

· 临床研究 ·

难治性丙型肝炎 HCV 基因型临床特征及芪术冲剂抗病毒疗效观察

赵琳, 陈建杰*, 聂红明, 凌琪华, 陈逸云, 叶青艳, 申宏

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

摘要:目的 探讨难治性丙型肝炎 HCV 基因型临床特征及芪术冲剂抗病毒疗效观察。方法 将入组的 204 例难治性丙型肝炎患者采用 SANGER 测序法进行病毒基因型分析,并按 1:1 比例随机分为治疗组和对照组,治疗组予芪术冲剂(治疗过程中的兼夹证进行固定药物和固定剂量的随证加味)治疗,对照组予安慰剂,治疗疗程均为 48 周。在第 0 周(治疗前)、第 4 周、第 12 周、第 24 周、第 48 周(治疗后)、第 72 周检测 HCV RNA 定量。结果 在完成 48 周治疗的 182 例病例中,173 例检测得基因型,其中 1b 型为 129 例,占 74.6%,非 1b 型占 26.4%。1b 型和非 1b 型患者在性别、BMI 指数及血清 ALT、AST 基础水平上差异无统计学意义($P>0.05$),但 1b 型患者的病程要长于非 1b 型,年龄要大于非 1b 型,HCV RNA 基础水平要高于非 1b 型,差别有统计学意义($P<0.05$)。芪术冲剂治疗组中非 1b 型患者的持续病毒学应答(SVR)率为 42.86%,而 1b 型患者的 SVR 率仅为 9.09%,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HCV 基因非 1b 型患者对芪术冲剂有更好的抗病毒应答,HCV 基因型对中药复方抗病毒学应答存在影响。

关键词: 难治性; 丙型肝炎; 芪术冲剂; 基因型

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2014)05-0422-03

Clinical Characteristics of HCV Genotype of Refractory Hepatitis C and its Effect on Antiviral Function of Qizhu Granule

ZHAO Lin, CHEN Jian-jie*, NIE Hong-ming, LING Qi-hua, CHEN Yi-yun, YE Qing-yan, SHEN Hong

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate clinical characteristics of HCV genotypes of refractory hepatitis C and its effect on antiviral function of Qizhu Granule. **METHODS** After virus genotypes were analyzed by SANGER sequencing before the treatment, 204 patients with refractory hepatitis C were randomly and equally divided into the treatment group (Qizhu Granules) and the control group (placebo group). Two groups received 48-week treatments. The patients' HCV RNA level was monitored before treatment and during the 4th, 12th, 24th, 48th treatment, as well as 4 weeks after the treatment. **RESULTS** 182 patients finally received 48-week treatment and completed the study. 173 cases were detected with their genotypes, including 129 case of genotype 1b for 74.6%, and 44 cases of non-1b type for 26.4%. No significant difference was found between genotype 1b and non-genotype 1b patients in gender, BMI index and serum ALT and AST level ($P>0.05$). Patients infected by genotype 1b virus had longer disease courses and were older than non-genotype 1b patients on average. RNA level of HCV of genotype 1b patients was higher than that of non-1b type with significant differences. SVR in the treatment group of non-genotype 1b patients was 42.86%, while that of genotype 1b was only 9.09% with statistically significance. **CONCLUSION** Non-1b genotype patients have better antiviral effects and HCV genotype is an important factor affecting the antiviral effect of Qizhu granules.

KEY WORDS: refractory diseases; hepatitis C; Qizhu Granules; genotype

中医药是治疗难治性丙型肝炎的重要手段,而丙型肝炎病毒(HCV)的基因型是决定丙型肝炎治

疗方案和疗程的重要影响因素。因此,我们采用多中心、随机、双盲、平行对照的临床研究方法,对入组

收稿日期: 2014-05-09; 修稿日期: 2014-06-20

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10005-009); 上海市重中之重临床医学中心建设项目(中医肝病 2013 年)

作者简介: 赵琳(1974-),女,浙江诸暨人,上海中医药大学附属曙光医院副主任医师,博士。* 通信作者: jianjie_chen@hotmail.com

病例的 HCV 基因型的临床特征进行分析,并探讨 HCV 基因型对中药复方芪术冲剂抗病毒疗效的影响,以明确中医药抗病毒疗效的影响因素,更好的指导临床。现报道如下。

1 临床资料

1.1 研究对象

来源于 2009 年 6 月至 2012 年 6 月上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属龙华医院、北京地坛医院、北京佑安医院、上海交通大学附属瑞金医院、上海市公共卫生临床中心、南京中医药大学附属医院、山东中医药大学附属医院、广西中医学院第一附属医院、河南中医学院第一附属医院等肝病专科门诊或住院的难治性丙型病毒性肝炎患者。

1.2 诊断标准

丙型病毒性肝炎诊断标准依据 2004 年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修订的《丙型肝炎防治指南》^[1]:HCV 感染超过 6 个月,或发病日期不明、无肝炎史,但肝脏组织病理学检查符合慢性肝炎,或根据症状、体征、实验室及影像学检查结果综合分析,亦可诊断。

1.3 纳入标准

符合以上诊断标准;签署知情同意书;年龄 15~75 岁;同时具备下列情况中的一项者:①有干扰素和/或利巴韦林治疗禁忌症者;②不能耐受干扰素和/或利巴韦林副作用而停用者;③标准治疗无应答或停药后复发者。

2 方法

2.1 治疗方法

将符合纳入标准的 204 例难治性丙肝患者按 1:1 比例随机分为芪术冲剂组(治疗组)和安慰剂组(对照组)。芪术冲剂组:芪术冲剂(由黄芪 15 g,白术 15 g,虎杖 15 g,苦参 15 g,栀子 15 g,胡黄连 6 g 组成),制成免煎中药颗粒剂(深圳三九制药公司提供),加水冲泡后服用,每天 2 次口服。在临床实际应用时,根据中医辨证论治原则和专家经验,对患者治疗过程中的兼夹证进行固定剂量和固定药味的随证加味。即在芪术冲剂基础上随证加味,所加药物均为 2 味固定剂量的中药免煎剂(气虚加黄芪、党参;脾虚加淮山药、茯苓;血虚加旱莲草、当归;肾虚加菟丝子、巴戟天;肾阴虚加枸杞、生地;热重加黄芩、苦参;湿重加苍术、白术;肝郁加制香附、柴胡;血瘀加丹参、桃仁)。安慰剂组:由芪术冲剂原方药量的 1/10 加上麦芽糊精等其他辅料和着色剂,制作成

从外观、标签和颜色方面与主方一致的中药剂型。随证加减的药物均同上,统一为原药量的 1/10。由深圳三九制药公司统一制成免煎中药颗粒剂。用法同治疗组。2 组疗程均为 48 周。

2.2 HCV RNA 定量检测

采用 SANGER 测序法(仪器 ABI3100),各分中心采集标本后统一送至第三方检测机构(艾迪康检测公司,美国病理学会认证)。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多服从正态分布,采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 疗效标准

持续病毒学应答(SVR):即治疗结束至少随访 24 周时,定性检测 HCV RNA 阴性(或定量检测小于最低检测限)。本研究中 HCV RNA 的检测下限为 10^3 copies/mL,即 HCV RNA $< 10^3$ copies/mL 即为 HCV RNA 阴性。

3.2 HCV 基因型的临床特征

共 182 例患者(治疗组 96 例,对照组 86 例)完成 48 周的治疗,其中有 173 例患者检测得 HCV 基因分型,9 例患者因病毒载量过低或标本溶冻等因素未测得,1b 型 129 例,占 74.6%,非 1b 型 44 例,占 25.4%。1b 型和非 1b 型患者在性别、BMI 指数及血清 ALT、AST 基础水平上差异无统计学意义($P > 0.05$);但 1b 型患者的病程要长于非 1b 型,年龄要大于非 1b 型,HCV RNA 基础水平要高于非 1b 型,差别有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 1。

3.3 SVR 率与 HCV 基因型的相关性分析

芪术冲剂对 HCV 基因非 1b 型患者的抗病毒疗效要优于 1b 型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 2。

4 讨论

难治性丙型肝炎是指标准治疗后未获得 SVR,它的概念包含两层意思,即疗效不佳或不能耐受标准治疗。由于对标准化治疗低应答或无法耐受,难治性丙型肝炎成为肝硬化和肝癌的高发人群^[2]。在目前尚无有效根治丙肝药物的情况下,中医药以其独特优势,数千年来在我国防治重大传染性疾病中发挥着极其重要的作用,成为目前我国难治性丙型肝炎防治的重要手段。

表 1 HCV 基因型的临床特征分析($\bar{x} \pm s$)

组别	性别		BMI 指数	年龄/岁	病程/a	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	HCV RNA 对数值
	女	男						
1b 型	48	81	23.40±3.41	54.64±12.37	10.20±7.14	59.75±44.01	60.32±39.56	6.08±1.13
非 1b 型	20	24	23.35±3.64	49.49±16.68	7.40±7.48	69.30±68.23	63.33±47.57	5.62±1.21
χ^2/t 值	0.935		-0.086	-2.124	-2.193	1.067	0.413	2.31
P 值	0.334		0.932	0.035	0.03	0.287	0.68	0.022

表 2 SVR 率与 HCV 基因型的相关性分析

组别	基因型	例数	SVR 率/%	χ^2 值	P 值
治疗组	1b 型	44	9.09		
(n=58) 非 1b 型		14	42.86	6.285	0.012
对照组	1b 型	51	0		
(n=66) 非 1b 型		15	6.67	0.430	0.512

陈建杰教授认为难治性丙型肝炎一般病程较长,发则有证可辨,伏则无机可循,提出将“伏邪理论”用于指导此类丙型肝炎患者的诊治^[3]。他认为正气虚损是难治性丙型肝炎发病的前提,而肝炎病毒与中医毒邪类似,乃外感而得。邪之所凑,其气必虚,气虚卫外不固,致邪毒入侵。气虚邪恋为难治性丙型肝炎的病机特点,治疗总以扶正祛邪,扶正以益气健脾为主,祛邪以燥湿、解毒为主。因此,我们以芪术冲剂为治疗难治性丙肝的基本方,方中以黄芪补气升阳、益卫固表,白术健脾燥湿、益气固表为君。虎杖清热解毒、利胆退黄;苦参清热燥湿、利水退黄;栀子清热解毒、护肝利胆,三药同为臣。胡黄连善退虚热,兼保肝利胆,意在佐使。全方扶正与祛邪兼顾,益气健脾与清热解毒燥湿并举。前期完成的随机对照临床试验初步证实该方加减治疗难治性丙肝的 HCV RNA 阴转率为 10%^[4]。

导致难治性丙型肝炎患者抗病毒应答率低的因素较为复杂,诸如病毒基因型、治疗前的病毒载量、宿主 IL28B 基因多态性、年龄、肝功能状况等均可引起。对于标准治疗方案而言,HCV 基因分型是影响抗病毒疗效的最为重要的基线因素^[5]。已知 HCV 可分为 6 个基因型及 58 个不同亚型,我国以 1b 型感染最常见^[6]。本研究中,173 例患者检测得 HCV 基因分型,结果 1b 型为 129 例,占 74.6%,非 1b 型占 25.4%,与文献报道相符。1b 型和非 1b 型患者在性别、BMI 指数及血清 ALT、AST 基础水平上无显著差异($P>0.05$),但 1b 型患者的病程要长于非 1b 型,年龄要大于非 1b 型,HCV RNA 基础水平要高于非 1b 型,差异有统计学意义($P<$

0.05),这些结果均支持 1b 型丙型肝炎难治的特点。SVR 率是抗病毒治疗主要疗效指标。芪术冲剂治疗组中非 1b 型患者的 SVR 率为 42.86%,而 1b 型患者的 SVR 率仅为 9.09%,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。提示非 1b 型丙肝患者对芪术冲剂有更好的抗病毒应答,HCV 基因型对中药复方抗病毒应答存在明显影响。如何有效提高中医药对 HCV 基因 1b 型难治性丙型肝炎患者的抗病毒应答,尚需进一步的研究。

参考文献:

[1] 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[J]. 中华肝脏病杂志,2004, 12(4):194-198. Hepatology Committee of Chinese Medical Association, Infectious and Parasitic Disease Committee of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C[J]. Chin J Hepatol, 2004, 12(4): 194-198.

[2] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. Hepatol, 2009, 49(4): 1335-1374.

[3] 董慧琳,聂红明,陈逸云,等.陈建杰教授应用“伏邪理论”诊治慢性丙型肝炎的经验[J]. 中西医结合肝病杂志,2013, 23(1):54-55. Dong HL, Nie HM, Chen YY, et al. Professor Chen Jian-jie's experience of "Fuxie theory" in diagnosis and treatment of chronic hepatitis C[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liv Dis, 2013, 23(1): 54-55.

[4] 沈健,陈建杰,商斌仪,等.丙肝冲剂治疗难治性丙型肝炎研究[J]. 现代中西医结合杂志,2013, 22(18):1947-1949. Shen J, Chen JJ, Shang BY, et al. Study on binggan granules in treatment of refractory hepatitis C[J]. Hebei J Integr Tradit West Med, 2013, 22(18): 1947-1949.

[5] Hofmann WP, Zeuzem S. Hepatitis C in 2011: a new standard of care and the race towards IFN-free therapy[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(2): 67-68.

[6] Nakano T, Lu L, He Y, et al. Population genetic history of hepatitis C virus 1b infection in China[J]. J Gen Virol, 2006, 87 (Pt 1): 73-82.

(编辑:周建英)