述评

持续病毒学应答对代偿性肝硬化食管静脉曲张形成的长期影响：“权衡利弊”

Long-Term Effects of Sustained Virologic Response on the Development of Esophageal Varices in Compensated Cirrhosis: “Is the Bang Worth the Buck?”

杨贵奉　周彬 译　侯金林 审校

见 HEPATOLOGY 第 51 卷第 2069 页文章

有关慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 进展为代偿性肝硬化的自然病程，已经有很多研究报道。Fattovich 等学者的研究则具有划时代的意义，他们对 384 例代偿性肝硬化患者进行长期随访研究显示，患者五年内进展为原发性肝癌 (HCC) 的风险为 7%、进展为失代偿性肝硬化的风险为 18%[1]。355 例仍未发生肿瘤的患者中，65 例 (18%) 至少有一次腹水 (8.7%)、黄疸 (1%)、肝性脑病 (1.5%)、或食管静脉曲张破裂出血 (1%) 发作，进展为肝功能失代偿的平均时间为 37 个月 (范围为 3-137)。在最近的另一项类似研究中，352 例 HCV 相关的代偿性肝硬化患者，经过中位时间为 14.4 年的随访显示，其中 131 例 (37%) 进展为失代偿性肝硬化 [2]。其中 77(59%) 例未发生 HCC 的患者中，66(86%) 例出现腹水、22(28%) 例出现门静脉高压出血、21(27%) 例出现肝性脑病。更重要的是，伴有食管静脉曲张的患者发生失代偿性肝硬化的比例是未伴有食管静脉曲张患者的两倍 (65% 比 33%)。因此，门静脉高压是发生失代偿性肝硬化以及死亡率升高的一个重要的预警指标 [3]。

食管静脉曲张是门静脉高压的一个很重要的标志，肝硬化患者每年新出现的静脉曲张的比例少于 5%[4]。不伴有静脉曲张的患者，静脉曲张的发生与其潜在肝脏疾病的严重程度以及肝静脉压力梯度 (HVPG) 升高 (大于 10 mmHg) 有关。Groszmann 等进行了一项针对基线时未发生食管静脉曲张的病情稳定的代偿性肝硬化患者 (62% 伴有 HCV 感染) 的研究，他们通过监测患者接受 β 受体阻断剂治疗后食管静脉曲张发生的情况，在平均随访 55 个月后，发现随机给予噻吗洛尔和安慰剂治疗的两组患者食管静脉曲张的发生率相似 (108 例中有 42 例，39% ；105 例中有 41 例，40%)[5]。这其中大部分为食管静脉轻度曲张，但每组也有少数患者发展为重度静脉曲张并继发出血。但是，基线时 HVPG 小于 10 mmHg 或者 HVPG 一年内下降小于 10% 的患者相比而言不容易发生食管静脉曲张。

对慢性丙型肝炎病人通过抗病毒治疗获得持续的病毒学应答 (SVR) 可以改善长期预后。因为大多数的治疗个体在获得 SVR 后不会发生显著的肝纤维化，而且这种疗效通常是在几十年后而不是几年后观察到。尽管进展期肝硬化患者对目前的治疗方案应答欠佳 [6]，但是他们仍然可以最大限度的获得 SVR。研究证明那些获得 SVR 的进展期肝硬化患者较少发生肝衰竭、食管静脉曲张破裂出血以及 HCC[2,7-9](表 1)。

预后改善的相关机制推测主要与肝脏纤维化程度的降低有关。Poynard 和同事将来自四个大型临床实验研究中心的 3010 例 HCV 初始治疗患者治疗前后的肝脏活检标本集中起来构建数据库。他们发现与治疗无应答 (改善率为 17%，而发生恶化的为 21%) 的患者相比，获得 SVR(改善率为 25%，而发生恶化的为 7%) 的患者，肝脏炎症程度以及肝纤维化程度明显改善 [10]。重要的是，他们还发现 153(49%) 例患者中 75 例发生了肝硬化逆转。其他的研究也证实了

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HVPG, hepatic venous pressure gradient; SVR, sustained virologic response.

Address reprint requests to: Richard K. Sterling, M.D., M.Sc., Virginia Commonwealth University, Hepatology Section and Liver Transplant Program, VCU Medical Center, 1200 East Broad Street, West Hospital, Room 1492, Richmond, VA 23298-0341. E-mail: rksterli@vcu.edu; fax: 804-828-4945.

Copyright © 2010 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

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

DOI 10.1002/hep.23601

Potential conflict of interest: Dr. Sterling is on the speakers' bureau of, and received grants from, Roche and Merck. He is on the speakers' bureau of Vertex. He advises and received grants from Bayer. He also received grants from GlaxoSmithKline and Bristol-Myers Squibb.

表 1. 病毒学应答对 HCV 合并早期肝硬化患者预后的影响

作者 (参考文献) 年限	人数	实验设计	研究人群	预后
Rincon 等 (13)2006	20	前瞻性	肝纤维化 3 级或 4 级，HVPG 大于 5 mmHg HCV 治疗前后	除一例患者外所有患者的 HVPG 下降 (平均 28%) 而且与未获得病毒学应答的患者相比获得病毒学应答的 HVPG 下降得更明显 (26% 对 13%，*P*=0.05)
Bruno 等 (9)2007	920	回顾性	代偿性肝硬化，平均随访 96 个月	肝脏合并症、HCC、肝相关死亡的发病率 (每 100 人年) 获得 SVR 的患者中更低，分别为 0、0.66、0.19，而未获得 SVR 的患者分别为 1.88、2.10、1.44(*P* <0.001).
Veidt 等 (7)2007	479	回顾性	肝纤维化或肝硬化早期	获得 SVR 患者的肝相关死亡率 (*P*=0.024) 以及肝衰竭发生率 (*P*=0.001) 降低
Roberts 等 (14)2007	47	前瞻性	代偿性肝硬化患者 HCV 治疗前后	与未获得 SVR 的患者相比获得 SVR 的患者 HVPG 下降 (-2.1 对 0.6; *P*=0.05)。基线时 HVPG 大于 5 mmHg 患者，与未获得 SVR 组相比，71% 获得 SVR 组患者 HVPG 下降 (20%，*P*=0.01)
Shiffman 等 (16)2009	764	前瞻性	HALT-C 实验	不管患者被随机分到维持治疗组还是中断治疗组，初期 HCV RNA 下降大于 4 个 log 值的患者发生临床合并症比例降低 (*P*=0.003)，维持治疗组获得持续病毒抑制的 30 例患者临床并发症比例下降无显著差异。
Bruno 等 (2)2009	194	前瞻性	代偿性肝硬化患者	获得 SVR 组每年发生肝功能失代偿 (0.03)、HCC(1.9)、肝相关致死率 (1.0) 的比例分别比未获得 SVR 组 (3.8、2.8、2.4) 以及未治疗组 (3.5、2.9、3.0) 低。

HALT-C, 长期抗丙型肝炎病毒治疗预防肝纤维化；HCC，肝细胞癌；HVPG，肝静脉压力梯度；SVR，持续病毒学应答；3 级或早期肝纤维化 = 桥接纤维化；4 级肝纤维化 = 肝硬化

获得 SVR 患者的肝脏组织学也得到相应的改善 [11,12]。

抗病毒治疗除可以改善肝脏纤维化程度之外，还可以直接影响 HVPG。Rincon 等学者针对 20 例肝功能代偿的早期肝硬化患者的研究，通过联合使用聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗进行肝活检以及检测治疗前和治疗时肝内压 [13]。他们发现经过抗病毒治疗后，除一例患者外，其余所有患者的 HVPG 显著下降，而且获得 SVR 患者的 HVPG 比治疗无应答患者的下降更明显。Roberts 等学者针对 47 例肝硬化患者的研究，证明 HVPG 的下降对 SVR 患者有益 [14]。尽管长期抗丙型肝炎病毒治疗预防肝纤维化实验并没有显示上述持续干扰素治疗的所有优势 [15]，但是那些未获得 SVR、病毒抑制明显的患者临床预后得到改善 [16]。总之，这些资料说明慢性 HCV 感染以及获得 SVR 的早期肝纤维化患者的临床并发症包括食管静脉曲张破裂出血的发生率降低 [9]。但是，这些资料分析没有明确评估 SVR 对食管静脉曲张形成的影响以及是否有影响仍不清楚。

本期 HEPATOLOGY 中，Bruno 等进行了一项 HCV 引起的代偿性肝硬化患者的大型前瞻性研究，通过分层分析 SVR 对食管静脉曲张形成的影响 [17]。在这项研究中，通过静脉曲张筛选出自 1989 年 1 月到 1992 年 12 月 HCV 持续阳性并且肝功能处于代偿期、Child 评分 A 级的肝硬化患者。排除以下情况：乙型肝炎病毒感染、人类免疫缺陷病毒感染、有肝功能失代偿病史、6 个月以内出现 HCC 的患者。筛选出的 352 例患者，分析了 218 例基线时同意通过内窥镜随访的患者的资料。通过每 6 个月一次 B 超监测 HCC 以及每 3 年一次内镜鉴定新形成的静脉曲张，218 例患者都常规随访。患者当时接受目前推荐使用的抗 HCV 治疗，SVR 定义为停止治疗 6 个月后 HCV RNA 转阴。初始治疗终点为形成新的曲张静脉或出现 HCC。218 例患者中，149 例 (68%) 接受 HCV 治疗，23% 获得 SVR。在中位数为 11.4 年随访过程中，67 例患者出现静脉曲张，这个比例在非治疗组 (69 例中有 22 例，32%) 与治疗组 (115 例中有 45 例，32%) 相似。轻度静脉曲张 (F1) 占 76%，中度 (F2) 与重度 (F3) 静脉曲张均占 12%。从入组到发现 F3 静脉曲张 (8 例中有 5 例发生出血) 的中位时间为 8 年 (范围，3-17)。重要的是，34 例获得 SVR 的患者无一例出现静脉曲张；但是，66 例发生 HCC 的患者中有 7 例获得 SVR。通过多因素分析明确了 HCV 基因型 1b、终末期肝病基线模型 (MELD) 评分和 HCC 是治疗无应答者以及未接受 HCV 治疗者发生静脉曲张的独立预测因素。研究发现，静脉曲张的形成与血小板计数、白蛋白、国际标准化比率以及胆红素无关。

Bruno 及其同事提出 SVR 能够预防静脉曲张的形成，同时还建议这些患者应延迟或避免使用内窥镜检查进行监测。最后，他们还指出一种更加简明的基于 HCV 基因型，MELD 评分以及 HCC 的方法有助于鉴定静脉曲张发生率较高以及那些可以得益于内窥镜检查监测的未获得 SVR 患者。

任何一项长期研究，都存在纰漏。研究对象来自 3 个研究中心，对于所有由 HCV 引起的肝硬化患者的检查结果不可能都统一。其次，并不是所有筛选出来的患者都参与研究且随访未完全结束，所以可能存在 I 类误差。再者，并不知道患者是否同时服用其它的可能影响门静脉压或者静脉曲张形成的药物。尽管如此，这项研究是迄今为止规模最大为期最长的研究，并且指出 SVR 能影响食管静脉曲张的形成。

如果这些结果被证实，对今后管理获得 SVR 的肝硬化患者有重要的意义。第一，这项研究强调那些已获得 SVR 的患者仍有可能发生 HCC，所有肝硬化患者应该根据公认的指南定期监测 HCC[18]。第二，由于获得 SVR 的患者不会发生静脉曲张，所以没必要再让这些患者花费金钱和冒险重复内窥镜检查。第三，用来降低 HVPG 的 β 受体阻断剂不影响静脉曲张发生率 [5]，本研究第一次证实了一种减少 (或消灭) 静脉曲张发生的药物治疗方案。但是，我们必须谨记通过目前的治疗方案，使肝硬化患者获得 SVR 较困难，且常常伴随很多副反应，与非肝硬化患者相比血球减少更明显，治疗应答率更低 [6,19,20]。因此，考虑到治疗的成本效益，包括医疗资源的消耗、副反应的增加以及 HCV 应答率的降低，这类患者仍然需要探讨治疗的价值。

(HEPATOLOGY 2010;51:1891-1893)
RICHARD K. STERLING, M.D., M.SC.
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition,
Virginia Commonwealth University Health System,
Richmond, VA

参考文献

1. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112: 463-472.
2. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. Am J Gastroenterol 2009;104:1147-1158.
3. Tiani C, Abraldes JG, Bosch J. Portal hypertension: pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. Dig Liver Dis 2008;40: 318-327.
4. Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review: the modern management of portal hypertension-primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:178-186.
5. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al.; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2005;353:2254-2261.
6. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. HEPATOLOGY 2010;51:388-397.
7. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med 2007;147:677-684.
8. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. Lancet 2001;357:196-197.
9. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnu` L, Mazzella G, et al.; Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. HEPATOLOGY 2007;45:579-587.
10. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;122: 1303-1313.
11. Everson GT, Balart L, Lee SS, Reindollar RW, Shiffman ML, Minuk GY, et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:542-551.
12. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. HEPATOLOGY 2009;49:729-738.
13. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Am J Gastroenterol 2006;101:2269-2274.
14. Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:932-937.
15. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al.; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med 2008;359:2429-2441.
16. Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, et al.; HALT-C Trial Group. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. Gastroenterology 2009;137:1986-1994.
17. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redailli A; Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, child-pugh class a hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. HEPATOLOGY 2010;51: 2069-2076.
18. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. HEPATOLOGY 2005;42:1208-1236.
19. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. HEPATOLOGY 2005;42:255-262.
20. Iacobellis A, Ippolito A, Andriulli A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition. World J Gastroenterol 2008;14:6467-6472.