

恩替卡韦治疗 48 周后血清 HBeAg、HBsAg 定量与 HBV-DNA 变化的相关性

陈邦银 黄津[#]

(福建医科大学附属南平第一医院感染科 南平 353000)

摘要:目的:观察恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 48 周后乙肝病毒血清标志物含量与 HBV-DNA 含量的关系。方法:选取 2011 年 3 月~2013 年 6 月期间于本院就诊的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 58 例,给予恩替卡韦 0.5 mg 口服,1 次/d,随访 48 周。结果:经过 48 周恩替卡韦治疗后 ALT 复常率 77.59%,HBV-DNA 转阴率 72.41%,HBeAg 转阴率 39.66%,HBeAg 血清转换率 27.59%。治疗过程中 HBeAg、HBV-DNA 定量值均呈下降趋势,随着治疗时间的延长,HBeAg、HBV-DNA 定量值持续下降,两者之间存在显著的正相关性,且具有统计学意义($R=0.801, P<0.05$);但 HBsAg 定量与血清 HBeAg、HBV-DNA 变化水平之间无显著关系($P>0.05$)。结论:恩替卡韦有明显抑制血清 HBV-DNA 复制和提高 HBeAg 血清学转换的作用,HBeAg 基线水平可以预测恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的 HBeAg 血清学转换率。HBeAg 含量变化与 HBV-DNA 含量变化存在显著的正相关性,HBsAg 含量变化与 HBV-DNA 含量变化无明显相关性。

关键词:乙型肝炎;恩替卡韦;肝炎 e 抗原

Correlation of the Quantitative Change of Serum HBeAg, HBsAg and HBV-DNA after 48 Weeks' Entecavir Therapy

CHEN Bang-yin, HUANG Jin

(Department of Infectious Diseases,the First Affiliated Nanping Hospital of Fujian Medical University, Nanping353000)

Abstract: Objective: To investigate the relationship of serum markers of hepatitis B virus and HBV-DNA contents after 48 weeks' entecavir therapy in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B. Methods: From March 2011 to June 2013, 58 patients of HBeAg positive chronic hepatitis B in our hospital were given the entecavir (0.5 mg/d) orally, and they were followed up for 48 weeks. Results: After 48 weeks of treatment, the recovery rate of ALT was 77.59%, the negative conversion rate of HBV-DNA was 72.41%, the negative conversion rate of HBeAg was 39.66%, and the seroconversion rate of HBeAg was 27.59%. In the course of treatment, HBeAg and HBV-DNA quantitative value decreased, and with the extension of treatment time, HBeAg and HBV-DNA quantitative value continued to decline. Obviously, there was a significant positive correlation between the two factors and it showed statistical significance ($R=0.801, P<0.05$); but there was no significant relationship between HBsAg quantitative and serum HBeAg, HBV-DNA levels ($P>0.05$). Conclusion: Entecavir can inhibit the replication of HBeAg and increase serum HBV-DNA serological conversion function; and the baseline of HBeAg levels can predict HBeAg seroconversion rate of HBeAg positive chronic hepatitis B patients in the treatment of entecavir. Changes of HBV-DNA content and HBeAg content show a significant positive correlation, and there is no significant correlation between changes in HBV-DNA content and HBsAg content.

Key words: Hepatitis B; Entecavir; HBeAg

中图分类号:R512.62

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.04.002

慢性乙型肝炎治疗的总体目标是:最大限度地长期抑制 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间^[1]。抗病毒治疗是关键,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。恩替卡韦是一种抑制 HBV 活性强、作用迅速、高耐药基因屏障和安全性良好的抗病毒药物^[2-3],广泛用于慢性乙型肝炎患者的治疗。鉴于核苷(酸)类似物需长期使用,所以寻找一种指标作为疗效预测因子是非常必要的,有助于指导临床治疗。本研究主要通过对比恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)进行临床疗效观察,并定期对乙肝病毒血清标志物 HBsAg 和 HBeAg 及

HBV-DNA 定量值监测,寻找乙肝病毒血清标志物与 HBV-DNA 在抗病毒期间的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月~2013 年 6 月于我院就诊的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 58 例,其中男性 38 例,女性 20 例,平均年龄(30.23±9.12)岁。诊断符合 2010 年中华医学会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准。入选标准:有慢性 HBV 感染史,HBsAg 阳性>6 个月,HBeAg 阳性;年龄>16 岁的男性或女性,并签署抗病毒治疗知情同意;ALT≥2×ULN,HBV-DNA 水平≥1×10⁵拷贝/ml,入选前 6 个月内未接受过核苷(酸)类似物、干扰素或其他免疫调节剂等的治疗。排除标准:合并

[#] 通讯作者:黄津, E-mail: 531104142@qq.com

HIV、HCV、HDV 或 HEV 感染者，其他肝病如脂肪肝、药物性肝病、自身免疫性肝病、酒精性肝病、肝硬化、肝癌，妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究方法 所有患者均口服恩替卡韦分散片（国药准字 H20100019）0.5 mg/d，空腹服用，在不同时间点（治疗前及治疗后 4 周、12 周、24 周、48 周）检测乙肝五项定量、HBV-DNA 及 ALT，治疗前征得患者本人同意，并签抗病毒治疗知情同意书。

1.3 实验检测方法 乙肝病毒标志物定量检测方法为电化学发光定量检测法，采用美国雅培 I2000SR 检测仪和配套试剂；HBV-DNA 定量检测方法为荧光 PCR 定量核酸分析技术，采用厦门安普利公司 9700 型全自动实时荧光定量 PCR 仪和原装试剂，最低检出限为 1 000 拷贝 /ml；肝功能检测方法为酶学法检测，采用全自动生化仪。

1.4 疗效指标观察 对纳入标准的所有患者进行治疗及随访观察 48 周，定期在不同时间点（治疗前及治疗后 4 周、12 周、24 周、48 周）检测乙肝五项定量、HBV-DNA，并进行肝功能等检查，记录治疗后各阶段 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 定量值及 ALT 值。

1.5 统计学处理 数据处理采用 SPSS17.0 统计学软件，计数资料采用 χ^2 检验，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验。对治疗过程中不同时间点的 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 间的相关性采用 Pearman 相关分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后临床观察 本研究共 58 例，HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者治疗前 ALT 基线水平 (156.57 ± 74.34) U/L，HBV-DNA 定量 (6.72 ± 1.65) \log_{10} 拷贝 /ml。经过 48 周恩替卡韦治疗后，ALT 水平 (35.85 ± 28.25) U/L，HBV-DNA 定量水平 (3.56 ± 0.58) \log_{10} 拷贝 /ml。恩替卡韦治疗 48 周后不同时间点的应答情况，见表 1。

表 1 恩替卡韦治疗 58 例 CHB 患者不同时间生化及病毒学应答情况 [例 (%)]

观察指标	不同疗程时的应答率			
	4 周	12 周	24 周	48 周
ALT 复常	13 (22.41)	30 (51.72)	44 (75.86)	45 (77.59)
HBV-DNA 转阴	4 (6.90)	20 (34.48)	34 (58.62)	42 (72.41)
HBeAg 转阴	0 (0)	5 (8.62)	16 (27.59)	23 (39.66)
HBeAg 转换	0 (0)	3 (5.17)	13 (22.41)	16 (27.59)

2.2 HBeAg 滴度值与 HBeAg 血清学转换及 HBV-DNA 转阴率的分析 恩替卡韦抗病毒治疗 48 周后，血清 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 血清转换率分别为 72.41%、39.66%、27.59%，随着治

疗时间延长，累计 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率升高，无耐药及不良反应发生，以上差异均具有统计学意义， $P < 0.05$ 。见表 2。

表 2 基线 HBeAg 滴度值与 HBeAg 血清学转换及 HBV-DNA 转阴率的关系 [% (例 / 例)]

HBeAg 滴度 (PEIU/ml)	疗效		
	HBeAg 转阴率	HBeAg 转换率	HBV-DNA 转阴率
HBeAg > 69	12.50 (3/24)	8.33 (2/24)	50.00 (12/24)
0.5 < HBeAg < 69	58.82 (20/34)	41.18 (14/34)	88.24 (30/34)
合计	39.66 (23/58)	27.59 (16/58)	72.41 (42/58)

2.3 治疗 48 周后 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 三者间关系 随着治疗时间的延长，58 例患者的血清 HBeAg、HBV-DNA 定量值呈下降趋势，血清 HBeAg 与 HBV-DNA 变化水平存在正相关性，且具有统计学意义， $R = 0.801$ ， $P < 0.05$ ；而 HBsAg 定量与血清 HBeAg、HBV-DNA 变化水平之间无显著关系， $P > 0.05$ 。见表 3。

表 3 HBeAg、HBV-DNA 和 HBsAg 的相关性分析

指标	相关系数	P 值
HBsAg 与 HBV-DNA	0.18	0.964
HBsAg 与 HBeAg	0.525	0.146
HBeAg 与 HBV-DNA	0.801	0.01

3 讨论

血清 HBV-DNA 阴转是评价抗病毒疗效的有效指标，但对于 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者治疗终点是 HBsAg 阴转或发生血清学转换。恩替卡韦为新一代环戊基鸟嘌呤核苷类似物，它能够通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐，三磷酸盐在细胞内的半衰期为 15 h，通过与 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争，恩替卡韦三磷酸盐能抑制病毒多聚酶（逆转录酶）的所有 3 种活性：(1) HBV 多聚酶的启动；(2) 前基因组 mRNA 逆转录负链的形成；(3) HBV-DNA 正链的合成。它能有效恢复肝功能，改善临床症状，抑制 HBV 复制和提高 HBeAg 血清学转换。已有相关研究表明恩替卡韦治疗 48 周后的血清 ALT 复常率为 68%，HBV-DNA 转阴率为 67%，HBeAg 血清转换率为 21%。本研究显示，恩替卡韦治疗 48 周后，血清 ALT 复常率为 77.59%，HBV-DNA 转阴率为 72.41%，HBeAg 血清转换率为 27.59%，与国内有关报道无明显差异，并且未见明显不良反应。在初治患者中，不但具有强效、低耐药的优点，且从卫生经济学角度考虑，初始使用恩替卡韦治疗，则以后加用或改药的比例低，长期治疗的费用低于其他核苷（酸）抗病毒药。

本研究结果表明，恩替卡韦治疗 48 周后的血清 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率（下转第 44 页）

3 讨论

ICU 呼吸衰竭后临床救治应以积极治疗诱发因素,保持呼吸道通畅、改善缺氧、纠正 CO₂ 潴留和代谢功能紊乱为治疗原则。机械通气利用机械辅助通气的方式,达到维持、改善和纠正患者因诸多原因所致的急 / 慢性重症呼吸衰竭,其中包括通过呼吸机的使用来代替、控制或改变人的正常生理呼吸,增加肺通气量,改善呼吸功能^[2]。机械通气相关性肺炎发病因素是多方面的,如机械通气的利用造成人工气道,破坏了呼吸道天然防御屏障,导致感染发生。另外感染预防意识淡薄、护理缺陷也是一种发生率较高、损失较大的风险,此外有研究表明患者自身基础病影响,或因机体营养不良也会导致机械通气相关性肺炎的发生^[3]。

我院通过一整套干预加强对人工气道的护理,将相关性肺炎危害降至最低。首先我们严格无菌操作,

防治交叉感染,对重症室进行病室管理。研究表明呼吸机管路更换消毒是影响 VAP 的一个重要因素,因此需定时更换呼吸管路,积水瓶应放在呼吸环路的最低位。美国疾病预防控制中心认为,机械通气的患者应该抬高床头 30~45°,说明适当体位护理在呼吸机通气中有着不可忽视的作用,对于无卧位禁忌证的机械通气患者尽量采取半坐卧位。综上,ICU 人工机械通气呼吸机相关肺炎的积极预防和干预控制措施对合并呼吸衰竭患者预后有着相当重要的影响,能减少相关肺炎的发生,值得临床应用。

参考文献

- [1]陈永强.呼吸机相关性肺炎与呼吸机集束干预策略[J].中华护理杂志,2010,45(3):197-200
- [2]李昕.呼吸机相关性肺炎的预防和护理[J].中国现代药物应用,2012,6(23):82-83
- [3]陈泽芬,陈绍会.无创呼吸机治疗中的护理问题分析与干预对策[J].重庆医学,2010,39(6):758-759

(收稿日期:2014-10-14)

(上接第 5 页) 和 HBeAg 血清转换率均与 HBeAg 定量有关,尤其是基线 HBeAg 定量 < 69 PEIU/ml 时,血清 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清转换率越高,HBeAg 定量与 HBV-DNA 呈正相关性, $P < 0.05$, 所以,HBeAg 基线水平及其下降幅度可作为早期预测 HBeAg 血清转换率的指标。

在临床抗病毒治疗过程中,应注意监测 HBsAg、HBeAg 和 HBV-DNA 定量值的变化,有助于评估和预测临床疗效。HBsAg 是乙肝病毒 S 基因表达的一种病毒包膜蛋白,且具有高免疫原性,常作为 HBV 感染的标志。近年来越来越多的证据表明,血清 HBsAg 水平与肝内 cccDNA 存在相关性,可以反映肝内病毒复制的水平,但尚存在很多争议。本研究发现,HBsAg 与 HBV-DNA、HBeAg 无明显相关性,国内已有相关研究报道^[4],其原因可能为由于 HBsAg 在治疗中变化不如 HBeAg 和 HBV-DNA 显著,也可能因为 HBV 大多有基因组的缺失,其中 X 基因和 S 基因保留最为多见,并可表达完整或截短的 X 蛋白和 S 蛋白,合成分泌仅含 HBsAg 的病毒外壳,使得部分 HBV 感染者中虽无病毒复制,但 HBsAg 可长期产生,可见 HBsAg 与 HBV-DNA 的相关性不大^[5],所以,用血清 HBsAg 滴度来推测其 HBV-DNA 复制程度仍存在争议。但是王小清等研究发现,HBsAg 与 HBV-DNA、HBeAg 均呈负相关性^[6-7]。我国田沂等相关分析显示 HBsAg、HBeAg 定量与 HBV-DNA 之间均呈正相关^[8],这与 Deguchi M

和 Ozaras R 等的研究结论一致^[8-9]。出现这种不一致的情况原因可能是慢性乙肝患者处于不同的感染阶段,宿主的免疫状态不同,也可能是研究人员研究对象不同所致,所以仍需长期大量的多中心研究进行临床验证。

综上所述,恩替卡韦可以提高 HBeAg 血清转换率,HBeAg 基线水平及下降幅度可以预测恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患者的 HBeAg 血清学转换,根据治疗过程中对 HBeAg 的定量检测,可有效预测疗效,更好地指导临床抗病毒治疗,但对 HBsAg 定量有何影响还需大样本长时间随访。

参考文献

- [1]中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].实用肝脏病杂志,2011,14(2):81-89
- [2]Lim SG,Cheng Y,Guindon S,et al.Viral quasi-species evolution during hepatitis Be antigen seroconversion [J].Gastroenterology, 2007,133(3):951-958
- [3]侯春阳,李方治.恩替卡韦对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的临床分析 [J].实用药物与临床,2008,11(1):9-11
- [4]王日春,方孝美,袁春妹,等.HBV DNA 拷贝数与 Pre2S1、HBeAg、HBsAg 定量检测相关性分析[J].浙江预防医学,2006,18(6):78-79
- [5]田沂,唐晓鹏,杨旭,等.HBV 标志物定量与病毒载量关系探讨[J].第三军医大学学报,2007,27(13):1305-1307
- [6]王小清,蒯淑梅,叶峰.恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的 HBsAg、HBeAg 和 HBV-DNA 水平变化[J].肝炎,2012,8(5):88-90
- [7]李明慧,谢尧,邱国华,等.慢性乙型肝炎 HBsAg、HBeAg 和 DNA 变化的相关性研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(1):26-28
- [8]Deguchi M,Yamashita N,Kagita M,et al.Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microParticle immunoassay[J].J Virol Methods,2004,115(12):217-222
- [9]Ozaras R,Tabak F,Tahan V,et al.Correlation of quantitative assay of HBsAg and HBV DNA levels during chronic HBV treatment[J].Sci, 2008,53(11):2995-2998

(收稿日期:2014-11-18)