

肝细胞脂肪变对干扰素抗乙型肝炎病毒治疗应答的影响及相关因素研究

武 瑞 娄国强 施军平 刘寿荣 王江娅

摘 要 **目的** 明确肝细胞脂肪变对干扰素抗乙型肝炎病毒(HBV)治疗应答的影响。**方法** 2007 年 9 月~2008 年 10 月期间,对经肝活检证实的合并肝细胞脂肪变的 21 例慢性乙型肝炎(CHB)患者和无肝细胞脂肪变的 55 例 CHB 患者分别应用 α -2b PEG 干扰素进行抗 HBV 治疗,观察两组治疗应答情况(丙氨酸氨基转移酶复常率、乙型肝炎 e 抗原血清阴转率和血清转换率、乙型肝炎病毒载量阴转率),研究肝细胞脂肪变对干扰素抗 HBV 治疗应答的影响。**结果** 在 2007 年 9 月~2008 年 10 月进行干扰素治疗的 76 名 CHB 患者中,男性 57 名,女性 19 名,平均年龄 29.00 ± 8.32 岁。随访第 12、24 和 48 周时脂肪变组的 ALT 复常率与无脂肪变组比较分别为 36.8% (7/19) vs 29.7% (11/37)、23.5% (4/17) vs 44.4% (12/27)、43.8% (7/16) vs 61.1% (11/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访 48 周结束时,脂肪变组中有 1 例出现 HBsAg 阴转 6.3% (1/16),无脂肪变组中有 2 例出现 HBsAg 阴转 11.1% (2/18),并且有 1 例出现 HBsAg 血清学转换 5.6% (1/18)。随访第 12、24 和 48 周时脂肪变组与无脂肪变组 HBeAg 阴转率与血清学转换率分别相同,为 33.3% (6/18) vs 21.2% (7/33)、37.5% (6/16) vs 27.6% (8/29)、56.3% (9/16) vs 27.8% (5/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访第 12、24 和 48 周时脂肪变组与无脂肪变组 HBV-DNA 的阴转率分别为 38.9% (7/18) vs 36.7% (11/30)、50% (8/16) vs 32.1% (9/28)、75% (12/16) vs 61% (11/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 肝细胞脂肪变也是 CHB 患者常见的病理表现之一,它对 α -2b PEG 干扰素抗 HBV 治疗应答无明显影响。

关键词 肝炎 乙型 慢性 肝脂肪变 干扰素

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

Effect of Hepatic Steatosis on the Response to the α -2b PEG interferon-based Anti-HBV therapy and Related Factors Research. Wu Rui, Lou Guoqiang, Shi Junping, et al. Department of Hepatology, Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou Sixth People's Hospital, Zhejiang 310000, China

Abstract **Objective** To evaluate the response to the interferon-based anti-HBV therapy. **Methods** Twenty-one CHB patients with steatosis and fifty-five CHB patients without steatosis underwent liver biopsy from September 2007 to October 2008. All of them received the α -2b PEG interferon-based anti-HBV therapy. The information of responses rate of treatment between the two groups including ALT normalization rate, HBeAg loss rate, HBeAg seroconversion rate and HBV-DNA loss rate were reviewed. The effect of hepatic steatosis on the response to the α -2b interferon-based anti-HBV therapy were studied. **Results** Seventy and six patients with CHB received the α -2b PEG interferon-based anti-HBV therapy from September 2007 to October 2008. The mean age of the patients was 29.00 ± 8.32 years; 57 men and 19 women. In CHB patients with steatosis group, ALT normalization rates were 36.8%, 23.5% and 44.4% after 12, 24 and 48 weeks of follow-up, respectively. Compared with those in CHB patients without steatosis group, there was no significant statistical differences ($P > 0.05$). There is identical that the HBeAg loss rate and HBeAg seroconversion rate which were 33.3% vs 21.2%, 37.5% vs 27.6%, 56.3% vs 27.8% after 12, 24 and 48 weeks of follow-up, respectively in the two groups. There was also no significant statistical differences ($P > 0.05$) in the two groups. One patients of HBsAg loss emerge in CHB patients with steatosis group and one patients of HBsAg seroconversion presence in CHB patients without steatosis group after 48 weeks of follow-up. In CHB patients with steatosis group, HBV-DNA loss rates were 38.9%, 50% and 75% after 12, 24 and 48 weeks of follow-up, respectively. Compared with those in CHB patients without steatosis group, there was no significant statistical differences ($P > 0.05$) also. **Conclusion** Hepatic steatosis is one of the common patho-conditions in patients with CHB, but it appears no manifest effect on the response to the α -2b PEG interferon-based anti-HBV therapy.

作者单位:310000 杭州市西溪医院(杭州市第六人民医院)肝病科(武瑞、刘寿荣、王江娅);杭州市第二人民医院肝病科(娄国强、施军平)

通讯作者:王江娅,电子邮箱:wangjiangya4328@163.com

Key words Chronic hepatitis B; Hepatic steatosis; Interferon

HBV 感染是一个严重的公共卫生问题。全球有 3.5 亿慢性 HBV 感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。我国属 HBV 感染中、高流行区,最新数据显示 HBsAg 阳性率约为 7%^[1]。肝细胞脂肪变是非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)最常见的病理表现,根据 NAFLD 活动度积分(NAS)分期:肝细胞脂肪变性 < 5%, 0 分; 5% ~ 33%, 1 分; 34% ~ 66%, 2 分; > 66%, 3 分^[2]。相对慢性乙型肝炎(CHB)来说,慢性丙型肝炎(CHC)与肝细胞脂肪变的关系是比较肯定的。国外学者报道 50% 左右的成人 CHC 患者伴有肝细胞脂肪变,在排除了肝细胞脂肪变的常见病因(包括肥胖、糖尿病、嗜酒等)后,仍有 30% 左右的 CHC 患者存在肝细胞脂肪变^[3]。另有研究表明,肝细胞脂肪变是 CHC 的主要病理学特征,而且它的存在影响干扰素抗病毒治疗的疗效及预后。近年来,随着 NAFLD 的发生率逐年增加,与 CHB 一起成为我国乃至亚太地区最常见的两种慢性肝脏疾病,那么,HBV 与 NAFLD/肝脂肪变二者合并存在会对患者抗病毒治疗的疗效及预后有何影响?为此,笔者在 2007 年 9 月 ~ 2008 年 10 月期间,观察 α -2b PEG 干扰素对 21 例伴有肝细胞脂肪变的 CHB 患者和 55 例 CHB 不伴有肝细胞脂肪变患者抗病毒治疗的应答,以了解肝细胞脂肪变对 CHB 抗病毒治疗应答的影响及相关因素。

对象与方法

1. 研究对象:2007 年 9 月 ~ 2008 年 10 月在杭州市第六人民医院就诊的 76 例经干扰素抗病毒治疗的 CHB 初治患者。对所有患者进行肝组织活检。

2. 研究方法:(1)入选病例标准:①18 ~ 60 岁 CHB 患者,性别不限,诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》;排除乙醇、肝脏毒性药物等原因;肝组织学检查肝细胞脂肪变 > 5%;6 个月内未接受过抗病毒治疗。(2)排除病例标准:合并其他病毒感染(HCV、HIV 等),以及患有其他肝病(药物、自身免疫性和代谢性)者;有长期饮酒史(> 5 年),每周乙醇摄入量,男性 > 140g,女性 > 70g;合并有严重器质性疾病(心、肝、脑、肾、血液等重要系统或脏器病变者和恶性肿瘤等)以及有精神病史;有甲状腺疾病、风湿及类风湿及其他自身免疫性疾病的患者;治疗前中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 和血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$;妊娠或哺乳期妇女。(3)退出试验标准:用药过程中外周血白细胞计数 $< 2.5 \times 10^9/L$,或血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$;或出现

黄疸或血清胆红素高于正常值上限的 2 倍;出现严重精神异常症状,如抑郁、妄想症、重度焦虑等;或免疫、甲状腺等并发症;或其他严重不良事件。(4)肝组织活检:根据入选和排除标准,对所有入选患者均采用 16G 巴德一次性活检针(美国 Bard 公司)1s 快速穿刺活检术获取约 0.8 ~ 1.0cm 长肝组织,用 4% 多聚甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,制成连续切片,由同一位有经验的病理医生阅片,脂变程度分度、分期和分级参照 2010 年《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》的诊断标准。根据病理结果有无肝细胞脂肪变(> 5%)分为脂肪变组和无脂肪变组。(5)治疗方案:所有纳入研究的 76 例患者在肝活检的同时分别记录性别、年龄、身高、体重和腰围、臀围等,并计算 BMI 和腰臀比。同时空腹采集治疗前、治疗第 12、24 和 48 周时患者静脉血 15ml,分离血清,保存备用,并采用日立 7180 全自动生化分析仪检测生化学指标:ALT、AST、GGT、TG、TC、FSG、FFA、UA。病毒学指标包括 HBeAg 状态(化学发光法测定,批号 50164HN00, Roche 公司)和 HBV-DNA 水平(PCR 法,批号 081102,浙江新昌夸克公司)。所有患者予以佩乐能(α -2b PEG 干扰素,上海先灵葆雅公司)针 80 μ g(体重 ≤ 60 kg 每次 50 μ g,若不能耐受可减量),每周 1 次,皮下注射,疗程 48 周。必要时可配合非抗病毒基础用药(如保肝药物等)。白细胞计数减少时可使用升白细胞药物。

3. 疗效判断标准:疗效判断标准参照 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]分为完全应答(CR)、部分应答(PR)和无应答(NR)。

4. 统计学方法:计数资料用率表示,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,每两组间均数差异的比较,采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 。采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:76 名患者中,其中男性 57 名,女性 19 名,男性占 75% (57/76),患者年龄 17 ~ 53 岁,平均年龄 29.00 ± 8.32 岁;脂肪变组的平均年龄为 34.86 ± 8.59 岁,与无脂肪变组(26.76 ± 7.09 岁)比较差异有统计学意义($P < 0.01$);脂肪变组患者的 BMI 为 28.11 ± 6.01 、腰围为 93.29 ± 4.90 、腰臀比为 0.92 ± 0.05 ,均明显高于无脂肪变组患者,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。脂肪变组患者的饮酒率为 33.3%,显著高于无脂肪变组患者(12.73%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 基线值比较:治疗前脂肪变组患者血清 ALT、FFA、FSG、UA 和 HBV-DNA 水平与无脂肪变组患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组中 HBeAg 阳性患者所占比例比较差异也无统计学意义($P > 0.05$),而血清 GGT、TG 和 CHO 水平显著高于无脂肪

变组患者,血清 AST 水平显著低于无脂肪变组患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

表 1 人口学特征与临床数据基线值比较

参数	脂肪变($n=21$)	无脂肪变($n=55$)	χ^2/t	P
男性[$n(\%)$]	21 (100)	36 (65.5)	9.673	0.002
年龄(岁)	34.86 $\pm$ 8.59	26.76 $\pm$ 7.09	-4.191	0.000
BMI(kg/m ²)	28.11 $\pm$ 6.01	21.41 $\pm$ 3.14	-5.741	0.000
腰围(cm)	93.29 $\pm$ 4.90	78.08 $\pm$ 8.56	-9.660	0.000
腰臀比	0.92 $\pm$ 0.05	0.83 $\pm$ 0.06	-6.131	0.000
ALT(U/L)	114.71 $\pm$ 64.08	175.04 $\pm$ 133.44	-1.690	0.091
AST(U/L)	63.33 $\pm$ 33.48	97.64 $\pm$ 76.43	-2.080	0.038
GGT(U/L)	90.90 $\pm$ 63.00	66.29 $\pm$ 84.83	-2.498	0.012
TG(mmol/L)	1.77 $\pm$ 0.85	1.16 $\pm$ 0.55	-3.050	0.005
CHO(mmol/L)	4.47 $\pm$ 0.72	4.00 $\pm$ 0.73	-2.527	0.014
FFA(μ mol/L)	534.76 $\pm$ 241.55	548.31 $\pm$ 384.15	-0.151	0.880
FSG(mmol/L)	4.73 $\pm$ 0.58	4.58 $\pm$ 0.42	-1.181	0.242
UA(μ mol/L)	352.52 $\pm$ 61.41	321.56 $\pm$ 71.60	-1.749	0.084
HBeAg 阳性[$n(\%)$]	14 (66.67)	40 (72.73)	0.271	0.602
HBV-DNA(Ig)	6.29 $\pm$ 1.42	6.67 $\pm$ 1.36	-1.102	0.271
饮酒史[$n(\%)$]	7 (33.3)	7 (12.73)	3.032	0.038

3. 随访情况:2007 年 9 月~2008 年 10 月共收集干扰素抗病毒治疗患者 76 例,有 56 例资料完整的病例纳入本研究。随访期间,无脂肪变组中分别有 3 名患者出现甲状腺功能异常、皮疹和精神抑郁,均在退出治疗后好转;脂肪变组患者未见明显不良反应。治疗 48 周结束时,脂肪变组共有 16 例完成随访,无脂肪变组共有 18 例完成随访。

4. ALT 水平变化情况:随访第 12、24 和 48 周时脂肪变组的 ALT 复常率与无脂肪变组比较分别为 36.8% (7/19) vs 29.7% (11/37)、23.5% (4/17) vs 44.4% (12/27)、43.8% (7/16) vs 61.1% (11/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

5. HBeAg 血清学转换情况:随访 48 周结束时,脂肪变组中有 1 例出现 HBsAg 阴转 6.3% (1/16),无脂肪变组中有 2 例出现 HBsAg 阴转 11.1% (2/18),并且有 1 例出现 HBsAg 血清学转换 5.6% (1/18)。随访第 12、24 和 48 周时脂肪变组与无脂肪变组 HBeAg 阴转率与血清学转换率分别相同,为 33.3% (6/18) vs 21.2% (7/33)、37.5% (6/16) vs 27.6% (8/29)、56.3 % (9/16) vs 27.8% (5/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

6. 病毒学应答率:随访第 12、24 和 48 周时脂肪变组与无脂肪变组 HBV-DNA 的阴转率分别为 38.9% (7/18) vs 36.7% (11/30)、50% (8/16) vs 32.1% (9/28)、75% (12/16) vs 61% (11/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3~

表 5)。

表 3 ALT 复常率[$n(\%)$]

组别	12 周	24 周	48 周
脂肪变组	7 (36.8)	4 (23.5)	7 (43.8)
无脂肪变组	11 (29.7)	12 (44.4)	11 (61.1)
χ^2	0.291	1.972	
P	0.589	0.160	0.492 (确切概率法)

表 4 HBeAg 血清学转换率[$n(\%)$]

组别	12 周	24 周	48 周
脂肪变组	6 (33.3)	6 (37.5)	9 (56.3)
无脂肪变组	7 (21.2)	8 (27.6)	5 (27.8)
χ^2	0.901	0.473	
P	0.343	0.492	0.163 (确切概率法)

表 5 HBV-DNA 阴转率[$n(\%)$]

组别	12 周	24 周	48 周
脂肪变组	7 (38.9)	8 (50.0)	12 (75.0)
无脂肪变组	11 (36.7)	9 (32.1)	11 (61.0)
χ^2	0.024	1.369	
P	0.878	0.242	0.477 (确切概率法)

7. 应答组(CR+PR)与无应答组(NR)各因素间的比较:应答组患者性别、BMI、腰围和血清 ALT 水平与无应答组比较差异有统计学意义($P<0.05$),应答组患者的年龄、患病史、腰臀比、脂肪变程度、家族史、饮酒史、HBeAg 阳性患者所占比例和血清 HBV-DNA、FSG、FFA 水平与无应答组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 7)。

表 7 应答组与无应答组各因素间的比较

指标	应答组 (n = 14)	无应答组 (n = 20)	χ^2/t	P
年龄 (岁)	30.86 ± 11.48	31.15 ± 7.75	-0.089	0.930
男性 [n (%)]	10 (71.40)	20 (100.00)		0.022 (确切概率法)
病史 (年)	7.99 ± 6.60	6.98 ± 5.62	0.641	0.526
BMI (kg/m ²)	22.29 ± 3.96	26.01 ± 2.94	-3.152	0.004
腰围 (cm)	81.07 ± 9.51	89.78 ± 6.91	-3.095	0.004
腰臀比	0.86 ± 0.06	0.90 ± 0.06	-1.541	0.133
ALT (U/L)	204.79 ± 170.75	99.95 ± 57.48	-2.415	0.016
HBV - DNA (lg)	6.71 ± 1.44	6.05 ± 1.43	1.329	0.193
FSG (mmol/L)	4.40 ± 0.36	4.72 ± 0.66	-1.628	0.113
FFA (μmol/L)	417.36 ± 195.84	409.10 ± 172.75	0.130	0.897
HBeAg 阳性 [n (%)]	9 (64.28)	16 (80.00)		0.435 (确切概率法)
脂肪变 [n (%)]	4 (28.57)	10 (50.00)		0.296 (确切概率法)
家族史 [n (%)]	5 (35.70)	7 (35.00)		0.495 (确切概率法)
饮酒史 [n (%)]	1 (7.14)	7 (35.00)		0.102 (确切概率法)

讨 论

目前,大部分专家认为肝细胞脂肪变除了对CHC患者的纤维化进展有直接影响外,在抗病毒治疗前CHC中存在脂肪变也会对于干扰素抗病毒治疗的应答率产生负面影响。有临床研究证实,肥胖可影响干扰素抗病毒治疗的效果,NAFLD的存在进一步降低了抗HCV治疗的应答率。也有不少研究显示,伴有肝细胞脂肪变的CHC患者对于干扰素治疗的持续病毒学应答率(SVR)较无肝细胞脂肪变的CHC患者明显降低。其机制可能是IR和肥胖导致CHC患者的细胞免疫功能降低,大量脂肪沉积于肝细胞可引起肝脏功能紊乱,破坏肝脏正常结构并使药物与含病毒的肝细胞膜的接触面积减少,从而导致肝脏对药物的有效反应下降^[4]。众多的循证医学证据表明,干扰素和核苷(酸)类似物是最有效的抗HBV的药物,但其应答率仍较低,除了HBV本身的生物学性状外,宿主的因素如机体的免疫状态、年龄以及代谢相关因素等也可能影响其应答。而有关脂肪变作为CHB中抗病毒结果的一个预测因素尚未全面研究。

笔者通过对2007年9月~2008年10月在笔者医院就诊的76例经干扰素抗病毒治疗的CHB初治患者进行研究显示,随访第12、24和48周时脂肪变组的ALT复常率与无脂肪变组比较分别为36.8% (7/19) vs 29.7% (11/37)、23.5% (4/17) vs 44.4% (12/27)、43.8% (7/16) vs 61.1% (11/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访48周结束时,脂肪变组中有1例出现HBsAg阴转6.3% (1/16),无脂肪变组中有2例出现HBsAg阴转11.1% (2/18),并且有1例出现HBsAg血清学转换5.6% (1/18)。随访第12、24和48周时脂肪变组与无脂肪变组HBeAg阴转率与血清学转换率分别相

同,为33.3% (6/18) vs 21.2% (7/33)、37.5% (6/16) vs 27.6% (8/29)、56.3% (9/16) vs 27.8% (5/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访第12、24和48周时脂肪变组与无脂肪变组HBV - DNA的阴转率分别为38.9% (7/18) vs 36.7% (11/30)、50% (8/16) vs 32.1% (9/28)、75% (12/16) vs 61% (11/18),两组分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示肝细胞脂肪变对干扰素抗乙型肝炎病毒治疗应答影响不明显。应答组患者脂肪变程度与无应答组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),也表明脂肪变的存在与应答无关。Cindoruk等对140名CHB患者分析也发现脂肪变的存在与治疗结果无关,研究表明在CHB中肝脂肪变的存在与否不影响治疗的SVR。这一报道与笔者的研究结果一致。然而,由于完整纳入本次研究的患者例数较少,并未对这些患者的脂肪变程度进行分级,也可能会影响本次研究结果。因此NAFLD是否影响乙型肝炎的抗病毒治疗及其作用机制如何尚需要进一步的研究证实。

参考文献

- 中华医学会肝病分会及中华医学会感染病学分会联合制订. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12: 101 - 115
- 中华医学会肝脏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(2010年版)[J]. 胃肠病学杂志, 2010, 11: 676 - 680
- Bondini S, Younossi ZM. Non - alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2006, 52(2): 135 - 143
- Romero - Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients[J]. Gastroenterology, 2005, 128: 636 - 641

(收稿日期: 2014 - 04 - 15)

(修回日期: 2014 - 05 - 06)