

# 慢性丙型肝炎合并冷球蛋白血症患者 抗病毒治疗后生存质量的变化

张建军<sup>1</sup>, 李新华<sup>2</sup>, 苏振宇<sup>1</sup>, 曹春蕊<sup>3</sup>

1. 唐山市玉田县医院检验科, 河北 唐山 064100; 2. 唐山市玉田县医院感染疾病科, 河北 唐山 064100;

3. 石家庄市第五医院肝病七科, 河北 石家庄 050051

**摘要:** **目的** 探讨抗病毒治疗对慢性丙型肝炎(CHC)合并冷球蛋白血症患者生存质量(QOL)的影响。**方法** 随机选取 2009 年 2 月至 2014 年 10 月在河北省玉田县医院及石家庄市第五医院就诊的 CHC 合并冷球蛋白血症 75 例患者的临床资料进行回顾性分析。以采用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 联合利巴韦林抗病毒治疗的 40 例为治疗组, 采用常规保肝治疗的 35 例为对照组, 疗程 48 周。比较分析两组患者治疗前、治疗 24、48 周时生化、病毒学指标及慢性肝病问卷(CLDQ)评分的变化情况。**结果** (1) 治疗组治疗 24、48 周时 ALT、TBIL 值及 HCV RNA 载量低于对照组, ALB 高于对照组, 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。(2) 治疗组治疗 48 周时冷球蛋白检出率为 42.5% (17/40), 病毒学应答率(HCV RNA  $< 10^3$  拷贝/ml)为 72.5% (29/40); 而对照组两者均无变化。(3) 治疗组治疗 48 周时 CLDQ 评分均较治疗前明显提高, 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ), 对照组治疗 48 周时腹部症状、全身症状评分较治疗前明显降低, 差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ); 治疗组治疗 24 周时乏力评分明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 但腹部症状、全身症状、活动、情感功能、焦虑评分差异不明显( $P$  均  $> 0.05$ ), 治疗 48 周时乏力、全身症状、活动、情感功能、焦虑评分明显高于对照组( $P$  均  $< 0.05$ ), 但腹部症状差异不明显( $P > 0.05$ )。**结论** 抗病毒治疗可以明显改善 CHC 合并冷球蛋白血症患者的生存质量。

**关键词:** 丙型肝炎, 慢性; 冷球蛋白血症; 抗病毒治疗; 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a; 利巴韦林; 慢性肝病问卷

**中图分类号:** R 512.6<sup>+</sup>3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0440-04

## Changes of quality of life after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and cryoglobulinemia

ZHANG Jian-jun\*, LI Xin-hua, SU Zhen-yu, CAO Chun-rui

\* Department of Laboratory, Yutian County Hospital, Tangshan, Hebei 064100, China

Corresponding author: LI Xin-hua, E-mail: lixinhua@yutian@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the impact of antiviral treatment on the quality of life (QOL) of patients with chronic hepatitis C (CHC) complicated with cryoglobulinemia. **Methods** The retrospective analysis was performed on the data of 75 CHC patients complicated with cryoglobulinemia, who were treated in Yutian County Hospital and Shijiazhuang Fifth Hospital from February 2009 to October 2014. The patients were divided into treatment group ( $n = 40$ ) and control group ( $n = 35$ ) according to therapeutic methods. The antiviral therapy treatment with peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin was given in treatment group, and routine hepatoprotective treatment was given in control group. The treatment course was 48 weeks for all patients. Changes of virological index, biochemical index and chronic liver disease questionnaire (CLDQ) score were compared and analyzed before treatment, and at 24-, 48-week after treatment between two groups. **Results** (1) Compared with the control group, levels of alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), hepatitis C virus RNA (HCV RNA) load decreased significantly, and albumin (ALB) increased significantly at 24-, 48-week after therapy in the treatment group (all  $P < 0.05$ ). (2) At 48-week after treatment, the detection rate of cryoglobulin was 42.5% (17/40) and the virological response (HCV RNA  $< 10^3$  copies/ml) rate was 72.5% (29/40) in treatment group, while there were no changes in both of them in control group. (3) Compared with before treatment, all factors scores of CLDQ in treatment group significantly increased (all  $P < 0.05$ ), and the scores of abdominal symptoms and systemic symptoms in control

group significantly decreased (all  $P < 0.05$ ) at 48-week after treatment. At 24-week after treatment, fatigue score of treatment group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.05$ ), and there were no significant differences in the scores of abdominal symptoms, systemic symptoms, activity, emotional functions, anxiety between two groups (all  $P > 0.05$ ). At 48-week after treatment, the scores of fatigue, systemic symptoms, activity, emotional functions, anxiety scores in treatment group were significantly higher than those in control group (all  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in score of abdominal symptoms ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Antiviral therapy can obviously improve the quality of life in CHC patients complicated with cryoglobulinemia.

**Key word:** Hepatitis C, chronic; Cryoglobulinemia; Antiviral therapy; Peginterferon  $\alpha$ -2a; Ribavirin; Chronic liver disease questionnaire

冷球蛋白血症是慢性丙型肝炎 (CHC) 最为常见的肝外表现之一, 约 20% ~ 60% 的 CHC 患者会出现血清冷球蛋白阳性<sup>[1-2]</sup>, 主要病理变化是免疫复合物在血管和组织中沉积并激活补体引起弥漫性血管炎, 最常累及皮肤和肾脏, 严重影响患者的生存质量<sup>[3-4]</sup>。生存质量作为一种新的疗效评估体系在国内外得到重视。本研究采用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 联合利巴韦林治疗 CHC 合并冷球蛋白血症患者, 并与常规保肝治疗者对比, 观察该治疗对患者生存质量的影响。现将结果报告如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 随机选取 2009 年 2 月至 2014 年 10 月在河北省玉田县医院及石家庄市第五医院就诊的 CHC 合并冷球蛋白血症 75 例患者的临床资料进行回顾性分析。患者诊断均符合中华医学会 2008 年《丙型肝炎防治指南》的诊断标准, 血清丙型肝炎病毒 (HCV)-IgG 和丙型肝炎病毒定量 (HCV RNA) 均阳性, 并合并血清冷球蛋白阳性。以采用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 联合利巴韦林抗病毒治疗的 40 例为治疗组, 采用常规保肝治疗的 35 例为对照组。治疗组 40 例, 其中男 31 例, 女 9 例; 年龄 ( $37.8 \pm 14.3$ ) 岁。对照组 35 例, 其中男 28 例, 女 7 例; 年龄 ( $37.8 \pm 12.4$ ) 岁。两组患者性别、年龄、肝功能及 HCV RNA 定量 (表 1) 比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。所有患者均排除失代偿性肝硬化、自身免疫疾病、恶性肿瘤、甲状腺机能亢进症、糖尿病、抑郁症和妊娠。以上均征得患者同意并签署知情同意书。

**1.2 治疗方案** 治疗组采用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a (派罗欣 180  $\mu\text{g}$ /支), 每周皮下注射 1 次, 联合口服利巴韦林胶囊 (900 mg/d)。对照组采用常规保肝治疗 (复方甘草酸制剂、谷胱甘肽), 两组患者均分别于治疗前、治疗 24、48 周留取血清检测相关指标。出现副反应时 (白细胞和血小板减少、乏力、食欲减退), 适当改变剂量。

**1.3 观察指标** 于治疗前、治疗 24、48 周时, 采用定

量逆转录巢式 (RT-PCR) 法检测血清 HCV RNA, 试剂购自达安基因公司, 德国 EPPENDORF PCR 扩增仪。OLMPUS AU 2400 全自动生化检测仪测定生化指标。用冷沉淀法检测患者血清中冷球蛋白, 即分离患者新鲜血清, 置于 37  $^{\circ}\text{C}$  温箱, 观察有无沉淀, 然后将血清置于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱 72 h, 观察血清有无沉淀。若有沉淀产生, 再将血清置于 37  $^{\circ}\text{C}$  温箱, 看沉淀能否回溶于血清。如标本在 37  $^{\circ}\text{C}$  时无沉淀, 而 4  $^{\circ}\text{C}$  时有沉淀并持续存在, 即为冷球蛋白阳性; 如在 37  $^{\circ}\text{C}$  与 4  $^{\circ}\text{C}$  均无沉淀产生则为冷球蛋白阴性<sup>[5]</sup>。在治疗 24、48 周时, 以 HCV RNA  $< 10^3$  拷贝/ml 为病毒学应答阳性, 比较两组病毒学应答率。

**1.4 慢性肝病问卷 (CLDQ)** 该量表是慢性肝病特异性生存质量问卷, 主要调查患者与慢性肝病密切相关的腹部症状、乏力、全身症状、活动、情感功能、焦虑 6 个维度, 对每个维度进行评分, 得分越高表示生活质量越高<sup>[6]</sup>。以上问卷经调查人员向患者用指导语说明后, 由患者自评。保证患者填表时不受到任何干扰和暗示。资料收集完成后由项目主持者逐份核查。每位治疗对象均于治疗前、治疗 24、48 周时各填写 1 份 CLDQ 表。问卷当场回收。共计发放问卷 225 份, 回收有效问卷 225 份, 有效率为 100%。

**1.5 统计学方法** 统计学分析使用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用两因素重复测量的方差分析, 不同时点间两两比较采用 LSD- $t$  检验; 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者生化和病毒学指标比较** 治疗前两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL)、白蛋白 (ALB) 比较差异不明显 ( $P$  均  $> 0.05$ )。治疗组治疗 24、48 周时 ALT、TBIL、HCV RNA 均低于对照组, ALB 高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组患者冷球蛋白检出率及病毒学应答率情况**

表 1 两组患者生化和病毒学指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ALT(U/L)	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	ALB(g/L)	HCV RNA(Ig 拷贝/ml)
治疗组	40				
治疗前		88.5 $\pm$ 62.1	36.8 $\pm$ 12.4	39.5 $\pm$ 4.8	5.87 $\pm$ 1.51
治疗 24 周		46.2 $\pm$ 20.4 <sup>△▲</sup>	19.3 $\pm$ 5.6 <sup>△▲</sup>	43.2 $\pm$ 3.6 <sup>△▲</sup>	3.34 $\pm$ 1.06 <sup>△▲</sup>
治疗 48 周		35.4 $\pm$ 13.7 <sup>△▲</sup>	14.7 $\pm$ 4.9 <sup>△▲</sup>	44.0 $\pm$ 3.8 <sup>△▲</sup>	2.69 $\pm$ 0.84 <sup>△▲</sup>
对照组	35				
治疗前		90.1 $\pm$ 70.3	34.2 $\pm$ 13.5	38.7 $\pm$ 5.7	5.95 $\pm$ 1.36
治疗 24 周		71.6 $\pm$ 31.2 <sup>△</sup>	30.1 $\pm$ 12.6	37.5 $\pm$ 5.4	5.34 $\pm$ 1.42
治疗 48 周		64.2 $\pm$ 28.9 <sup>△</sup>	28.3 $\pm$ 11.0	37.1 $\pm$ 6.0	5.57 $\pm$ 1.45

注:与同组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$ ;与对照组同时间比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者 CLDQ 评分的比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	腹部症状	乏力	全身症状	活动	情感功能	焦虑
治疗组	40						
治疗前		5.2 $\pm$ 2.1	8.7 $\pm$ 1.8	6.1 $\pm$ 3.2	5.8 $\pm$ 2.1	7.2 $\pm$ 1.8	3.6 $\pm$ 0.9
治疗 24 周		5.5 $\pm$ 2.6	10.1 $\pm$ 1.9 <sup>▲</sup>	7.0 $\pm$ 3.3	6.2 $\pm$ 2.4	7.8 $\pm$ 2.0	4.1 $\pm$ 0.8
治疗 48 周		7.4 $\pm$ 1.1 <sup>△</sup>	11.5 $\pm$ 2.4 <sup>△▲</sup>	8.2 $\pm$ 3.1 <sup>△▲</sup>	7.7 $\pm$ 2.3 <sup>△▲</sup>	9.5 $\pm$ 1.6 <sup>△▲</sup>	5.3 $\pm$ 1.1 <sup>△▲</sup>
对照组	35						
治疗前		5.1 $\pm$ 1.8	8.6 $\pm$ 1.7	6.3 $\pm$ 3.4	5.7 $\pm$ 2.2	7.4 $\pm$ 1.7	3.8 $\pm$ 1.2
治疗 24 周		4.8 $\pm$ 1.6	8.4 $\pm$ 1.3	5.8 $\pm$ 2.6	5.3 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.9	3.5 $\pm$ 0.7
治疗 48 周		3.5 $\pm$ 1.3 <sup>△</sup>	8.1 $\pm$ 1.2	4.2 $\pm$ 1.2 <sup>△</sup>	4.6 $\pm$ 0.9	5.7 $\pm$ 1.5	3.1 $\pm$ 0.8

注:与同组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组同时间比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

治疗组在治疗结束时(48周)冷球蛋白检出率为42.5%(17/40),病毒学应答率(HCV RNA  $< 10^3$  拷贝/ml)为72.5%(29/40);而对照组两者均无变化。

2.3 两组患者 CLDQ 评分情况 (1)治疗组治疗24周时与治疗前比较差异不明显( $P$ 均 $> 0.05$ ),治疗48周时 CLDQ 评分均较治疗前明显提高,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。对照组治疗48周时腹部症状、全身症状评分较治疗前明显降低( $P$ 均 $< 0.05$ )。(2)治疗组治疗24周时乏力评分明显高于对照组( $P < 0.05$ ),但腹部症状、全身症状、活动、情感功能、焦虑评分差异不明显( $P$ 均 $> 0.05$ );治疗48周时乏力、全身症状、活动、情感功能、焦虑评分明显高于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ),但腹部症状评分差异不明显( $P > 0.05$ )。见表2。

2.4 治疗组治疗过程中不良反应 患者均不同程度出现发热、食欲减退、白细胞和血小板减少、脱发,通过适当改变剂量均能坚持继续治疗。有6例聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a由每周180 $\mu\text{g}$ 减至135 $\mu\text{g}$ ,有11例利巴韦林胶囊由900mg/d减至600mg/d,待患者耐受后再适当增加剂量。

### 3 讨论

CHC合并冷球蛋白血症的临床表现呈多样性,以紫癜、乏力、肾脏病变、关节痛、周围神经病变多见<sup>[7-8]</sup>。大多数患者伴有腹部症状、乏力及焦虑等临床特征。一项慢性HCV感染者(2323例)的Meta分

析表明存在冷球蛋白血症的感染者肝硬化的发生率明显升高,冷球蛋白血症是慢性HCV感染患者发生肝硬化的高风险因素<sup>[9-10]</sup>,除影响患者生存时间外,还使患者生存质量显著下降。国内外学者研究也提示对合并冷球蛋白血症的CHC患者抗病毒治疗是非常必要的<sup>[11-12]</sup>。由于研究的样本量、实验设计、纳入标准、患者特征和治疗方案的异质性,很难对慢性HCV感染合并冷球蛋白血症患者的抗病毒治疗效果做出评价,结果也不尽相同<sup>[12-15]</sup>。本研究结果显示,治疗组在治疗24周时肝功能和病毒学指标已有明显改善,随着疗程延长改善程度更为显著,与对照组同时间比较差异明显,提示抗病毒治疗能通过降低HCV复制进而改善患者的冷球蛋白血症。

CLDQ是专门用于评价慢性肝病生存质量的量表,该量表是具有可接受信度、效度和反应度的慢性肝病特异性生存质量问卷。本研究显示治疗组治疗24周时CLDQ评分与治疗前比较差异不明显,仅乏力较对照组明显改善;而腹部症状、全身症状、活动、情感功能、焦虑评分较对照组差异不明显,但随着疗程延长至48周时,除腹部症状,其他症状均明显改善,提示在治疗初期患者由于较长的病程、担心治疗效果、干扰素和利巴韦林药物的副作用等因素影响了患者总的健康状况评分,故治疗组患者在治疗24周时生存质量并不明显优于对照组,但随着抗病毒治疗时间的延长,患者逐渐耐受干扰素和利巴韦林药物的副作用,治疗效果逐渐显现,其临床症状明显改善,生

理心理的痛苦减轻,最终其生存质量获得提高。因此在抗病毒药物治疗早期应对患者加强健康教育、心理疏导,提高治疗的依从性,从而使更多患者受益。但治疗 48 周时两组腹部症状差异仍不明显,是否与心理暗示有关,尚需加大样本量进行观察。抗病毒治疗对 CHC 合并冷球蛋白血症的作用机制如何,有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Wang LF, Wu CH, Shan Y, et al. Prevalence of abnormal glycometabolism in patients with chronic hepatitis C and related risk factors in China[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(2): 183 - 188.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014[J]. J Hepatol, 2014, 61(2): 373 - 395.
- [3] Feld JJ. Treatment indication and response to standard of care with peginterferon and ribavirin in acute and chronic HCV infection[J]. Best Pract Resh Clin Gastroenterol, 2012, 26(4): 429 - 444.
- [4] Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46 Suppl 5: S165 - S173.
- [5] Mondelli MU, Zorzoli I, Cerino A, et al. Clonality and specificity of cryoglobulins associated with HCV: pathophysiological implications [J]. J Hepatol, 1998, 29(6): 879 - 886.
- [6] Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease[J]. Gut, 1999, 45(2): 295 - 300.
- [7] St Clair EW. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis; emerging trends in therapy[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(3): 604 - 608.
- [8] Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(9): 833 - 837.
- [9] Damacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated inteferon- $\alpha$ , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study [J]. Blood, 2010, 116(3): 343 - 353.
- [10] Lauletta G, Russi S, Conteduca V, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 502156.
- [11] Oze T, Hiramatsu N, Mita E, et al. A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan[J]. Hepatol Res, 2013, 43(1): 35 - 43.
- [12] Stine JG, Cornella S, Shah NL. Treatment of chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with new protease inhibitor, sofosbuvir[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(10): e64.
- [13] 李新华, 王会琳, 张爱秋, 等. 抗病毒治疗对慢性丙型肝炎合并冷球蛋白血症患者肝功能的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(3): 144 - 145, 181.
- [14] Gragnani L, Fognani E, Piluso A, et al. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study [J]. Hepatology, 2015, 61(4): 1145 - 1153.

收稿日期: 2015 - 12 - 16 修回日期: 2016 - 01 - 28 编辑: 石嘉莹

#### (上接第 439 页)

- [5] 张红欣, 韩鲁军, 安召伟, 等. 还原型谷胱甘肽对表阿霉素所致心脏毒性的保护作用及机制探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(10): 1219 - 1221.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 1227 - 1245.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156 - 161.
- [8] 杜雪雪, 李瑞, 张惠英. 2 型糖尿病患者血清氧化应激水平及相关微量元素分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(1): 59 - 62.
- [9] 谢建军, 杨英姿, 王长松, 等. 2 型糖尿病患者斋月前后丙二醛、超氧化物歧化酶、总抗氧化力和谷胱甘肽过氧化物酶变化的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(5): 449 - 451.
- [10] 鲁雅琴. 还原型谷胱甘肽对大鼠局灶性脑缺血再灌注后 MDA、GSH-PX、SOD 表达的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2006.
- [11] Koga M, Serritella AV, Messmer MM, et al. Glutathione is a physiologic reservoir of neuronal glutamate[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 409(4): 596 - 602.
- [12] Yang KC, Wu CC, Chen WY, et al. l-Glutathione enhances antioxidant capacity of hyaluronic acid and modulates expression of pro-inflammatory cytokines in human fibroblast-like synoviocytes[J]. J Biomed Mater Res A, 2016 Mar 29. [Epub ahead of print].
- [13] 王宇飞, 蔡元丽, 林夏, 等. 毛细管电泳-激光诱导荧光检测法分离检测谷胱甘肽及其构成氨基酸[J]. 化学研究与应用, 2013, 25(3): 311 - 316.
- [14] 张哲英, 张蓓, 秦静, 等. 多器官功能障碍综合征患者血清对内皮细胞氧化损伤的影响及还原型谷胱甘肽的保护作用[J]. 中国急救医学, 2015, 35(1): 38 - 43.

收稿日期: 2016 - 02 - 10 修回日期: 2016 - 04 - 01 编辑: 周永彬