲多普勒超声检测慢性肝脏疾病门静脉血流动力学改变^[2],Ramos 等^[4]检测 75 例健康人的门静脉主干血流速度为(17.3 ± 9.5) cm/s。本研究对照组门静脉血流速度为(18.3 ± 3.2) cm/s,与其报道一致。对照组与干扰素治疗有效组患者的门静脉血流速度比较未发现显著差异。但干扰素治疗无效组治疗前门静脉血流速度显著低于对照组。治疗随访期间发现干扰素治疗无效组门静脉血流速度显著低于对照组。有报道显示,慢性肝炎患者和健康人的门静脉血流速度无显著性差异^[4]。本研究发现,虽然干扰素治疗有效组整体门静脉血流速度与对照组无显著性差异,但干扰素治疗无效组的门静脉血流速度显著低于对照组。

Ishibashi 等^[6]运用脉冲多普勒超声检查 39 例慢性丙型肝炎患者,检测患者多普勒灌注指数(doppler perfusion index, DPI)(计算肝动脉血流和肝脏总血流的比率)和门静脉充血指数(区域/速度),发现 IFN-α 治疗 12 周,以上指数无明显改变。本研究发现无效组治疗结束后第 24 周门静脉血流速度与治疗前相比无显著变化,与上述结果一致。有效组治疗结束后第 24 周门静脉血流速度与治疗前相比显著增加。

本研究中,干扰素治疗效果也可以通过肝组织活检病理学检查进行评估,未发现基于肝脏纤维化分级的两个组之间有显著差异(即 F1 组存在门管区纤维扩张,F2 组出现桥接纤维化)。Goyal 等^[7]对慢性丙型肝炎和非甲-非乙型肝炎在干扰素治疗前后进行组织学评估,发现门管周围坏死、局灶性坏死以及门管炎症显著改善,而纤维化并未改善,且发现门管周围坏死和门管炎症与治疗前门静脉阻力增加以

及门静脉血流速度下降有关,干扰素治疗后治愈组的上述病理变化得到改善,进而降低门静脉阻力和加速门静脉血流^[8-11]。

本研究提示评价干扰素治疗慢性丙型肝炎疗效方法中,脉冲多普勒超声检测门静脉血流速度操作方便且具有较强的临床应用价值。

参 考 文 献

- 1 Walsh KM, Leen E, MacSween RN, et al. Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex Doppler sonography: relationship to histological features. *Dig Dis Sci*,1998, 43(12):2584-2590.
- 2 Fukuhara T, Morita K, Takeishi K, et al. Early diagnosis and treatment resolved cholestatic hepatitis C without fibrosis after living donor liver transplantation: report of a case. *Surg Today*,2010,40(10):982-985.
- 3 Fouad YM, Mokarrab H, Elgebaly AF, et al. Renal duplex doppler ultrasound in patients with HCV related liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol*,2009,30(4):213-218.
- 4 Ramos AP, Reigada CP, Ataíde EC, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: long term. *Transplant Proc*,2010,42(2):498-501.
- 5 Soresi M, Giannitrapani L, Florena AM, et al. Reliability of the bright liver echo pattern in diagnosing steatosis in patients with cryptogenic and HCV-related hypertransaminasaemia. *Clin Radiol*, 2009,64(12):1181-1187.
- 6 Ishibashi H, Maruyama H, Takahashi M, et al. Assessment of hepatic fibrosis by analysis of the dynamic behaviour of microbubbles during contrast ultrasonography. *Liver Int*,2010,30(9):1355-1363.
- 7 Goyal N, Jain N, Rachapalli V, et al. Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound. *Clin Radiol*,2009,64(11):1056-1066.
- 8 Yelken B, Gorgulu N, Caliskan Y, et al. Association between chronic hepatitis C infection and coronary flow reserve in dialysis patients with failed renal allografts. *Transplant Proc*,2009,41(5):1519-1523.
- 9 Park SH, Kim DJ, Lee HY. Insulin resistance is not associated with histologic severity in nondiabetic patients with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol*,2009,104(5):1135-1139.
- 10 Caliskan Y, Oflaz H, Pusuroglu H, et al. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients is not associated with insulin resistance, inflammation and atherosclerosis. *Clin Nephrol*,2009,71(2):147-157.
- 11 Ramazan K, Ibrahim K, Ahmet A, et al. Quantitative doppler evaluation of the splenoportal venous system in various stages of cirrhosis: differences between right and portal veins. *J Clin Ultra*, 2002,30(9):537-543.

(收稿日期:2011-05-18)

(本文编辑:孙荣华)