

HBsAg、HBeAg定量检测在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的临床意义

李勤英(衡水市第三人民医院 肝二科, 衡水 053000)

摘要: 目的 探讨HBsAg、HBeAg定量检测在CHB抗病毒治疗中的临床意义。方法 选择本院门诊及住院CHB患者152例,应用干扰素、核苷(酸)类似物抗病毒治疗,在治疗前、12周、24周、52周定量检测HBsAg、HBeAg、HBV DNA定量,观察HBsAg、HBeAg与治疗疗效的相关性。结果 干扰素治疗组12周HBeAg的变化及24周HBsAg变化与治疗远期效果有相关性,差异均有统计学意义($P < 0.05$);核苷类似物治疗组HBsAg定量在治疗过程中变化不明显,12周、24周HBeAg变化与患者预后有关,差异均有统计学意义($P < 0.05$),HBeAg可做为预测耐药风险的参考指标。结论 HBsAg、HBeAg是两个稳定、可靠的生物学标志,两者定量检测可以直观地分析患者病情变化,预测治疗应答情况,帮助制定个体化治疗方案。

关键词: 干扰素;核苷(酸)类似物;临床疗效

Clinical significance of HBsAg and HBeAg quantitative detection in chronic hepatitis B antiviral treatment

LI Qin-ying (Second Department of Liver Diseases, Third People's Hospital of Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance of HBsAg and HBeAg quantitative detection in antiviral treatment. **Methods** Total of 152 patients with chronic hepatitis B selected from the author's hospital received antiviral treatment with interferon and nucleoside analogues. After 12 weeks, 24 weeks and 52 weeks of treatment, quantitative detections of HBsAg, HBeAg and HBV DNA have been carried out so as to observe the correlation between the quantitative detection and the treatment effect. **Results** For the interferon treatment group: the changes of HBeAg after 12 weeks and HBeAg after 24 weeks have correlation with long-term outcome, which is of statistical significance (both $P < 0.05$); for the nucleoside analogues treatment group: HBsAg quantitative didn't change significantly in the course of treatment, and the changes of HBeAg after 12 weeks and 24 weeks have been found to be associated with the prognosis of the patients, which also has statistical significance (both $P < 0.05$); HBeAg can serve as a reference index for forecasting the risk of drug resistance. **Conclusions** HBsAg and HBeAg are two stable and reliable biological markers; the quantitative detection can visually analyze the patients' conditional changes, predict therapeutic response and help formulate the individualized treatment plan.

Key words: Interferon; Nucleoside analogues; Clinical effect

抗病毒治疗是CHB治疗的关键,然而目前普遍应用的干扰素及核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎24周应答不佳比率 $> 60\%$ 。有研究^[1]表明,早期应答不佳者远期应答率低且耐药率高,导致患者依从性下降及治疗费用增加。因此,寻找恰当的临床

监测指标预测疗效并根据患者应答反应及时调整治疗方案是目前CHB患者抗病毒治疗的热点和难点问题。HBsAg和HBeAg定量检测是近年来检验技术的重要发展,二者可作为HBV DNA定量的补充,还能更好地反映人体对HBV的免疫控制状态^[2-4]。本研

究通过观察CHB患者应用干扰素及核苷(酸)类似物后早期HBsAg、HBeAg定量变化,探讨其与预测病毒学应答和耐药发生风险的关系,为制定科学、合理、可行的抗病毒治疗方案提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2011年1月至2012年12月本院门诊及住院的HBeAg阳性CHB患者152例,诊断符合2011年修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[5]诊断标准,排除HAV、HCV、戊型肝炎病毒(HEV)、HIV等其他病毒感染,既往未应用抗病毒治疗及免疫调节剂。根据患者病情及个人意愿、经济情况分为干扰素治疗组86例,核苷(酸)类似物治疗组66例。两组性别、年龄差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 干扰素组应用干扰素 α -2b 500万单位,每周3次,肌肉注射。核苷(酸)类似物组应用LAM 100 mg,每日1次口服;TDF 600 mg,每日1次口服或ETV 0.5 mg,每日1次口服。根据两组患者肝功能情况适当应用保肝药物,ALT > 5倍正常值者应用甘草酸二铵注射液250 ml静脉输注每日1次,肝功能好转改为甘草酸二铵肠溶胶囊口服100 mg,每日3次;肝功能正常再减量为100 mg,每日2次,巩固2周后停用保肝药物。ALT < 5倍正常值者应用甘草酸二铵肠溶胶囊口服150 mg,每日3次,肝功能好转后减量至100 mg,每日3次;肝功能正常再减量为100 mg,每日2次,巩固2周后停用保肝药物。干扰素组HBeAg在24周内发生血清学转换的疗程为52周,未发生HBeAg血清学转换的疗程为72周;核苷类似物治疗组72周内均未停药。所有患者随访至少至治疗后72周。

1.3 检测方法 使用促凝管抽取5 ml静脉血,立即分离血清,置于2~8℃保存。HBV DNA定量采用PCR-荧光探针法(深圳市匹基生物工程有限公司生产的乙型肝炎病毒核酸扩增荧光定量检测试剂盒),检测下限为500拷贝/ml。HBsAg、HBeAg定量采用化学发光法(LiCA)(博阳生物科技有限公司生产的仪器及配套试剂),HBsAg检测范围为0~500 ng/ml, HBeAg检测范围为0~65 PEI U/ml。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗前、治疗12周、24周、72周HBsAg、HBeAg、HBV DNA定量,分析早期HBsAg、HBeAg定量的变化与预后的关系,核苷类似物治疗组早期HBsAg、HBeAg定量变化与耐药发生的相关性。

1.5 疗效评价 72周时,HBV DNA低于检测下限并HBeAg消失或血清学转换为有效,否则为无效,72周内再次出现HBV DNA高于检测下限为病毒学突破。

1.6 统计学方法 应用SPSS 13.0软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 t 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干扰素治疗组HBsAg、HBeAg定量变化 干扰素治疗组有效39例(45.3%),无效47例。治疗有效组各个监测点HBsAg、HBeAg水平均明显低于无效组($P < 0.05$)。结果提示,干扰素治疗前及治疗过程中HBsAg、HBeAg定量变化可以预测治疗72周时疗效,见表1。

2.2 核苷(酸)类似物治疗组HBsAg、HBeAg定量变化 核苷(酸)类似物治疗组有效25例(37.9%),无效41例,病毒学突破8例。两组患者各个监测点HBsAg定量变化无显著差异,而治疗12周、24周有效组HBeAg水平显著低于无效组($P < 0.001$),见表2。

3 讨论

CHB的发生、发展、预后是一个动态的变化过程,患者在不同的疾病阶段,血清HBsAg、HBeAg水平存在显著不同^[6]。研究显示,HBsAg、HBeAg水平与HBV DNA呈正相关,HBsAg水平与肝内HBV ccc DNA量之间具有高度的相关性^[7-10]。骆抗先^[11]指出,应用干扰素治疗的患者其HBsAg、HBeAg的下降预示着病毒的清除。Fried等^[12]对不同时间的HBeAg水平变化的研究及Brunetto等^[13]对HBsAg水平进行的分析显示,干扰素治疗患者HBeAg早期下降与远期疗效相关,HBsAg水平下降与ccc DNA转录的下降及mRNA翻译病毒蛋白的下降有关,早期HBsAg水平下降程度与持续应答相关^[13-17]。

本研究发现,干扰素治疗有效患者的HBV

表 1 干扰素治疗组HBsAg、HBeAg定量变化 ($\bar{x} \pm s$)

	HBsAg (ng/ml)			HBeAg (PEI U/ml)		
	治疗前	12周	24周	治疗前	12周	24周
有效 (n = 39)	400.40 \pm 126.20	385.60 \pm 147.60	153.80 \pm 78.76	39.86 \pm 24.73	27.97 \pm 22.67	11.46 \pm 18.69
无效 (n = 47)	456.40 \pm 117.10	474.60 \pm 123.50	427.70 \pm 126.10	51.72 \pm 14.37	53.32 \pm 20.51	49.37 \pm 25.64
<i>t</i>	2.13	3.04	8.99	2.74	5.44	7.68
<i>P</i>	0.360	0.003	< 0.001	0.007	< 0.001	< 0.001

表 2 核苷（酸）类似物治疗组的HBsAg、HBeAg定量变化 ($\bar{x} \pm s$)

	HBsAg (ng/ml)			HBeAg (PEI U/ml)		
	治疗前	12周	24周	治疗前	12周	24周
有效 (n = 25)	439.60 \pm 133.80	431.20 \pm 137.10	429.97 \pm 140.40	47.16 \pm 21.10	36.07 \pm 23.41	23.64 \pm 25.57
无效 (n = 41)	441.00 \pm 126.50	438.10 \pm 134.30	439.20 \pm 127.60	51.72 \pm 14.37	46.89 \pm 16.52	45.97 \pm 22.49
<i>t</i>	0.04	0.20	0.27	1.05	2.19	3.72
<i>P</i>	0.966	0.841	0.785	0.300	0.032	< 0.001

DNA在治疗12周、24周尚未低于检测下限，而HBsAg、HBeAg已显示明显下降，有效患者的HBV DNA变化发生在治疗24周后，晚于HBsAg、HBeAg水平的下降。部分患者HBeAg在36周才明显的下降，这部分患者再延长治疗时间，最终亦可获得病毒学应答，疗效很好。因此，干扰素治疗的患者，治疗12周、24周HBeAg及24周HBsAg水平对预后判断优于HBV DNA定量检测，治疗36周的HBeAg定量检测在干扰素治疗时也很重要，患者HBV DNA尚未低于检测下限，只是时机未到，不能急于否定干扰素的治疗效果。

汇总核苷（酸）类似物治疗组情况发现，1/3的患者在治疗4周HBV DNA低于检测下限，在24周内所有患者HBV DNA低于检测下限，且患者HBV DNA低于检测下限早于HBsAg、HBeAg定量的改变，HBeAg下降不如HBV DNA变化大，较早发生HBV DNA低于检测下限的患者HBeAg稳步下降，下降的速度和幅度均远大于无血清转换者，最终出现血清学转换；治疗前及治疗过程中HBsAg定量变化与72周疗效无明显相关，HBsAg治疗期间变化很不明显；8例病毒学突破患者的HBsAg、HBeAg、HBV DNA基线均处于较高水平，HBV DNA在治疗24周时低于检测下限，但治疗过程中HBeAg持续阳性，该现象提示，基线HBsAg、HBeAg、HBV DNA高水平，治疗过程中HBeAg持续阳性，患者HBeAg变化不明显，即使24周HBV DNA低于检测

下限，也应警惕耐药的发生。现阶段可通过HBeAg滴度变化预测耐药出现的概率，评价患者长期治疗持久应答情况，对于HBeAg在24周内下降较少或无变化者可早期调整治疗方案。本研究结果与林沪等^[18]结果一致。

综上所述，HBsAg、HBeAg是两个稳定、可靠的生物学标志，两者定量检测可以直观地分析患者病情变化，结合HBV DNA定量检测，可以从患者早期的定量变化预测治疗应答情况^[17]，为每一位患者制定个体化治疗方案，提高治疗效果。

参考文献

- [1] 李明慧, 谢尧, 路遥, 等. 延长聚乙二醇干扰素 α -2a疗程对乙型肝炎表面抗原消失/血清学转换的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19: 182-185.
- [2] 贾继东, 李海. HBsAg和HBV e抗原定量检测的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32: 965-966.
- [3] Rami M, Marcellin P. Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2011, 31: 122-128.
- [4] 菱枝梅, 冯铁柱. 血清HBsAg和HBeAg的定量检测及临床意义[J]. 中华实验与临床感染病杂志, 2012, 6: 353-355.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [6] Yuen MF. Revisiting the natural history of chronic hepatitis B: impact of new concepts on clinical management[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 973-976.
- [7] 李明慧, 谢尧, 邱国华, 等. 慢性乙型肝炎HBsAg、HBeAg和HBV DNA变化的相关性研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25: 26-28.
- [8] Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen

- quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5: 1462-1468.
- [9] 安方梅, 谢青. HBsAg监测指导下的RGT治疗策略: 预测疗效、优化治疗[J]. 乙肝免疫控制前沿, 2012, 1: 1-3.
- [10] 陆志檬. 血清HBsAg定量指标在慢性乙肝治疗监测中的新意义[J]. 乙肝免疫控制前沿, 2011, 2: 4-6.
- [11] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 130-131.
- [12] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 47: 428-434.
- [13] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 49: 1141-1150.
- [14] 许洁. HBeAg定量或半定量检测方法及其临床意义[J]. 乙肝免疫控制前沿, 2011, 1: 7-9.
- [15] 张文宏. HBeAg和HBsAg血清学转换的免疫学机制及其临床意义[J]. 乙肝免疫控制前沿, 2011, 1: 29-30.
- [16] 陈小勇. 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[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5: 62-65.
- [17] 谢尧. 干扰素延长疗程的理论论据及临床循证医学证据[J]. 乙肝免疫控制前沿, 2011, 3: 8-9.
- [18] 林沪, 李元元, 王福生. 血清HBsAg和HBeAg水平变化与CHB患者抗病毒疗效预测[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16: 82-84.

收稿日期: 2013-06-05

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的肝病病学专业学术电子期刊, 是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式, 运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等, 图文声像并茂, 是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果, 以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1)继续医学教育(视频);

(2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针, 紧跟国际医学发展趋势, 及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展, 促进国内外肝病病学学术交流。

本杂志为季刊, 16开, 64页, 逢季末月20日出版。每期定价20元, 全年定价80元。本刊已被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059

网址: www.j-ditan.com

Email: editordt@163.com