

# 直接抗病毒药物抗丙型肝炎病毒治疗改善肝纤维化程度的疗效

孙玉洁<sup>1</sup> 贾因棠<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨应用直接抗病毒药物(DAAs)成功清除丙型肝炎病毒(HCV)后慢性丙型肝炎(CHC)患者肝纤维化程度的改善。**方法** 共纳入111例经DAAs治疗后获得持续病毒学应答(SVR)的CHC患者,比较患者治疗前后白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、肝硬度(LSM)、AST和血小板比率指数(APRI)和Fib-4评分(Fib-4 score)的变化;将患者按应用DAAs治疗前的诊断进行分组,其中慢性肝炎组77例,代偿期肝硬化组13例,失代偿期肝硬化组21例,比较各组患者DAAs治疗前后LSM、APRI和Fib-4评分的变化;采用Logistic二元回归分析性别、基因型、体重指数(BMI)、WBC、PLT、ALT、AST、TBil、APRI和Fib-4评分的基线值对LSM变化值的影响。**结果** 入组111例患者,WBC、PLT升高,ALT、AST和TBil降低,与治疗前差异均有统计学意义( $Z=-3.842, P<0.001, Z=-3.854, P<0.001, Z=-8.919, P<0.001, Z=-8.882, P<0.001, Z=-4.487, P<0.001$ ),而入组111例患者肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)与治疗前差异均无统计学意义( $Z=-0.287, P=0.774, Z=-0.424, P=0.671$ )。111例患者的3种无创肝纤维化指标,即LSM、APRI和Fib-4下降,与治疗前差异均有统计学意义( $Z=-6.955, P<0.001; Z=-8.836, P<0.001; Z=-6.838, P<0.001$ ),其中代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组患者LSM、APRI和Fib-4下降幅度均较慢性肝炎组显著(LSM:  $\chi^2=13.52, P<0.001, \chi^2=34.00, P<0.001$ ; APRI:  $\chi^2=10.84, P<0.001, \chi^2=28.38, P<0.001$ ; Fib-4:  $\chi^2=16.83, P<0.001, \chi^2=29.36, P<0.001$ )。代偿期肝硬化组与失代偿期肝硬化组患者LSM、APRI和Fib-4下降幅度差异均无统计学意义(LSM:  $\chi^2=1.08, P=0.58, \text{Fib-4: } \chi^2=0.84, P=0.66, \text{APRI: } \chi^2=0.09, P=0.96$ )。较高ALT基线值[ $P=0.045, OR(95\%CI)=0.918(0.844\sim0.998)$ ]、AST[ $P=0.013, OR(95\%CI)=0.862(0.767\sim0.969)$ ]和APRI基线值[ $P=0.032, OR(95\%CI)=0.001(0.000\sim0.555)$ ]或较低WBC基线值[ $P=0.019, OR(95\%CI)=2.508(1.161\sim5.421)$ ]患者获得SVR后LSM得到显著改善。**结论** 成功清除CHC患者的HCV使其肝纤维化显著改善,且肝硬化患者肝纤维化程度改善更为显著。对CHC患者应尽早启动抗病毒治疗,尽早实现SVR可阻滞CHC患者肝脏炎症及肝纤维化进展,从而减少肝硬化失代偿并发症的发生。

**【关键词】** 肝炎, 丙型, 慢性; 直接抗病毒药物; 肝纤维化; 肝硬度; 天门冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数; Fib-4指数

**Effect on the improvement of liver fibrosis through anti-hepatitis C virus treatment by directly acting antivirals** Sun Yujie<sup>1</sup>, Jia Yintang<sup>2</sup>. <sup>1</sup>First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Jia Yintang, Email: jiyintang@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the improvement of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C (CHC) after removal of hepatitis B virus (HCV) by directly acting antivirals (DAAs). **Methods** Total of 111 CHC patients with sustained virological response (SVR) after treatment with DAAs were

enrolled. White blood cell (WBC), red blood cell (RBC), platelets (PLT), and alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBil), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), liver stiffness measurement (LSM), aspartate transferase/platelets ratio index (APRI) and Fib-4 scores (Fib-4) of patients, before and after treatment respectively. Patients were divided into groups according to the diagnosis before treatment with DAAs, including 77 patients as chronic hepatitis group, 13 patients as compensated cirrhosis group, and 21 patients as decompensated cirrhosis group. LSM, APRI and Fib-4 before and after treatment with DAAs in each group were compared, respectively. Logistic binary regression analysis of the effects of baseline values of gender, genotype, body mass index (BMI), WBC, PLT, ALT, AST, TBil, APRI and Fib-4 scores on LSM changes were analyzed by Logistic binary regression. **Results** Compared with pretherapy, the counts of WBC and PLT were significantly elevated, ALT, AST and TBil were significantly reduced in 111 patients ( $Z = -3.842, P < 0.001$ ;  $Z = -3.854, P < 0.001$ ;  $Z = -8.919, P < 0.001$ ;  $Z = -8.882, P < 0.001$ ;  $Z = -4.487, P < 0.001$ ). There were no significant differences in serum Cr and BUN before and after treatment of the 111 patients ( $Z = -0.287, P = 0.774$ ;  $Z = -0.424, P = 0.671$ ). The three noninvasive liver fibrosis markers LSM, APRI and Fib-4 of 111 patients were significantly different from those before treatment ( $Z = -6.955, P < 0.001$ ;  $Z = -8.836, P < 0.001$ ;  $Z = -6.838, P < 0.001$ ). The three noninvasive liver fibrosis markers were statistically significant of patients in chronic hepatitis group compared with those of compensated liver cirrhosis group and decompensated cirrhosis group (LSM:  $\chi^2 = 13.52, P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 34.00, P < 0.001$ . APRI:  $\chi^2 = 10.84, P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 28.38, P < 0.001$ . Fib-4:  $\chi^2 = 16.83, P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 29.36, P < 0.001$ ). But there was no significant difference in the three noninvasive liver fibrosis markers between patients in compensated cirrhosis group and decompensated cirrhosis group (LSM:  $\chi^2 = 1.08, P = 0.58$ ; Fib-4:  $\chi^2 = 0.84, P = 0.66$ ; APRI:  $\chi^2 = 0.09, P = 0.96$ ). Patients with higher ALT [ $P = 0.045, OR (95\%CI) = 0.918 (0.844-0.998)$ ], AST [ $P = 0.013, OR (95\%CI) = 0.862 (0.767-0.969)$ ], APRI [ $P = 0.032, OR (95\%CI) = 0.001 (0.000-0.555)$ ] baseline levels or lower WBC [ $P = 0.019, OR (95\%CI) = 2.508 (1.161-5.421)$ ] baseline level had a significant improvement on LSM after SVR, all with significant differences. **Conclusions** The degree of liver fibrosis was significantly reduced in patients with CHC whose HCV were successfully removed, and the changes are more significantly in LC patients. Antiviral therapy should be initiated as soon as possible for patients with CHC. Early realization of SVR could block liver inflammation and liver fibrosis for patients with CHC, thus reducing the occurrence and development of cirrhosis decompensation complications.

**【Key words】** Chronic hepatitis C; Directly acting antivirals; Liver fibrosis; Liver stiffness measurement; Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; Fib-4 score

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是导致肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要原因之一<sup>[1-3]</sup>, HCV感染慢性化发生率高, 病程进展缓慢, 常呈隐匿性, 绝大部分患者无明显症状, 部分患者在体检或因其他疾病就诊时发现, 部分患者甚至是在发生LC并发症就诊时才发现。约30%慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者在感染后20~30年内发展为LC, 约25% LC患者可能发展为HCC<sup>[4]</sup>。一旦进展为LC, HCC年发生率显著增高<sup>[4]</sup>。既往研究表明, 基于干扰素 (interferon, IFN) 治疗方案获得持续病毒学应答 (sustained viral response, SVR) 的CHC患者肝脏炎症明显减轻, 肝纤维化得到显著改善<sup>[5-8]</sup>。但因IFN不良反应较多、患者不耐受、SVR率较低等原因, 其临床上

应用受到限制。近年来, 直接抗病毒药物 (directly acting antivirals, DAAs) 的问世使HCV感染者SVR显著升高, 达到95%以上, 但应用DAAs抗病毒治疗患者的肝纤维化程度能否改善尚未明确<sup>[9-11]</sup>, 因此, 本研究观察经DAAs治疗后获得SVR的CHC患者肝纤维化指标的变化。

肝脏组织活检作为评估肝纤维化的金标准, 因其为有创性检查, 伴疼痛且有出血风险, 使其在临床应用于纤维化的连续监测受到限制。本研究收集2015年4月1日至2018年11月31日就诊于山西医科大学第一医院经DAAs治疗后获得SVR的CHC患者共111例, 患者均未行肝组织活检, 但部分患者在治疗前后行肝脏瞬时弹性成像 (Fibroscan) 测定, 入组患者均测定肝脏生化指标及血常规, 本研究观察了3种常用的无创肝纤维化监测指标<sup>[4, 12]</sup>, 即肝

硬度 (liver stiffness measurement, LSM)、天门冬氨酸转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和血小板 (platelet, PLT) 比率指数 (aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio index, APRI) 及 Fib-4评分 (fibrosis 4 score, Fib-4), 旨在判断 DAAs 抗病毒治疗前后患者肝纤维化程度是否有改善, 现报道如下。

## 资料和方法

### 一、研究对象

本研究收集2015年4月1日至2018年11月31日就诊于山西医科大学第一医院感染科门诊及住院的符合纳入条件的CHC患者作为研究对象。所有纳入患者均符合《丙型肝炎防治指南(2015版)》的CHC患者诊断标准<sup>[4]</sup>。排除合并乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染、肝寄生虫感染、自身免疫性肝炎、酒精性肝病、脂肪肝、肝癌或任何局灶性肝脏病变的患者, 其中测量LSM的患者排除体重指数 (body mass index, BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 者, 同时也排除治疗过程中终止治疗或病毒低于检测下限后再次复发病例。

本研究纳入患者的治疗方案: 接受索非布韦+达卡他韦 (sofosbuvir + daclatasvir, SOF + DAL) 治疗方案者共29例 (26.1%), 接受吉二代 (索非布韦+雷迪帕韦, sofosbuvir + ledipasvir, SOF + LED) 治疗方案者55例 (49.6%), 接受吉三代 (索非布韦+维帕他韦, sofosbuvir + velpatasvir, SOF + VEL) 治疗方案者15例 (13.5%), 接受索非布韦+利巴韦林 (sofosbuvir + ribavirin, SOF + RBV) 治疗方案者8例 (7.2%), 接受索非布韦+聚乙二醇化干扰素+利巴韦林 (sofosbuvir + pegylated interferon + ribavirin, SOF + PegIFN + RBV) 治疗方案者4例 (3.6%)。

SVR即在抗病毒治疗结束后12~24周时HCV RNA低于检测下限 ( $< 50 \text{ IU/ml}$ )。DAAs均为患者自行购买, 产地主要为印度及美国。

### 二、方法

1. 收集资料: 收集患者的基本信息、DAAs抗病毒治疗方案、HCV RNA载量、肝功能生化指标、血常规、腹部超声、电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 资料。收集抗病毒治疗前及疗程结束后 (12~24周) LSM测量值, 且利用肝功能指

标及血细胞测定值计算抗病毒治疗前及疗程结束后 (12~24周) APRI值和Fib-4值。本研究所有患者均获得SVR-12或SVR-24 (于治疗结束后12周或24周检测HCV RNA  $< 50 \text{ IU/ml}$ )。

根据患者病史、症状、体征及影像学检查资料 (腹部超声、腹部CT和腹部MRI) 将其分为慢性肝炎组77例 (69.37%)、代偿期肝硬化组13例 (11.71%) 及失代偿期肝硬化组21例 (18.92%)。

2. 肝硬度 (liver stiffness measurement, LSM): 采用肝纤维化无创检测仪器Fibroscan来进行测量的。Fibroscan 2001年由法国Echosens公司研制成功, 通过测量LSM来判断肝脏纤维化的程度, 并对肝纤维化进行准确分级, 可部分替代肝组织活检, 同时还能应用于各类肝病不同阶段病情的监测与评估<sup>[13-14]</sup>。具体操作: 患者取仰卧位在肝右叶肋间隙测得, 每次扫描包括10次有效测量, 结果取有效值的中位数 (kPa)。测量所得LSM值越大表示受试者肝纤维化程度越重。本研究分别于患者抗病毒前和获得SVR后测量LSM。

3. APRI和Fib-4: APRI是2003年由美国Wait等<sup>[15]</sup>首次提出, 纳入了临床常用的2项指标, 即AST和PLT来评估肝纤维化和肝硬化, 其计算公式为:  $\text{APRI} = \text{AST (U/L)} \div \text{ULN (U/L)} \div \text{PLT (10}^9\text{/L)} \times 100$  (UNL为AST的正常上限值, 即40 U/L)。

Fib-4是2006年由Sterling等<sup>[16]</sup>首次提出, 是评估肝病患者的肝纤维化程度的另外一种无创监测方法, 包含丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、AST、PLT和年龄4项指标, 其计算公式为:  $\text{Fib-4} = \text{年龄 (岁)} \times \text{AST (U/L)} \div \text{PLT (10}^9\text{/L)} \div [\text{ALT (U/L)}]^{1/2}$ 。

以上两种无创肝纤维化评估方法因其简单方便在临床应用广泛, 本研究分别于患者抗病毒前和获得SVR后计算APRI和Fib-4评分。

### 三、统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析, 白细胞 (leucocytic count, WBC)、红细胞 (erythrocyte, RBC)、血小板、ALT、AST、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (creatinine, Cr)、LSM、APRI和Fib-4等计量资料均不符合正态分布, 采用[中位数 (P25, P75)]表示, 变化值为各指标治疗后与治疗前的差值, 亦不符合正态分布, 采用[中位数 (P25, P75)]表示; 年龄

与体重指数呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;性别、基因型等计数资料用例(%)表示。采用非参数检验配对样本比较的Wilcoxon符号秩和检验分析各指标治疗前后差异是否有统计学意义,运用非参数检验多个样本比较的Kruskal-Wallis  $H$ 检验以及多个独立样本两两比较的Nemenyi法检验来比较不同肝病组间治疗前后各指标差异是否有统计学意义。将获得SVR后LSM较治疗前改善 $> 30\%$ 定为主要目标,采用Logistic二元回归分析法对以上各指标进行单因素及多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、111例CHC患者的基本资料

共收集111例CHC患者,包括基因型1b型99例(89.2%)、1a型4例(3.6%)和2a型8例(7.2%);其中男性49例(44.1%),女性62例(55.9%);平均年龄( $49.05 \pm 14.25$ )岁,平均为BMI为( $22.98 \pm 2.79$ )  $\text{kg/m}^2$ 。

### 二、111例CHC患者治疗前后生化指标

经DAAs治疗后获得SVR的111例CHC患者,WBC和PLT升高,ALT、AST、TBil降低,与治疗前差异均有统计学意义( $Z = -3.842, P < 0.001, Z = -3.854, P < 0.001; Z = -8.919, P < 0.001, Z = -8.882, P < 0.001, Z = -4.487, P < 0.001$ ),而Cr和BUN水平与治疗前差异无统计学意义( $Z = 0.774, P = 0.259; Z = 0.671, P = 0.797$ ),见表1。

### 三、111例CHC患者治疗前后肝纤维化指标

将患者治疗前后的纤维化指标进行比较后发现,经DAAs治疗获得SVR的患者,在治疗结束后LSM、APRI和Fib-4均较治疗前有所降低,差异有统计学意义( $Z = -6.955, P < 0.001, Z = -8.836, P < 0.001, Z = -6.838, P < 0.001$ ),见表1。

采用非参数检验多个独立样本比较的Kruskal-Wallis  $H$ 检验比较慢性肝炎组、代偿期肝硬化组和失代偿期肝硬化组患者治疗前后LSM、APRI和Fib-4的变化值,结果显示3组患者LSM、APRI和Fib-4变化值差异有统计学意义( $\chi^2 = 26.539, P < 0.001, \chi^2 = 36.939, P < 0.001, \chi^2 = 39.566, P < 0.001$ ),且失代偿期肝硬化患者的纤维化指标下降幅度最大,见表2。

组间两两比较采用非参数检验多个独立样本两两比较的Nemenyi法检验,代偿期肝硬化组和失代偿期肝硬化组患者LSM、APRI和Fib-4的下降幅度均较慢性肝炎组显著(LSM:  $\chi^2 = 13.52, P < 0.001, \chi^2 = 34.00, P < 0.001$ ; APRI:  $\chi^2 = 10.84, P < 0.001, \chi^2 = 28.38, P < 0.001$ ; Fib-4:  $\chi^2 = 16.83, P < 0.001, \chi^2 = 29.36, P < 0.001$ ),而代偿期肝硬化组与失代偿期肝硬化组的LSM、APRI和Fib-4下降幅度,差异无统计学意义(LSM:  $\chi^2 = 1.08, P = 0.58, \chi^2 = 0.84, P = 0.66, \chi^2 = 0.09, P = 0.96$ ),见表2。

### 四、LSM改善的影响因素

将获得SVR后患者所测得LSM值较治疗前改

表1 获得SVR的CHC患者治疗前后各相关指标

指标	检测例数	治疗前	获得SVR后	Z值	P值
WBC ( $\times 10^9/L$ )	111	4.62 (4.05, 6.59)	5.02 (4.30, 6.54)	-3.842	< 0.001
PLT ( $\times 10^9/L$ )	111	157.00 (115.00, 240.00)	182.00 (132.00, 219.00)	-3.854	< 0.001
ALT (U/L)	111	39.00 (27.00, 75.00)	15.00 (11.00, 21.00)	-8.919	< 0.001
AST (U/L)	111	40.00 (25.00, 66.00)	20.00 (15, 00, 24.00)	-8.882	< 0.001
TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	85	17.70 (13.65, 21.55)	14.30 (12.40, 18.80)	-4.487	< 0.001
Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	67	61.60 (51.70, 70.10)	63.70 (54.15, 71.55)	-0.287	0.774
BUN (mmol/L)	73	4.44 (3.49, 5.17)	4.31 (3.71, 5.15)	-0.424	0.671
LSM (kPa)	68	9.15 (5.53, 13.35)	5.30 (3.50, 8.90)	-6.955	< 0.001
APRI	111	0.58 (0.36, 1.49)	0.29 (0.21, 0.43)	-8.836	< 0.001
Fib-4	111	1.83 (0.80, 3.88)	1.35 (0.70, 2.28)	-6.838	< 0.001

注: WBC: 白细胞, PLT: 血小板, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天门冬氨酸氨基转移酶, TBil: 总胆红素, Cr: 血肌酐, BUN: 尿素氮, LSM: 肝硬度值, APRI: 天门冬氨酸转移酶和血小板比率指数。各指标正常参考值: WBC: ( $4 \sim 10$ )  $\times 10^9/L$ , RBC: ( $4 \sim 5.5$ )  $\times 10^{12}/L$ , PLT: ( $100 \sim 300$ )  $\times 10^9/L$ , ALT:  $5 \sim 40$  U/L, AST:  $8 \sim 40$  U/L, TBil:  $5.1 \sim 19$   $\mu\text{mol/L}$

善 > 30% 定义为LSM得到显著改善，选择30%这个阈值是因Fibroscan制造商允许在有效扫描中，测定结果4分位间距可以有相对于中位数高达30%的波动，且这个阈值已在多项研究应用<sup>[17-18]</sup>。

本研究共收集到进行Fibroscan检测的68例患者，资料其中LSM显著改善者共44例（64.7%），即获得SVR后LSM值较治疗前改善 > 30%，对各指标进行单因素Logistic二元回归分析显示，ALT、AST和APRI基线值对LSM改善程度的影响较大，而性别、基因型、体重指数、PLT、TBil和Fib-4基线值

对患者LSM改善程度无显著影响（*P*均 > 0.05）。把对LSM改善相对影响较大的因素（*P* ≤ 0.05）单独列出，再进一步行多因素Logistic二元回归分析显示，较高水平ALT、AST和APRI基线值或较低WBC计数水平基线值的患者在获得SVR后LSM得到显著改善（*OR* = 0.918、95%*CI*: 0.844~0.998、*P* = 0.045；*OR* = 0.862、95%*CI*: 0.767~0.969、*P* = 0.013；*OR* = 0.001、95%*CI*: 0.000~0.555、*P* = 0.032；*OR* = 2.508、95%*CI*: 1.161~5.421、*P* = 0.019），见表3。

表2 不同肝病组患者获得SVR前后肝纤维化指标

纤维化指标	慢性肝炎组		代偿期肝硬化组		失代偿期肝硬化组		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
	例数	指标值	例数	指标值	例数	指标值		
LSM (kPa)								
治疗前	42	6.00 (4.55, 8.33)	10	13.00 (11.58, 14.18)	16	22.75 (14.92, 29.48)	45.861	< 0.001
SVR后	42	3.80 (3.10, 5.00)	10	8.10 (6.80, 10.83)	16	14.20 (10.15, 19.43)	44.582	< 0.001
变化值	42	-2.40 (-3.85, -0.83)	10	-5.05 (-5.33, -3.75)	16	-7.25 (-12.40, 4.50)	26.539	< 0.001
APRI								
治疗前	77	0.43 (0.32, 0.65)	13	1.25 (0.77, 2.86)	21	2.66 (1.23, 3.36)	43.429	< 0.001
SVR后	77	0.25 (0.18, 0.31)	13	0.39 (0.26, 0.99)	21	0.56 (0.35, 0.86)	34.087	< 0.001
变化值	77	-0.19 (-0.36, -0.12)	13	-1.08 (-2.10, -0.41)	21	-2.20 (-2.69, -0.59)	36.939	< 0.001
Fib-4								
治疗前	77	1.19 (0.66, 2.19)	13	3.81 (2.78, 5.22)	21	6.50 (4.44, 8.08)	50.046	< 0.001
SVR后	77	1.07 (0.57, 1.77)	13	2.58 (1.17, 3.62)	21	2.80 (1.90, 4.28)	35.283	< 0.001
变化值	77	-0.21 (-0.58, 0.10)	13	-1.16 (-1.74, -0.68)	21	-3.87 (-5.11, -1.78)	39.566	< 0.001

注：指标值均采用 [ 中位数 (P25, P75) ] 表示。不同肝病组患者间肝纤维化指标变化值两两比较：LSM：慢性肝炎组 vs. 代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 13.52$ 、*P* < 0.001，慢性肝炎组 vs. 失代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 34.00$ 、*P* < 0.001，代偿期肝硬化组 vs. 失代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 1.08$ 、*P* = 0.58；Fib-4：慢性肝炎组 vs. 代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 10.84$ 、*P* < 0.001，慢性肝炎组 vs. 失代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 28.38$ 、*P* < 0.001，代偿期肝硬化组 vs. 失代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 0.84$ 、*P* = 0.66；APRI：慢性肝炎组 vs. 代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 16.83$ 、*P* < 0.001，慢性肝炎组 vs. 失代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 29.36$ 、*P* < 0.001，代偿期肝硬化组 vs. 失代偿期肝硬化组： $\chi^2 = 0.09$ 、*P* = 0.96

表3 采用Logistic二元回归分析各指标基线值对LSM变化值的影响

指标	单因素分析 (68例)		多因素分析 (68例)	
	<i>OR</i> 值 (95% <i>CI</i> )	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值 (95% <i>CI</i> )	<i>P</i> 值
性别	0.438 (0.158~1.209)	0.111	—	—
基因型	1.683 (0.165~17.126)	0.660	—	—
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.065 (0.890~1.274)	0.493	—	—
WBC (× 10 <sup>9</sup> /L)	1.407 (1.00~1.980)	0.050	2.508 (1.161~5.421)	0.019
PLT (× 10 <sup>9</sup> /L)	1.003 (0.997~1.010)	0.289	—	—
ALT (U/L)	0.979 (0.961~0.998)	0.032	0.918 (0.844~0.998)	0.045
AST (U/L)	0.973 (0.950~0.996)	0.020	0.862 (0.767~0.969)	0.013
TBil (μmol/L)	0.990 (0.955~1.027)	0.598	—	—
APRI	0.577 (0.340~0.980)	0.040	0.001 (0.000~0.555)	0.032
Fib-4	0.889 (0.745~1.062)	0.195	—	—

注：“—”：未行相关分析

## 讨 论

CHC治疗的首要目标是清除HCV, 实现SVR, 但影响CHC患者最重要的预后因素是其肝纤维化程度<sup>[19]</sup>, 既往基于干扰素治疗方案的研究表明, CHC患者在达到SVR后肝纤维化得到了显著改善<sup>[5-8]</sup>。近年来, DAAs因其应用方便、不良反应少、疗程短以及疗效高等优点, 已成为CHC患者首选的治疗方案<sup>[4, 20-21]</sup>, 在美国DAAs正式引入我国之前, 临床多数患者应用的DAAs为印度生产, 仅少部分患者应用吉利德公司生产的DAAs。目前关于经DAAs治疗后获得SVR的患者预后相关的研究资料仍较少, 现有研究资料多来自于国外数据, 尚缺乏中国CHC患者DAAs治疗后肝纤维化变化的真实数据。

本研究显示, 应用DAAs治疗的CHC患者在获得SVR后, 其LSM、APRI和Fib-4值均得到了显著改善, 且LC患者的肝纤维化指标改善更为显著, 这与Chan等<sup>[18]</sup>和Mohammed等<sup>[23]</sup>研究结果一致, 表明应用DAAs抗病毒治疗可使CHC患者的肝纤维化程度在短期内得到显著改善。本研究收集到的病例数较少, 统计结果可能出现一定的偏差, 但并不影响抗病毒治疗在一定程度上可改善CHC患者肝纤维化程度这一结论, 故建议CHC患者应尽早开始抗病毒治疗, 以期减少其肝硬化失代偿期并发症甚至肝细胞癌发生的风险。

本研究通过分析肝纤维化指标改善的影响因素发现, 治疗后LSM改善幅度较大的CHC患者均有较高AST、ALT基线值或较低WBC基线值, 提示经DAAs抗病毒治疗后, 随着肝脏炎症的改善, 患者肝纤维化程度得到了改善。而有较高APRI基线值的患者LSM改善显著, 提示病毒清除对于基线肝纤维化严重的患者影响可能更显著。这与Bachofer等<sup>[22]</sup>和Persico等<sup>[25]</sup>研究一致。此外, 本研究显示, 不同HCV基因型、性别、BMI和TBil对LSM改善无显著影响, 这与Bachofer等<sup>[22]</sup>、Chan等<sup>[18]</sup>以及Persico等<sup>[25]</sup>研究结果不完全相同, 故关于基因型、性别、BMI和TBil等对纤维化改善是否有影响还需进一步扩大样本进行研究。

本研究的不足是缺乏组织学相关证据证实获得SVR后的CHC患者肝纤维化程度得到改善, 主要因肝组织活检为有创检查且并发症多, 使其临床应用受到限制。瞬时弹性成像技术目前已被多个国家

的丙型肝炎治疗指南推荐为肝纤维化评估的主要手段, 而且随着临床经验积累及研究的不断深入, 瞬时弹性成像技术会越来越多的应用到临床中, 本研究应用瞬时弹性成像测量值LSM、血清学无创肝纤维评估模型APRI和Fib-4作为判断肝纤维化程度的指标, 在一定程度上能够反映CHC患者抗病毒治疗后肝纤维化的改善, 可为临床评估CHC患者肝纤维化的改善提供更多依据。

综上, 本研究证实应用DAAs清除HCV可在早期改善患者的肝纤维化程度, 但达到SVR的CHC患者肝纤维化是否能获得长期改善尚需进一步研究来证实。同时对影响肝纤维化改善的因素以及纤维化改善给患者所带来的长期效应也需进一步扩大样本来证实。

## 参 考 文 献

- [1] Barth H. Hepatitis C virus: Is it time to say goodbye yet? Perspectives and challenges for the next decade[J]. World J Hepatol, 2015, 7(5):725-737.
- [2] Davis GL, Alter MJ, Hashem El-Serag, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: A multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2):513-521.
- [3] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7):2557-2576.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 《丙型肝炎防治指南》2015年更新版[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 29(4):1-19.
- [5] Kim JH, Kim MN, Han KH, et al. Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment[J]. Liver Int, 2015, 35(4):1103-1115.
- [6] Salmon D, Dabis F, Wittkop L, et al. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients[J]. AIDS, 2015, 29(14):1821-1830.
- [7] Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C[J]. Gastroenterology, 2008, 35(3):821-829.
- [8] Calogero C, Bona DD, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data[J]. Hepatology, 2004, 39(2):333-342.
- [9] El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in veterans with HCV-infection[J]. Hepatology, 2016, 64(1):130-137.
- [10] Hedenstierna M, Nangarhari A, Weiland O, et al. Diabetes and cirrhosis are risk factors for hepatocellular carcinoma after successful treatment of chronic hepatitis C[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(6):723-729.
- [11] Janjua NZ, Chong M, Kuo M, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada[J]. J Hepatol, 2016, 66(3):504-513.
- [12] 陶奔, 曹雯君, 鲍腾, 等. GUCI评分在慢性HBV感染者肝纤维化无

- 创诊断中的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(11):2334-2340.
- [13] 董雪, 黄丽萍. 超声弹性成像技术诊断肝硬化食管胃静脉曲张的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(11):2424-2427.
- [14] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis[J]. Gastroenterology,2008,134(4):960-974.
- [15] Wait CT, Greenson JK, Fontanal RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology,2003,38(2):518-526.
- [16] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. Hepatology,2006,43(6):1317-1325.
- [17] Gomaa A, Allam N, Elsharkawy A, et al. Hepatitis C infection in Egypt: prevalence, impact and management strategies[J]. Hepat Med,2017,9:17-25.
- [18] Chan J, Gogela N, Zheng H, et al. Direct-acting antiviral therapy for chronic HCV infection results in liver stiffness regression over 12 months post-treatment[J]. Dig Dis Sci,2018,63(2):486-492.
- [19] Gonzalez HC, Duarte-Rojo A. Virologic cure of hepatitis C: impact on hepatic fibrosis and patient outcomes[J]. Curr Gastroenterol Rep,2016,18(7):32
- [20] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing,managing,and treating adults infected with hepatitis C virus[J]. Hepatology,2015,62(3):932-954.
- [21] Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. J Hepatol,2018,69(2):373-395.
- [22] Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index[J]. Liver Int,2017,37(3):369-376.
- [23] Mohammed TA, Ahlam MS, Yuko A, et al. Impact of hepatitis C virus genotype-4 eradication following direct acting antivirals on liver stiffness measurement[J]. Hepat Med,2017,9:45-53.
- [24] Dolmazashvili E, Abutidze A, Chkhartishvili N, et al. Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2017,29(11):1223-1230.
- [25] Persico M, Rosato V, Aglitti A, et al. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis[J]. Antivir Ther,2017,23(2):129-213.

(收稿日期: 2019-03-21)  
(本文编辑: 孙荣华)

孙玉洁, 贾因棠. 直接抗病毒药物抗丙型肝炎病毒治疗改善肝纤维化程度的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(5):414-420.