

血清HBsAg水平检测 在干扰素联合阿德福韦酯治疗 慢性乙型肝炎患者疗效评估中的意义

石彦, 叶欣 (安徽省芜湖市第三人民医院, 安徽 芜湖 241000)

摘要: 目的 探讨血清HBsAg水平检测在干扰素联合阿德福韦酯(ADV)治疗慢性乙型肝炎(CHB)患者疗效评估中的临床价值。方法 应用化学发光法检测60例CHB患者在干扰素联合ADV治疗前和治疗过程中HBsAg水平,以聚合酶链反应技术检测HBV DNA,并以连续监测法监测ALT水平并分析HBV DNA与HBsAg的相关性。结果 观察组30例CHB患者治疗前HBV DNA水平为 $(7.1 \pm 0.6) \log_{10}$ IU/ml, HBsAg水平为 $(3.5 \pm 0.4) \log_{10}$ IU/ml。经干扰素联合ADV治疗3个月后HBsAg下降,6个月后显著下降($P = 0.000$);治疗6个月后HBV DNA显著下降($P = 0.000$);治疗12个月后HBsAg和HBV DNA均降至较低水平,分别为 $(2.1 \pm 0.3) \log_{10}$ IU/ml和 $(2.7 \pm 0.3) \log_{10}$ IU/ml;治疗3个月后ALT水平显著下降,治疗6个月后基本正常;治疗12个月无CHB患者产生耐药;患者HBsAg水平与HBV DNA水平呈正相关。结论 干扰素联合ADV治疗可显著降低慢性乙型肝炎患者血清ALT水平、提高HBeAg低于检测下限的比率及HBV DNA低于检测下限的比率。定期检测HBsAg浓度有助于评估ADV联合干扰素治疗CHB的疗效、及时发现耐药及是否需延长疗程。

关键词: 肝炎, 乙型; 阿德福韦酯; 干扰素; 表面抗原, 肝炎病毒, 乙型

Significance of HBsAg level for chronic hepatitis B patients treated by interferon combined with adefovir dipivoxil

SHI Yan, YE Xin (The Third People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of interferon combined with adefovir dipivoxil (ADV) in the treatment of patients with chronic hepatitis B. **Methods** Chemiluminescence, PCR and continuous monitoring method were applied to detect HBsAg, HBV DNA and ALT levels of 60 patients with chronic hepatitis B before and after the treatment of interferon combined with ADV, respectively. Also, the relationship between HBV DNA and HBsAg level was analyzed. **Results** Before treatment, HBV DNA level of 60 patients with CHB was $(7.1 \pm 0.6) \log_{10}$ IU/ml, while HBsAg level was $(3.5 \pm 0.4) \log_{10}$ IU/ml; 3 months after combined treatment of interferon and ADV, HBsAg, HBV DNA and ALT levels decreased; after combined treatment for 6 months, HBsAg and HBV DNA decreased significantly ($P = 0.000$), and ALT level recovered to normal; 12 months later, the levels of HBsAg and HBV DNA were $(2.1 \pm 0.3) \log_{10}$ IU/ml and $(2.7 \pm 0.3) \log_{10}$ IU/ml, no patients occurred resistance. And there was a positive correlation between HBsAg and HBV DNA. **Conclusions** Combined treatment of interferon and ADV can significantly reduce the ALT level and improve the negative conversion rates of HBV DNA and HBeAg of patients with chronic hepatitis B. Regular detection of HBsAg is helpful to assess the curative effect, drug resistance and weather to prolong the course of ADV combined with interferon treatment for patients with chronic hepatitis B.

Key words: Chronic hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Interferon; Hepatitis B virus, surface antigen

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性流行。全球每年约3.5亿人转为慢性乙型肝炎,约100万人因感染乙型肝炎导致重症肝炎、肝硬化、或原发性肝癌而死亡^[1]。慢性肝炎病理发展与患者体内乙型肝炎病毒数量成正相关,抗病毒治疗为慢性乙型肝炎治疗的关键。目前慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物主要分为两类, α -2b干扰素(IFN)和核苷(酸)类似物(NA)。这两类药物各有优缺点。为进一步提高慢性乙型肝炎疗效,我们给予干扰素联合ADV治疗12个月。结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年6月至2013年3月就诊的60例慢性乙型肝炎患者,男性45例,女性15例,年龄18~55岁,平均年龄(35.5 ± 2.6)岁,病程3~11年,平均病程(3.9 ± 2.0)年。60例CHB患者均给予干扰素 α -2b(上海辛化诺)肌内注射,剂量为第1周每日1次,每次300 mIU,1周后每日1次,每次500 mIU,2周后改为隔日1次,每次500 mIU,治疗6个月后,以荧光定量法测定HBV DNA水平,HBV DNA下降幅度 $> 2\log_{10}$ IU/ml。根据患者意愿分为两组。治疗组30例,男性20例,女性10例,年龄20~55岁,平均(35.6 ± 5.2)岁,平均病程(4.2 ± 1.9)年;对照组30例,男性25例,女性5例,年龄18~51岁,平均(34.1 ± 6.1)岁,平均病程(4.0 ± 1.5)年。诊断符合慢性乙型病毒性肝炎防治指南2010年版,并符合以下条件^[2]:①HBsAg持续阳性1年以上。②HBeAg阳性者HBV DNA持续2次阳性且定量大于 2×10^5 拷贝/ml,HBeAg阴性者HBV DNA $> 2 \times 10^4$ 拷贝/ml。③ALT超过正常上限的2~10倍。④排除其他病毒性肝炎及酒精、药物、自身免疫性肝病等因素。无糖尿病、肾病、精神病及甲状腺疾病等。两组患者在年龄、性别及临床表现均无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 治疗组30例患者继续使用 α -2b干扰素(上海辛化诺)每次500 mIU肌内注射,隔日1次,同时给予患者ADV胶囊(名正)口服10 mg/d,早餐前服用,疗程12个月;对照组继续使用 α -2b干扰素500 mIU肌内注射,隔日1次,疗程12个月。60例患者均知晓治疗内容并签署知情同意书。

1.3 观察指标 治疗过程中观察并记录患者临床症状变化和不良反应,15天检测一次血常规、肝肾功能、血糖、甲状腺功能、自身抗体、HBsAg定量及HBV DNA定量。肝功能指标ALT采用AB Applied Biosystem检测;空腹静脉血HBV DNA采用7300 Real Time PCR SYSTEM检测,试剂为艾康生物技术(杭州)有限公司提供。HBV DNA $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml为阴性;血清HBsAg和HBeAg定量采用化学发光法,采用Snibe MAGLUMI 1000及Snibe Diagnostic MAGLUMI 2000,试剂由深圳市新产业生物医学工程股份有限公司提供。HBsAg浓度 ≥ 0.2 IU/ml为阳性,HBeAg浓度 ≥ 15 IU/ml为阳性^[4]。观察指标包括:ALT复常例数,HBV DNA转阴例数和HBV DNA载量及HBsA水平下降量。

1.4 统计学处理 对上述两组患者各项数据进行处理,采用SPSS 16.0统计软件进行统计,检测结果用均数 \pm 标准差表示,计量资料结果采用 t 或 F 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 观察组与对照组基线资料的比较 观察组与对照组在年龄,基线水平ALT、HBV DNA载量和HBsAg水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体情况见表1。

2.2 两组患者ALT复常、HBV DNA低于检测下限和HBsAg下降50%比较 观察组患者ALT复常、HBV DNA低于检测下限和HBsAg下降50%的例数均显著优于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 60例CHB患者ALT、HBV DNA定量、HBsAg定量基线水平($\bar{x} \pm s$)

	例数	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV DNA(\log_{10} IU/ml)	HBsAg(\log_{10} IU/ml)
观察组	30	35.6 ± 5.2	129.7 ± 31.2	7.1 ± 0.6	3.5 ± 0.4
对照组	30	34.1 ± 6.1	116.5 ± 37.7	7.0 ± 0.8	3.4 ± 0.6
t/χ^2		1.025	1.477	0.548	0.760
P		0.310	0.145	0.586	0.451

表2 两组患者ALT复常、HBV DNA低于检测下限和HBsAg下降50%情况(例)

组别	例数	ALT复常者	HBV DNA低于检测下限者	HBsAg下降50%者
观察组	30	29	28	24
对照组	30	20	18	15
t/χ^2		9.017	9.317	5.934
P		0.003	0.002	0.015

表3 两组患者治疗前后ALT变化 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗9个月	治疗12个月	F	P
观察组	129.7 ± 31.2	72.5 ± 12.5	51.2 ± 12.6	41.6 ± 10.2	39.2 ± 11.4	138.651	0.000
对照组	116.5 ± 37.7	101.6 ± 21.7	89.1 ± 21.3	69.7 ± 13.1	62.1 ± 8.5	29.017	0.000
t	1.477	6.365	8.388	9.270	8.821		
P	0.145	0.000	0.000	0.000	0.000		

表4 两组患者HBV DNA变化 ($\bar{x} \pm s$, log₁₀ IU/ml)

	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗9个月	治疗12个月	F	P
观察组	7.1 ± 0.6	5.2 ± 0.3	3.5 ± 0.7	3.1 ± 0.5	2.7 ± 0.3	389.297	0.000
对照组	7.0 ± 0.8	5.9 ± 0.6	5.1 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.7 ± 0.5	50.767	0.000
t	0.548	5.715	7.686	12.098	18.787		
P	0.586	0.000	0.000	0.000	0.000		

表5 两组患者HBsAg变化 ($\bar{x} \pm s$, log₁₀ IU/ml)

	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗9个月	治疗12个月	F	P
观察组	3.5 ± 0.4	2.8 ± 0.3	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.5	2.1 ± 0.3	58.036	0.000
对照组	3.4 ± 0.6	3.1 ± 0.5	3.0 ± 0.6	2.9 ± 0.4	2.8 ± 0.5	5.761	0.000
t	0.760	2.818	4.208	5.988	6.575		
P	0.451	0.007	0.000	0.000	0.000		

2.3 两组患者治疗前后ALT、HBV DNA和HBsAg变化 观察组患者治疗3个月、6个月、9个月和12个月与治疗前比较, ALT、HBV DNA和HBsAg均显著改善 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗6个月、9个月和12个月与治疗前比较, ALT、HBV DNA和HBsAg显著改善 ($P < 0.05$); 观察组患者在治疗3个月、6个月、9个月和12个月的ALT、HBV DNA和HBsAg改善均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 详见表3~表5。

3 讨论

慢性乙型肝炎患者病情易反复发作。愈来愈多的研究者和临床医生意识到慢性乙型肝炎的治疗不能仅仅单纯抑制病毒复制, 欧洲肝病研究学会指南强调, 停药后持久应答可能才是CHB满意的治疗终点, 即停药后持久的病毒学应答、HBeAg血清学转换、生化应答和组织学应答^[3]。目前抗病毒药物主要有核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素(IFN)α两大类。两类药物抗病毒作用机制不相同, 各有利弊: 核苷(酸)类似物(NAs)主要通过竞争性抑制HBV DNA多聚酶活性, 可直接抑制HBV DNA复制。临床上将其作为治疗CHB的一线药物, NAs类药物能快速, 强效抑制HBV DNA复制, 近期疗效确定, 但需长期服用, 疗程不确定, 易发生耐药, 患者依从性较差, 且停药后病毒易反弹; IFNα具有广谱抗病毒作用, 还有抗肝脏纤维化, 抗肿瘤及免疫调节的作用, 通过与细胞受体结合产生抗病毒蛋

白, 从而抑制病毒的翻译过程。疗程确定, 目前一般为18个月。缺点是近期疗效不明显, 用药过程中有流感样症状、脱发、骨髓抑制及免疫激活后ALT波动。但远期疗效好, 病毒学及血清学应答不易反弹。本研究中的患者均能耐受IFNα不良反应。两类药物各有优缺点, 但两者通过不同机制发挥作用的, 分别作用于病毒复制的不同环节。目前联合用药已成为临床慢性乙型肝炎治疗趋势。已有研究报道^[4-7]与本研究结果基本一致, 联合用药后, 治疗组患者的HBsAg水平及HBV DNA载量在治疗前6个月下降显著, 差异均有统计学意义。

国内越来越多研究发现, 单纯的近期病毒学应答已不再能很好地解决慢性乙型肝炎的治疗问题。现在更关注持久的病毒学应答, 进而发生HBeAg血清学转换, 以致长期的生物学应答。在联合用药疗效评价方面, 《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议(2010年更新)》建议, HBsAg定量为干扰素α治疗过程中, 除HBV DNA载量外的另一重要指标, 二者具有良好相关性。目前, HBV DNA仍是临床上评价抗乙型肝炎病毒药物疗效的主要标准, 因试剂和检测设备的限制, 多数医院HBV DNA检测下限为< 1000 拷贝/ml, 但HBV DNA定量虽低于下限, 仍有病毒活动, 临床治疗中观察到有一定比例的HBV DNA定量为阴性、e抗原阴性患者, 即使ALT无明显异常, 仍发生乙型肝炎相关肝硬化甚至原发性肝癌。因此, 仅依靠HBV DNA定量评估疗

效具有局限性。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)为慢性HBV感染的经典标志物,在感染早期即可检测到,几乎贯穿乙型肝炎进展全程,HBsAg与慢性乙型肝炎自然史,疾病转归及疗效预测等密切相关^[8],且HBsAg水平会随着HBV活动而变化。本研究中治疗组在联合用药前6个月指标均显著下降,在12个月内的总体下降水平呈正相关,与刘兴辉等研究结果基本一致^[9-11]。HBsAg基线水平低、HBsAg定量显著下降者早期应答率也较高,可作为预测干扰素 α 的应答指标,为后续个体是否需进行优化治疗提供依据^[12]。但也有学者认为血清HBsAg消失或血清转换才是治疗慢性乙型肝炎的最终目标^[13]。

本研究利用HBsAg水平观察干扰素 α -2b联合ADV治疗CHB的近期疗效较明显,HBV DNA载量及HBsAg基线水平低,HBsAg定量下降显著者早期应答率也较高,这与国内部分研究结果基本一致^[14,15]。患者初始HBsAg水平低及治疗早期HBsAg水平下降显著可作为应答的早期预测指标,如患者HBsAg水平下降较慢,则需延长治疗时间。干扰素 α -2b联合ADV的远期疗效有待进一步研究,尤其是联合用药者何时停药,如何停药,尚有待进一步观察。

参考文献

- [1] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1118-1129.
- [2] 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/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [3] 陈学福, 陈小平, 马晓军, 等. 序贯聚乙二醇干扰素 α -2a治疗恩替卡韦经治未达满意终点乙型肝炎的疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 504.
- [4] 付小义, 张秀峰, 林海华, 等. 干扰素为基础的个体化路线图治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 27-30.
- [5] 刘琼. 干扰素联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的效果[J]. 中国医药科学, 2013, 3: 89-90.
- [6] 李文兵, 丁继光, 孙庆丰, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a与阿德福韦酯联合治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23: 1250-1252.
- [7] 何艳, 唐晓鹏, 郑宣鹤, 等. 干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29: 114-116, 119.
- [8] 曾庆磊, 王福生. 慢性乙型肝炎患者HBsAg定量与机体免疫系统的变化特点[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 726-730.
- [9] 刘兴辉, 张利霞. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平疗效的临床价值[J]. 中南医学科学杂志, 2013, 1: 72-74.
- [10] 郑盛, 唐映梅, 杨晋辉. 血清HBsAg滴度监测对恩替卡韦治疗的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者应答反应的预测价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17: 502-506.
- [11] 周彦峰. 阿德福韦酯对慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA及HBsAg的影响[J]. 中国热带医学, 2013, 13: 897-898.
- [12] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b[J]. Gastroenterology, 2008, 135: 459-467.
- [13] Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen(HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative HBeAg or HBV DNA levels[J]. Antivir Ther, 2008, 13: 547-554.
- [14] 黄跃雁, 张学敏, 刘金霞, 等. HBsAg定量预测干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的远期疗效[J]. 山东医药, 2010, 50: 8-21.
- [15] 刘仁志. HBsAg定量预测拉米夫定治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的远期疗效[J]. 中国医药导报, 2012, 17: 118-119.

收稿日期: 2014-11-24