

# 聚乙二醇干扰素合利巴韦林抗丙型病毒性肝炎的疗效与胰岛素抵抗关系研究\*

高鹏 李琤 崔中锋

(河南省郑州市第六人民医院 郑州 450061)

**摘要:**目的:观察聚乙二醇干扰素合利巴韦林抗丙型病毒性肝炎的疗效与胰岛素抵抗之间的关系。方法:选取 2017 年 1 月~2018 年 1 月收治的慢性丙型肝炎合并 2 型糖尿病患者 60 例为 A 组,同期诊断为慢性丙型肝炎患者 60 例为 B 组。A 组给予聚乙二醇干扰素合利巴韦林抗病毒联合降糖药物治疗,B 组仅给予聚乙二醇干扰素合利巴韦林抗病毒治疗,为期 6 个月。比较两组不同时期丙氨酸氨基转移酶复常情况、抗病毒应答情况及 A 组治疗后胰岛素抵抗改善情况。结果:治疗 1 个月、3 个月后,两组丙氨酸氨基转移酶复常率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 6 个月、随访 3 个月后,A 组丙氨酸氨基转移酶复常率均低于 B 组( $P<0.05$ );两组快速病毒学应答、完全早期病毒学应答指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 A 组病毒学应答、持续病毒学应答均低于 B 组( $P<0.05$ );随访 3 个月后,A 组中持续病毒学应答获得组胰岛素抵抗改善率为 62.96%,高于持续病毒学应答未获得组的 36.36%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:慢性丙型肝炎患者易合并胰岛素抵抗,不利于聚乙二醇干扰素、利巴韦林的抗 HCV 治疗,可考虑联合降糖药物治疗。

**关键词:**丙型肝炎;抗病毒治疗;胰岛素抵抗

中图分类号:R512.63

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2020.07.006

2 型糖尿病( $T_2DM$ )的发生与胰岛素抵抗关系密切,临床通常将胰岛素抵抗作为 2 型糖尿病发病的独立危险因素。有研究表明,丙型肝炎病毒(HCV)感染后易引起患者体内三大物质代谢异常,尤其是糖代谢,当肝细胞受病毒侵害后,可使肝细胞内胰岛素受体分泌减少、受体亲和力下降,导致胰岛素无法正常发挥降糖作用,刺激机体分泌更多的胰岛素,但由于肝脏对胰岛素的灭活作用,继而出现胰岛素抵抗(IR)<sup>[1]</sup>。为避免 IR 与丙型病毒性肝炎出现恶性循环,有学者认为对丙型肝炎患者进行有效的抗病毒治疗能明显改善 IR 水平,从而降低 2 型糖尿病发病率。本研究以慢性 HCV 合并糖尿病患者为研究对象,分析抗病毒治疗对 IR 的影响,以期为临床治疗丙型肝炎合并 IR 提供参考。现报道如下:

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2017 年 1 月~2018 年 1 月我院诊断为慢性 HCV 合并 2 型糖尿病患者 60 例为 A 组,同期诊断为慢性 HCV 患者 60 例为 B 组。A 组男 43 例,女 17 例;年龄 24~67 岁,平均(43.5±4.8)岁;HCV 病程 1~5 年,平均(3.4±0.4)年;身体质量指数(BMI)21~24 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.7±3.3) kg/m<sup>2</sup>。B 组男 41 例,女 19 例;年龄 22~65 岁,平均(44.7±5.6)岁;HCV 病程 2~5 年,平均(3.5±0.6)年;BMI 21~25 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.4±3.1) kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)符合中华医学会颁布的《丙

型肝炎防治指南(2015 年新版)》中的丙肝诊断标准,均行 HCV 基因型检查为基因 1 型;(2)符合美国糖尿病协会(2014 年)公布的 2 型糖尿病诊断标准;(3)成年人;(4)已行聚乙二醇干扰素合利巴韦林抗病毒治疗 6 个月。排除标准:(1)既往患有其他类型病毒性肝炎者;(2)既往有酒精性肝病、药物性肝损害、自身免疫性疾病者;(3)失代偿期肝硬化者;(4)合并其他可能影响研究结果的疾病者;(5)血糖未控制的糖尿病者。

**1.2 治疗方法** 两组均给予聚乙二醇干扰素(国药准字 J20160076)135~180 μg 皮下注射,1 次/周,同时给予利巴韦林(国药准字 H19993657)600~900 mg/d(根据体重给药)抗病毒治疗,连续治疗 6 个月。A 组患者依据血糖水平调整降糖方案:对于空腹血糖 6.0~7.0 mmol/L 者不采用降糖药,以饮食、运动调整为主,注意避免注射胰岛素;空腹血糖>7.0 mmol/L 者,使用口服降糖药,二甲双胍(国药准字 H20060226)起始剂量为 0.5 g,2 次/d,根据患者状况逐渐增加剂量,随餐服用,每周增加 0.5 g,逐渐加至 2 g/d,最大剂量≤2.5 g/d。两组治疗 6 个月后随访 3 个月。

**1.3 观察指标** (1)于治疗 1 个月后、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后、随访 3 个月后,分别记录两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)恢复正常水平比例(复常率)。治疗前后抽取晨间空腹血 5 ml,经全自动生化分析仪器(美国贝克曼生产,型号 AU5800)检测

\* 基金项目:河南省郑州市科技局项目(编号:CZSYJ12016)

ALT。(2) 于治疗 1 个月后进行快速病毒学应答 (RVR), 治疗 3 个月后进行完全早期病毒学应答 (cEVR), 治疗 6 个月后进行病毒学应答 (ETVR), 随访 3 个月后进行持续病毒学应答 (SVR)。(3) 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 以 A 组为研究对象, 根据是否出现 SVR 分组, 统计 IR 改善情况 (以 IR 较治疗前下降差值超过 1 为界限)。抽取 2 ml 静脉血后分离血清, 使用化学发光免疫分析仪 (美国雅培, 型号 i200) 检测空腹胰岛素 (FINS) 及空腹血糖 (FPG) 水平, 计算 HOMA-IR。

1.4 统计学分析 数据均录入 SPSS22.0 统计学软件进行处理, 计数资料 (ALT 复常率、抗病毒应答及 IR 改善率) 以率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组不同时期 ALT 复常情况比较 治疗 1 个月、3 个月后, 两组 ALT 复常率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 6 个月、随访 3 个月后, A 组 ALT 复常率均低于 B 组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 两组不同时期 ALT 复常情况比较 [例 (%)]

组别	n	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	随访 3 个月后
A 组	60	32 (53.33)	45 (75.00)	50 (83.33)	51 (85.00)
B 组	60	34 (56.67)	52 (86.67)	57 (95.00)	58 (96.67)
$\chi^2$		0.135	2.636	4.227	4.904
P		0.714	0.104	0.040	0.027

2.2 两组治疗后抗病毒应答情况比较 两组 RVR、cEVR 指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); A 组 ETVR、SVR 均低于 B 组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 2 两组治疗后抗病毒应答情况比较 [例 (%)]

组别	n	RVR	cEVR	ETVR	SVR
A 组	60	3 (5.00)	15 (25.00)	35 (58.33)	27 (45.00)
B 组	60	6 (10.00)	20 (33.33)	46 (76.67)	42 (70.00)
$\chi^2$		1.081	1.008	4.596	7.673
P		0.298	0.315	0.032	0.006

2.3 A 组治疗后 IR 改善情况比较 随访 3 个月后, SVR 获得组 IR 改善率为 62.96% (17/27), 高于 SVR 未获得组的 36.36% (12/33), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.207, P = 0.040$ )。

## 3 讨论

由于丙肝病情隐匿, 多数感染者并不知情, 而丙肝病毒 HCV 具有高度变异性, 约 50%~85% 病毒携带者会发展为丙型病毒性肝炎, 进一步可发展为肝

纤维化、肝硬化甚至肝癌, 慢性丙型病毒性肝炎已然成为公共卫生问题不容忽视<sup>[1]</sup>。人体内的肝脏是碳水化合物储存场所, 可以将葡萄糖转化为糖原, 同时还参与脂质的调节。Antonelli 等<sup>[2]</sup>研究认为, 2 型糖尿病与慢性丙型病毒性肝炎感染之间存在关联, 可增加肝硬化和肝细胞癌的风险, 影响治疗效果。韩慧仙等<sup>[3]</sup>进行观察性研究发现, 随着时间的增长, 糖尿病合并丙型病毒性肝炎组累计死亡率高于非糖尿病组, 在多变量 COX 模型中糖尿病的发生会显著增加“起始至死亡、起始至肝癌”的累积风险。本研究结果显示, 随着治疗进程, 两组 ALT 复常率均呈上升趋势, 且在治疗前期并无显著性差异, 治疗后期及随访期, A 组复常率低于 B 组, 初步认为 IR 是影响丙型病毒性肝炎患者治疗的因素之一。可能是肝细胞受到病毒侵袭后发生损害并形成肝纤维化, 同时门体分流可导致胰高血糖素、肾上腺素等升血糖物质升高, 继而发挥升血糖作用, 表现为 IR 异常, 而异常的 IR 可能促进肝脏脂肪变性<sup>[4]</sup>。在抗病毒治疗后期, 胰岛素影响肝脏星状细胞和结缔组织相关的生长因子, 引起细胞外基质增多, 增强氧化应激反应, 不利于肝功能恢复<sup>[5]</sup>。本研究还发现 A 组 ETVR、SVR 低于 B 组, A 组中的 SVR 获得组 IR 改善率高于 SVR 未获得组, 故认为胰岛素抵抗可能会影响聚乙二醇干扰素合利巴韦林的抗病毒疗效。为提高治疗效果, 针对胰岛素抵抗高危人群应同时进行降糖治疗, 在一定程度上能提高抗病毒的疗效。但本研究尚未进行长期随访研究, 且样本量有限, 均为基因 1 型 HCV 感染, 为研究的不足之处。综上所述, 丙肝感染与糖尿病之间关系密切, 予以干扰素抗病毒治疗在一定程度上能有效缓解丙型肝炎的进展, 但 IR 的存在可能会影响干扰素的抗病毒治疗效果。

### 参考文献

- [1] 张亮, 薛俊, 吴燕敏, 等. 葛根苓连汤对丙型肝炎肝硬化患者胰岛素抵抗的影响研究[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(25): 103-105
- [2] 侯斐, 齐海宇, 阴赅宏. 慢性丙型肝炎的药物治疗进展[J]. 中国医刊, 2017, 52(4): 1-3
- [3] Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. World J Diabetes, 2014, 5(5): 586-600
- [4] 韩慧仙, 祁兴顺. 糖尿病对丙型肝炎患者发生肝癌及死亡的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6): 1171
- [5] 王佳乐, 李广明, 赵小丽. 胰岛素抵抗对干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的影响分析[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(6): 46-48
- [6] 王以浪, 印滇, 杨莉, 等. 胰岛素抵抗肝癌细胞 IGF-1R/NF- $\kappa$ B 表达及多药耐药机制研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6): 704-708

(收稿日期: 2019-11-26)