

慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA, HBeAg 和 ALT 滴度与恩替卡韦疗效的关系*

褚小慧 (扬州市江都区滨江人民医院, 江苏扬州 225211)

摘要:目的 通过检测血清 HBV DNA, ALT 和 HBeAg 滴度变化来预测恩替卡韦 (ETV) 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 60 例慢性乙型肝炎患者接受 ETV 0.5 mg/d, 采用实时荧光定量 PCR 法检测服药后 3, 6 和 12 个月时 HBV DNA, ALT 阴转率; 采用免疫化学发光法检测血清治疗前后 HBeAg 滴度的变化。**结果** 治疗 12 个月时, 血清 ALT 复常率, HBeAg 阴转率, HBeAg 转换率分别为 91.7%, 86.7% 和 16.7%; 患者基线 HBeAg 滴度与疗程 3 个月时 HBeAg 滴度下降幅度与远期的 HBeAg 转换率明显相关, HBeAg 的基线滴度越低, HBeAg 血清转换越高, 与其他各组差异有统计学显著性意义; HBeAg 滴度下降幅度 $\geq 90\%$ 的患者的 HBeAg 转换率明显高于 $< 90\%$ 的患者, 与其他各组差异有统计学显著性意义。**结论** 通过检测 HBeAg 滴度下降幅度可以早期预测 ETV 治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者的 HBeAg 血清转换率。

关键词: 乙型肝炎; HBeAg; 滴度; HBV DNA

中图分类号: R512.62; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)02-142-02

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.045

Relationship between the Level of HBV DNA, ALT and the Titers of HBeAg with Effects of Entecavir in Chronic Hepatitis B Patients

ZHU Xiao-hui

(Jiangdu Binjiang District People's Hospital of Yangzhou City, Jiangsu Yangzhou 225211, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficiency of entecavir in chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods** 60 cases of patients treated with entecavir 0.5 mg/d. Observed the negative rate of HBV DNA and ALT after 3, 6 and 12 months. Used immuno chemiluminescence to observe the HBeAg titer after medication. **Results** The negative rate of ALT and HBeAg, HBeAg conversion rate were 91.7%, 86.7% and 16.7%, respectively. The titer of HBeAg was low at baseline, the patients would had higher HBeAg seroconversion, there were significant differences with other groups. The titer of HBeAg decreased $\geq 90\%$ patients was significantly higher in patients with $< 90\%$ on the 3 months. **Conclusion** The HBeAg titer could be predicted ETV for treatment of HBeAg positive CHB patients.

Keywords: chronic hepatitis B; HBeAg; titer; HBV DNA

我国是乙肝病毒感染率非常高的国家, 是我国严重公共卫生问题之一^[1]。恩替卡韦是新一代核苷类似物, 能显著抑制 HBV 的复制, 且抗 HBV 能力显著优于拉米夫定和替比夫定^[2,3]。但是在临床治疗中, 个体应答情况也不尽相同, 有的患者疗效好, 有的差。本文研究采用 ETV 治疗后检测 HBeAg 滴度的变化来预测患者远期的疗效。

1 材料与方法

1.1 研究对象 我院 2011 年 1 月~2012 年 2 月门诊及住院的慢性乙型肝炎 (CHB) 患者 60 例, 其中男性 45 例, 女性 15 例, 年龄 20~59 岁, 平均年龄 35.5 ± 2.4 岁。诊断均符合 2010 年中华医学会肝病学分会和感染病学分会联合修订的慢性乙型肝炎防治指南的标准。入选标准: ① HBeAg, HBsAg 均阳性 6 个月以上。② HBV DNA 水平 $\geq 10^4$ copies/ml。③ 血清谷氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平高于正常上限 2 倍。排除标准: 排除重叠其他

嗜肝病毒感染及并发代谢性、自身免疫性肝病和酒精性肝病患者, ETV 治疗前未使用其他抗病毒药物。治疗前 ALT 值为 282 ± 132 U/L; AST 值为 156 ± 69 U/L; HBeAg 滴度值为 320.32 ± 345.75 S/CO。其中 ≤ 100 S/CO 10 例, $100 \sim 200$ S/CO 16 例, $200 \sim 300$ S/CO 20 例, > 300 S/CO 14 例。HBV DNA 定量值为 6.98 ± 1.25 copies/ml。

1.2 观察指标 采用 AU1700 全自动生化分析仪及配套试剂检测肝肾功能; 采用微粒子发光全自动免疫分析仪和配套试剂盒定量检测 HBV-M (HBsAg, 抗-HBs, HBeAg, 抗-HBe 和抗-HBc); 应用荧光定量 PCR 法 (美国罗氏公司 lightcycler 荧光定量 PCR 分析仪和上海复兴实业公司提供的试剂盒) 检测 HBV DNA, 检测下限为 10^3 copies/ml。

1.3 治疗方法 给予 ETV (0.5 mg/d, 施贵宝制药公司), 疗程 1 年, 治疗初期加用复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽等护肝药物。

* 作者简介: 褚小慧 (1977-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 分子生物学检验, Tel: 15952568565, E-mail: chuan226@126.com。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对 t 检验;率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线水平 基线 ALT 值为 282 ± 132 U/L; AST 值为 156 ± 69 U/L; HBeAg 滴度值为 320.32 ± 345.75 S/CO, 其中 ≤ 100 S/CO 10 例, $100 \sim 200$ S/CO 16 例, $200 \sim 300$ S/CO 20 例, > 300 S/CO 14 例。HBV DNA 定量值为 6.98 ± 1.25 copies/ml。ETV 治疗 12 个月的临床疗效治疗过程中血清学、生化学及病毒学应答情况见表 1。

表 1 ETV 治疗 CHB 患者疗效(%)情况($n=60$)

项 目	3 个月	6 个月	12 个月
ALT 复常率	51.7	81.6	91.7
HBV DNA 转阴率	46.7	75.0	86.7
HBeAg 消失率	10.0	15.0	21.7
HBeAg 转换率	1.7	8.3	16.7

2.2 基线 HBeAg 水平与 HBeAg 血清转换率的关系 在 ETV 治疗 1 年后,基线 HBeAg 滴度越低,治疗 1 年后 HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清转换率越高,分别为 70% 和 60%,见表 2。

表 2 基线 HBeAg 水平与 HBeAg/HBeAb 血清转换的关系

HBeAg(S/CO)	HBeAg 转阴	HBeAg 转换
≤ 100	70 [*]	60 [#]
100~200	25	18.7
200~300	10	1.7
> 300	0	0
合 计	21.7	16.7

注:*,# 分别表示与其他组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 治疗早期 HBeAg 下降幅度与长期疗效的关系 在治疗的前 3 个月时,血清 HBeAg 下降幅度较大的患者,获得远期疗效的疗效越好,见表 3。

表 3 治疗前血清 HBeAg 滴度值与疗程 3 个月动态变化与 12 个月时 HBeAg 血清转换的关系

HBeAg(S/CO)	n	HBeAg/HBeAb 转换率下降幅度(%)		
		≤ 50	50~90	≥ 90
≤ 100	10	0	1	5 [#]
100~200	16	0	1	2
200~300	20	0	0	1
> 300	14	0	0	0

注: # 与其他组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论 ETV 是环戊基鸟嘌呤核苷酸类似物,其三磷酸盐与 HBV 多聚酶的天然底物 dGTP 竞争,可抑制 HBV 复制过程中 DNA 多聚酶启动,反转录以及 HBV DNA 正链合成过程,阻断病毒的复制^[4]。本研究结果表明,经过 ETV 治疗 12 个月

后,HBV DNA 转阴率为 86.7%,ALT 复常率为 91.7%,HBeAg 血清转换率为 16.7%。

核苷类似物治疗 HBeAg 阳性患者,通过持续抑制 HBV DNA,达到 HBeAg 血清转换^[5]。有研究显示,早期的病毒应答情况可以预测远期的疗效^[6,7]。本研究发现,HBeAg 血清转换与 HBeAg 的基线滴度以及治疗早期(3 个月)下降幅度相关。HBeAg 的基线滴度越低,HBeAg 血清转换越高。当血清 HBeAg 滴度值下降幅度 $\geq 90\%$ 时,HBeAg 血清转换高,抗病毒效果好。

笔者认为,通过检测患者治疗前 3 个月的 HBeAg 滴度值的下降幅度,能够预测 ETV 抗病毒的长期疗效,对优化个体化治疗有临床指导意义。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学分会,感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infections Disease, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(12): 881-891.
- [2] Chang TT, Gish RG, deMan R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [3] 姚光弼,张定风,王宝恩,等.恩替卡韦抗乙型肝炎病毒剂量和疗效的研究[J].中华肝脏病杂志,2005,13(7):454-458.
Yao GB, Zhang DF, Wang BE, et al. A study of the dosage and efficacy of entecavir for treating hepatitis B virus[J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(7): 454-458.
- [4] Hoskote SS, Joshi SR, Chosh AK. Disorders of potassium homeostasis: pathophysiology and management[J]. J Assoc Physicians India, 2008, 56(6): 685-693.
- [5] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J, 2009, 122(1): 3-4.
- [6] 占国清,谭华炳,张薇薇,等.替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效的预测指标[J].临床肝胆病杂志,2011,27(6):608-610.
Zhan GQ, Tan HB, Zhang WW, et al. The factors predicting the efficacy of telbivudine in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2011, 27(6): 608-610.
- [7] 叶芳丽,张平安,杨相升,等. HBV 感染者血清中 HBeAg, HBeAb 与 Pre-S1 抗原的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2012,27(5):45-46.
Ye FL, Zhang PA, Yang XS, et al. Research on the relationship between HBeAg, HBeAb and Pre-S1 antigen in patients with HBV infection[J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(5): 45-46.

收稿日期:2014-06-08

修回日期:2015-01-13