

干扰素治疗慢性乙型肝炎 HBeAg 血清学转换预测指标价值比较*

徐晓嵘^a, 章晓鹰^a, 张珏^a, 吕佳^b

(上海中医药大学附属曙光医院 a. 检验科; b. 肝炎科, 上海 201203)

摘要:目的 比较乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)与乙肝病毒 DNA (HBV-DNA) 对干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 48 周 HBeAg 血清学转换的临床预测价值。方法 252 例接受干扰素治疗的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者为研究对象, 分为 HBeAg 血清学转换组(83 例)与未转换组(169 例)。利用受试者工作特征(ROC)曲线计算灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)与阴性预测值(NPV)。结果 12 周与 24 周 HBeAg 分别以 90 S/CO 与 25 S/CO 为临界值时, 其预测治疗 48 周 HBeAg 血清学转换的灵敏度、特异度、PPV, NPV 分别为 0.852, 0.639, 0.680, 0.828 与 0.899, 0.663, 0.763, 0.845, 24 周的 HBV-DNA 载量与较基线下降幅度也具有较高灵敏度与特异度。结论 HBeAg 血清定量值为干扰素治疗慢性乙型肝炎血清学转换最佳预测指标, 此外, 治疗 24 周 HBV-DNA 载量与较基线下降幅度也具有一定预测价值。

关键词:慢性乙型肝炎; 干扰素; ROC 曲线; 灵敏度; 特异度

中图分类号:R512.62; R446.61 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2015)05-146-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.046

Comparison of the Values for Predicting HBeAg Seroconversion in the Treatment of Chronic Hepatitis B by PEG-IFN

XU Xiao-rong^a, ZHANG Xiao-ying^a, ZHANG Jue^a, LÜ Jia^b (a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: **Objective** To compare the clinical value of quantitative serum hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B e-antigen (HBeAg) and hepatitis B virus (HBV-DNA) for predicting HBeAg seroconversion in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) by pegylated interferon (PEG-IFN). **Methods** 252 HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who received PEG-IFN were enrolled. They were divided in HBeAg seroconversion group (83 cases) and non-HBeAg seroconversion group (169 cases). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** When cut-off point of HBeAg was set to 90 S/CO for 12 weeks and 25 S/CO for 24 weeks, the sensitivity, specificity, PPV and NPV of HBeAg seroconversion after 48 weeks treatment were 0.852, 0.639, 0.680, 0.828 and 0.899, 0.663, 0.763, 0.845 respectively. At week 24 of treatment, HBV-DNA load and decline also had higher sensitivity and specificity. **Conclusion** Serum of HBeAg level was strong predictor factor for HBeAg seroconversion, HBV-DNA and decline also had higher predictive value at week 24 of treatment.

Keywords: chronic hepatitis B; PEG-IFN; ROC; sensitivity; specificity

干扰素为慢性乙型肝炎常用治疗药物, 其治疗效果存在着很大的个体差异, 因此, 在治疗过程中, 如果建立能够预测治疗终点应答效果的临床检测指标, 将有助于临床及时调整与优化治疗方案, 提高治疗效率。由于对干扰素治疗 48 周血清学转换(即血清学应答)的临床预测指标的研究结果存在着诸多不一致, 因此, 我们系统观察了干扰素治疗 48 周发生与未发生血清学转换患者 0 周(即基线水平)、12 周、24 周血清 HBV-DNA 载量、HBsAg, HBeAg 定量值动态变化, 利用 ROC 曲线计算其定量值及较基线下降幅度临界值的灵敏度、特异度、

阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)及 ROC 曲线下有效面积, 现将结果总结比较如下。

1 病例与方法

1.1 病例选择 上海曙光医院 2011 年 1 月~2014 年 6 月接受干扰素治疗的住院乙型肝炎患者, 肝炎诊断标准符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[1], 且符合干扰素抗病毒治疗指征(即 HBV-DNA > 10⁴, ALT > 2 倍正常值上限)。所有病例均排除其他病毒重叠感染。

1.2 治疗方案 所有患者入院后接受连续单纯干扰素药物聚乙二醇干扰素 α-2a(罗氏公司, 每次

* 作者简介: 徐晓嵘(1981-)女, 大学本科, 主要从事临床医学检验工作, Tel: 13918649500, E-mail: 84148379@qq.com。

通讯作者: 章晓鹰, 主任技师, E-mail: zhangxy_10@126.com。

180 μg ,每周1次)或聚乙二醇干扰素 α -2b(先灵葆雅公司,每次80 μg ,每周1次)皮下注射治疗,疗程为48周,并具有很好依从性。

1.3 观察指标 在治疗开始与每月一次检测HBV-DNA,HBsAg,HBeAg与HBeAb。HBV-DNA采用实时荧光定量PCR方法进行检测(ABI7500),HBsAg,HBeAg,HBeAb则采用免疫发光方法(雅培i2000)。

1.4 统计学分析 采用ROC曲线分析法计算ROC曲线下有效面积、灵敏度、特异度、PPV, NPV;血清学转换与未转换组间大于与小于临界值的病例数比较用 χ^2 检验,所有数据统计均采用SPSS16.0统计软件,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果 HBV-DNA载量,HBsAg,HBeAg定量值及较基线下降幅度对治疗48周HBeAg血清转换的预测,见表1。24周HBV-DNA载量以及较基线下降幅度ROC曲线下面积、临界值两侧的两

组病例数 χ^2 检验差异均具有统计学意义($P<0.01$),灵敏度与特异度分别为0.716,0.578与0.704,0.530,对于预测HBV-DNA载量不低于检测限(1×10^3)或者下降小于 $2.5\log_{10}$,治疗48周很难出现血清学转换更有价值。

12周与24周HBeAg定量值ROC曲线下面积与临界值两侧的两组病例数 χ^2 检验差异均具有统计学意义($P<0.01$),灵敏度均大于0.80,特异度可达0.6以上,总体显示良好预测价值。基线水平HBeAg定量值ROC曲线虽显示为有效面积,且以300为临界值的转换组与未转换组 χ^2 检验也具有统计学意义,但其灵敏度、特异度总体较低,为0.680,0.482。

HBsAg仅24周定量值ROC曲线下面积与以3000 IU/ml为临界值的两组病例数 χ^2 检验差异具有统计学意义($P<0.05$),但灵敏度、特异度总体较低,为0.621,0.542。

表1 HBV-DNA载量,HBsAg,HBeAg定量值及较基线下降幅度对48周HBeAg血清学转换预测临界值灵敏度、特异度、PPV, NPV比较及ROC曲线下面积分析

时 间	ROC面积	临界值	灵敏度	特异度	P值	PPV	NPV	χ^2	P
HBV-DNA载量(\log_{10} IU/ml)									
0周	0.497	5.5	0.686	0.289	0.947	0.311	0.663	0.157	0.692
12周	0.493	4.5	0.592	0.386	0.857	0.317	0.663	0.120	0.729
24周	0.710	1.5	0.716	0.578	0.000	0.500	0.776	20.422	0.000
HBV-DNA较基线下降幅度(绝对值)									
12周	0.518	2.5	0.722	0.265	0.648	0.319	0.667	0.048	0.827
24周	0.642	2.5	0.704	0.530	0.000	0.468	0.753	13.061	0.000
HBeAg定量(S/CO)									
0周	0.631	300	0.680	0.482	0.001	0.425	0.728	6.277	0.012
12周	0.821	90	0.852	0.639	0.000	0.680	0.828	62.693	0.000
24周	0.902	25	0.899	0.663	0.000	0.763	0.845	86.164	0.000
HBeAg较基线下降幅度(绝对值)									
12周	0.524	5	0.698	0.373	0.540	0.378	0.694	1.304	0.253
24周	0.594	6.25	0.621	0.506	0.016	0.396	0.719	3.703	0.054
HBsAg定量(IU/ml)									
0周	0.517	5000	0.639	0.410	0.660	0.358	0.688	0.562	0.453
12周	0.567	3000	0.692	0.410	0.083	0.395	0.705	2.573	0.109
24周	0.598	3000	0.621	0.542	0.011	0.413	0.734	6.060	0.014
HBsAg较基线下降幅度(绝对值)									
12周	0.522	3.5	0.740	0.301	0.572	0.362	0.683	0.467	0.494
24周	0.528	3.5	0.675	0.386	0.470	0.368	0.691	0.889	0.346

注:1:HBV-DNA较基线下降幅度=12周或24周HBVDNA \log_{10} —基线水平HBV-DNA \log_{10} ;2:HBeAg与HBsAg较基线下降幅度=基线水平HBeAg或HBsAg定量值/12周或24周HBeAg或HBsAg定量值。

3 讨论 在48周干扰素治疗过程中,建立有效的HBeAg血清学转换预测指标,对优化治疗方案非常重要,然而,对于HBV-DNA载量、HBsAg及HBeAg定量值及其较基线下降幅度究竟孰为最有价值预测指标,国内外研究结果不尽相同^[2~4]。

尽管研究表明干扰素可以通过JAK-STAT途径最终作用于cccDNA,从而使患者血清HBV-DNA载量,HBsAg,HBeAg水平下降^[5,6],但三者对治疗48周HBeAg血清学转换的预测价值则不尽相同,ROC曲线分析提示:在所有(下转150页)

(上接 147 页)指标中,12 周与 24 周 HBeAg 定量值对 48 周 HBeAg 血清学转换预测价值最佳,这与 Tangkijvanich 等^[2]及朱月永等^[4]的观点非常接近,认为 HBeAg 定量值为最优预测指标,此外,24 周 HBV-DNA 载量与下降幅度也具有相对较高的预测价值,但由于其灵敏度与 NPV 较之特异度与 PPV 更佳,因此对于 HBV-DNA 载量不低于检测限或下降幅度小于 2.5 log₁₀ 以上很难出现血清学转换的预测价值更大。

可能是由于 HBsAg 具有很大的个体差异或由于 HBsAg 阴转率在三者之中最低,我们发现不少在临床上出现血清学应答患者,其 HBsAg 仍然处于较高水平(具体数据未显示),从观察数据中也可看出,尽管 24 周 HBsAg ROC 曲线下为有效面积,且临界值两侧的转换组与未转换组病例数比较也具有统计学意义,但总体并未显示较理想的灵敏度与特异度等,这与 Ma^[3]认为 24 周 HBsAg 定量值在 2 890 IU/ml 时可显示较佳的预测价值的观点略有不同。同样,由于 HBeAg 较大的个体差异,一些 HBeAg 初始水平较低患者,尽管其 HBeAg 并无明显下降,但仍能获得 HBeAg 阴转效果。有研究报道证实:临床上 HBeAg, HBeAb 双阳性现象多出现在 HBeAg 定量值持续下降的情况下,而此类患者随后通常出现较大概率 HBeAg 消失而 HBeAb 转为阳性^[7]。这同我们的观察结果相吻合,不出现血清学转换者大多 HBeAg 定量值较高,而 HBeAg 定量值水平较低者则出现血清学转换几率较大,并且,血清学转换似乎同 HBeAg 下降幅度关联性较差。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(12): 81-89.
Chinese Society of Hepatology, CMA, Society of In-

fectious Diseases, CMA. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2011, 14(12): 81-89.

- [2] Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, et al. Comparison between quantitative hepatitis B surface antigen, hepatitis B e-antigen and hepatitis B virus DNA levels for predicting virological response to pegylated interferon-alpha-2b therapy in hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatol Res, 2010, 40(4): 269-277.
- [3] Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(9): 1498-1506.
- [4] 朱月永, 董 菁, 陈筱涛, 等. e 抗原定量对聚乙二醇干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 e 抗原血清学转换的预测[J]. 胃肠病学与肝脏病学, 2010, 19(10): 883-885.
Zhu YY, Dong J, Chen YT, et al. Quantitative HBeAg assay as a predictive factor of HBeAg seroconversion induced by PEG-IFN α -2a therapy to HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2010, 19(10): 883-885.
- [5] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and non-hepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. Science, 2014, 343(6179): 1221-1228.
- [6] Liu F, Campagna M, Qi Y, et al. Alpha-interferon suppresses hepadnavirus transcription by altering epigenetic modification of cccDNA minichromosomes[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(9): e1003613.
- [7] 张 健, 张艳茹, 李 威, 等. 慢性乙型肝炎患者干扰素治疗过程中出现 HBeAg/ 抗 HBe 双阳性现象的临床分析[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(4): 446-448.
Zhang J, Zhang YR, Li W, et al. Clinical characteristics of chronic hepatitis B with concurrent hepatitis B e antigen and antibody detection during the treatment with interferon alpha[J]. Journal of Tropical Medicine, 2013, 13(4): 446-448.

收稿日期: 2014-12-25

修回日期: 2015-03-20