论著

聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗对转氨酶正常的法国慢性丙型肝炎患者发病率和死亡率的影响

Impact of Pegylated Interferon and Ribavirin on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferases in France

Sylvie Deuffic-Burban,[1,2] Gérard Babany,[3] Isabelle Lonjon-Domanec,[3] Pierre Deltenre,[4,5] Valérie Canva-Delcambre,[4] Sébastien Dharancy,[1,4] Alexandre Louvet,[1,4] Françoise Roudot-Thoraval,[6] and Philippe Mathurin[1,4]

武楠 译　王豪 审校

临床医生一直对丙氨酸氨基转移酶正常 (N-ALT) 的慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染患者是否有必要治疗心存疑虑，其理由是这部分患者进展为肝硬化的速度比转氨酶升高 (E-ALT) 的患者缓慢。本研究旨在预测聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗对 N-ALT 患者 HCV 相关发病率和死亡率的影响。采用一个以前的 Markov 模型分别模拟 N-ALT(30%) 和 E-ALT(70%) 患者。这个模型根据年龄、性别、ALT 水平正常或者升高来评估纤维化进展速度，假定 E-ALT 患者的进展较 N-ALT 患者快 2.6 倍。HCV 筛查和治疗的改进、竞争死亡率也被考虑在内。根据现实中三个多中心队列研究 (Hepatys，Adequation，Persee) 的数据，我们假设 2002 至 2004 年接受治疗的 N-ALT 患者少于 80%，2005 年以后少于 70%。HCV 感染人群的抗病毒治疗可以减少 2008-2025 年 HCV 相关的发病率和死亡率，包括 34,200 例肝硬化 (36%，33,000-35,000)，22,400 例并发症 (28%，21,000-23,000) 和 17,500 例死亡 (25%，17,000-18,000)，其中，尽管 N-ALT 患者接受抗病毒治疗的概率比上述人群低 3 至 5 倍，但仍能减少 3000 例肝硬化 (22%，2000-5000)，1200 例合并症 (15%，1000-1700) 和 1000 例死亡 (14%，900-1300)。如果 N-ALT 患者接受治疗的比例与 E-ALT 患者相同，发病率和死亡率可以进一步降低，包括减少 1400 例肝硬化 (13%，1200-2200)，600 例并发症 (9%，600-1000) 和 500 例死亡 (9%，500-800)。结论：对 N-ALT 患者进行治疗可以减少发病和死亡。这部分患者应该和其他患者一样接受治疗。(HEPATOLOGY 2009;50:1351-1359.)

丙型肝炎病毒 (HCV) 感染常导致转氨酶升高，尤其是丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的升高。但是，平均 30% 的接受筛查的 HCV 感染患者 ALT 数值在正常范围内 [1-3]。长期随访上述患者的 ALT 演变，发现 20%-30% 患者有一过性 ALT 升高，但不影响疾病进展。有数据 [4-7] 表明 ALT 正常 (N-ALT) 的患者比 ALT 升高 (E-ALT) 患者疾病进展缓慢，这可能引起对 N-ALT 患者 HCV 相关的预期发病率和死亡率的误解。例如，1999 年国际共识会议 [8] 建议不治疗 N-ALT 患者，主要是因为这部分患者肝损伤较轻。上述观点暗示在 N-ALT 患者中不存在 HCV 相关的致病和致死问题。但是，一些患者存在肝脏损伤，对生活质量会有负面影响，而且事实上缓慢的肝纤维化进展并不能阻止肝脏相关死亡 [13]，所以需要重新考虑

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; E-ALT, elevated alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon; N-ALT, normal alanine aminotransferase; SVR, sustained virological response.

From [1]Institut National de la Santé et de la Recherche Me'dicale U795, Facultéde Médecine, Pôle Recherche, Lille, France; [2]EA2694, Faculté de Médecine—Pôle Recherche, Lille, France; [3]Roche, Neuilly-sur-Seine, France; [4]Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, France; [5]Hôpital Jolimont, Haine-Saint-Paul, Belgium; and [6]Ho˙pital Henri-Mondor, Créteil, France.

Received April 8, 2009; accepted June 30, 2009.

S.D.-B. received an unrestricted grant from Roche Laboratories, France to conduct this study.

Address reprint requests to: Sylvie Deuffic-Burban, CERIM—Faculté de Médecine de Lille, Pôle Recherche, 1 place de Verdun, 59045 Lille, France. E-mail: sylvie.burban@yahoo.fr; fax: (33)-3-20-62-68-81.

Copyright © 2009 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.23159

Potential conflict of interest: S.D.-B. received an unrestricted grant from Roche to conduct this study. G.B. is a Roche employee. I.L.-D. is a former Roche employee and is now a Janssen-Cilag employee. P.D. has no conflicts of interest. V.C.-D. has no conflicts of interest. S.D. is a consultant for Roche. A.L. has no conflicts of interest. F.R.-T. is an investigator for Roche and Schering-Plough. P.M. was a paid speaker at symposiums held by Roche, Schering-Plough, Gilead Sciences, and Bristol-Myers Squibb. He is an investigator for Roche, Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Vertex Pharmaceuticals, and Bayer Healthcare. He is a member of the French Boards of Experts in Hepatology for Roche, Schering-Plough, Gilead Sciences, Bayer Healthcare, and Bristol-Myers Squibb. He is a consultant for Gilead Sciences and Vertex Pharmaceuticals.

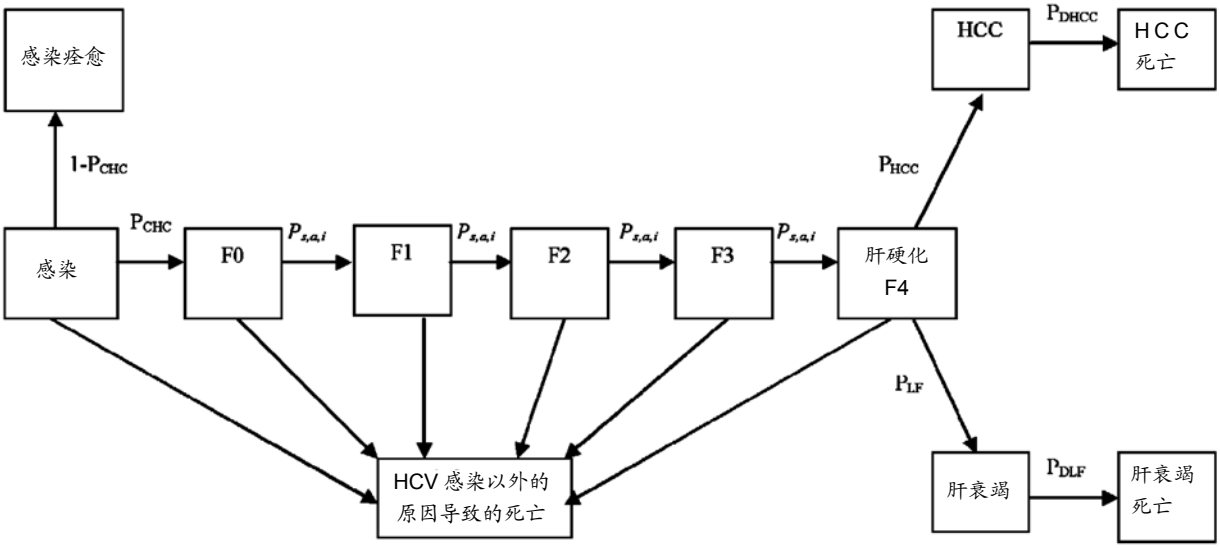

图 1. HCV 疾病的自然史模型 [16]。P_{CHC} 是感染后 1 年慢性肝炎进展的概率，，设定为 75%[17]。$P_{s,a,i}$ 是根据性别、年龄、ALT 水平计算的每年纤维化进展的概率，假设 ALT 升高 (E-ALT) 的患者比 ALT 正常 (N-ALT) 的患者进展速度快 2.6 倍 [7]；P_{LF} 是根据 ALT 水平决定的每年从肝硬化向肝衰竭进展的概率 [18]：N-ALT 患者为 4%，E-ALT 患者为 10%；P_{HCC} 是根据年龄和性别决定的每年从肝硬化向肝细胞癌进展的概率：在 57 岁的患者中，女性为 1.7%，男性为 3.6%，每一年龄年的影响为 1.05 龄 [19]；P_{DLF} 是每年肝衰竭死亡的概率，第一年为 39%，以后为 11%[20]；P_{DHCC} 是根据年龄和病程决定的每年死于 HCC 的概率，在 20-39 岁，第一年为 70.2%，以后为 23.1%；在 40-59 岁，第一年为 75.2%-85.7%，以后为 26.9%-38.1%；60 岁或以上，第一年为 79.1%-89.2%，以后为 31.9%-40.0%[21]。假设因 HCV 感染以外的其他原因导致的死亡率与一般人群相同 (竞争死亡率 [22])。

这部分病人的治疗指征。另外，聚乙二醇干扰素 (IFN) 联合治疗 [14] 的有效性提高，N-ALT 患者可获得与 E-ALT 患者相似的持续病毒学应答 (SVR)[15]，这使得 2005 年聚乙二醇干扰素联合治疗扩展至 N-ALT 的法国患者。抗病毒治疗对这部分患者远期 HCV 相关发病率和死亡率的影响仍存在争议，但可以应用数学模型在人群水平进行估计。

本研究旨在评估聚乙二醇干扰素联合治疗对 N-ALT 慢性丙型肝炎患者 HCV 的致病性 (肝硬化及其并发症) 和死亡率的影响。第二步，该模型可以评估在更改治疗策略后抗病毒治疗对于提高生存率的影响。

患者和方法

模型结构

我们应用先前发表过的 Markov 模型模拟新近 HCV 感染队列的进展 [16]，从发生 HCV 感染到死亡 (图 1)，患者分为转氨酶正常和转氨酶升高两组。简单来说，75% 急性感染的患者在感染后第 1 年进入慢性肝炎第 1 期 (F0)[17]。根据性别、年龄和 ALT 水平 (正常或升高) 估计纤维化进展的年发生率，假定 E-ALT 患者的进展速度较 N-ALT 患者快 2.6 倍 [7]。一旦患者发生肝硬化 (F4)，他们就有发生肝衰竭 (与 ALT 水平相关)[18] 和原发性肝癌 (与年龄、性别相关)[19] 的风险。最后，HCV 相关死亡率定义为因肝衰竭导致的死亡，包括肝硬化并发症如腹水、静脉曲张出血、肝性脑病 [20]，和 HCC 所致死亡 (假设其发生概率为病程依赖和年龄依赖)[21]。竞争死亡率来自于法国人生命表 [22]。

数据

我们使用了先前研究模型估算的过去 HCV 感染发生率 [16]。估算基于以下两个假设：过去 HCV 感染发生率在 1989 年前以逻辑函数的比率上升，并以与美国相同的比率下降 (1989 至 2005 年下降 93%)[23]。

年龄是 HCV 自然史中的一个决定性因素，因此把患者受感染时的年龄分布情况考虑在内是非常必要的。这个分布根据性别、感染途径和基因型从法国人群中得出 [24,25]，假设 30% 的患者转氨酶正常 [26]，其中 60% 是女性，70% 的患者转氨酶升高，其中 40% 是女性 [4,6,7]，不计年龄和基因型。这些数据使得受感染患者队列可以通过性别、年龄、基因型和转氨酶水平进行特征描述 (表 1)。

同以前所做的一样，抗病毒治疗效果是以下几

表 1. 感染时的年龄分布 (%) 与性别、基因型、ALT 水平

	Men				Women			
	G1/4		G2/3		G1/4		G2/3	
Age	ALT N	ALT E	ALT N	ALT E	ALT N	ALT E	ALT N	ALT E
			1990 年以前的 HCV 感染					
0–9	0.2	0.6	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
10–19	1.5	5.2	0.7	2.6	1.6	2.5	0.8	1.2
20–29	3.3	11.5	1.6	5.6	4.4	6.9	1.9	3.0
30–39	1.1	3.9	0.5	1.7	2.9	4.5	1.0	1.6
40–49	1.0	3.6	0.4	1.4	2.2	3.4	0.9	1.3
50–59	0.8	2.7	0.3	1.0	1.4	2.1	0.5	0.8
60–69	0.3	1.2	0.1	0.4	0.3	0.4	0.1	0.1
70–79	0.1	0.3	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Total	**8.3**	**29.0**	**3.7**	**13.0**	**12.9**	**19.9**	**5.2**	**8.0**
			1990 年以后的 HCV 感染					
0–9	0.1	0.3	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
10–19	1.9	6.5	1.1	3.8	2.6	4.1	1.5	2.4
20–29	3.9	13.5	2.3	7.9	5.2	8.0	3.0	4.7
30–39	0.8	3.0	0.5	1.7	0.9	1.4	0.5	0.8
40–49	0.5	1.8	0.3	1.1	1.7	2.7	1.0	1.6
50–59	0.3	0.9	0.2	0.5	0.8	1.3	0.5	0.7
60–69	0.1	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
70–79	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Total	**7.6**	**26.5**	**4.5**	**15.5**	**11.3**	**17.6**	**6.5**	**10.3**

个方面的综合，即评估 HCV 患者被筛出的可能性、治疗的可能性、以及评估初治患者和既往曾治疗的患者依据其病毒基因型在治疗后获得 SVR 的可能性。我们根据法国两项关于流行率的研究推断每年 HCV 被筛出的可能性，估计在 1994 年和 2004 年分别有 24% 和 56% 的受感染人群获知自己受感染 [26,27]。我们将获知自己受感染的患者每年接受治疗的可能性与从一个负责每月收集法国所有中心在售药物 (包括 peg-IFNs) 的非营利经济组织，Groupment pour l’Elaboration et la Realisation de Statistique，2002 至 2005 年的数据拟合。关于治疗的假设主要包括：(1) 纳入治疗的是被筛选出的、年龄 18-70 岁之间，病变程度 F0-F4 的患者；(2) 治疗的可能性对于基因 1 型、4 型和 2 型、3 型是相同的，都使用干扰素单药治疗 (1991-1998 年)，因为那时候基因分型在法国是不予报销的，因此除了科学研究目的以外，都不做基因分型。而自从 1999 年起基因分型就成了评估 HCV 感染患者的常规项目。鉴于基因 1 和 4 型对于推荐的 48 周疗程有较低的 SVR，因此我们假设基因 1 型、4 型较之基因 2 型、3 型应用标准干扰素联合治疗 (1999-2001 年) 或聚乙二醇干扰素联合治疗 (2002 年以后) 的可能性更低；(3) 与 E-ALT 患者相比，N-ALT 患者在 2002 年以前接受治疗的可能性为 0，2002 至 2004 年低 80%、2005 年以后低 70%，再次治疗的可能性为 0。事实上，1999 年欧洲肝病学会丙型肝炎国际共识会议不推荐治疗 N-ALT 患者 [8]。2002 年，法国共识会议则推荐对于多次复查转氨酶正常的慢性丙型肝炎患者不应被排除在治疗范围之外 [28]。在这次共识会议之后，法国临床医师建议对一些 N-ALT 患者进行治疗。在一项应用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗 N-ALT 慢性丙型肝炎患者的随机对照临床试验 [4] 之后，2005 年销售范围被批准扩展至所有 N-ALT 患者；(4) 纤维化分期小于 F2 的患者比纤维化分期 F2 或以上的患者治疗和再治疗的可能性低 80%[29]。虽然治疗的可能性并非基于年龄、性别的直接评估，但这两个变量间接影响了治疗的可能性。实际上，治疗的可能性取决于纤维化分期，而纤维化分期受年龄和性别的影响；(5) 在不同纤维化分期的患者中有很多获得 SVR 的患者被撤出治疗，但肝硬化 (F4) 的患者除外，因为这部分患者发生并发症的风险与未经治疗的病人相同。后一假设被认为是最保守的可能，不会过高估计治疗影响；(6) 经

表 2. 根据当前年龄、性别和 ALT 水平估计的每年肝纤维化进展的概率 (95% CI)

	Women		Men	
年龄分组 *	ALT N	ALT E	ALT N	ALT E
40 岁	0.0276 (0.0255–0.0298)	0.0703 (0.0650–0.756)	0.0304 (0.0299–0.0309)	0.0772 (0.0760–0.0784)
41–50 岁	0.0231 (0.0198–0.0265)	0.0591 (0.0508–0.0673)	0.0372 (0.0362–0.0381)	0.0937 (0.0916–0.0959)
51–60 岁	0.0356 (0.0334–0.0377)	0.0898 (0.0846–0.0950)	0.0885 (0.0873–0.0896)	0.2140 (0.2114–0.2166)
61–70 岁	0.0446 (0.0432–0.0460)	0.1118 (0.1086–0.1150)	0.1328 (0.1307–0.1350)	0.3096 (0.3052–0.3139)
70 岁	0.0621 (0.0608–0.0633)	0.1534 (0.1507–0.1562)	0.2848 (0.2789–0.2908)	0.5817 (0.5728–0.5906)

* 当前年龄

干扰素单药治疗或普通干扰素联合治疗复发的E-ALT患者可以再应用聚乙二醇干扰素联合治疗一次 (自 2002 年以后)；(7) 经聚乙二醇干扰素联合治疗后复发的 E-ALT 患者可以在 3 年后再治疗一次。治疗后获得 SVR 的概率参照文献 [30-33]。

这个模型被拟合到 2004 年报道的 400,000 例 HCV 流行数目 [27]，及与 HCV 相关 [34] 的年龄特异性每年 HCC 死亡数目 [22]。作为模型验证，我们将模型化的人群分布与以下三个法国多中心试验的实际数据进行比较：Hepatys，包括 2101 例 HCV 患者 [29]，Adequation，包括 784 例 HCV 患者 [35]，Persee，包括 2306 例 HCV 患者 [36]。

步骤

估算每年的纤维化进展概率后，我们模拟 2005 年前所有 HCV 感染的纤维化进展至 2025 年，并假设目前的治疗方案能延续至 2025 年。然后我们评估了一个更改方案，即假设 2005 年后 N-ALT 患者接受治疗的比例与 E-ALT 患者相同。

敏感性分析

我们通过以下六项敏感性分析评估更换假设的意义：新发感染降低、竞争死亡率、HCV 自发清除百分比、获知感染 HCV 的患者百分比的演变、N-ALT 患者比例、获得 SVR 患者进展为肝硬化并发症。

结果

基线分析

经过优化的步骤使得观察到的 HCV 相关 HCC 所致死亡数与模型估计的死亡数拟合良好。例如，2001 年 HCV 相关 HCC 死亡数是 899[34]，模型预测为 922。模型估计和实际观察 HCV 相关 HCC 死亡数的中位相对误差是 7%(四分位间距 3%-16%)。

模型根据目前年龄、性别、ALT 水平 (表 2) 估算纤维化进展的可能性。纤维化进展可能性随年龄增加，在 N-ALT 患者，女性为 0.028 至 0.062，男性 0.030 至 0.285，在 E-ALT 患者，女性为 0.07 至 0.153，男性为 0.077 至 0.582.

在每个时间点，模型估算疾病每个分期的患者数目。我们应用模型估计了 2004 年根据纤维化分期和病毒基因型决定治疗患者的分布，并同来自 Hepatys[29] 多中心观察的实际数据进行比较。这个模型精确复制了 2004 年接受治疗的患者分布：在基因 1 型和 4 型患者中，29% 为 F0-F1(HEPATYS 为 31%)，35% 为 F2(HEPATYS 为 33%)，36% 为 F3-F4(HEPATYS 为 36%)；在基因 2 型和 3 型患者中，39% 为 F0-F1(HEPATYS 为 38%)，32% 为 F2(HEPATYS 为 28%)，28% 为 F3-F4(HEPATYS 为 34%)。我们还将我们的模型与其他两项多中心观察 (Adequation[35] 和 Persee[36]) 就 2006 年接受治疗的患者分布进行了比较。我们的模型估计 N-ALT 的患者治疗分布为 13.4%，Adequation 为 12.7%，Persee 为 13.7%；基因 2 型和 3 型的患者治疗分布为 36%(Adequation 为 38%)；纤维化分期≥ F2 的患者 67%(Adequation 为 71%)。

模型估算 2008 年有 386,000 例患者为 HCV 阳性，其中 152,000 例 HCV-RNA 阴性，234,000 例 HCV-RNA 阳性。在 HCV-RNA 阴性的患者中，68% 病毒自发清除，32% 在抗病毒治疗后清除病毒。在所有 HCV 阳性患者中，抗病毒治疗后清除病毒的患者比例为 13%。在 HCV-RNA 阳性患者中，41% 不知道自己受感染，40% 知道自己的感染状态但是从来没有接受过治疗，19% 接受了治疗但是无应答 (9% 治疗 1 次，10% 治疗 2 次)。因此，接受治疗的患者比例在 HCV 阳性患者的整体人群中占 24%，33% 的 HCV 患者为待抗病毒治疗的对象 (除外自发清除的患者)。

慢性丙型肝炎患者中，50% 以上有极轻的纤维化 (F0-F1)，17% 为 F4(11% 无并发症，6% 有并发症)。

根据 ALT 水平划分 F4 的患者分布，N-ALT 患者中 4% 无并发症、1% 有并发症，E-ALT 患者中 16% 无并发症、9% 有并发症 (P<0.001)。

图 2 显示了从抗病毒治疗伊始 (1991 年开始治疗 E-ALT 患者，2002 年开始治疗 N-ALT 患者) 至模拟结束 (2025 年) 接受治疗的患者的比例，也就是用治疗患者的每年累积人数除以治疗候选者人数 (自发清除患者不计在内)。这个估算比例对于 N-ALT 患者在 2002 年是 0%、2025 年是 38%(图 2A，基线分析)，对于 E-ALT 患者在 1991 年是 0%、在 2025 年是 71%(图 2B)。

图 3 显示了治疗随着时间变化对死亡率的特殊影响。模型预测从 2008 年至 2025 年，抗病毒治疗将使 N-ALT 人群的死亡人数减少 1000(900-1300)，整个时期减少 14%。相比之下，抗病毒治疗将使 E-ALT 人群的死亡人数减少 16,700(16,000-17,000)，整个时期减少 26%。

图 4 显示了治疗随着时间变化对 N-ALT 人群发病率的特殊影响。模型预测从 2008 年至 2025 年抗病毒治疗将使 N-ALT 人群发生肝硬化人数减少 3000(2000-5000)，发生肝硬化并发症的人数减少 1200(1000-2000)，整个时期分别减少 22% 和 16%。与此对比，抗病毒治疗将使 E-ALT 人群发生肝硬化的人数减 31,300(29,000-32,000)，发生肝硬化并发症的人数减少 21,300(20,000-22,000)，整个时期分别减少 39% 和 30%(结果未显示)。

更换方案

图 2A 显示了接受治疗的 N-ALT 患者比例随着时间变化的变化，我们假设从 2005 年开始 N-ALT 患者接受治疗的比例与 E-ALT 患者相同。在这个方案中，应用目前治疗措施，N-ALT 人群中的 HCV 相关发病与基线分析相比将会减少 1400 例 (1200-2200) 肝硬化 (-13%)、600 例 (600-1000) 肝硬化并发症 (-9%)。N-ALT 人群中 HCV 相关死亡人数将会进一步减少 500(500-800)(-9%)(结果未显示)。

敏感性分析

敏感性分析基于六个模型参数和假设进行 (表 3、4)。上述两个表格代表模型通过基线分析和敏感性分析过程中获得的结果 (行)，不治疗和治疗两种方案都考虑在内 (列)。通过计算绝对和相对数量来比较两种治疗方案之间治疗的影响，预测治疗影响的绝对和相对值 (%)(最后两列)。表 3 显示全部人群和 N-ALT 人群死亡率的敏感性分析。表 4 只显示 N-ALT 人群中肝硬化的敏感性分析。

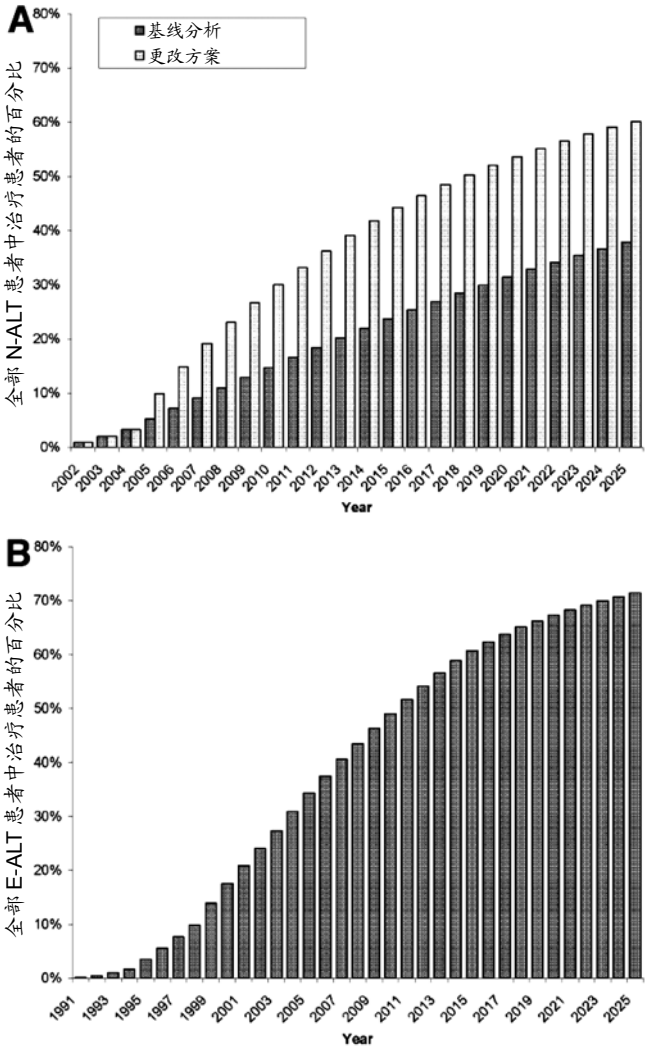

图 2. 接受治疗的患者比例随着时间增加：(A)N-ALT 人群，基线与更改方案；(B)E-ALT 人群。每一年中，治疗患者的比例是从开始治疗 (N-ALT 患者为 2002 年，E-ALT 患者为 1991 年) 起接受治疗患者的每年累积人数除以应治疗患者人数 (自发清除患者不计在内)。

治疗可减少全部 HCV 感染人群中的死亡人数波动于 15,000-21,100(比不治疗的方案减少 21%-30%)，其中减少 N-ALT 人群中的死亡人数为 500-600(减少 13%-18%)(表 3)。治疗可使全部 HCV 感染人群中肝硬化的发生减少 27,300-35,500 例 (比不治疗的方案减少 29%-38%)，肝硬化并发症减少 18,800-25,800 例 (减少 24%-33%)(结果未显示)。治疗可使 N-ALT 人群中肝硬化的发生减少 1500-4600 例 (比不治疗的方案减少 19%-25%)，肝硬化并发症减少 600-1900 例 (减少 14%-18%)(结果未显示)。

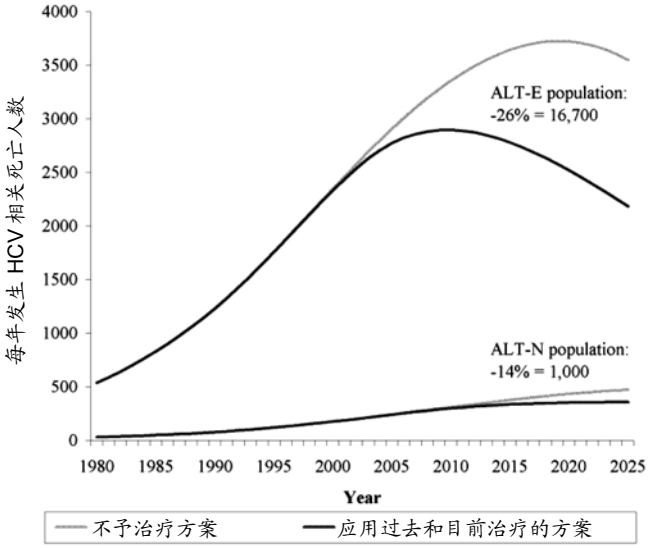

图 3. ALT 升高 (上面曲线) 和 ALT 正常人群 (下面曲线) 中随时间变化的 HCV 相关死亡率。治疗对 2008 至 2025 年 HCV 相关死亡率的特殊影响是在每一个亚组中，使不予治疗的方案导致的预期死亡人数相对减少。

讨论

当临床医生决定是否对慢性丙型肝炎患者进行治疗时所面临的难点在于目前所采取的治疗是为了预防疾病的发生和死亡，而这些风险是几十年后才可能出现的。这个难点在 N-ALT 患者中更明显，因为已经知道这类疾病进展缓慢，临床医生对这部分患者进行抗病毒治疗的益处仍有质疑。因此，N-ALT 患者接受治疗的可能性比 E-ALT 患者低 3-5 倍。但是，目前认为 N-ALT 患者也会出现进展期肝脏病变 [37]。为了评价治疗对 N-ALT 患者的益处、帮助临床医生做出决定，我们应用模型估算治疗对 HCV 相关发病率和死亡率的影响。我们的研究首次表明，尽管治疗的可能性较低，治疗 N-ALT 患者仍能影响 HCV 相关发病率和死亡率：从 2008 年至 2025 年将减少 3000 例肝硬化、1200 例肝硬化并发症和 1000 例死亡患者。虽然长期益处比 E-ALT 患者的预测低，上述结果仍增加了治疗 N-ALT 患者的理论基础。

几年前，Davis 等人 [38] 检测了治疗对美国 N-ALT 慢性丙型肝炎患者的影响。他们的结果与本研究不同，但实际上是报道方式不同。本研究中，N-ALT 人群发病率和死亡率的减少，是与未治疗的 N-ALT 人群中事件发生人数相比，N-ALT 人群中事件预期发生人数的相对减少。与此不同，在 Davis 等人的研究中，N-ALT 人群发病率和死亡率的减少，是与未治疗的全部人群中事件发生人数相比，N-ALT 人群事件预期发生人数的相对减少。例如，在 2020 年，Davis 预测肝硬化并发症的治疗相关性减少为 3.5%。我们的模型预测在 2020 年未治疗的全部人群中将发生 4500 例肝硬化并发症 (其中 N-ALT 人群中发生 500 例)，接受治疗的 N-ALT 人群中将防止 100 例患者发生肝硬化并发症。根据我们的描述，治疗影响为 20%。如果用与 Davis 相同的描述估算，治疗影响是 2.2%，与 Davis 报道的 3.5% 相近。3.5% 和 2.2% 之间的差别至少可以部分解释为 Davis 的结果是基于 2000 年对所有 HCV 人群治疗的方案得出的。这个方案容易引起争论，因为它没有与实际医疗实践相联系。实际上，Davis 对结果的描述是把对一个 ALT 人群的治疗影响与全部预期事件中该亚群的一部分混在了一起。因此，我们认为基于 N-ALT 人群的特殊自然史，这种描述方法不适合评价治疗对 N-ALT 人群的影响。

法国的治疗比例是欧洲各国中最高的，比如，比德国高 1.5 倍，比西班牙高 2.7 倍，比意大利高 4.6 倍，比英国高 5.3 倍，并且可能明显高于美国。这得益于多重的筛查活动、国家抗乙型肝炎和丙型肝炎的计划、有效的病例检出 (10 年内检出两倍以上)。本研究的结果是非常准确的，因为这些数据已被大型队列试验 (包括聚乙二醇干扰素 α 2a 或 α 2b 联合

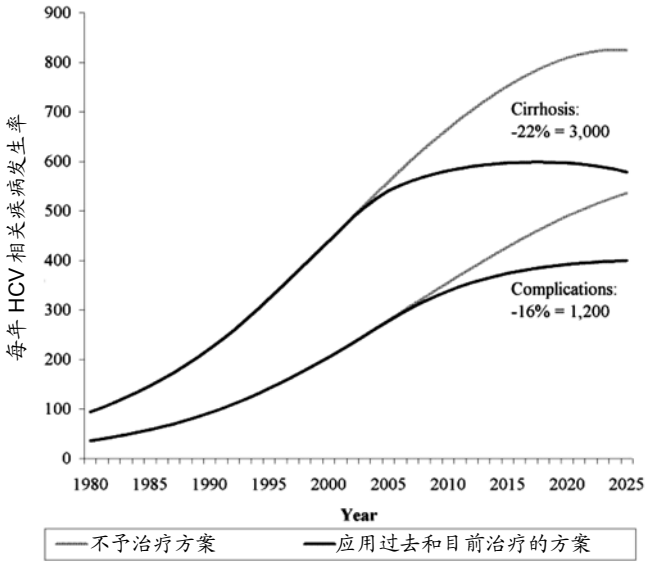

图 4. 在 ALT 正常人群中随时间变化的 HCV 相关肝硬化 (上面曲线) 和肝硬化并发症 (下面曲线) 发生率。治疗对 2008 至 2025 年 HCV 相关发病率的特殊影响是在 N-ALT 亚组中，使不予治疗的方案导致的 HCV 相关疾病发病率相对减少。

表 3. 基线方案 HCV 相关死亡率的敏感性分析

	不治疗方案	治疗方案	治疗影响	
(A) 普通人群				
基线分析	71,300	53,800	17,500	-25%
敏感性分析				
HCV 发生率稳定在每年 4000 例新发感染	72,000	54,400	17,600	-24%
较高竞争死亡率	69,800	52,800	17,000	-24%
进展为慢性丙型肝炎				
65%	66,600	49,900	16,700	-25%
85%	73,200	55,500	17,700	-24%
筛选改进				
进展慢两倍	71,200	54,800	16,400	-23%
稳定在 56%	71,300	56,300	15,000	-21%
N-ALT 患者百分比				
20%	74,100	56,000	18,100	-24%
40%	68,100	51,400	16,700	-25%
出现 SVR 的 F4 期患者较少进展为肝硬化并发症	71,500	50,400	21,100	-30%
(B) N-ALT 人群				
基线分析	7000	6000	1000	-14%
敏感性分析				
HCV 发生率稳定在每年 4000 例新发感染	7100	6100	1000	-14%
较高竞争死亡率	7600	6500	1100	-14%
进展为慢性丙型肝炎				
65%	7700	6500	1200	-15%
85%	6500	5700	800	-13%
筛选改进				
进展慢两倍	7000	6100	900	-13%
稳定在 56%	7000	6100	900	-13%
N-ALT 患者百分比				
20%	3900	3400	500	-13%
40%	10,700	9100	1600	-15%
出现 SVR 的 F4 期患者较少进展为肝硬化并发症	7100	5800	1300	-18%

利巴韦林治疗的 784 例至 2101 例慢性丙型肝炎患者) 的实际数据所验证。另外，为了估算数据不确定性对研究结果的影响，我们改变了基线参数值和假设。如敏感性分析中所示，尽管在 N-ALT 人群中观察到对治疗影响进行绝对估算时有显著性差异，但相对估算时却没有很大变化。我们的研究估计，法国患者每年接受治疗的可能性是基于临床医生的决定，包括禁忌症和副作用的情况。遗憾的是我们没有关于这两项障碍对治疗影响的数据。因此，我们不能进行这两项参数的敏感性分析。

治疗的决定仍然至少部分依赖于 ALT 异常吗？这个问题一直存在。为了说明这个问题，我们的方案假设从 2005 年起 N-ALT 患者接受治疗的比例与 E-ALT 患者相同。结果显示治疗对 N-ALT 患者有正面的作用，从 2008 年至 2025 年，治疗可以额外减少 12% 的发病率和 9% 的死亡率。另外，在目前临床上，N-ALT 患者的 HCV 相关发病率和死亡率将会继续上升，而如果这部分人群接受治疗的比例与 E-ALT 患者相同，则发病率和死亡率可能会保持稳定甚至下降。

我们研究的局限性在于对 N-ALT 人群的定义。一些前瞻性随访研究表明，大约 20-30% 的人群，尽管定义为 N-ALT，可能发生短暂的 ALT 升高。我们的模型没有区分持续 N-ALT 的患者和短暂 ALT 升高的患者，因为后者对疾病的进展无明显影响 [37]，所以不应影响模型预测。

综上所述，本研究表明抗病毒治疗可以降低 N-ALT 慢性丙型肝炎患者的发病率和死亡率。把清除病毒对 HCV 相关发病率和死亡率的影响考虑在内，帮助专家制定治疗方案。转氨酶正常的慢性丙型肝

表 4. 基线方案中 2008 年至 2025 年预期 HCV 相关肝硬化的敏感性分析：N-ALT 人群

	不治疗方案	治疗方案	治疗影响	
基线分析	13,600	10,600	3000	-22%
敏感性分析				
HCV 发生率稳定在每年 4000 例新发感染	13,700	10,800	2900	-21%
较高竞争死亡率	14,600	11,300	3300	-23%
进展为慢性丙型肝炎				
65%	14,200	10,700	3500	-25%
85%	12,900	10,300	2600	-20%
筛选改进				
进展慢两倍	13,600	10,800	28000	-21%
稳定在 56%	13,600	11,000	260	-19%
N-ALT 患者百分比				
20%	7800	6300	1500	-19%
40%	20,200	15,600	4600	-23%
出现 SVR 的 F4 期患者较少进展为肝硬化并发症	13,600	10,600	3000	-22%

炎患者应该和其他患者一样进行治疗。

参考文献

1. Piton A, Poynard T, ImbertBismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. HEPATOLOGY 1998;27:1213-1219.
2. Tassopoulos N. Treatment of patients with chronic hepatitisCand normal ALT levels. J Hepatol 1999;31(Suppl. 1):193-196.
3. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. Ann Intern Med 1995;123:330-337.
4. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or with-out detectable serum hepatitis C virus RNA.HEPATOLOGY 2001;34:1000-1005.
5. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2000;118:760-764.
6. Herve S, Savoye G, Riachi G, Hellot MF, Goria O, Lerebours E, et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:495-500.
7. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel J-F, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. HEPATOLOGY 1998;27:868-872.
8. Consensus statement. Presented at EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, February 26-27, 1999. J Hepatol 1999; 31(Suppl. 1):3-8.
9. Alberti A, Benvegnu L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. Dig Liver Dis 2004;36:646-654.
10. Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, et al. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. Gut 2001;49:423-430.
11. Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy. J Hepatol 2003;38:529-532.
12. von Wagner M, Lee J-H, Fried R, Kronenberger B, Sarrazin C, Zeuzem S. Impaired quality of life in patients with chronic hepatitisCand persistently normal transminase levels [Abstract 606]. HEPATOLOGY 2003;38(4 Suppl. 1):454A.
13. Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. J Hepatol 2009;50:729-735.
14. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. PegIFN-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346-355.
15. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. PegIFN alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2004;127:1724-1732.
16. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. J Hepatol 2008;49:175-183.
17. Pagliaro L, Peri V, Linea C, Camma C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:28-44.
18. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. HEPATOLOGY 1998;27:1435-1440.
19. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie′ N, Farmachidi J-P, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut 2000;47:131-136.
20. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217-231.
21. El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. HEPATOLOGY 2001;33:62-65.
22. Global Health Observatory/WHOSIS. http://www.who.int/whosis/mort/download/en/index.html. Accessed July 13, 2009.
23. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis. http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/PDFs/disease_burden.pdf. Accessed July 13, 2009.
24. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet 1997;349:825-832.
25. Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G, et al. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP. J Viral Hepat 1999;6:435-443.
26. Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A, the Collaborative

Study Group. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. HEPATOLOGY 1997;25:1490-1496.
27. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Meyer J, Coste D, Steinmetz J. Prevalence of hepatitis C in France, 2003-2004. Presented at the 41st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver; Vienna, Austria; April 26-30, 2006.
28. Cacoub P. Treatment of hepatitic C virus infection after the French 2002 Consensus Conference [in French]. Rev Med Interne 2002;23:889-892.
29. Bourliere M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoel M, Marcellin P, Pawlotsky JM, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in 2101 patients with HCV infection in real-life clinical practice: results of the French HEPATYS study [Abstract]. HEPATOLOGY 2007;46:366A.
30. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FLJ, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-982.
31. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1485-1492.
32. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai FY, Hollander A, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Gastroenterology 1999;117:408-413.
33. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology 2004;126:1015-1023.
34. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol 2008;48:200-207.
35. Roudot-Thoraval F, Benoit J, Cattan L, Chazouille`res O, Delfraissy JF, Filoche B, et al. Observatoire Ade′quation: comparaison entre les recommandations de la confe′rence de consensus 2002 et la vie réelle du traitement anti-VHC Peginterferon alpha-2b (PegIFN). 32ièmes Journées Francophones de Pathologie Digestive; March 8-12, 2008; Paris, France.
36. Roudot-Thoraval F, Ouzan D, Denis J, Guyader D, Doffoel M, Delasalle P, et al. Evolution des pratiques pour l'évaluation histologique des patients atteints d'hépatite chronique C traite′s entre 2003 et 2006: analyse des 4546 patients des e′tudes Hepatys et Persee [in French] [Abstract]. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:A92.
37. Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, Marcellin P, Diago M, Negro F, et al. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1133-1149.
38. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. Liver Transpl 2003; 9:331-338.
39. Lettmeier B, Muhlberger N, Schwarzer R, Sroczynski G, Wright D, Zeuzem S, et al. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. J Hepatol 2008;49:528-536.