

## 抗病毒治疗对慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病预后的影响

张爱平, 杨江华, 王文节, 盛皓宇, 侯为顺, 喻艳林

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 感染性疾病科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:** 研究聚乙二醇干扰素( Peg-IFN $\alpha$ ) 联合利巴韦林( RBV) 抗病毒治疗对慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者预后的影响。**方法:** 选择 2008 年 1 月 ~ 2015 年 10 月我院门诊及住院慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者 20 例为研究组, 20 例非合并糖尿病的慢性丙型肝炎患者为对照组, 2 组均予 Peg-IFN $\alpha$ -2a 联合 RBV 治疗 48 周, 研究组同时给予胰岛素降糖治疗。治疗过程中监测并分析 2 组 4、12、48 周时 HCV RNA 水平和持续病毒学应答率( SVR)、血液生化指标( ALT、TBIL、ALT、GGT)、肝纤维化标记物( LN、CIV、HA、CG) 及空腹血糖情况。**结果:** 研究组 SVR 为 65%, 与对照组相比差异无统计学意义。疗程结束后, 2 组血液生化指标、肝纤维化标记物均较前改善(  $P < 0.05$ )。研究组治疗前空腹血糖为(  $7.96 \pm 2.34$ ) mmol/L, 治疗后为(  $8.03 \pm 1.36$ ) mmol/L, 差异无统计学意义(  $P > 0.05$ )。**结论:** 抗病毒治疗对慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者的治疗是安全有效的。

**【关键词】**聚乙二醇干扰素; 丙型肝炎; 2 型糖尿病; 预后

**【中图分类号】**R 512.63; R 587.2 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2018.01.008

## Effects of antiviral therapy on the prognosis of patients with chronic hepatitis C and type 2 diabetes mellitus

ZHANG Aiping, YANG Jianghua, WANG Wenjie, SHEN Haoyu, HOU Weishun, YU Yanlin

Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To observe the effects of antiviral therapy using pegylated interferon ( Peg-IFN $\alpha$ ) and ribavirin ( RBV) on the prognosis of patients with chronic hepatitis C and type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Twenty outpatients and inpatients with chronic hepatitis C and diabetes mellitus treated in our hospital were included from January 2008 to October 2015 in the study group, and another 20 cases of chronic hepatitis C without diabetes mellitus were recruited as controls. Patients in the two groups received antiviral therapy with Peg-IFN $\alpha$ -2a and RBV for 48 consecutive weeks, and patients in the study group were given additional insulin. The levels and indicators, including HCV RNA, sustained viral response rate( SVR), blood biochemical test results( ALT, TBIL, ALT, GGT), liver fibrosis markers( LN, CIV, HA, CG) and fasting blood glucose( FBG), were measured in the first 4, 24 and 48 weeks of therapy, respectively in the two groups. **Results:** The SVR was 65% in the study group, and had no significant difference with the control group, yet the blood biochemical levels and liver fibrosis markers were improved in two groups at the end of therapy(  $P < 0.05$ ). FBG level had no significant difference in the study group before and after therapy [ (  $7.96 \pm 2.34$ ) mmol/L vs. (  $8.03 \pm 1.36$ ) mmol/L,  $P > 0.05$  ]. **Conclusion:** Antiviral therapy is safe and effective for patients with chronic hepatitis C patients and type 2 diabetes mellitus.

**【Key words】** pegylated interferon; hepatitis C; type 2 diabetes mellitus; prognosis

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒( hepatitis C virus, HCV) 所导致的肝脏炎症疾病, 是一种在我国及世界范围的常见疾病, 不同性别、年龄、种族人群均对 HCV 易感。据世界卫生组织统计, 全球 HCV 的感染率高达 2.8%, 约 1.85 亿人感染 HCV, 每年因其感染导致的死亡病例约为 35 万例<sup>[1-3]</sup>。由于 HCV 感染具有隐匿性, 早期症状轻微, 大多患者就诊时已进展为慢性丙型肝炎( chronic hepatitis C, CHC)。HCV 感染可引起肝细胞反复或持续发生炎症和坏

死, 从而激活肝星状细胞, 引起肝纤维化, 最终导致肝硬化形成。HCV 感染还可引起糖代谢紊乱、胰岛素抵抗, 导致 2 型糖尿病( type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发生<sup>[4]</sup>。抗病毒治疗是目前治疗 CHC 的基础, 能有效抑制 HCV 的复制, 减轻肝脏炎症和坏死, 达到抗肝纤维化的目的。然而, 过去研究认为, T2DM 是 CHC 抗病毒治疗的相对禁忌证。为进一步观察抗病毒治疗对 CHC 合并 T2DM 的预后影响, 本文回顾性分析我院 2008 年 1 月 ~ 2015 年 10 月期

收稿日期: 2017-06-17

作者简介: 张爱平( 1990-), 女, 住院医师, 硕士, ( 电话) 18895338133, ( 电子信箱) 18895338133@163.com;

杨江华, 男, 副主任医师, 副教授, 博士, ( 电子信箱) yjpath@163.com, 通信作者。

间 CHC 合并 T2DM 患者标准抗病毒治疗后的疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取在弋矶山医院门诊和住院部的患者作为研究对象, 其中 CHC 合并 T2DM 患者 20 例为研究组, 20 例非合并 T2DM 的 CHC 患者为对照组。研究组中男 12 例, 女 8 例, 年龄 32 ~ 72 岁, 平均( 56. 05 ± 10. 78) 岁; 对照组中男 11 例, 女 9 例, 年龄 31 ~ 70 岁, 平均( 50. 64 ± 9. 68) 岁。2 组患者性别、年龄、生化指标差异无统计学意义(  $P > 0. 05$  )。

1.2 入组标准 ①CHC 的诊断符合 2015 年由中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会修订的《丙型肝炎防治指南》<sup>[5]</sup>; ②T2DM 的诊断符合中国医学会糖尿病学分会制定的《中国 2 型糖尿病防治指南( 2013 年) 》中相关诊断标准<sup>[6]</sup>; ③排除其他肝炎病毒感染、药物性及酒精性肝损害、肝硬化和其他精神性、器质性严重病变者, 且无干扰素及利巴韦林应用禁忌证。

1.3 方法 2 组均给予聚乙二醇干扰素( pegylated interferon, Peg-IFN $\alpha$ ) 联合利巴韦林( ribavirin, RBV) 治疗 48 周, Peg-IFN $\alpha$ -2a( 派罗欣, 上海罗氏制药公司生产) 使用皮下注射的方式, 按照 1 周注射 1 次, 一次注射 135 ~ 180  $\mu$ g 的剂量进行治疗; 利巴韦林分散片使用口服的方式, 按照 2 ~ 3 次/天, 一次口服 200 ~ 300 mg 的剂量, 共计治疗 48 周。对于合并 T2DM 患者, 在控制饮食及运动等综合治疗的基础上, 予胰岛素( 诺和锐 30R, 诺和诺德制药有限公司) 干预; 后期根据检查结果, 适当调整 Peg-IFN $\alpha$ -2a、RBV 及胰岛素的剂量并对症处理。

### 1.4 观察指标及疗效判断标准

1.4.1 观察指标 观察 2 组患者的临床症状, 检测并分析 2 组 0、4、12、48 周时 HCV RNA 水平和持

续病毒学应答率、血液生化指标( ALB、ALT、TBIL、GGT)、肝纤维化标记物( LN、CIV、HA、CG) 及空腹血糖情况。疗程结束后随访 12 周。

1.4.2 疗效判定标准 观察 2 组患者治疗后的效果, 将其分为 4 个标准: 快速应答( rapid virological response, RVR): 治疗 4 周后, 患者临床症状和生化指标基本恢复正常。完全应答( complete virological response, CVR): 疗程结束后, 患者的临床症状和生化指标恢复正常, 丙型肝炎病毒核糖核酸呈阴性。持续应答( sustained virological response, SVR): 患者的临床症状和生命指标基本恢复正常, 在治疗后 24 周, 患者的血清丙氨酸转移酶指标正常, 丙型肝炎病毒核糖核酸呈阴性。无应答( null response, NR): 患者的临床病情症状和生命体征没有改善, 患者的血清丙氨酸转移酶指标、丙型肝炎病毒核糖核酸指标没有变化。

1.5 统计方法 应用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 以 95% 作为可信区间。计量资料用均数  $\pm$  标准差(  $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 符合正态配对资料对比方法为  $t$  检验, 非正态配对资料对比方法为秩和检验; 计数资料用  $n( \%)$  表示, 对比方法使用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 2 组治疗前后一般情况及病毒学应答 治疗后 2 组患者临床病情症状( 如乏力、纳差、腹胀等)、肝功能等均有不同程度的改善( 见表 1)。研究组治疗前有 5 例( 25. 0%) 肝纤维化异常, 对照组有 7 例( 35. 0%) 肝纤维化异常, 经抗病毒治疗后, 肝纤维化指标较前改善( 见表 2), 治疗前后差异具有统计学意义(  $P < 0. 05$ )。研究组 HCV RNA 下降水平及病毒学应答与对照组差异无统计学意义( 见表 3)。治疗过程中, 2 组患者均出现轻度骨髓抑制, 但通过调整 Peg-IFN $\alpha$ -2a 及 RBV 的用量, 无 1 例停药。

表 1 2 组治疗前后血液生化指标

项目	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	配对 $t/Z$	$P$
ALB/( g/L)	研究组	39. 68 ± 5. 09	44. 18 ± 5. 00	4. 50 ± 4. 94	4. 07	0. 001
	对照组	42. 70 ± 4. 74	46. 38 ± 3. 42	3. 68 ± 5. 18	3. 18	0. 005
TBIL/( $\mu$ mol/L)	研究组	25. 04 ± 29. 75	17. 56 ± 7. 88	7. 48 ± 31. 45	0. 28*	0. 77
	对照组	18. 94 ± 18. 29	15. 41 ± 6. 50	3. 53 ± 17. 33	0. 08*	0. 94
ALT/( U/L)	研究组	98. 15 ± 61. 97	49. 50 ± 28. 88	45. 65 ± 66. 79	3. 26	0. 004
	对照组	104. 60 ± 93. 84	34. 80 ± 22. 11	69. 80 ± 82. 49	3. 92*	0. 00
GGT/( U/L)	研究组	92. 30 ± 58. 20	70. 50 ± 68. 25	21. 80 ± 71. 82	1. 36	0. 19
	对照组	73. 25 ± 73. 88	42. 05 ± 35. 59	31. 20 ± 71. 83	2. 25*	0. 024

注: 秩和检验\*  $P < 0. 05$ 。

表2 2组治疗前后肝纤维化指标

项目	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	配对 $t/Z$	$P$
LN/( mg/mL)	研究组	136.89 ± 91.26	55.32 ± 47.42	81.56 ± 47.26	3.86	0.018
	对照组	87.82 ± 20.35	32.54 ± 5.61	55.28 ± 19.83	7.38	0.00
CIV/( mg/ mL)	研究组	67.42 ± 22.59	26.91 ± 11.63	40.52 ± 18.35	4.94	0.008
	对照组	54.08 ± 25.03	30.48 ± 20.36	23.60 ± 9.29	6.72	0.001
HA/( mg/ mL)	研究组	162.25 ± 40.81	82.47 ± 36.81	84.78 ± 27.19	2.02*	0.043
	对照组	251.33 ± 96.31	99.68 ± 42.11	151.65 ± 70.03	5.73	0.001
CG/( μg/ mL)	研究组	7.60 ± 3.40	3.84 ± 2.07	3.75 ± 1.36	6.19	0.003
	对照组	5.64 ± 1.68	2.64 ± 0.41	3.00 ± 1.39	5.70	0.001

注: 秩和检验\*  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

表3 2组病毒学应答率( HCV RNA  $< 10^3$  copies/mL) [  $n$  (%) ]

组别	$n$	RVR	CVR	SVR
研究组	20	9(45.0)	16(80.0)	13(65.0)
对照组	20	11(55)	18(90.0)	15(75.0)
$\chi^2$		0.40	0.78	0.48
$P$		>0.05	>0.05	>0.05

2.2 2组治疗前后血糖变化情况 2组治疗过程中

血糖前后差异无统计学意义(见表4)。研究组中有3例(15.0%)患者4周后空腹血糖下降,之后2例(10.0%)患者血糖升高,但经过临床调整胰岛素及继续抗病毒治疗,48周后基本恢复治疗前的水平。部分SVR患者2例(15.4%)空腹血糖明显改善,1例胰岛素减量使用,1例停用胰岛素,通过饮食及运动控制血糖。对照组治疗过程中血糖无明显改变,无新发糖尿病。由此可见,抗病毒治疗对CHC合并T2DM患者安全有效。

表4 2组血糖变化情况

组别	基线	4周	12周	48周	$F$	$P$
研究组	7.96 ± 2.34	7.51 ± 1.70	8.27 ± 2.07	8.03 ± 1.36	0.56	0.643
对照组	4.62 ± 0.49	4.61 ± 0.39	4.73 ± 0.45	4.64 ± 0.39	0.325	0.807

3 讨论

丙型肝炎起病隐匿,慢性化率高,一旦发生慢性肝炎后,HCV RNA滴度开始稳定,病毒很难自发清除。CHC患者中有20%~30%可进展为肝硬化,进一步发生肝癌等严重肝脏疾病。目前,丙型肝炎最有效的抗病毒方案是Peg-IFN $\alpha$ -2a联合RBV<sup>[7]</sup>。尽早抗病毒治疗可以清除或抑制体内的HCV,改善或减轻肝损害、缓解肝纤维化、阻止进展为肝硬化或肝癌。

HCV感染可引起肝功能损害,灭活胰岛素的能力下降,形成高胰岛素血症,从而导致胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),使葡萄糖的摄取及利用降低,致血糖升高。胰岛B细胞进一步通过分泌更多的胰岛素来降血糖,进而导致胰岛B细胞功能衰竭,进一步加重IR。这是CHC引起T2DM最主要的机制。此外,HCV的基因分型、暴饮暴食、肥胖等也可导致与代谢相关的显性基因表达,引起T2DM。我国较常见的HCV基因型为HCV1b及2a,而基因

1型和3型患者更易发生IR<sup>[8-9]</sup>。然而,目前CHC合并T2DM的疗效仍有争议,临床上尚未明确表明抗病毒治疗与T2DM病情是否存在一定的影响。本文回顾性分析CHC合并T2DM的患者抗病毒疗效,并和单纯性CHC的患者进行治疗对比,研究组SVR为65%,与对照组差异无统计学意义。疗程结束后,2组血液生化指标、肝纤维化标记物指标均较前改善( $P < 0.05$ ),2组TBIL和研究组GGT治疗前后对比差异无统计学意义,可能是由于本研究样本量较少。研究组治疗前空腹血糖为(7.96 ± 2.34) mmol/L,治疗后为(8.03 ± 1.36) mmol/L,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果表明,抗病毒治疗不仅延缓肝病进展,改善肝纤维化<sup>[10]</sup>,而且不会升高血糖水平。这可能由于抗病毒治疗清除或抑制体内的HCV,减轻了HCV对体内胰岛素信号转导的干扰,使胰岛素的敏感性增加,改善胰岛素抵抗所致。

综上所述,对于CHC合并T2DM的患者,抗病毒治疗是安全有效的,但在治疗中要关注血糖水平,

并根据变化进行调整才能保证治疗效果。本文属回顾性研究, 研究中尚未考虑基因分型对结果的影响, 且本文观察病例数相对较少, 有待通过扩大样本量, 更好地验证本文结果。

### 【参考文献】

- [1] MOHD HANAFIAH K, GROEGER J, FLAXMAN AD, *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence [J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1333 - 1342.
- [2] LAVANCHY D. The global burden of hepatitis C [J]. *Liver Int*, 2009, 29( Suppl 1): 74 - 81.
- [3] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [EB/OL]. [2014 - 04]. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>.

(上接第 23 页)

Stanford A 型夹层外科手术相对复杂, 此类手术病死率及并发症发生率相对较高, 需严格掌握手术指征。随着手术经验的积累, 各学科相互合作, 术前制定完善合适的手术方式, 娴熟的外科血管吻合技术, 人工材料的发展和外科技术的改进使 Stanford A 型夹层外科手术治疗更为安全。

### 【参考文献】

- [1] LOEYS BL, DIETZ HC, BRAVERMAN AC, *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome [J]. *J Med Genet*, 2010, 47: 476 - 485.
- [2] HOWARD DP, BANERJEE A, FAIRHEAD JF, *et al.* Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premonitory risk factor control: 10-Year results from the oxford vascular Study [J]. *Circulation*, 2013, 127(20): 2031 - 2037.
- [3] CHIU K WH, LAKSHMINARAYAN R, ETTLES DF. Acute aortic syndrome: CT findings [J]. *Clin Radiol*, 2013, 68(7): 741 - 748.
- [4] DUDZINSKI DM, ISSELBACHER EM. Diagnosis and management of thoracic aortic disease [J]. *Current Cardiology Reports*, 2015, 17: 106.
- [5] ETZ CD, BISCHOFF MS, BODIAN C, *et al.* The Bentall procedure: Is it the gold standard? A series of 597 consecutive cases [J]. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2010, 140(6, Supplement): S64 - S70.
- [6] DAVID TE, ARMSTRONG S, MANLHIOT C, *et al.* Long-term results of aortic root repair using the reimplantation technique [J]. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, 145: S22 - 25.
- [7] SUN LZ, MA WG, ZHU JM, *et al.* Sun's procedure for chronic type

- [4] NAING C, MAK JW, AHMED SI, *et al.* Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(14): 1642 - 1651.
- [5] 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 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1961 - 1979.
- [6] 中国医学会糖尿病学会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447 - 498.
- [7] JANG J Y, CHUNG R T. Chronic hepatitis C [J]. *Gut and Liver*. 2011, 5(2): 117 - 132.
- [8] ZHENG YY, WANG LF, FAN XH, *et al.* Association of suppressor of cytokine signalling 3 polymorphisms with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): 273 - 280.
- [9] MACHADO MV, CORTEZ-PINTO H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C [J]. *Ann Hepatol*, 2009, 8(1): 67 - 75.
- [10] 徐江海. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林对慢性丙型肝炎肝纤维化的影响 [J]. *中国实用医药*, 2014, 9(3): 156 - 157.

A aortic dissection: total arch replacement using a tetrafurcate graft with stented elephant trunk implantation [J]. *Ann Cardiovascular Surgery*, 2013, 2(5): 665 - 666.

- [8] ANGELONI E, BENEDETTO U, TAKKENBERG JJ, *et al.* Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during circulatory arrest in aortic surgery: a meta-analysis of 5100 patients [J]. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014, 147(1): 60 - 67.
- [9] YIJIANG LI, THIERRY SIEMENI, JOERG OPTENHOEFEL, *et al.* Pressure level required during prolonged cerebral perfusion time has no impact on neurological outcome: a propensity score analysis of 800 patients undergoing selective antegrade cerebral perfusion [J]. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2016, 23: 616 - 622.
- [10] 孙立忠, 常谦, 郑军, 等. 主动脉根部替换术 231 例临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2000(10): 8 - 10.
- [11] 孙立忠. 急性 A 型主动脉夹层的外科治疗 [J]. *心血管外科杂志*, 2014, 3(3): 1 - 4.
- [12] CONZELMANN LO, WEIGANG E, MEHLHORN U, *et al.* Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49: e44 - 52.
- [13] MCCLURE RS, OUZOUNIAN M, BOODHWANI M, *et al.* Cause of death following surgery for acute type a dissection: evidence from the Canadian thoracic aortic collaborative [J]. *Aorta (Stamford)*, 2017, 5(2): 33 - 41.
- [14] ODERIEH GS, PANNETON JM, BOWER TC, *et al.* Aortic dissection with aortic side branch compromise: impact of malperfusion on patient outcome [J]. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 2008, 20: 190 - 200.