

HLA-DP 基因多态性与 HCV 患者抗病毒治疗免疫应答的相关性分析^Δ

石 菡*,李艳芳,袁 媛,贾志华,纪风兵(成都医学院第一附属医院传染科,成都 610500)

中图分类号 R511 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3112-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.18

摘要 目的:研究 HLA-DP 基因多态性与丙型肝炎病毒(HCV)患者抗病毒治疗免疫应答的相关性。方法:选取 2013 年 5 月—2017 年 8 月于我院就诊的 HCV 汉族患者 106 例,所有患者均接受为期 48 周的聚乙二醇化干扰素 α (PEG IFN α)+利巴韦林(RBV)联合治疗,并于停药后接受为期 24 周的随访。记录其年龄、体质量、HCV-RNA 基线水平等一般资料,并采用 Taqman-MGB 荧光探针实时定量聚合酶链反应法检测其 HLA-DP 基因 rs3077、rs2395309 位点的分型。根据治疗结局将患者分为持续病毒学应答组(SVR)和未持续病毒学应答组(N-SVR),采用 Logistic 回归模型对影响 HCV 患者抗病毒治疗免疫应答的相关因素(性别、年龄、体质量指数、HCV-RNA 基线水平以及基因多态性)进行单因素和多因素分析。结果:106 例患者中,rs3077 位点 CC、CT、TT 型频率分别为 40.6%、35.8%、23.6%,rs2395309 位点 GG、GA、AA 型频率分别为 50.0%、39.6%、10.4%,均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($P>0.05$)。SVR 组患者 80 例,N-SVR 组患者 26 例;SVR 组患者的年龄、rs3077 位点 CT、TT 型以及 rs2395309 位点 GA、AA 型比例均显著低于 N-SVR 组,rs3077 位点 CC 型以及 rs2395309 位点 GG 型比例均显著高于 N-SVR 组($P<0.05$);而两组患者的性别、体质量指数、HCV-RNA 基线水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。单因素、多因素分析结果显示,患者性别、体质量指数、HCV-RNA 基线水平,rs3077 位点 CC 型、rs2395309 位点 GG 型与其抗病毒治疗免疫应答不显著相关($P>0.05$),而年龄、rs3077 位点 CT 和 TT 型、rs2395309 位点 GA 和 AA 型与其抗病毒治疗免疫应答显著相关[比值比(OR)分别为 1.135、1.766、1.283、1.218、1.103,95% 置信区间(CI)分别为(1.017,1.267)、(1.007,3.100)、(1.038,1.585)、(1.011,1.467)、(1.038,1.172), $P<0.05$]。结论:年龄以及 HLA-DP 基因 rs3077、rs2395309 位点多态性与 HCV 汉族患者 PEG IFN α +RBV 抗病毒治疗免疫应答相关,其中低龄患者可能获得较高的抗病毒免疫应答率,而 T、A 突变等位基因携带者则可能获得更低的抗病毒免疫应答率。

关键词 丙型肝炎病毒;汉族;HLA-DP 基因;基因多态性;rs3077;rs2395309;抗病毒治疗免疫应答;相关性

等是具有很高药用价值的挥发性成分,种植者应采用适当的北沙参产地加工方法,以避免该类成分的流失。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015 年版.北京:中国医药科技出版社,2015:100.
- [2] 李宝国,石俊英.近十年来北沙参的研究概况[J].时珍国医国药,2002,13(5):309-312.
- [3] 石俊英,李宝国,牟彩萍.山东地产药材北沙参多糖含量测定[J].山东中医药大学学报,2002,26(2):139-141.
- [4] 辛华,丁雨龙.北沙参的生物学与化学成分的研究进展[J].中草药,2008,39(8):1275-1277.
- [5] 廖华军,彭国平.北沙参挥发油化学成分 GC-MS 分析[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(7):104-105.
- [6] 张永清,崔海燕,胡晶红.去皮晒干对北沙参挥发油成分的影响[J].中成药,2013,35(5):1030-1034.
- [7] 张艺馨,卢小玲,刘小宇.北沙参中挥发油成分的鉴定[J].第二军医大学学报,2013,34(11):1271-1275.
- [8] 吴玉梅,冯蕾.不同方法提取北沙参挥发油的 GC-MS 分析[J].内蒙古中医药,2015,34(7):118.
- [9] 王红娟,王亮,苏本正,等.北沙参挥发性成分的 GC-MS 分析[J].齐鲁药事,2010,29(2):80-81.
- [10] DAWID C, DUNEMANN F, SCHWAB W, et al. Bioactive C-HELIFI polyacetylenes in carrots (*Daucus carota* L.): current knowledge and future perspectives[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(42):9211-9222.
- [11] KOBAEK-LARSEN M, NIELSEN DS, KOT W, et al. Effect of the dietary polyacetylenes falcarinol and falcarin diol on the gut microbiota composition in a rat model of colorectal cancer[J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1):411-416.
- [12] STEFANSON AL, BAKOVIC M. Falcarinol is a potent inducer of heme oxygenase-1 and was more effective than sulforaphane in attenuating intestinal inflammation at diet-achievable doses[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. DOI:10.1155/2018/3153527.
- [13] CHEUNG SSC, HASMAN D, KHELIFI D, et al. Devil's club falcarinol-type polyacetylenes inhibit pancreatic cancer cell proliferation[J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(2):301-311.
- [14] 苗延红,马开庆,秦雪梅.1,3-二炔类天然产物的合成及生物活性研究进展[J].天然产物研究与开发,2017,29(9):1608-1616.

^Δ 基金项目:四川省卫生厅科学研究项目(No.130382)

* 主治医师。研究方向:传染病。电话:028-83016600。E-mail:tanbi15912130@sina.com

(收稿日期:2019-05-31 修回日期:2019-09-27)

(编辑:段思怡)

Correlation Analysis of *HLA-DP* Gene Polymorphisms with Immune Response to Antiviral Treatment for HCV Patients

SHI Han, LI Yanfang, YUAN Yuan, JIA Zhihua, JI Fengbing (Dept. of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the correlation of *HLA-DP* gene polymorphisms with the immune response to antiviral treatment for hepatitis C virus (HCV) patients. METHODS: A total of 106 HCV Han-nationality patients were collected from our hospital during May 2013 to Aug 2017. All patients received PEG IFN α +ribavirin (RBV) for 48 weeks, and then 24 week follow-up after drug withdrawal. Age, body weight and baseline level of HCV-RNA were recorded. The typing of rs3077 and rs2395309 site of *HLA-DP* gene were detected by RT-qPCR with Taqman-MGB fluorescent probe. According to treatment outcome, the patients were divided into two groups such as sustained viral response (SVR) group and no-sustained viral response (N-SVR) group. Univariate and multivariate analysis were performed for influential factors (gender, age, body weight index, HCV-RNA baseline level, gene polymorphisms) of immune response to antiviral treatment for HCV patients with Logistic regression model. RESULTS: Among 106 patients, the frequencies of CC, CT and TT genotype at rs3077 site were 40.6%, 35.8% and 23.6%; those of GG, GA and AA genotype at rs2395309 site were 50.0%, 39.6%, 10.4%, respectively, which were in line with Hardy-Weinberg genetic balance ($P>0.05$). Totally 80 HCV patients were obtained in SVR group, and 26 HCV patients in N-SVR group. The patient's age, the proportion of CT and TT genotype of rs3077 site and GA and AA genotype of rs2395309 site in SVR group were significantly lower than N-SVR group. The proportion of CC genotype at rs3077 site and GG genotype at rs2395309 site were significantly higher than N-SVR group ($P<0.05$). There was no statistical significance in gender, body weight index or HCV-RNA baseline level between 2 groups ($P>0.05$). Univariate and multivariate analysis showed that gender, body mass index, HCV-RNA baseline level, CC genotype at rs3077 site and GG genotype at rs2395309 site were not related to the immune response to antiviral treatment ($P>0.05$). Age, CT and TT genotype at rs3077 site, GA and AA genotype at rs2395309 site were associated with the immune response to antiviral therapy [OR were 1.135, 1.766, 1.283, 1.218, 1.103, 95%CI were (1.017,1.267), (1.007, 3.100), (1.038,1.585), (1.011,1.467), (1.038,1.172), respectively, $P<0.05$]. CONCLUSIONS: Age and the polymorphisms of *HLA-DP* gene at rs3077 and rs2395309 site are related to immune response to PEG IFN α +RBV antiviral treatment for HCV Han-nationality patients. Young patients may have higher antiviral immune response rate, while carriers with T and A mutation alleles may have lower antiviral immune response rate.

KEYWORDS Hepatitis C virus; Han nationality; *HLA-DP* gene; Gene polymorphisms; rs3077; rs2395309; Antiviral treatment immune response; Correlation

丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)是肝硬化、肝细胞癌(HCC)、肝脏移植的主要病因。据统计,2015年全球约有七千万人感染HCV,其中我国和印度的感染率较高^[1]。目前,聚乙二醇化干扰素 α (PEG IFN α)联合利巴韦林(RBV)是治疗HCV感染的首选方案^[2]。然而,由于病毒基因差异、环境恶化、患者个体及遗传差异等因素导致部分接受抗病毒治疗的患者无法获得持续病毒学应答(SVR)^[3]。有研究报道,携带特定基因型(如*IL-28B*基因 rs12979860位点CC型、rs8099917位点TT型)的患者在接受抗病毒治疗时具有更高的HCV清除率,且最终可获得较高的SVR^[4]。同时,近年研究指出,*HLA-DP*基因多态性与HCV感染及患者转归密切相关^[5]。为进一步提高HCV的治疗有效率,本研究系统分析了HCV患者*HLA-DP*基因多态性与其抗病毒治疗免疫应答的相关性,以期HCV的精准治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年5月—2017年8月于我院确诊并接受PEG IFN α +RBV抗病毒治疗的HCV患者106例。纳入

标准:(1)根据《丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[6]诊断为HCV的汉族患者;(2)HCV-RNA(即病毒载量) ≥ 3 logIU/mL;(3)临床病历资料完整。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)合并乙型肝炎病毒(HBV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;(3)其他类型病毒感染者;(4)自身免疫性疾病患者;(5)精神疾病患者;(6)病情未能控制的癫痫患者;(7)酗酒或吸毒者;(8)失代偿期肝硬化者;(9)心脏病患者;(10)治疗前粒细胞 $< 1.0 \times 10^9 L^{-1}$ 、血小板 $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 、血红蛋白 $< 80 g/L$ 者;(11)器官移植急性期(肝移植除外)者;(12)肾功能不全者。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均对本研究知情并签署了知情同意书。记录所有患者入院时的一般资料(如性别、年龄、体质量等)和临床资料(有无基础疾病、病毒载量等)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均接受聚乙二醇干扰素 α -2a注射液(瑞士Roche Registration Ltd.,注册证号:S20120049,规格:180 μ g/0.5 mL)180 μ g/次,每周1次,皮下注射,并按如下方案调整剂量:当患者中性粒细

胞为 $0.5 \times 10^9 \sim 0.75 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时,该药用量降至135或90 μg /次,每周1次;当患者中性粒细胞持续下降且低于 $0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时,停用该药1~2次,并联合使用重组人粒细胞集落刺激因子注射液[哈药集团生物工程有限公司,批准文号:国药准字S20050047,规格:18 000 000 IU(300 μg)/支]100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$,每日1次,皮下注射,调节中性粒细胞至 $0.75 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 后再继续干扰素治疗。在此基础上,所有患者均口服利巴韦林片(石药集团欧意药业有限公司,批准文号:国药准字H20056469,规格:50 mg)400 mg,每日2次。所有患者均连续治疗48周,并于停药后接受为期24周的随访。

1.2.2 血清HCV抗体以及病毒载量检测 分别于治疗前、治疗中及治疗结束后24周(即第0、4、12、24、48、72周,下同)抽取患者静脉血5 mL,以3 000 r/min离心10 min,分离血清,置于 $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存,备用。使用酶联免疫吸附法以WM 1000型酶联免疫检测仪(北京中西远大科技有限公司)检测患者血清HCV抗体;使用荧光探针法以7900HT型实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(美国ABI公司,下同)定量测定HCV-RNA水平。所用HCV抗体检测试剂盒、HCV-RNA检测试剂盒分别由杭州隆基生物技术有限公司、湖南圣湘生物科技有限公司提供,严格按照其说明书操作。

1.2.3 *HLA-DP*基因分型检测 采用Taqman-MGB荧光探针实时定量PCR法以7900HT型实时荧光定量PCR仪对*HLA-DP*基因rs3077和rs2395309两个位点的分型进行扩增,探针和引物序列如表1所示(表中,“FAM”“HEX”分别为6-羧基荧光素和六氯-6-甲基荧光素探针5'端荧光基团,“MGB”为小沟结合探针3'端荧光猝灭基团,“P-G/A/C/T”为磷酸化碱基对)。反应体系(总体积5 μL): $2 \times \text{PCR MaterMix}$ 2.5 μL , 10 ng/ μL DNA模板1 μL , 20 pmol/ μL 上、下游引物各0.225 μL , 10 pmol/ μL 探针0.125 μL ,用 ddH_2O 加至5 μL 。反应条件:95 $^\circ\text{C}$ 预变性2 min,95 $^\circ\text{C}$ 变性15 s,60 $^\circ\text{C}$ 退火60 s,72 $^\circ\text{C}$ 延伸40 s,共40个循环;72 $^\circ\text{C}$ 再延伸5 min。运用7900HT型实时荧光定量PCR仪和配套SDS 2.3软件对扩增结果进行分析。根据荧光信号确定基因型,当含有FAM或HEX的探针与待测序列互补时,FAM或HEX的荧光基团被游离,仪器检测到荧光信号,其中FAM荧光信号表示含C、G等位基因,HEX荧光信号表示含A、T等位基因。当仅有FAM信号时,代表纯合子CC或GG;当仅有HEX信号时,代表纯合子AA或TT;当FAM和HEX信号同时增强时,代表杂合子CT或GA。

1.2.4 其他指标 分别于第0、4、12、24、48、72周对患者血常规、血清肌酐、磷酸肌酐、肝功能、甲胎蛋白等实验室指标进行评测。

1.2.5 疗效评估 (1)快速病毒学应答(RVR):治疗4周内,未检测到HCV-RNA;(2)早期病毒学应答(EVR):治

表1 MGB探针和PCR引物序列

Tab 1 Sequence of MGB probe and PCR primer

位点	MGB探针	引物
rs3077	P-C: FAM-AAACTACCCAGTGGC-MGB	上游: 5'-TCAGCTTTTCTTCTCACTTCA-GTG-3'
	P-T: HEX-AAACTACTCCAGTGCC-T-MGB	下游: 5'-GAGCTTGAAGGGTCAGCAATT-C-3'
rs2395309	P-G: AM-CAGATAGTTGTAAGTGA-GATG-MGB	上游: 5'-GGTCTTATCCAGTTGGTGGTC-AA-3'
	P-A: EX-CAGATAGTTATAAGTGA-GATGG-MGB	下游: 5'-AGAGGGCTATGGGAAGAGAAT-GA-3'

疗12周时,HCV-RNA水平低于最低检测限(3 logIU/mL,下同)或降低2个数量级以上;(3)治疗结束病毒学应答(ETVR):治疗结束时,HCV-RNA水平低于最低检测限;(4)SVR:治疗结束至随访24周内,HCV-RNA水平低于最低检测限;(5)复发(Relapse):有ETVR,但停药后HCV-RNA检测为阳性;(6)无应答(NR):无EVR、ETVR;(7)未持续病毒学应答(N-SVR):将复发和NR统称为N-SVR^[6]。根据治疗结局(即末次随访时的疗效)将患者分为SVR组和N-SVR组。

1.2.6 统计学方法 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。采用 χ^2 检验进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验。采用Logistic回归模型对影响患者抗病毒治疗免疫应答的相关因素进行单因素和多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

106例患者均无酗酒史,其中男性62例、女性44例,平均年龄(42.33 ± 14.51)岁,平均体质量指数(BMI)(23.00 ± 2.23) kg/m^2 ,HCV-RNA基线水平(5.56 ± 0.93)logIU/mL。

2.2 患者Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果

*HLA-DP*基因rs3077、rs2395309位点基因型频率的观察值与理论值吻合良好,其分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡($P > 0.05$),表明所选样本具有人群代表性,详见表2。

表2 *HLA-DP*基因rs3077、rs2395309位点基因型分布[例(%)]

Tab 2 Genotype distribution of *HLA-DP* gene at rs3077 and rs2395309 sites [case (%)]

位点	基因型	基因型频率		χ^2	P
		观察值	理论值		
rs3077	CC	43(40.6)	36.3(34.2)	0.191	0.908
	CT	38(35.8)	51.4(48.5)		
	TT	25(23.6)	18.3(17.3)		
rs2395309	GG	53(50.0)	51.6(48.7)	3.677	0.159
	GA	42(39.6)	44.7(42.2)		
	AA	11(10.4)	9.7(9.1)		

2.3 SVR和N-SVR组患者基本资料比较结果

106例HCV患者均完成了48周的抗病毒治疗和随访,其中有80例患者获得SVR(即SVR组),26例患者未获得SVR(即N-SVR组)。基线资料比较结果显示,两组患者的性别、BMI、HCV-RNA基线水平差异均无统计学意义($P>0.05$);而SVR组患者

的年龄显著低于N-SVR组,且两组患者HLA-DP基因rs3077、rs2395309位点各基因型患者比例差异均有统计学意义($P<0.05$),其中SVR组患者rs3077位点CT、TT型以及rs2395309位点GA、AA型患者比例均显著低于N-SVR组,而CC型和GG型患者比例均显著高于N-SVR组($P<0.05$),详见表3。

表3 SVR和N-SVR组患者基线资料比较

Tab 3 Comparison of baseline information of patients in SVR group and N-SVR group

组别	n(%)	男/女,例	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	BMI($\bar{x}\pm s$), kg/m ²	HCV-RNA基线水平($\bar{x}\pm s$),logIU/mL	rs3077,例(%)			rs2395309,例(%)		
						CC型	CT型	TT型	GG型	GA型	AA型
SVR组	80(75.5)	48/32	40.31±12.48	22.95±2.17	5.51±0.89	42(52.5)	24(30.0)	14(17.5)	48(60.0)	27(33.8)	5(6.2)
N-SVR组	26(24.5)	14/12	48.54±15.79	23.14±2.48	5.73±0.97	1(3.9)	14(53.8)	11(42.3)	5(19.2)	15(57.7)	6(23.1)
χ^2/t		0.311	2.731	0.129	1.071	19.266	4.853	6.701	13.046	4.701	5.972
<i>P</i>		0.580	0.007	0.898	0.287	<0.001	0.028	0.009	<0.001	0.030	0.015

2.4 影响HCV患者抗病毒治疗免疫应答的单因素和多因素分析结果

80例获得SVR患者的单因素和多因素分析结果见表4、表5。其中,患者性别、BMI、HCV-RNA基线水平、rs3077位点CC型、rs2395309位点GG型与其抗病毒治疗免疫应答不显著相关($P>0.05$),而年龄、rs3077位点CT、TT型以及rs2395309位点GA、AA型与其抗病毒治疗免疫应答显著相关($P<0.05$)。

表4 影响HCV患者抗病毒治疗免疫应答的单因素分析结果

Tab 4 Univariate analysis results of influential factors for antiviral immune response in HCV patients

项目	回归系数	比值比(OR)	95%置信区间(CI)	<i>P</i>
性别(男/女)	0.023	1.023	0.986,1.062	0.671
年龄	0.035	1.036	1.012,1.060	0.003
BMI	-0.109	0.897	0.756,1.063	0.247
HCV-RNA基线水平	0.679	1.972	1.066,3.649	0.311
rs3077				
CC	0.873	2.394	0.915,6.267	0.328
CT	0.819	2.268	1.176,4.374	0.047
TT	0.195	1.215	1.087,1.359	0.029
rs2395309				
GG	0.228	1.256	0.938,1.682	0.147
GA	0.235	1.265	1.002,1.597	0.032
AA	0.107	1.113	1.054,1.176	0.027

表5 影响HCV患者抗病毒治疗免疫应答的多因素分析结果

Tab 5 Multivariate analysis results of influential factors for antiviral immune response in HCV patients

项目	回归系数	OR	95%CI	<i>P</i>
年龄	0.127	1.135	1.017,1.267	0.012
rs3077				
CT	0.569	1.766	1.007,3.100	0.039
TT	0.249	1.283	1.038,1.585	0.033
rs2395309				
GA	0.197	1.218	1.011,1.467	0.045
AA	0.098	1.103	1.038,1.172	0.031

3 讨论

HCV为全球流行性疾病,每年感染率约为1.0%,且易感人群不分种族、年龄、性别^[1]。HCV主要由血制品、输血和单采血浆还输血细胞等途径经破损黏膜和皮肤传播,感染隐匿,大多数患者尚无明显症状就已被感染^[6]。HCV感染进一步可能发展为失代偿期肝硬化、HCC和肝衰竭,严重威胁人群健康。抗病毒治疗是清除HCV的首选治疗手段,其中PEG IFN α 联合RBV为目前临床最常用的治疗方案^[7]。尽管经PEG IFN α +RBV抗病毒治疗后,约有50%~80%的患者能获得SVR,然而有研究指出,HCV抗病毒治疗免疫应答受多种因素的影响,低龄(青年)、女性、白种人群HCV患者可获得较高的SVR率^[8-10]。

基因多态性是指在一个生物群体中,同时或经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因,亦称遗传多态性,是产生个体差异的重要基础。基因多态性一方面可能与遗传病病因明显关联,另一方面可能与直接导致疾病的基因密切相关,通过对随机选取健康组和病例组某些特定基因位点的等位基因发生频率进行比较的关联分析法是目前常用的基因多态性研究方法之一^[11]。既往研究发现,位于人19号染色体的IFNL4基因具有5个外显子和4个内含子,其中位于第1外显子上的rs368234815位点与HCV患者的免疫应答有关,相较于非TT/TT型携带者,TT/TT型患者可获得更高的SVR^[12]。除该多态性位点外,韦娟等^[13]发现HLA-DP基因的多态性与HCV感染转归相关。人类白细胞抗原DP(HLA-DP)蛋白在介导CD4⁺T细胞免疫过程中起到抗原信号传递的作用,可调控病原体免疫反应。其中,单核苷酸rs3077位点与HLA-DP蛋白a链的编码有关,当野生CC型发生突变后,其编码的HLA-DP蛋白活性将明显下降^[14];而rs2395309位于HLA-DP基因3'非编码区,当野生GG型发生突变后,将影响靶基因mRNA 3'端的互补匹配,从而改变RNA诱导沉默复合体的稳定性,使下游HLA-II类抗原的表达受到影响,最终影响患者抗病毒免疫功能;与上述位点野生型携带者相比,突变型携带者自

身病毒清除能力有所降低,病毒感染风险将有所增高^[15]。基于此,本研究系统分析了HLA-DP基因多态性对HCV患者PEG IFN α +RBV抗病毒治疗免疫应答的影响。

本研究以106例HCV患者为研究对象,其经PEG IFN α +RBV抗病毒治疗后,有80例(75.5%)获得SVR,26例(24.5%)未获得SVR。笔者分析、比较SVR组和N-SVR组患者的基线资料发现,两者在性别、BMI、HCV-RNA基线水平等方面均无显著差异,而SVR组患者的平均年龄显著低于N-SVR组。此外,运用Taqman-MGB荧光探针实时定量PCR法对两组患者HLA-DP基因rs3077、rs2395309位点的分型进行检测,结果显示,SVR组和N-SVR患者HLA-DP基因上述两个位点的基因型频率均存在显著差异。这提示患者年龄、HLA-DP基因rs3077、rs2395309位点多态性可能与HCV患者抗病毒治疗免疫应答有关。

基于现有文献所述,低龄、女性、白种人群HCV患者可能获得更高SVR率,且HLA-DP基因rs3077、rs2395309位点多态性可能影响HCV患者的转归^[8-10,14-15],故本研究在基线资料比较的基础上,进一步对可能影响HCV患者抗病毒治疗免疫应答的因素进行了Logistic单因素、多因素分析。结果显示,年龄[OR=1.135,95%CI(1.017,1.267)]、HLA-DP基因rs3077位点CT、TT型[OR分别为1.766、1.283,95%CI分别为(1.007,3.100)、(1.038,1.585)]以及rs2395309位点GA、AA型[OR分别为1.218、1.103,95%CI分别为(1.011,1.467)、(1.038,1.172)]均为HCV患者抗病毒治疗免疫应答的独立危险因素($P<0.05$)。

李剑萍等^[16]对接受PEG IFN α +RBV抗病毒治疗的HCV患者疗效的影响因素进行了深入分析,发现患者年龄与其治疗后是否能获得SVR密切相关,且低龄者的SVR获得率显著高于高龄患者($P=0.001$),与本研究结果相似。分析其原因,可能为HCV患者年龄越小,其疾病慢性化概率越低;反之年龄越大,则慢性化概率越高,疾病进展的风险也随之增加;此外,高龄患者在感染时通常伴有其他基础疾病,加之自身机能退化、外周血中免疫细胞(如CD4⁺T细胞、树突状淋巴细胞等)数量减少、机体耐受力减弱,使得抗病毒治疗药物的使用剂量和疗程受到一定限制,最终影响了抗病毒治疗的效果^[17]。除年龄之外,本研究亦发现HLA-DP基因rs3077、rs2395309位点的多态性与患者的免疫应答相关,其中rs3077位点TT、TC型以及rs2395309位点GA、AA型均可增加个体感染HCV的风险,与韦娟等^[13]研究结果基本一致。该研究还指出,HLA-DP基因上述位点多态性与HCV感染风险和自身清除有关,但其在感染转归中的具体机制尚不明确,有待对其分子生物学功能进行进一步探索。本研究结果提示,HCV患者在接受抗病毒治疗之前,可根据HLA-DP基因型进行个体化治疗,以避免医疗资源浪费并提高抗HCV治疗效果、改善患者预后。

综上所述,年龄以及HLA-DP基因rs3077、rs2395309

位点多态性与HCV汉族患者PEG IFN α +RBV抗病毒治疗免疫应答相关,低龄患者可能获得较高的抗病毒免疫应答率,而T、A突变等位基因携带者则可能获得更低的抗病毒免疫应答率。但由于HLA-DP基因在HCV感染及病情进展中的具体机制尚不清楚,且本研究样本量较小、类型单一,故上述结论仍需具多样性的的大样本研究予以验证。

参考文献

- [1] The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(3): 161-176.
- [2] 杨甲.《2018年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗推荐意见》介绍及解读[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(8): 1622-1631.
- [3] JOVANOVIĆ-CUPIC S, BOZOVIĆ A, KRAJNOVIĆ M, et al. *Hepatitis C: from infection to cure*[M]. London: IntechOpen, 2018: 139-160.
- [4] SUPPIAH V, MOLDOVAN M, AHLENSTIEL G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1100-1104.
- [5] HIRAMATSU K, MATSUDA H, NEMOTO T, et al. Identification of novel variants in HLA class II region related to HLA DPB1 expression and disease progression in patients with chronic hepatitis C[J]. *J Med Virol*, 2017, 89(9): 1574-1583.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南: 2015年更新版[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(4): IX-XVI.
- [7] KANDA T, MORIYAMA M. Direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus and lipid metabolism[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(31): 5645-5649.
- [8] 刘娜, 徐光华, 李春霞, 等. 影响丙型肝炎抗病毒疗效因素的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(17): 3082-3084.
- [9] 段军民, 李素森, 刘丽珍, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a与普通干扰素 α -2b联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者疗效比较和影响疗效的预测因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(1): 64-67.
- [10] 王永素, 张林, 马强, 等. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗不同年龄慢性丙型肝炎患者疗效比较[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(3): 294-295.
- [11] 丁佩剑, 金秀菊, 孙宝信. 人类单核苷酸多态性研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(12): 1235-1238.
- [12] ROSENBERG BR, FREIJE CA, IMANAKA N, et al. genetic variation at IFNL4 influences extrahepatic interferon-stimulated gene expression in chronic HCV patients[J]. *J Infect Dis*, 2017, 217(4): 650-655.
- [13] 韦娟, 王佳佳, 王洁, 等. HLA-DP基因多态性与丙型肝炎病毒感染转归的关系[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(11): 2090-2093.
- [14] KAMATANI Y, WATTANAPOKAYAKIT S, OCHI H,

应用Markov-Monte Carlo模型评价ACS患者应用抗血小板药物致出血不良事件的经济负担^Δ

成彦^{1*}, 汤少梁^{2#}, 李歆³, 邹颖⁴(1.南京中医药大学附属南京中医院药学部, 南京 210012; 2.南京中医药大学卫生经济管理学院, 南京 210023; 3.南京医科大学药学院, 南京 211166; 4.南京医科大学第一附属医院药学部, 南京 210029)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3117-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.19

摘要 目的:为急性冠脉综合征(ACS)患者抗血小板治疗提供决策依据。方法:收集PLATO和TREAT研究中的相关数据建立Markov模型,计算ACS患者应用替格瑞洛或氯吡格雷的总出血风险、主要出血风险、次要出血风险及致命出血风险等,依据既往文献收集、计算各状态间的转移概率、各状态的成本及效用值,运用TreeAge Pro 2011软件计算不同方案的医疗费用、质量调整生命年(QALYs)以及增量-成本效果比(ICER),并对模型进行单因素敏感性分析及概率敏感性分析。结果:替格瑞洛组平均总成本是66 449.38元,获得7.34 QALYs;氯吡格雷组平均总成本是53 846.03元,获得6.68 QALYs。替格瑞洛组与氯吡格雷组相比的ICER为19 095.98元/QALYs,即每多获得1个QALYs,替格瑞洛组患者需多花19 095.98元,低于意愿支付阈值(64 644元)。敏感性分析与上述结果一致。结论:相较于氯吡格雷,替格瑞洛对ACS患者尤其是发生出血不良事件的ACS患者具有更小的经济负担。

关键词 Markov模型; Monte Carlo模拟; 抗血小板药物; 氯吡格雷; 替格瑞洛; 出血事件; 经济负担

Economic Burden Evaluation of Adverse Events Caused by Antiplatelet Drugs in ACS Patients Using Markov-Monte Carlo Model

CHENG Yan¹, TANG Shaoliang², LI Xin³, ZOU Ying⁴(1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Hospital of TCM Affiliated to Nanjing University of TCM, Nanjing 210012, China; 2. College of Health Economics and Management, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China; 3. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 4. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide decision basis for antiplatelet therapy in ACS patients. METHODS: Markov model was established by collecting the related data in PLATO and TREAT study. Total bleeding risk, major bleeding risk, secondary bleeding risk and fatal bleeding risk in ACS patients who using ticagrelor or clopidogrel were calculated. Transfer probability, the cost and utility value between each state were collected and calculated according to previous literatures. The medical expenses of different methods were calculated by using TreeAge Pro 2011 software to obtain quality-adjusted life years (QALYs) and increment-cost-effectiveness ratio (ICER). Furthermore, single-factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were carried out. RESULTS: The average total cost of ticagrelor group was 66 449.38 yuan, obtaining 7.34 QALYs; the average total cost of clopidogrel group was 53 846.03 yuan, obtaining 6.68 QALYs. Compared with the clopidogrel group, the ICER of the ticagrelor group was 19 095.98 yuan/QALYs, that is, for each additional QALYs obtained, the cost of ticagrelor group was 19 095.98 yuan,

et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(5):591-595.

[15] WANG J, XIAO RR, SHEN HB. Relationship between

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71673148);美国中华医学基金会卫生政策与体系公开竞标项目(No.CMBOC17-277)

* 博士研究生。研究方向:药物经济学、临床药学。E-mail:cyn-jszyy@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:卫生事业管理、药品政策。E-mail:tangshaoliang@126.com

polymorphism of HLA-DP gene and susceptibility hepatitis C infection[J]. *J Int Transl Med*, 2015, 3(2):98-102.

[16] 李剑萍,关玉娟,洪文昕,等.聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者疗效及其影响因素分析[J].实用肝脏病杂志,2014,17(2):149-153.

[17] 孙洪清,肖宏,杨菲,等. CD4⁺T淋巴细胞水平对HCV/HIV合并感染自然进程的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(12):1497-1499.

(收稿日期:2018-12-14 修回日期:2019-09-08)

(编辑:张元媛)