

# e抗原阳性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg、HBV DNA联合监测的研究进展

陈小勇(兰州市第二人民医院 肝病科, 兰州 730046)

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈全球性, 每年死于与之相关的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌者在100万例以上。多年来经过各国学者的不懈努力, 在HBV感染预防和治疗方面取得了瞩目的成就, 但仍有需进一步研究的问题, 本文针对e抗原阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗中联合监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA的研究进展做一综述。

## 1 慢性乙型肝炎治疗的目标和存在的问题

《亚太地区慢性乙型肝炎治疗共识(2012最新版)》<sup>[1]</sup>、2012新版《EASL慢性乙型肝炎指南》<sup>[2]</sup>(EASL指南)、我国2010年版的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>中对CHB治疗的总体目标均是一致的, 即通过长期抑制或消除HBV, 使肝细胞炎性坏死、肝纤维化减轻, 从而延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、原发性肝癌及其并发症的发生, 达到生活质量和存活时间双提高的目的, 而抗病毒治疗是实现这一目标的关键。CHB患者的高HBV DNA水平与肝硬化风险增加相关, 与原发性肝癌的累积发生率相关<sup>[4,5]</sup>。有效的病毒抑制可以显著改善CHB患者的肝脏组织学病变, 延缓病情进展, 降低肝硬化、肝癌发生风险<sup>[6]</sup>。长期持续的病毒学、生物化学应答, HBeAg消失, HBeAb持久出现, 大多数患者病情将获得稳定缓解<sup>[2]</sup>。越早实现HBeAg血清学转换, 并发症的发生风险越低<sup>[7]</sup>。故只要有适应证, 治疗前严格评估且条件允许, 就应进行规范的抗病毒治疗。

但是抗病毒治疗仍存在以下问题, 一是目前国内外公认有效的抗HBV药物主要包括干扰素类和核苷(酸)类似物, 再无选择; 二是这两类抗病毒药物是否需要终身使用才能维持疗效, 即有无治疗终点。

2009年EASL指南<sup>[8]</sup>首次从治疗策略上提出了有限疗程的概念, 充分运用临床试验与临床实践的循证医学证据, 明确

CHB不应是终身治疗, 应根据治疗中的生物化学、病毒学、血清学应答情况分类, 在达到长期稳定的生物化学、病毒学应答基础上, 理想终点是指HBsAg消失或不伴抗-HBs出现, 满意终点是指HBeAg阳性患者获得持久的HBeAg血清学转换, 仅仅生化学、病毒学应答(HBV DNA < 10~15 IU/ml)为基本的治疗终点。可见要实现有限疗程目标, 其前提应使患者达到满意或理想的治疗终点, 故应用抗病毒药物不仅需要强效抑制病毒复制, 同时应具备高HBeAg血清学转换, 甚至高HBsAg血清学转换。治疗过程中根据患者的具体情况加强沟通、提高依从性、规范治疗、严密监测、实施个体化治疗策略可以进一步提高疗效。

## 2 e抗原阳性患者是实现有限治疗疗程的重点关注人群

对于e抗原阴性CHB患者无论采用干扰素还是核苷(酸)类似物治疗对这一目标的实现难度很大, HBsAg不消失, 复发几率高, 但聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN)- $\alpha$  2a治疗6个月, 停药随访至12个月时HBsAg消失率仅为3%, 随访至5年HBsAg消失率增加至12%, 而采用核苷(酸)类似物治疗HBsAg消失率为0<sup>[2]</sup>, 故e抗原阴性CHB患者可能需终身治疗。

对于e抗原阳性CHB患者, 使用Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗48周, 停药随访24周时e抗原血清学转换率为32%, 停药随访48周时e抗原血清学转换率可达43%。使用核苷(酸)类似物治疗e抗原血清学转换率随治疗时间延长而提高, 拉米夫定治疗5年达35%, 阿德福韦酯治疗3年达43%, 恩替卡韦治疗3年达24%~44%, 替比夫定治疗2年达22.5%<sup>[1-3]</sup>。对于e抗原阳性CHB患者来说, 满意的治疗终点现阶段通过临床干预是可以实现的, 理想的治疗终点虽然较难实现, 但绝非遥不可及, 所以e抗原阳性患者是实现有限治疗疗程的重点关注人群。

## 3 治疗前严密评估、治疗中联合监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA水平, 可提高e抗原血清学转换率和HBsAg消失率

实现有限治疗疗程并非必须待治疗结束或出现e抗原血清转换, 甚至HBsAg消失, 否则治疗仍是盲目而无限期的,

通过治疗前对患者的严密评估、治疗中密切监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA水平波动、实施个体化原则,不仅在早期可预测有限治疗的几率,使患者对治疗疗程有了心理准备,增强患者治疗依从性,同时可大大提高e抗原血清学转换率和HBsAg消失率,节省医疗成本。

3.1 Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗e抗原阳性CHB患者中联合监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA的研究进展 干扰素于90年代初期开始较为广泛运用于CHB的治疗,目前已进入一个规范的全新时代:患者选择、疗程确定、个体化用药、用药监测、疗效预判、不良反应的处理、停药指标各方面均已明确。2009年EASL指南<sup>[8]</sup>就已明确指出根据基线特征和治疗中应答情况制定治疗策略,适当调整治疗方案可进一步提高疗效,从而帮助患者尽早实现有限治疗。近年来研究<sup>[3]</sup>提示,治疗前丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平较高、HBV DNA  $< 10^8$  拷贝/ml、病程短、非母婴传播、女性、肝组织炎性坏死重纤维化程度轻、依从性好、无重叠其他病毒感染、HBV基因型为A、B型者是很好地预测实现治疗终点的治疗前评估指标,治疗12周时HBV DNA不能检出是重要的疗效预测因素。2012年《EASL慢性乙型肝炎指南》<sup>[2]</sup>进一步指出,治疗前e抗原阳性CHB,HBV DNA  $< 2 \times 10^8$  IU/ml、ALT 2~5倍正常值上限、HBV基因型为A或B型的患者,治疗12周HBV DNA  $< 20\,000$  IU/ml者,有50%出现HBeAb血清学转换。

测定HBeAg在基线和治疗中特定时间点的水平有利于预测患者对Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗的应答。Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗过程中,24周HBeAg水平下降可以预测HBeAg血清学转换:研究发现治疗24周,低HBeAg水平(HBeAg  $< 10$  PEI U/ml)的患者中,72周HBeAg血清学转换率为52%;而中等HBeAg水平(HBeAg在10~100 PEI U/ml)的患者72周HBeAg血清学转换率为20%;高HBeAg水平(HBeAg  $> 100$  PEI U/ml)的患者在72周时HBeAg血清学转换率仅为4%,其阴性预测值为96%。HBeAg定量的预测价值优于HBV DNA。

血清HBsAg水平与肝内HBV ccc DNA水平相关。有研究<sup>[9]</sup>显示,HBsAg的产生也是以ccc DNA为模板的,因此血清HBsAg水平可反映肝内ccc DNA和肝内HBV DNA水平,抗病毒治疗中降低HBsAg水平意味着可以降低肝内ccc DNA水平。ccc DNA在目前技术条件下很难定量检测,而HBsAg定量检测相对容易,可用于CHB患者接受干扰素治疗时病毒复制的监测指标。研究显示Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗12周,HBsAg  $< 1500$  IU/ml是HBeAb血清学转换强烈预测因子。若12周HBsAg  $> 20\,000$  IU/ml或HBsAg定量无变化,提示发生HBeAb血清学转换可能性非常低。若24周HBsAg  $< 1500$  IU/ml,则51%的患者治疗1年后获HBeAg血清学转换,其中20%获HBsAg清除<sup>[2]</sup>。因此在应用Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗CHB的过程中,依据一定的时间点监测HBsAg水平,能够早期预测治疗效果,制

定挽救措施。由于HBsAg定量可反映ccc DNA水平,治疗期间定期监测对于判断是否发生应答也具有较大的实践价值。最近研究<sup>[10]</sup>表明,治疗12周HBsAg较基线下降 $> 0.5 \log_{10}$  IU/ml及24周HBsAg下降 $> 1.0 \log_{10}$  IU/ml与持续的病毒学应答相关,其阴/阳性预测值达90%。国内Hou<sup>[11]</sup>等研究初步证明HBsAg联合HBV DNA检测可以预测病毒学应答和HBsAg消失。如何在临床实践中应用HBsAg定量还需更多的研究。

3.2 核苷(酸)类似物治疗e抗原阳性CHB患者中联合监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA的研究进展 虽然干扰素疗程相对固定,HBeAg血清学转换率较高,疗效相对持久,耐药变异较少,但使用及携带不方便,不良反应较明显,肝功能失代偿者禁忌。而核苷(酸)类似物抑制HBV DNA作用强,不良反应少,可用于肝功能失代偿者,但疗程相对不固定,HBeAg血清学转换率低,若未达到停药标准而盲目停药,可造成病毒学、生物化学反弹,使病情恶化,故可能长期用药,但长期应用又可产生耐药,影响抗病毒疗效,极大的限制了此类药物的临床应用。寻找可用于预测核苷(酸)类似物治疗后发生HBeAg血清转换的因素,制定治疗策略,适当调整治疗方案,可进一步提高疗效,使更多患者实现满意或理想的治疗终点,尽早实现有限治疗,节约治疗成本。监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA定量水平在应用Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗CHB的过程中的预测价值已有较多研究,故在核苷(酸)类似物抗病毒应用中有无预测价值,成为目前国内外研究热点。

纵观各指南,对治疗前应用核苷(酸)类似物也提出了一些预测建议:基线HBV DNA  $< 2 \times 10^8$  IU/ml、ALT 2~5倍正常值上限者,其HBeAg血清学转换率高,而病毒基因型对这类药物的疗效无影响。近年来研究(临床非头对头)表明,HBeAg阳性患者应用阿德福韦酯、拉米夫定、替诺福韦酯、替比夫定、恩替卡韦治疗48~52周后,血清HBV DNA绝对值分别降低 $-3.5 \log_{10}$ 、 $-5.5 \log_{10}$ 、 $-6.2 \log_{10}$ 、 $-6.4 \log_{10}$ 、 $-6.9 \log_{10}$  拷贝/ml<sup>[12]</sup>,HBeAg血清学转换率分别为<sup>[13]</sup> 12%、16%~21%、21%、22%、21%。治疗2年以上<sup>[14]</sup>,达到血清HBV DNA不可测的患者比例,阿德福韦酯治疗5年为48.8%、拉米夫定治疗 $\geq 2$ 年为40%~50%、替诺福韦酯治疗4年后为86%、替比夫定治疗 $\geq 2$ 年为60%~70%、恩替卡韦治疗5年为94%。累积达到的HBeAg血清学转换率:阿德福韦酯治疗5年为48%<sup>[15]</sup>,拉米夫定治疗5年为50%<sup>[13]</sup>,替诺福韦酯治疗3年为26%<sup>[16]</sup>,替比夫定治疗3年为37%<sup>[17]</sup>,恩替卡韦治疗4年为53.3%<sup>[18]</sup>。累积达到的HBsAg消失的患者比率,阿德福韦酯治疗4~5年为2%<sup>[13,15]</sup>,拉米夫定治疗2年为3%<sup>[13]</sup>,替比夫定治疗2年为1.3%<sup>[19]</sup>,恩替卡韦治疗4~5年为5.6%<sup>[20,21]</sup>。

核苷(酸)类似物的疗效预测除基线因素外,也有研究表明治疗早期病毒学应答可预测其长期疗效和耐药发生率。据此,近年来国外根据治疗早期病毒学应答预测长期疗效和

耐药发生而制定了核苷(酸)类似物治疗CHB的路线图<sup>[22]</sup>:根据治疗24周时的HBV DNA水平优化治疗方案以预测未来2~4年疗效,强调预测与优化治疗并重,国内专家也首次验证了路线图概念<sup>[23,24]</sup>:替比夫定治疗76周优化治疗组病毒学应答及耐药均显著优于标准治疗组,但上述核苷(酸)类似物的最佳监测点、判断指标、判断界值尚未统一,上述药物的临床研究仍在进行。目前的研究更多集中在核苷(酸)类似物治疗中某一时间点的HBV DNA低于检测下限对维持持久应答,具有更低耐药发生所具备的预测意义,而对其预测最终发生HBeAg血清学转换、HBsAg消失几率的意义研究有限,这是因为核苷(酸)类似物作为CHB的抗病毒药物,其主要作用点是抑制HBV病毒的逆转录酶或聚合酶,阻止HBV DNA的合成,不能抑制及清除肝细胞内病毒的超螺旋结构ccc DNA,而对于HBeAg血清学转换、HBsAg血清学转换,则需要免疫反应的参与,而所有核苷(酸)类似物中仅替比夫定可能具有一定的免疫学作用:Zeuzem等<sup>[25]</sup>研究证实获得HBeAg血清学转换而停药的患者继续随访52周,其中90%的患者可维持HBeAg血清学转换;治疗应答预测分析表明,基线炎性活动较重( $ALT \geq 2 \times ULN$ )、病毒载量相对较低( $HBV DNA < 9 \log_{10}$ 拷贝/ml)的HBeAg阳性患者,治疗24周若血清HBV DNA检测不到,治疗2年有89%的患者HBV DNA仍检测不到,52%的患者发生HBeAg血清学转换,81%的患者ALT复常,仅2.3%的患者发生病毒学耐药,而其他4种药物尚缺乏这方面的资料。故期待更早期出现HBeAg血清学转换、HBsAg血清学转换,在核苷(酸)类似物的治疗中较困难。但目前通过较长时期的治疗,核苷(酸)类似物获得满意的治疗终点最高亦能达到50%以上。所以,路线图概念为临床进一步提高疗效提供了有效帮助,个体化治疗原则既是路线图的有益延伸,更是实现有限疗程的“利刃”。在核苷(酸)类似物的治疗中,动态监测HBV DNA水平的同时联合HBeAg、HBsAg水平的动态监测,找寻更加便捷的预测指标、更加精准的预测点,对提高现有抗病毒药物的疗效、降低耐药率,实现有限疗程治疗具有十分重要的意义。

#### 4 结语

抗病毒治疗在CHB的治疗中具有无可替代的地位,尤其是核苷(酸)类似物应用于临床后,扩大了其使用范围,使很多以往肝功能失代偿或慢性肝衰竭的患者大大获益,而且随着治疗时间的延长、HBV的有效抑制,这些患者不仅在生物化学指标改善上受益,重要的是在肝脏形态学甚至组织学上均受益,改变了HBV感染所致相关疾病的治疗理念。但核苷(酸)类似物的使用仍存在着高风险,盲目停药造成肝衰竭的后果、长期服药带来的耐药风险、心理压力与经济负担等问题不容回避。CHB患者抗病毒治疗中联合监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA并进行动态观察,对实现有限治疗疗程

开辟了治疗前景,但HBsAg、HBeAg的实验室定量检测目前仍缺乏统一标准,其精确度、灵敏度仍需进一步提高,其动态变化所代表的意义尚需完善,其在干扰素治疗中的意义是否与核苷(酸)类似物治疗中所表达的意义一致仍需研究,其最终的病情转归也待研究。

总之,CHB患者抗病毒治疗中联合监测HBsAg、HBeAg、HBV DNA定量是目前实现有限疗程的较好选择。

#### 参考文献

- [1] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*, 2012, 6: 531-561.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guideline: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57: 167-185.
- [3] 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(2010年版)[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2011, 3: 40-56.
- [4] Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2007, 46: 45-52.
- [5] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 168-174.
- [6] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1521-1531.
- [7] Chen YC, Chu CM, Liaw YF, et al. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 435-444.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guideline: management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50: 227-242.
- [9] Thompson AJV, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 1933-1944.
- [10] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients[J]. *Hepatology*, 2009, 49: 1151-1157.
- [11] Hou JL, Ma H, Sun J, et al. Baseline and early on-treatment characteristics in HBeAg positive patients with chronic hepatitis B (CHB) infection achieving an early on-treatment response to peginterferon alfa-2a: interim results from the RGT study[J]. *Hepatology*, 2011, 54(Suppl 1): 1021.
- [12] Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49: S112-S121.
- [13] Dienstag JL. Hepatitis B virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1486-1500.
- [14] Afdhal NH, Bacon BR, Brown RS. Chronic hepatitis B: integrating long-term treatment data and strategies to improve outcomes in clinical practice[J]. *Gastroenterology & Hepatology*, 2011, 7(3, S4): 6-7.
- [15] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2008, 48: 750-758.
- [16] Heathcote J. Three years of tenofovir disoproxil (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (study



- 103), preliminary analysis[J]. Hepatology,2009,50:533A.
- [17] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int,2011,31:676-684.
- [18] Seto WK, Lai CL, Fung J, et al. Outcome of 4-year treatment of entecavir for treatment-naïve chronic hepatitis B[J]. J Hepatology,2011,54:S301.
- [19] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2009,136:486-495.
- [20] Gish R, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepatitis,2010,17:16-22.
- [21] Lampertico P, Viganò M, Facchetti F, et al. Effectiveness of entecavir for NUC-naïve, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: a 2-year multicenter cohort study in 311 patients[J]. J Hepatol,2010,52:S389-390.
- [22] Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2007,5:890-897.
- [23] Hou J, Sun J, Xie Q, et al. Virological breakthrough and genotypic resistance in a randomized, controlled study on telbivudine treatment applying roadmap concept in CHB: w76 interim analysis of effect study[J]. J Hepatol,2012,56(Suppl2):S203-S204.
- [24] Sun J, Xie Q, Tan D, et al. Efficacy optimization of response to therapy (effort) -a two-year, randomized, open label, controlled study on telbivudine treatment applying the ROADMAP concept in HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB) adult patients: week 76 interim analysis[J]. Hepatol Int,2012,6:122-126.
- [25] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,51:11-20.

收稿日期: 2013-02-05

## · 消息 ·

## 医学论文写作中的注意事项

论文的写作前言主要概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据等。有些研究还说明该研究开始的具体时间。前言必须开门见山、简要、清楚、切忌套话、空话、牵涉面过宽、详述历史过程或复习文献过多等。不要涉及本研究中的数据或结论。不要与摘要雷同。未经检索,前言中不可写“国内外未曾报道”等字样,也不可自我评价达到“XX水平”或“填补XX空白”等。前言通常不需要标题。论著文稿的前言一般不超过250字;比较短的论文可以只用小段文字起前言作用。

方法主要介绍对象(人或实验动物,包括对照组)的选择及其基本情况,以及研究所采用的方法及观察指标。常用标题有“材料与方法”、“对象与方法”、“资料与方法”等。

临床研究需交代病例和对照者的来源、选择标准及研究对象的年龄、性别和其他重要特征等,并应注明参与研究者是否知情同意。临床随机对照组研究应交代干预方法的设计(随机方法)和所采用的盲法。实验研究需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。

个人创造的方法应详细说明“方法”的细节,以备他人重复。改进的方法详述改进之处,并以引用文献的方式给出原方法出处。原封不动使用他人方法,应以引用文献的方式给出方法的出处,无需展开描述。

药品、试剂应使用化学名,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位和生产时间。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述其工作原理。

统计学处理项应说明统计分析方法及其选择依据。

结果的叙述应客观真实、简洁明了、重点突出、层次分明、合乎逻辑,不应与讨论内容混淆。若文稿设有图表,则正文不需重述其全数据,只需摘述其主要发现或数据。若使用文字描述,内容冗长繁锁不易读懂,则应改用图或表来表达数据,以收到一目了然的效果。应认真核对正文和图表的数据,达到准确、统一。统计学分析应交代统计方法、统计值,仅有P值不能体现重要的定量信息。

讨论应着重讨论研究中的新发现及从中得出的结论,包括发现的意义及其限度,以及对进一步研究的启示。若不能导出结论,也可以进行必要的讨论,提示建议、设想、改进的意见或待解决的问题。应将研究结果与其他有关的研究相联系,并将本研究的结论与目的相关联。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不要过多罗列文献。避免做不成熟的主观推断。讨论中一般不应设置图或表。

本刊编辑部