

及干预措施[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(11): 747-748.

[3] 苏铁柱, 宗双乐, 齐巍, 等. 动脉硬化患者动静脉内瘘术不同血管吻合方法的临床效果比较[J]. 中国医药, 2018, 13(10): 1544-1546.

[4] Han A, Min SK, Kim MS, et al. A Prospective, Randomized Trial of Routine Duplex Ultrasound Surveillance on Arteriovenous Fistula Maturation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(10): 1817-1824.

[5] Bandyk DF. Interpretation of duplex ultrasound dialysis access testing [J]. Semin Vasc Surg, 2013, 26(2-3): 120-126.

[6] 中国医院协会血液净化中心管理分会血液净化通路学组. 中国血液透析用血管通路专家共识(第1版)[J]. 中国血液净化, 2014, 13(8): 549-558.

[7] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 48(Suppl 1): S1-322.

[8] Ko SH, Bandyk DF, Hodgkiss-Harlow KD, et al. Estimation of brachial artery volume flow by duplex ultrasound imaging predicts dialysis access maturation[J]. J Vasc Surg, 2015, 61(6): 1521-1527.

[9] Dember LM, Imrey PB, Duess MA, et al. Vascular Function at Baseline in the Hemodialysis Fistula Maturation Study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7): e003227.

[10] Back MR, Maynard M, Winkler A, et al. Expected flow parameters within hemodialysis access and selection for remedial intervention of

nonmaturing conduits[J]. Vasc Endovasc Surg, 2008, 42(2): 150-158.

[11] Kheda MF, Brenner LE, Patel MJ, et al. Influence of arterial elasticity and vessel dilatation on arteriovenous fistula maturation: a prospective cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(1): 525-531.

[12] Robbin ML, Greene T, Allon M, et al. Prediction of Arteriovenous Fistula Clinical Maturation from Postoperative Ultrasound Measurements: Findings from the Hemodialysis Fistula Maturation Study[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(11): 2735-2744.

[13] Kakkos SK, Kaplanis N, Papachristou EC, et al. The Significance of Inflow Artery and Tourniquet Derived Cephalic Vein Diameters on Predicting Successful Use and Patency of Arteriovenous Fistulas for Haemodialysis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017, 53(6): 870-878.

[14] Alpers CE, Imrey PB, Hudkins KL, et al. Histopathology of Veins Obtained at Hemodialysis Arteriovenous Fistula Creation Surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(10): 3076-3088.

[15] Woodside KJ, Bell S, Mukhopadhyay P, et al. Arteriovenous Fistula Maturation in Prevalent Hemodialysis Patients in the United States: A National Study[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 793-801.

(收稿日期: 2019-05-29)

(本文编辑: 余晓曼)

· 论著摘要 ·

丙型肝炎病毒 RNA 载量与丙型肝炎病毒相关性免疫性血小板减少症的相关性分析

黄建霞 王宁 李成彪 陈斌 赵长秀

【关键词】 丙型肝炎病毒相关性免疫性血小板减少症; 丙型肝炎病毒 RNA; 血小板计数

丙型肝炎病毒(HCV)感染是常见的病毒感染性疾病之一, 感染人群约占世界人口的3%, 当机体感染 HCV 时免疫状态发生异常。HCV 嗜淋巴现象与多种系统性和器官特异性自身免疫性疾病相关, 如系统性红斑狼疮(SLE)和2型糖尿病等^[1]。免疫性 PLT 减少症(ITP)患者中抗-HCV 抗体检出率约为30%。HCV-RNA 是反映 HCV 复制活跃的可靠指标, HCV-RNA 载量与 HCV 相关性 ITP 的 PLT 减少程度是否相关值得探讨。本研究旨在观察二者的变化关系, 为 HCV 相关 ITP 治疗提供参考。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2017 年 2 月~2018 年 4 月在我科住院的 ITP 患者 88 例, 均符合《成人原发免疫性 PLT 减少症诊断与治疗专家共识(2016 年版)》^[2] 的诊断标准。其中抗-HCV 抗体阳性患者 28 例, 男 7 例, 女 21 例, 年龄 44~61 岁, 中位年龄 56(49, 59) 岁, HCV-RNA > 100 IU/ml; 抗-HCV 抗体阴性患者 60 例, 男 16 例, 女 44 例, 年龄 22~41 岁, 中位年龄 34(26, 37) 岁。排除标准: (1) 乙型肝炎病毒(HBV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)等其他病毒感染; (2) 肝硬化和自身免疫性疾病; (3) 已经接受治疗。抗-HCV 抗体阴性患者根据《成人原发免疫性 PLT 减少症诊断与治疗专家共识(2016 年版)》拟定治疗方案: PLT 计数 > 30 × 10⁹/L

和临床无出血表现的患者临床观察; PLT 计数 < 30 × 10⁹/L 或临床有出血表现的患者给予一线糖皮质激素治疗。所有患者治疗前均与医院签署风险告知书及知情同意书。

2. 方法

(1) 治疗方法: 28 例抗-HCV 抗体阳性、HCV-RNA > 100 IU/ml 的患者给予直接抗病毒药物索非布韦 400 mg/d + 维帕他韦 100 mg/d 口服治疗, 12 周后观察 PLT 计数及 HCV-RNA 变化^[3]。

(2) 检测指标: 所有患者均采集空腹静脉血, 采用全自动血细胞分析仪检测 PLT 计数, 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗-HCV 抗体, 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测 HCV-RNA。观察抗-HCV 抗体阳性与阴性患者年龄、性别和 PLT 计数减少方面的差异, 分析 HCV-RNA 与 PLT 计数的关系。

(3) 疗效判断: HCV-RNA 是评价 HCV 抗病毒疗效的重要指标, HCV-RNA 下降至检测值下限为病毒学完全应答。参考中华医学会肝病学分会 2015 年颁布的《丙型肝炎防治指南(2015 更新版)》: 完全早期病毒学应答(cEVR)为治疗第 12 周 HCV-RNA 不可测。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 抗-HCV 抗体阳性与抗-HCV 抗体阴性患者临床资料比较:抗-HCV 抗体阳性组患者中位年龄[56(49,59)岁]明显高于抗-HCV 抗体阴性组[34(26,37)岁, $P < 0.05$];抗-HCV 抗体阳性组患者 PLT 计数[$(48.6 \pm 3.24) \times 10^9/L$]明显高于抗-HCV 抗体阴性组[$(23.9 \pm 1.58) \times 10^9/L$, $P < 0.05$];抗-HCV 抗体阳性组男 7 例(25.0%),女 21 例(75.0%),抗 HCV-抗体阴性组男 16 例(26.7%),女 44 例(73.3%),两组患者性别构成比比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 抗-HCV 抗体阳性患者 PLT 计数与 HCV-RNA 载量的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,抗-HCV 抗体阳性患者 PLT 计数与 HCV-RNA 载量呈负相关($r = -0.324$, $P < 0.05$)。

3. 抗病毒治疗后抗-HCV 抗体阳性患者 PLT 计数比较及 HCV-RNA 结果:抗-HCV 抗体阳性组患者经直接抗病毒药物抗病毒治疗 12 周后 HCV-RNA 均未检测到,达到 cEVR,抗病毒治疗后的 PLT 计数[$(65.2 \pm 4.15) \times 10^9/L$]较抗病毒治疗前[$(48.6 \pm 3.24) \times 10^9/L$]升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

ITP 是一种免疫性疾病,其特点是抗 PLT 抗体产生导致 PLT 在网状内皮系统中的破坏。ITP 根据其持续时间可分为急性期和慢性期,根据发病因素可分为原发性和继发性。急性 ITP 多见于儿童,其中约 50% 由病毒性疾病引起。慢性 ITP 多见于成人,PLT 减少持续时间往往超过 6 个月。继发性 ITP 常与 SLE、抗磷脂抗体综合征、淋巴瘤、艾滋病感染和甲状腺毒症等有关。ITP 被认为是一种自限性疾病,与细菌和病毒感染有关。在病毒感染中 HCV 被报道与自身免疫性疾病的发生有关,包括 ITP。众所周知,HCV 的感染会引起宿主免疫反应的变化。在慢性 HCV 患者中通常会检测到自身抗体,在控制病毒复制的同时需要控制自身免疫反应,因此对 HCV 相关 ITP 的深刻认识较为重要。

PLT 减少是 HCV 感染的常见并发症,在 HCV 感染患者中约 41% 的患者发生 PLT 减少,有研究表明 HCV 患者较 HBV 更易发生 PLT 减少,HCV 感染与 PLT 减少明显相关。临床中 HCV 相关性 ITP 并不少见,所有被新诊断为 ITP 的患者均应筛选是否存在 HCV 感染,有助于选择治疗方案及判断预后。HCV 相关性 ITP 可分为轻型和重型,轻型指 PLT 计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,发生于 41% ~ 50% 的 HCV 感染患者,重型指 PLT 计数 $< 50 \times 10^9/L$,发生于 9% 的 HCV 感染患者^[4]。HCV 基因 1a 型与 PLT 减少相关。我们观察到在抗-HCV 抗体阳性的 ITP 患者中,其中位年龄较抗-HCV 抗体阴性患者更大,差异有统计学意义,而性别构成比差异无统计学意义;抗-HCV 抗体阳性 ITP 患者的 PLT 计数较抗-HCV 抗体阴性更高。以上结果与 Rajan 等^[5]研究结果一致,同时其还指出虽然抗-HCV 抗体阳性的 ITP 患者 PLT 计数高于抗-HCV 抗体阴性,但其出血的症状却更为严重。可见 HCV 相关性 ITP 患者的年龄更大,PLT 计数较高。

肝脏疾病发生 PLT 减少的可能机制包括:脾功能亢进;病毒对骨髓的直接抑制作用;药物治疗相关的 PLT 减少,如干扰素、利巴韦林等;严重肝病时血小板生成素(TPO)水平减低;自身抗体形成^[6]。本研究中抗-HCV 抗体阳性组患者均未接受抗

病毒治疗,未合并肝硬化、脾功能亢进,其 PLT 减少可能与自身免疫反应的改变相关。研究表明 HCV 感染可改变宿主免疫反应:HCV 通过 E2 结合 B 细胞 CD81 受体后使 B 细胞活化,从而产生抗体;HCV 通过细胞表面受体结合 PLT 诱发 PLT 表面新生抗原,改变 PLT 膜糖蛋白的结构,从而产生针对 PLT 膜糖蛋白的自身抗体^[7],PLT 相关免疫球蛋白在 HCV 感染患者中检测率约 75% ~ 88%。Hamaia 等^[8]发现 HCV 相关性 ITP 患者外周血抗心磷脂抗体和冷球蛋白水平明显升高,其结合于 PLT 膜使 PLT 破坏;Rita 等^[9]发现外周血 PLT 上出现 HCV-RNA,说明 PLT 受 HCV 感染,破坏增多,予以聚乙二醇干扰素治疗后患者 PLT 计数持续上升,疗效明显。而我们观察到 PLT 计数与 HCV-RAN 载量呈负相关,病毒载量越大,PLT 计数越低。前期我们观察到 HCV 相关性 ITP 对一线糖皮质激素治疗几乎无反应,予以聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗后 PLT 计数逐渐上升^[10]。随着 HCV 直接抗病毒药物(特拉匹韦、波普瑞韦、索非布韦、司美匹韦或达拉他韦)的出现,HCV 相关性 ITP 患者的抗病毒治疗避免了因聚乙二醇干扰素和利巴韦林导致的 PLT 减少问题,成为目前抗 HCV 感染治疗的首选药物^[11]。Sakuraya 等^[12]也认为由于 HCV 感染持续扰乱免疫系统,使 HCV 相关性 ITP 对糖皮质激素治疗无反应。因此我们给予抗-HCV 阳性患者直接抗病毒药物(索非布韦 400 mg/d + 维帕他韦 100 mg/d)治疗 12 周后 PLT 计数与抗病毒治疗前相比明显上升,且经过抗病毒治疗后 PLT 计数上升,也可间接说明 HCV-RNA 载量与 PLT 计数相关。综上所述,HCV 相关性 ITP 患者 PLT 计数与 HCV-RNA 明显相关,通过抗病毒治疗减少 HCV-RNA 载量可提高 PLT 计数。

参 考 文 献

- [1] Calvaruso V, Craxi A. Immunological alterations in hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(47): 8916-8923.
- [2] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发性免疫性 PLT 减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 最新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 906-923.
- [4] Linares M, Pastor E, Hernandez F, et al. Autoimmune thrombocytopenia and hepatitis C virus infection[J]. Am J Hematol, 1996, 53(4): 284.
- [5] Rajan SK, Espina BM. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2005, 129(6): 818-824.
- [6] 廖有平, 胡国瑜. 原发性免疫性 PLT 减少症的发病机制研究进展[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(7): 500-501.
- [7] Varma S, Kumar S, Ashish Garg, et al. Hepatitis C virus infection among patients with chronic immune thrombocytopenic purpura in northern India[J]. J Clin Exp Hepatol, 2011, 1(2): 68-72.
- [8] Hamaia S, Li C, Allain JP. The dynamics of hepatitis C virus binding to platelets and 2 mononuclear cell lines[J]. Blood, 2001, 98(8): 2293-2300.
- [9] Rita L, Valerio R, Mario M, et al. The effect of antiviral therapy on hepatitis C virus-related thrombocytopenia: a case report[J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 59.
- [10] 黄建霞, 李成彪, 王宁, 等. 重组人 PLT 生成素治疗丙型肝炎病毒相关性免疫性 PLT 减少症的疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(10): 710-711.
- [11] Dahal S, Upadhyay S, Banjade R, et al. Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2017, 9(1): e2017019.
- [12] Sakuraya M, Murakami H, Uchiyama H, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection[J]. Eur J Haematol, 2002, 68(1): 49-53.

(收稿时间:2018-10-16)

(本文编辑:张敏)