

脂类代谢对慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效的影响

魏莉 刘江奎

【摘要】 目的 探讨脂类代谢与慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效的关系。**方法** 收集本院收治的51例慢性丙型肝炎患者的临床资料,应用实时荧光定量PCR(FQ-PCR)方法检测患者血清HCV RNA载量,应用全自动生物化学分析仪检测患者外周血甘油三酯和总胆固醇水平。取肝脏组织进行HE染色病理学分析。分析脂类代谢指标和抗丙型肝炎病毒持续病毒学应答(SVR)的相关性。**结果** 18例(35.3%)慢性丙型肝炎患者合并脂肪肝,其中大泡型7例(38.9%),小泡型2例(11.1%),混合型9例(50.0%)。慢性丙型肝炎合并脂肪肝组和不合并脂肪肝组患者HCV RNA载量和SVR率比较差异均具有统计学意义,脂肪肝组患者的HCV RNA载量和SVR率均低于非脂肪肝组患者($P < 0.05$)。根据病毒学应答情况分组,SVR组和无应答组(NR)患者血浆TG水平的差异具有统计学意义,SVR组慢性丙型肝炎患者的血浆TG水平低于NR组($P < 0.05$)。**结论** 慢性丙型肝炎合并脂肪肝和高TG水平可能和慢性丙型肝炎抗病毒治疗的持续应答率降低有关。

【关键词】 肝炎,丙型,慢性;脂肪肝;持续病毒学应答;甘油三酯类

Influence of lipid metabolism on the antiviral response in patients with chronic hepatitis C WEI Li, LIU Jiang-kui. Beijing Xishan Hospital, Beijing 100039, China
Corresponding author: WEI Li, Email: yunru2008@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship among plasma lipid level, antiviral response and liver histological steatosis in patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Fluorescent quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) was applied to detect the levels of serum HCV RNA in 51 patients with chronic hepatitis C. The levels of plasma TG and CHO were measured by biochemical instrument. Liver biopsy was performed in 51 patients and histopathological changes were observed by HE staining under light microscope. **Results** There were 18 cases among 51 CHC patients had liver steatosis. There were significant difference in sustained virological response (SVR) rate and levels of serum HCV RNA between CHC patients with liver steatosis and no liver steatosis which were higher in the former patients than the latter ($P < 0.05$). The levels of plasma TG in SVR group were lower than that of no response (NR) group ($P < 0.05$). **Conclusions** The level of plasma TG and liver steatosis were probably related to SVR rate in patients with CHC.

【Key words】 Chronic hepatitis C; Fatty liver; Sustained virological response; Triglycerides

HCV感染呈全球性流行,约55%~85%急性感染者转为慢性感染,至少20%的慢性HCV感染者于HCV感染20年后进展为肝硬化^[1-2],聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林抗病毒方案仅可使约50%的慢性HCV感染者获得持续病毒学应答^[3]。影响HCV感染转归和抗病毒疗效的因素很多,其中代谢因素,尤其是脂类代谢与慢性HCV感染关系研究日益受到人们的关注^[4],近年来研究显示脂类代谢对病毒复制及肝病的进展有一定的影响,同时也给干扰

素抗病毒治疗带来一定的困难^[5-6]。慢性丙型肝炎患者的脂类代谢对丙型肝炎抗病毒治疗的影响,尚待进一步探讨。本研究以经肝组织学检查的慢性丙型肝炎患者为研究对象,探讨脂类代谢与聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎患者的病毒学应答之间的关系。

资料与方法

一、研究对象

收集2007年6月~2010年12月华北石油管理局总医院门诊及住院治疗的慢性丙型肝炎患者51例的临床资料进行回顾性分析,其中男性35例,女性16例,年龄12~54岁,平均年龄(41.36 ±

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.018

作者单位:100039 北京,北京市西山医院消化科(魏莉);华北石油管理局总医院(刘江奎)

通讯作者:魏莉,Email:yunru2008@126.com

11.28)岁。所有病例均行肝组织学检查。诊断符合2004年中华医学会肝脏病学分会公布的《丙型肝炎防治指南》^[7]。

二、方法

1. HCV RNA 载量的检测:按照实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)试剂盒操作步骤检测,采用罗氏公司的 Cobas amplicor HCV monitor test version 2.0 试剂。

2. 血脂检测:甘油三酯(TG)和总胆固醇(CHO)水平采用 HITACHI-7180 型全自动生物化学分析仪检测。

3. 肝脏病理检查:获取肝组织标本后立即采用40 g/L 甲醛溶液固定,常规脱水、石蜡包埋切片后,行 HE 染色,病理诊断参照2000年中华传染病与寄生虫学学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中组织病理学诊断标准进行分级和分期^[8],具体操作由华北石油管理局总医院病理科协助完成。

4. 治疗方案及疗效评价:36例患者应用聚乙二醇化干扰素- α 2a 135~180 μ g,15例患者应用聚乙二醇化干扰素- α 2b(1.0~1.5 μ g/Kg),皮下注射,1次/周,联合利巴韦林 800~1200 mg/d,疗程为1年,停药6个月后 HCV RNA 仍低于检测下限者为持续病毒学应答(sustained virological response, SVR),治疗过程中或停药6个月内 HCV RNA 仍阳性者为无应答(no response, NR)

三、统计学处理

应用 SPSS 11.5 统计学软件包分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,检验标准均取 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、慢性丙型肝炎患者发生脂肪肝的病理类型

51例患者中有18例并发肝脏脂肪变(35.3%),病理类型为大泡型者7例(38.9%),小泡型者2例(11.1%),混合型者9例(50.0%),见图1。

二、慢性丙型肝炎合并脂肪肝组和非脂肪肝组之间病毒量、疗效和血脂水平的比较

本研究结果显示,慢丙型肝炎合并脂肪肝组和非脂肪肝组之间 HCV RNA 载量和 SVR 率差异均具有统计学意义,脂肪肝组的 HCV RNA 载量和 SVR 率均低于非脂肪肝组,见表1。

三、SVR 组和 NR 组患者病毒载量和血脂水平的比较

按病毒学应答情况将入组患者分为两组,即 SVR 组和 NR 组,结果显示两组患者血浆 TG 水平差异具有统计学意义,见表2。

表2 SVR 组和 NR 组患者病毒载量和血脂水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HCV RNA 载量 (log ₁₀ 拷贝/ml)	TG (mmol/L)	CHO (mmol/L)
SVR	24	5.56 ± 0.28	1.58 ± 0.29	3.34 ± 0.32
NR	27	5.92 ± 0.31	2.12 ± 0.35	3.71 ± 0.27
χ^2		5.56	6.72	0.88
P		0.056	0.031	0.454

讨 论

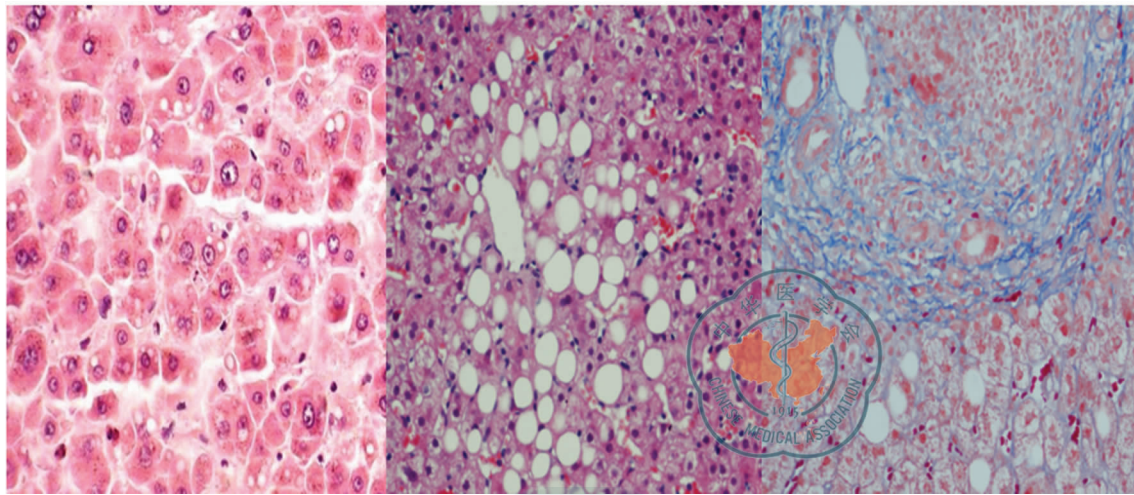
干扰素联合利巴韦林仍是目前慢性丙型肝炎抗病毒治疗最主要的抗病毒方案,影响其疗效的因素主要包括病毒和宿主。病毒方面主要包括病毒的基因型、病毒载量和准种等;宿主因素包括遗传背景、免疫功能和代谢状态,特别是随着近年来“代谢综合征”概念的提出,慢性丙型肝炎和代谢关系的研究渐成热点,脂类代谢异常作为“代谢综合征”的中心环节,对慢性丙型肝炎转归和抗病毒疗效的影响日益受到关注。

基础研究发现 HCV 感染的 Huh-7.5 细胞内很多脂类代谢的通路被破坏,导致胆固醇和磷酸酯水平升高,并有可能破坏了脂肪酸在线粒体内的转运。另有研究发现可能是丙型肝炎的核心蛋白干扰了脂类代谢的途径^[9-10]。临床研究亦发现,慢性丙型肝炎脂类代谢的紊乱相当常见,国外一项统计显示70.5%的慢性 HCV 感染者存在不同程度和不同形式的高脂血症,其中61.3%患者呈现 HCV RNA 阳性,25.4%呈现抗-HCV 阳性而 HCV RNA 阴性,提示高脂血症的发生率与 HCV 复制有关^[11]。另外,慢性丙型肝炎合并脂肪肝亦相当常见,国内报道可达82%,其中以大泡型和混合型脂肪变为主,小

表1 脂肪肝组和非脂肪肝组患者病毒载量、疗效和血脂

组别	例数	HCV RNA (log ₁₀ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CHO (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	SVR (%)
脂肪肝	18	5.18 ± 0.31	1.67 ± 0.32	3.24 ± 0.35	6(33)
非脂肪肝	33	6.02 ± 0.33	2.04 ± 0.45	3.77 ± 0.24	18(55)
统计量		$t = 2.26$	$\chi^2 = 0.56$	$\chi^2 = 0.74$	$\chi^2 = 7.12$
P		0.038	0.524	0.692	0.002

注: TG: 甘油三酯, CHO: 总胆固醇, SVR: 持续病毒学应答率



小泡型 大泡型 混合型
图1 慢性丙型肝炎合并脂肪肝肝脏病理组织的改变(×100, HE染色)

泡型少见,本研究慢性丙型肝炎患者虽然发生脂肪变的比例仅为35%,但病理类型和以往报道一致。

既然脂类代谢与病毒复制有关,是否对抗病毒疗效有影响呢?近年来,国内外研究结果提示脂类代谢的紊乱对抗丙型肝炎的持续应答有一定影响,美国一项随机对照研究对401例基因1型慢性丙型肝炎患者进行聚乙二醇化干扰素- α 2a联合利巴韦林治疗1年,观察患者治疗前血脂指标对疗效的影响,结果显示患者治疗前的甘油三酯和低密度脂蛋白水平与SVR率有独立相关性^[12]。另一项对3070例慢性丙型肝炎患者进行回顾性研究发现,1464例(47.7%)患者的LDL水平升高或者HDL水平降低,在这些患者出现SVR的比例高于LDL和HDL正常的慢丙型肝炎患者,并且发现在抗病毒前应用他汀类药物可以提高SVR率。

近年来研究报道显示,脂肪肝可能是干扰素联合利巴韦林抗HCV获得持续病毒学应答的不利因素,AlQaraawi等^[13]报道116例基因1型和4型慢丙型肝炎患者合并肝脂肪变发生率较高,抗病毒持续应答率和肝脂肪变的程度密切相关,SVR率在脂肪变轻度者为40%,中度者为56%,而重度者为7.3%。日本学者对74例基因2型慢丙型肝炎患者的研究发现,合并脂肪肝组慢性丙型肝炎患者SVR率明显低于非脂肪肝组,血清HCV累积阳性率亦高于非脂肪肝组^[14]。但也有研究认为脂肪肝不是影响干扰素疗效的主要因素,Hsu等^[15]对231例基因3型慢性丙型肝炎患者研究发现,肝脂肪变对于基因3型以及非基因3型患者的早期病毒载量降低虽有不利影响,但只对非基因3型患者的持续病毒应答有不利影响,Cross等^[16]对179例慢性丙型肝炎

患者的抗病毒研究发现,持续抗病毒应答率仅与基因型、体重和肝硬化相关,与脂肪肝和脂肪性肝炎无关。

本研究显示35.3%的慢性丙型肝炎患者存在肝脂肪变,低甘油三酯水平的慢性丙型肝炎患者获得SVR的比例更高,慢性丙型肝炎合并脂肪肝患者的SVR率较未合并脂肪肝患者低,提示我国慢性丙型肝炎患者的脂类代谢指标对聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林的抗病毒疗效有一定影响。

总之,慢性HCV感染不仅可导致肝脂肪变,而且脂类代谢的紊乱可能导致慢性丙型肝炎抗病毒疗效下降,有研究提示在安全的前提下,减轻体重和应用他汀类药物改善脂类代谢可能会提高抗病毒治疗的持续应答率^[17]。

参 考 文 献

- 1 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(9):558-567.
- 2 Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. *Lancet*, 2003, 362:2095-2100.
- 3 Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol*, 2003, 38(Suppl):S104-S118.
- 4 Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res*, 2005, 54(3):491-494.
- 5 Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2008, 48(5):721-727.
- 6 Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005, 128(3):636-641.
- 7 中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会。

- 丙型肝炎防治指南. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 551-555.
- 8 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-326.
- 9 Roe B, Kensicki E, Mohney R, et al. Metabolomic profile of hepatitis C virus-infected hepatocytes. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23641.
- 10 Chang ML, Chen JC, Yeh CT, et al. Topological and evolutionary relationships between HCV core protein and hepatic lipid vesicles: studies in vitro and in conditionally transgenic mice. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(25): 3472-3477.
- 11 Murthy GD, Vu K, Venugopal S. Prevalence and treatment of hyperlipidemia in patients with chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(8): 902-907.
- 12 Ramcharan D, Wahed AS, Conjeevaram HS, et al. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*, 2010, 52(3): 854-863.
- 13 AlQaraawi AM, Sanai FM, Al-Husseini H, et al. Prevalence and impact of hepatic steatosis on the response to antiviral therapy in Saudi patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4): 1222-1228.
- 14 Itoh Y, Nishimura T, Yamaguchi K, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C patients infected with genotype 2 is associated with insulin resistance, hepatic fibrosis and affects cumulative positivity of serum hepatitis C virus RNA in peginterferon and ribavirin combination therapy. *Hepatol Res*, 2011, 41(12): 1145-1152.
- 15 Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 598-604.
- 16 Cross TJ, Quaglia A, Nolan J, et al. Do steatosis and steatohepatitis impact on sustained virological response (SVR) rates in patients receiving pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C infection? *J Med Virol*, 2010, 82(6): 958-964.
- 17 Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Metabolic alterations and chronic hepatitis C: treatment strategies. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(14): 2215-2234.

(收稿日期: 2012-04-21)

(本文编辑: 孙荣华)

魏莉, 刘江奎. 脂类代谢对慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(5): 447-450.

中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915