

依据应答指导策略治疗慢性丙型肝炎复发后再治疗的 3 例病例分析

杨娟,叶英,李家斌

(安徽医科大学第一附属医院感染科,安徽 合肥 230022)

摘要:**目的** 分析慢性丙型肝炎复发的相关因素及罗氏试剂在慢性丙型肝炎初治与复发后再治疗中的指导意义。**方法** 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院感染科收治的 3 例依据应答指导治疗(RGT)策略治疗复发后再治疗患者的临床资料。**结果** 3 例患者初次治疗均复发而再治疗无 1 例复发。**结论** 依据 RGT 策略治疗慢性丙型肝炎过程中,在 0、4、12、24 周时运用高灵敏方法检测丙肝病毒-RNA 定量(HCV-RNA),对疗效的判定以及防止治疗后复发可起到关键作用。

关键词:依据应答指导治疗策略;罗氏 Cobas 检测;慢性丙型肝炎

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.027

A clinical case analysis of treating relapse after treatment of chronic hepatitis C on the basis of RGT strategy

YANG Juan, YE Ying, LI Jiabin

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract :Objective To analyze the relative factors of relapse in patients of chronic hepatitis C and the clinical significance of Roche Cobas detection in the initial treatment and recurrence after relapse of chronic hepatitis C. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 3 cases of patients treated as patients of treatment after relapse based on RGT strategy and admitted to the Department of Infectious Diseases in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. **Results** Patients of the three cases all relapsed after the initial treatment, but none of them relapsed after recurrence. **Conclusions** During the treatment of chronic hepatitis C based on RGT strategy, high-sensitive method should be applied to detect HCV-RNA respectively at 0, 4, 12 and 24 week, which plays a key role in judging the curative effect and preventing relapse after treatment.

Key words: RGT Strategy; Roche Cobas detection; Chronic hepatitis C

慢性丙型病毒性肝炎目前已成为全球性的公共卫生问题。丙型肝炎病毒感染的慢性化率高达 50% ~ 85%^[1],治愈率可达 50% ~ 70%^[2],但慢性丙型肝炎治疗后的复发率也高达 20% ~ 30%^[3]。近年来依据应答指导治疗(RGT)策略治疗慢性丙型肝炎的复发率显著下降,但仍有复发的报告。现对安徽医科大学第一附属医院感染科门诊及住院收治的 3 例依据 RGT 策略治疗复发后再治疗患者进行分析。

1 临床资料

病例 1:患者卢某,男,64 岁,曾于 1980 年因外伤输血,于 2010 年 9 月因“纳差乏力 1 年”就诊于安徽医科大学第一附属医院感染科。辅助检查示

丙氨酸氨基转移酶(ALT)73 U · L⁻¹,天冬氨酸氨基转移酶(AST)57 U · L⁻¹,丙肝病毒抗体(Anti-HCV)(+),丙型肝炎病毒(HCV)RNA:7.80 × 10⁷ copies · mL⁻¹,HCV 基因分型:1 型,诊断“慢性丙型肝炎”,予聚乙二醇干扰素 α-2a (PEG-IFNα-2a)180 μg 皮下注射 1 周 1 次 + 利巴韦林(RBV)0.4 g 口服 1 d 3 次,治疗 4、12、24、48 周时检查 HCV-RNA 均 < 500 copies · mL⁻¹,依据 RGT 策略,疗程满 48 周于 2011 年 8 月停药。2011 年 12 月(停药 12 周)复查肝功能:ALT 88 U · L⁻¹,AST 45 U · L⁻¹,HCV-RNA:5.30 × 10⁷ copies · mL⁻¹,诊断“慢性丙型肝炎复发”,再次予 PEG-IFNα-2a 180 μg 皮下注射 1 周 1 次 + RBV 0.4 g 口服 1 d 3 次,治疗 4 周(2011 年 12 月)HCV-RNA < 500 copies · mL⁻¹,12 周(2012 年 2 月)时采用我院引进的罗氏 Cobas 检测,HCV-RNA 86 IU · mL⁻¹,治疗 24 周时罗氏 HCV-RNA < 15 IU · mL⁻¹,依据 RGT 策略,建议疗

程延长至 72 周,于 2013 年 4 月停药。停药后 12 周(2013 年 7 月)、停药后 24 周(2014 年 1 月)、停药后 48 周(2014 年 7 月)、停药后 96 周(2015 年 7 月)复查罗氏 HCV-RNA $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,肝功能正常。

病例 2:患者张某,男,54 岁,因“反复肝功能异常 1 年余,体检发现 Anti-HCV(+)6 d”于 2011 年 3 月入院,其妻为慢丙肝患者。查肝功能:ALT $69 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $44 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,GGT $150 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,HCV-RNA(科华) $3.90 \times 10^7 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,HCV 基因分型:1 型。诊断“慢性丙型肝炎”,予 PEG-IFN α -2b $80 \mu\text{g}$ 皮下注射 1 周 1 次 + RBV 0.4 g 口服 1 d 3 次,治疗 4、12、24 周时 HCV-RNA 均 $<500 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,依据 RGT 策略,于 2012 年 2 月疗程满 48 周停药。2012 年 4 月(停药 8 周时)感觉纳差、乏力,复查肝功能:ALT $164 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $70 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,GGT $82 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,HCV-RNA $5.39 \times 10^7 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,诊断“慢性丙型肝炎复发”,2012 年 5 月再次予 PEG-IFN α -2b $80 \mu\text{g}$ 皮下注射 1 周 1 次 + RBV 0.4 g 口服 1 d 3 次,于 2012 年 6 月(再次治疗 4 周时)罗氏 HCV-RNA: $210.4 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,2012 年 8 月(治疗 12 周时)罗氏 HCV-RNA: $146 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,24 周时罗氏 HCV-RNA $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,依据 RGT 策略,疗程应为 72 周,于 2013 年 11 月停药。停药后 12 周(2014 年 2 月)、停药后 24 周(2014 年 5 月)、停药后 48 周(2014 年 11 月)、停药后 96 周(2015 年 11 月)罗氏 HCV-RNA 均 $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

病例 3:患者叶某,男性,36 岁,有输血史,2012 年 5 月因“体检肝功能异常 1 月余”就诊,ALT $124 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $97 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,Anti-HCV(+),HCV-RNA(科华) $1.18 \times 10^7 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,HCV 基因分型:1 型,给予 IFN α -1b 500 IU 肌肉注射隔 d 1 次 + RBV 0.3 g 口服 1 d 3 次。患者因经济原因拒绝行罗氏 RNA 检测,4 周: HCV-RNA $3.48 \times 10^3 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,12 周: HCV-RNA $<500 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,依据 RGT 策略疗程 48 周后停药。停药 12 周时(2013 年 8 月)复查:ALT $255 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $146 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,HCV-RNA $3.91 \times 10^7 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,考虑该患者为治疗后复发,再次给予 IFN α -1b 500 IU 肌肉注射隔天 1 次 + RBV 0.3 g 口服 1 d 3 次,治疗 4 周时罗氏 HCV-RNA $499.7 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,肝功能正常,治疗 12 周时罗氏 HCV-RNA $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,建议总疗程按 HCV-RNA 转阴后,再加 44 周的这种 RGT 治疗策略,总疗程为 56 周。24、56 周时罗氏 HCV-RNA $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,满 56 周停药。患者停药 12、24、48 周后复查罗氏 HCV-RNA 均 $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2 讨论

50% ~ 70% 的慢丙肝患者在依据 RGT 策略指导的抗病毒方案治疗后可出现持续的病毒学应答(SVR),即临床症状全部消失、肝功能持续正常、HCV-RNA 长期阴转,但仍有 20% ~ 30%^[3] 患者可出现复发。

本研究的 3 例患者初次治疗均根据《中国丙肝防治指南》2004 版的指导意见^[1],依据 RGT 策略进行正规抗病毒治疗,即对于基因 1 型患者,若在治疗 4、12 周检测 HCV-RNA 阴性,疗程为 48 周;若在治疗 24 周 HCV-RNA 阴转,疗程为 72 周。复发后再治疗则根据 2011 年欧洲肝病研究学会年会^[4] 的要求,在治疗 4、12、24 周均采用高精度罗氏 Cobas 检测方法检测 HCV-RNA,结合 RGT 策略进行复发后的再治疗,3 例患者均获得了 SVR,停药后随访时间均已达 1 年以上。RGT 策略的理论基础是“风琴效应”:基因 1 型患者治疗 4 周获得 RVR(快速病毒学应答)、治疗 12 周获得 cEVR(部分早期病毒学应答)时疗程 48 周,24 周时才获得 HCV-RNA 阴转的疗程需延长至 72 周。南月敏等^[5] 根据“风琴效应”的理论提出另一种更个体化的治疗方案,即 HCV-RNA 低于检测下限后继续治疗 44 周。第 3 例患者应用这种个体化方案,将疗程延长至 56 周,停药 1 年后罗氏 HCV-RNA $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。从该 3 例患者分析,复发原因可能在于国产试剂与罗氏试剂的检测敏感度差异。因此,《中国丙肝防治指南》2015 年版^[6] 强烈建议在 0、4、12、24 周时进行高灵敏度方法检测 HCV-RNA,并要求最低检测下限应 $<15 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3 例患者初次治疗均复发,而复发后再治疗无 1 例复发,分析原因可能为:有研究^[7-8] 认为基因 1 型、初始治疗时 HCV-RNA $>2.0 \times 10^6 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的慢丙肝患者治疗后复发率较高,但上述 3 例患者初次治疗与再治疗时均为基因 1 型,且病毒载量相当,可排除基因型以及高病毒载量对前后疗效差异的影响。考虑前后治疗时 HCV-RNA 的检测试剂差异可能为导致该 3 例患者初次治疗与复发后再治疗疗效差异的根本原因,国产 HCV-RNA 阴性,但实际上罗氏 HCV-RNA 仍为阳性,所以国产试剂检测易将 pEVR(部分早期病毒学应答)误判为 cEVR,导致疗程缩短,增加复发率。学者们^[9-10] 通过对罗氏试剂与国产试剂的比较,指出国产试剂可使 HCV-RNA 的检测假阴性率增加,不能准确判断 RVR 及 cEVR,也会影响对患者 SVR 的预测以及疗效的判定,相反,罗氏试剂的灵敏度高,对结果的判定准确性高。