

黄芩苷胶囊联合恩替卡韦降低慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒前基因组RNA水平的探索性研究

杨松¹, 梁金秋¹, 陈慧², 黄显娇², 袁翠云³, 刘宝华³, 万红⁴, 杨晓庆⁴, 成军¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心, 北京 100015; 2.吉林省肝胆病医院 科研室, 长春 130062; 3.开封市传染病医院 肝病科, 河南开封 475001; 4.兰州市第二人民医院 感染科, 兰州 730000)

摘要: 目的 明确黄芩苷胶囊联合恩替卡韦(entecavir, ETV)对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)前基因组RNA(pregenomic ribonucleic acid, pgRNA)水平的影响。方法 选取2018年1月至2020年12月于首都医科大学附属北京地坛医院、吉林省肝胆病医院、开封市传染病医院及兰州市第二人民医院等就诊的79例初治CHB患者为研究对象进行队列研究,黄芩苷胶囊组(56例)采用ETV联合黄芩苷胶囊治疗,对照组(23例)仅采用ETV治疗。收集患者基线人口学(年龄、性别)、病毒学[乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阳性、HBV DNA、HBV pgRNA]、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、肝硬化及肝脏弹性检查(liver stiffness measurement, LSM)值等指标,治疗4周与12周时各随访1次。比较两组患者治疗4周和12周HBV DNA及pgRNA下降情况。采用多因素Logistic回归分析治疗12周HBV pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml的影响因素。结果 黄芩苷胶囊组和对照组患者年龄、性别、肝硬化患者比例、HBeAg阳性患者比例、基线HBV DNA载量、基线HBV pgRNA水平等差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗4周后,黄芩苷胶囊组和对照组患者HBV DNA下降水平差异无统计学意义[(2.88 ± 1.21) \lg IU/ml vs (2.70 ± 1.41) \lg IU/ml, $t = 0.551$, $P = 0.583$], pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml患者比例差异无统计学意义[28.1% (16/56) vs 8.7% (2/23); $\chi^2 = 3.661$, $P = 0.056$]。黄芩苷胶囊组与对照组分别有50例与19例患者随访至12周,两组患者HBV DNA下降水平差异均无统计学意义[(3.86 ± 1.30) \lg IU/ml vs (3.25 ± 1.58) \lg IU/ml; $t = 1.548$, $P = 0.126$],黄芩苷胶囊组HBV pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml患者比例显著高于对照组[54.0% (27/50) vs 26.3% (5/19), $\chi^2 = 4.243$, $P = 0.039$]。多因素Logistic回归分析表明基线ALT水平($OR = 1.368$, 95%CI: 1.073~1.743, $P = 0.011$)和联合黄芩苷胶囊治疗($OR = 4.247$, 95%CI: 1.090~16.545, $P = 0.037$)是影响患者12周HBV pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml的独立预测因素。结论 本研究的初步证据提示在ETV抗病毒治疗基础上联合黄芩苷胶囊可进一步降低CHB患者HBV pgRNA水平。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 黄芩苷胶囊; 恩替卡韦; 前基因组核糖核酸

Exploratory study of Baicalein capsule combined with entecavir to reduce pregenomic RNA level of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B

Yang Song¹, Liang Jinqu¹, Chen Hui², Huang Xianjiao², Yuan Cuiyun³, Liu Baohua³, Wan Hong⁴, Yang Xiaoqing⁴, Cheng Jun¹ (1.Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.03.007

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10202202、2018ZX10715-005-003); 青海省高端创新人才千人计划(2019-24)

通讯作者: 成军 Email: chengj0817@sina.com

Medical University, Beijing 100015, China; 2. Research Office, Hepatobiliary Hospital of Jilin, Changchun 130062, China; 3. Department of Hepatology, Infectious Diseases Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475001, Henan Province, China; 4. Department of Infectious Diseases, the Second People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of Baicalin capsule and Entecavir (ETV) combination therapy on hepatitis B virus (HBV) pregenomic ribonucleic acid (pgRNA) of patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 79 patients with CHB in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Hepatobiliary Hospital of Jilin, Infectious Diseases Hospital of Kaifeng and the Second People's Hospital of Lanzhou City from January 2018 to December 2020 were enrolled for this cohort study. Patients in Baicalin capsule group (56 cases) were treated with Baicalin capsule and ETV and patients in control group (23 cases) were treated with ETV only. Baseline demographic characteristics (age and gender), virological indexes [hepatitis B virus e antigen (HBeAg), HBV DNA and HBV pgRNA], alanine aminotransferase (ALT), liver cirrhosis and liver stiffness measurement (LSM) value were collected. Follow-up was performed once each at 4 weeks and 12 weeks of treatment. The decrease of HBV DNA and pgRNA were compared between the two groups at 4 weeks and 12 weeks of treatment. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of HBV pgRNA decline $\geq 1 \times \lg$ copy/ml 12 weeks after treatment. **Results** There were no significant differences in age, gender, ratio of liver cirrhosis, ratio of HBeAg-positive patients, baseline HBV DNA load and baseline HBV pgRNA level between patients in Baicalin capsule group and control group (all $P > 0.05$). After 4 weeks of treatment, there was no significant difference in HBV DNA decline levels of patients in Baicalin capsule group and control group $[(2.88 \pm 1.21) \lg \text{ IU/ml vs } (2.70 \pm 1.41) \lg \text{ IU/ml}; t = 0.551, P = 0.583]$ and there was no significant difference in the proportion of HBV pgRNA decline $\geq 1 \times \lg$ copy/ml of patients in Baicalin capsule group and control group $[28.1\% (16/56) \text{ vs } 8.7\% (2/23); \chi^2 = 3.661, P = 0.056]$. There were 50 cases and 19 cases who were followed up to 12 weeks in Baicalin capsule group and control group, respectively. There was no significant difference in HBV DNA decline levels of patients between the two groups $[(3.86 \pm 1.30) \lg \text{ IU/ml vs } (3.25 \pm 1.58) \lg \text{ IU/ml}; t = 1.548, P = 0.126]$. The proportion of HBV pgRNA decreased $\geq 1 \times \lg$ copy/ml of patients in Baicalin capsule group was significantly higher than that in control group $[54.0\% (27/50) \text{ vs } 26.3\% (5/19); \chi^2 = 4.243, P = 0.039]$. Multivariate Logistic regression analysis showed that baseline ALT level ($OR = 1.368, 95\%CI: 1.073 \sim 1.743, P = 0.011$) and combination therapy with Baicalin capsule ($OR = 4.247, 95\%CI: 1.090 \sim 16.545, P = 0.037$) were independent factors affecting HBV pgRNA decline $\geq 1 \times \lg$ copy/ml. **Conclusions** Preliminary data from this study showed that Baicalin capsule may further help to decrease HBV pgRNA additionally in CHB patients treated with ETV.

Key words: Hepatitis B, chronic; Baicalin; Entecavir; Pregenomic ribonucleic acid

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 治疗的关键是抗病毒治疗, 目前国内外CHB相关指南均推荐采用恩替卡韦 (entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦酯与富马酸丙酚替诺福韦等核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analog, NAs] 作为一线抗病毒治疗药物^[1,2]。对于符合抗病毒治疗指征的CHB患者,

NAs可有效抑制乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 前基因组RNA (pregenomic ribonucleic acid, pgRNA) 向DNA的反转录, 但对HBV的共价闭合环状DNA (covalent closed circular DNA, cccDNA) 向pgRNA的转录无抑制作用^[3]。近年来不断有研究提示CHB患者血清HBV pgRNA水平与

抗病毒治疗应答、停药及预后等相关,在抑制HBV RNA向DNA反转录的同时有效抑制HBV pgRNA的转录将有助于更好地控制CHB患者病情^[4]。黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分,大量研究提示黄芩苷在肝脏疾病中有抗病毒、改善肝脂肪变、改善肝脏炎症及抗肿瘤等多种活性^[5],其中Huang等^[6]在细胞试验中发现黄芩苷等可抑制HBV pgRNA的转录,与ETV有协同作用,但在临床患者中尚无黄芩苷对于HBV pgRNA作用的报道。基于此,本研究拟明确ETV联合黄芩苷胶囊对CHB患者HBV pgRNA水平有无进一步降低作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月至2020年12月于首都医科大学附属北京地坛医院、吉林省肝胆病医院、开封市传染病医院及兰州市第二人民医院等就诊的初治CHB患者为研究对象进行队列研究。入组患者年龄 ≥ 18 岁,诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》中CHB的诊断标准^[7]。排除标准为:①合并丙型肝炎、丁型肝炎等其他肝脏疾病患者;②既往NAs或干扰素经治患者;③排除基线失代偿期肝硬化及肝癌患者。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准,批件文号:京地伦药字(2018)第(008)-02号,入组患者均签署书面知情同意书。对照组(23例)仅给予恩替卡韦0.5 mg,每日1次,口服,黄芩苷胶囊组患者(56例)在对照组的基础上联合黄芩苷胶囊(东莞市金美济药业有限公司)0.5 mg,每日3次,口服。

1.2 研究方法 收集患者基线人口学(年龄、性别)、病毒学[乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阳性、HBV DNA、HBV pgRNA]、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、肝硬化及肝脏弹性检查(liver stiffness measurement, LSM)值等指标,治疗4周与12周时各随访1次。收集患者基线、4周及12周血样行HBV DNA与HBV pgRNA检测。比较两组患者治疗4周和12周HBV DNA及pgRNA下降情况。

1.3 HBV DNA定量检测 采用珀金埃尔默医学诊断产品(上海)有限公司的HBV核酸检测试剂盒(货号:HY0KM0312)进行检测。按照说明书操作,使用EZbead System-32核酸提取仪进行HBV DNA提取,采用ABI 7500型荧光定量PCR仪进行HBV DNA定量检测。HBV DNA定量检测范围为 $(1\sim 20)\times 10^9$ IU/ml。

1.4 HBV pgRNA定量检测 采用北京旌准医学科技有限公司的HBV pgRNA测定试剂盒(货号:EP-

006-24)进行检测。按照说明书进行HBV pgRNA提取,采用ABI 7500型荧光定量PCR仪进行HBV pgRNA定量检测。HBV pgRNA定量检测范围为 $(5\times 10^2)\sim (1\times 10^8)$ 拷贝/ml。

1.5 统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,年龄、HBV DNA、HBV pgRNA为符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;ALT和LSM值为非正态分布的计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。性别、肝硬化比例、HBeAg阳性比例、pgRNA下降 $\geq 1\times \lg$ 拷贝/ml比例为计数资料,以例数和百分数表示,其中性别和肝硬化比例的比较采用连续校正 χ^2 检验,其他指标的比较采用Pearson χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析治疗12周HBV pgRNA下降 $\geq 1\times \lg$ 拷贝/ml的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共入组CHB患者79例,年龄 (42.5 ± 11.7) 岁,其中男性63例(79.7%),肝硬化14例(17.7%),HBeAg阳性47例(59.5%)。黄芩苷胶囊组和对照组患者年龄、性别、肝硬化患者比例、HBeAg阳性患者比例、基线HBV DNA载量、基线HBV pgRNA水平等差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.2 治疗4周两组患者病毒学及生物化学指标 治疗4周后,两组患者HBV DNA下降水平差异无统计学意义($t=0.551, P=0.583$);在HBV pgRNA下降水平上,恩替卡韦联合黄芩苷胶囊组较对照组下降幅度呈增高趋势,但两组间差异无统计学意义($T=872.0, P=0.604$)。治疗4周,对照组患者pgRNA下降 $\geq 1\times \lg$ 拷贝/ml占8.7%(2/23),而黄芩苷胶囊组患者pgRNA下降 $\geq 1\times \lg$ 拷贝/ml占28.1%(16/56),差异无统计学意义($\chi^2=3.661, P=0.056$)。

2.3 治疗12周两组患者病毒学及生物化学指标 黄芩苷胶囊组与对照组分别有50例与19例患者随访至12周。两组患者HBV DNA载量及下降水平差异均无统计学意义($t=1.386, P=0.170; t=1.548, P=0.126$);在HBV pgRNA水平下降上,黄芩苷胶囊组较对照组下降幅度呈增高趋势,但两组间差异无统计学意义($T=572.0, P=0.212$)。黄芩苷胶囊组pgRNA下降 $\geq 1\times \lg$ 拷贝/ml患者比例(54.0%)显著高于对照组(26.3%),差异有统计学意义($\chi^2=4.243, P=0.039$)。

2.4 影响患者治疗12周pgRNA下降的因素 根据治

疗12周pgRNA下降水平将患者分为pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml组（32例）与pgRNA下降 $< 1 \times \lg$ 拷贝/ml组（37例），两组间联合黄芩苷胶囊治疗患者比例和基线ALT水平差异有统计学意义（ $\chi^2 = 4.243$ ， $P = 0.039$ ； $T = 1317.5$ ， $P = 0.018$ ），见表4。结合

表4及既往文献^[8]，将基线ALT水平、是否联合黄芩苷胶囊治疗、性别、基线pgRNA水平纳入多因素Logistic回归分析，结果表明联合黄芩苷胶囊治疗及基线ALT水平是患者治疗12周HBV pgRNA下降的独立影响因素。

表1 黄芩苷胶囊组和对照组 CHB 患者基线指标

项目	黄芩苷胶囊组（56例）	对照组（23例）	统计量值	P值
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	40.85 \pm 11.57	45.52 \pm 10.63	$t = 1.665$	0.100
男/女（例）	42/14	21/2	$\chi^2 = 1.769^*$	0.184
肝硬化[例（%）]	8（14.3）	6（26.1）	$\chi^2 = 0.853^*$	0.355
HBcAg阳性[例（%）]	35（63.2）	12（52.2）	$\chi^2 = 0.721$	0.396
HBV DNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg IU/ml）	7.37 \pm 1.43	6.75 \pm 1.70	$t = 1.632$	0.107
HBV pgRNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg 拷贝/ml）	5.61 \pm 1.28	5.04 \pm 1.62	$t = 1.661$	0.101
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$ ， \times ULN]	2.11（1.25，4.76）	1.92（0.61，2.94）	$T = 767$	0.098
LSM值 [$M(p_{25}, p_{75})$ ，kPa]	8.10（5.55，17.05）	8.75（6.90，17.85）	$T = 935.0$	0.464

注：对照组采用 ETV 治疗，黄芩苷胶囊组采用黄芩苷胶囊联合 ETV 治疗；ULN 为正常值上限，本研究中 ALT 的 ULN 为 40 U/L；*为连续校正 χ^2 值。

表2 黄芩苷胶囊组和对照组 CHB 患者治疗 4 周病毒学及生物化学指标

项目	黄芩苷胶囊组（56例）	对照组（23例）	统计量值	P值
HBV DNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg IU/ml）	4.49 \pm 1.33	4.05 \pm 1.33	$t = 1.330$	0.188
HBV DNA下降（ $\bar{x} \pm s$ ，lg IU/ml）	2.88 \pm 1.21	2.70 \pm 1.41	$t = 0.551$	0.583
pgRNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg 拷贝/ml）	5.20 \pm 1.62	4.72 \pm 1.84	$t = 1.137$	0.259
pgRNA下降 [$M(p_{25}, p_{75})$ ，lg 拷贝/ml]	0.24（-0.22，1.14）	0.13（-0.27，0.28）	$T = 872.0$	0.604
pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml [例（%）]	16（28.1）	2（8.7）	$\chi^2 = 3.661^*$	0.056

注：对照组采用 ETV 治疗，黄芩苷胶囊组采用黄芩苷胶囊联合 ETV 治疗，*为连续校正 χ^2 值。

表3 黄芩苷胶囊组和对照组 CHB 患者治疗 12 周病毒学及生物化学指标

项目	黄芩苷胶囊组（50例）	对照组（19例）	统计量值	P值
HBV DNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg IU/ml）	3.70 \pm 1.18	3.27 \pm 1.06	$t = 1.386$	0.170
HBV DNA下降（ $\bar{x} \pm s$ ，lg IU/ml）	3.86 \pm 1.30	3.25 \pm 1.58	$t = 1.548$	0.126
pgRNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg 拷贝/ml）	4.30 \pm 1.63	4.24 \pm 1.74	$t = 0.140$	0.890
pgRNA下降 [$M(p_{25}, p_{75})$ ，lg 拷贝/ml]	1.14（0.09，2.36）	0.48（0.28，1.10）	$T = 572.0$	0.212
pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml [例（%）]	27（54.0）	5（26.3）	$\chi^2 = 4.243$	0.039

注：对照组采用 ETV 治疗，黄芩苷胶囊组采用黄芩苷胶囊联合 ETV 治疗。

表4 治疗 12 周 pgRNA 下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml 组与 pgRNA 下降 $< 1 \times \lg$ 拷贝/ml 组 CHB 患者一般资料

项目	pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml组（32例）	pgRNA下降 $< 1 \times \lg$ 拷贝/ml组（37例）	统计量值	P值
联合黄芩苷胶囊治疗[例（%）]	27（84.36）	23（62.16）	$\chi^2 = 4.243$	0.039
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	41.72 \pm 10.79	44.03 \pm 11.37	$t = 0.861$	0.392
男性[例（%）]	25（78.12）	29（78.38）	$\chi^2 = 0.001$	0.979
HBcAg阳性[例（%）]	18（56.25）	23（62.16）	$\chi^2 = 0.248$	0.618
肝硬化[例（%）]	6（18.75）	5（13.51）	$\chi^2 = 0.351$	0.554
基线LSM值 [$M(p_{25}, p_{75})$ ，kPa]	10.75（7.25，17.9）	7.6（5.55，14.55）	$T = 1210.5$	0.124
基线HBV DNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg IU/ml）	7.02 \pm 1.44	7.45 \pm 1.63	$t = 1.134$	0.261
基线pgRNA（ $\bar{x} \pm s$ ，lg 拷贝/ml）	5.77 \pm 1.10	5.33 \pm 1.57	$t = 1.325$	0.190
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$ ， \times ULN]	2.52（1.28，5.93）	1.66（0.97，2.43）	$T = 1317.5$	0.018

注：ULN 为正常值上限，本研究中 ALT 的 ULN 为 40 U/L

表5 影响治疗12周HBV pgRNA下降因素的Logistic回归分析

项目	B	SE	Wald	OR值	95%CI	P值
联合黄芩苷胶囊治疗	1.446	0.694	4.346	4.247	1.090~16.545	0.037
基线ALT水平(×ULN)	0.313	0.124	6.409	1.368	1.073~1.743	0.011

注: ULN 为正常值上限, 本研究中 ALT 的 ULN 为 40 U/L。

3 讨论

近年来, HBV pgRNA成为肝病临床研究的热点之一。肝细胞内HBV cccDNA转录出的HBV pgRNA除了可进入子代病毒颗粒中作为松弛环状DNA(relaxed circular DNA, rcDNA)反转录的模板, 还可包装进入核衣壳并以病毒样颗粒释放入血液中被检测到, 血液中检测到的HBV RNA主要为pgRNA^[9]。因此HBV pgRNA可反映细胞内cccDNA水平, 其对于疗效评价、停药判断及预后有一定预测价值, 相应地作用于HBV cccDNA向pgRNA的转录过程是抗HBV药物治疗的重要靶点之一^[10]。

近年来黄芩苷在肝脏疾病中的应用引起广泛关注, 体外研究表明黄芩苷对于脂肪性肝病及病毒性肝炎等均有一定改善作用^[11,12]。在HBV领域, Pollicino等^[13]报道黄酮类物质(黄芩苷与儿茶酸)在细胞模型中可与ETV发挥协同作用, 作用于HBV复制周期的多个环节, 降低细胞内cccDNA水平, 降低HBV RNA载量及乙型肝炎病毒表面抗原水平, 进一步机制研究表明黄酮类物质可能通过I型干扰素途径发挥抗HBV作用。还有研究表明, 黄芩苷通过作用于肝细胞内HBV复制依赖的肝细胞核因子1 α 而与肝细胞核因子4 α 发挥抑制HBV cccDNA转录的作用, 黄芩苷与ETV可发挥协同作用, 对ETV耐药毒株也有抑制作用^[6,14]。此外, Dai等^[11]研究表明黄芩苷可作用于肝脏肉碱棕榈酰基转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1), 促进脂质内流入线粒体进行脂肪酸氧化, 从而改善肝脏脂肪变。对于CHB合并脂肪性肝病患者, 临床研究提示肝脂肪变会加重CHB患者肝纤维化并增加肝癌的发生风险^[15,16], 但黄芩苷通过CPT1信号转导通路是否影响HBV DNA转录为pgRNA还需进一步研究。

基于上述体外实验结果, 本研究探索了在黄芩苷基础上联合ETV对于HBV cccDNA转录的抑制作用。本研究的初步结果也提示在ETV基础上联合黄芩苷胶囊治疗3个月患者HBV pgRNA下降 $\geq 1 \times \lg$ 拷贝/ml的比率(54.0%)显著高于单用ETV治疗的患者(26.3%, $P=0.039$), 多因素Logistic回归分析提示联合黄芩苷胶囊治疗是患者HBV pgRNA下降的独立预测因素($OR=4.247$)。本研究结果提示在ETV基础上

联合黄芩苷对于患者HBV pgRNA有进一步抑制效果, 对既往体外黄芩苷抗HBV作用研究结果进行了初步验证^[17]。

本研究还发现影响患者治疗3个月HBV pgRNA下降的另一独立相关因素为基线ALT水平($OR=1.368$)。目前对于基线ALT水平与患者HBV pgRNA下降的相关研究尚不多见。分析其可能的机制为慢性HBV感染中的ALT升高往往代表机体清除HBV的免疫应答, 相应带来一过或持续性的HBV cccDNA及其转录产物的减少^[18-20]。在免疫清除期给予干扰素或核苷(酸)类似物治疗的患者往往更易获得病毒学及血清学应答^[21-23], 这也是既往国内外CHB相关诊疗指南将ALT升高作为抗病毒适应证的部分原因^[24,25]。近年来, 不断有研究提示HBV pgRNA下降与患者抗病毒治疗HBsAg阴转及NAs停药等相关, 影响HBV pgRNA下降的可能因素值得深入研究^[26-28]。

本研究为真实世界研究, 存在一定不足之处, 本研究样本量有限且随访时间较短, 后续会进一步扩大样本量并延长随访时间, 动态观察并深入分析患者HBV pgRNA及与HBsAg、HBV DNA、ALT等的相关性。总之, 本研究的初步证据提示在ETV抗病毒治疗基础上联合黄芩苷胶囊治疗可进一步降低CHB患者HBV pgRNA水平。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染杂志(电子版), 2019, 13(6): 441-466.
- [2] TERRAULT N A, LOK A, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [3] WU Y, WEN J, XIAO W, et al. Pregenomic RNA: how to assist the management of chronic hepatitis B?[J]. Rev Med Virol, 2019, 29(4): e2051.
- [4] HU J, PROTZER U, SIDDQUI A. Revisiting hepatitis B virus: challenges of curative therapies[J]. J Virol, 2019, 93(20): e01032-19.
- [5] YANG J Y, LI M, ZHANG C L, et al. Pharmacological properties of baicalin on liver diseases: a narrative review[J]. Pharmacol Rep, 2021.
- [6] HUANG H, ZHOU W, ZHU H, et al. Baicalin benefits the anti-HBV therapy via inhibiting HBV viral RNAs[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 323: 36-43.
- [7] 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(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [8] LIU S, LIU Z, LI W, et al. Factors associated with the biphasic kinetics of serum HBV RNA in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2020,52(4):692-700.
- [9] WANG J, SHEN T, HUANG X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound[J]. *J Hepatol*,2016,65(4):700-710.
- [10] LIU S, ZHOU B, VALDES J D, et al. Serum hepatitis B virus RNA: a new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*,2019,69(4):1816-1827.
- [11] DAI J, LIANG K, ZHAO S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2018,115(26):E5896-E5905.
- [12] CHEN Y, YUAN Y, YANG Y, et al. Inhibition mechanisms of baicalin and its phospholipid complex against DHAV-1 replication[J]. *Poult Sci*,2018,97(11):3816-3825.
- [13] POLLICINO T, MUSOLINO C, IRRERA N, et al. Flavocoxid exerts a potent antiviral effect against hepatitis B virus[J]. *Inflamm Res*,2018,67(1):89-103.
- [14] XIA C, TANG W, GENG P, et al. Baicalin down-regulating hepatitis B virus transcription depends on the liver-specific HNF4 α -HNF1 α axis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2020,403:115131.
- [15] MAK L Y, HUI R W, FUNG J, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2020,73(4):800-806.
- [16] HU D, WANG H, WANG H, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis attenuates hepatitis B virus replication in an HBV-immunocompetent mouse model[J]. *Hepatol Int*,2018,12(5):438-446.
- [17] CHIRUMBOLO S. Baicalin in flavocoxid may act against hepatitis B virus via a pro-inflammatory pathway[J]. *Inflamm Res*,2018,67(3):203-205.
- [18] CHANG M L, LIAW Y F. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management[J]. *J Hepatol*,2014,61(6):1407-1417.
- [19] GHANY M G, FELD J J, CHANG K M, et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(4):406-417.
- [20] BENGSCHE B, CHANG K M. Evolution in our understanding of hepatitis B virus virology and immunology[J]. *Clin Liver Dis*,2016,20(4):629-644.
- [21] WONG D, LITTLEJOHN M, EDWARDS R, et al. ALT flares during nucleotide analogue therapy are associated with HBsAg loss in genotype A HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2018,38(10):1760-1769.
- [22] BRAHMANIA M, LOMBARDEO M, HANSEN B E, et al. Association between severe serum alanine aminotransferase flares and hepatitis B e antigen seroconversion and HBV DNA decrease in untreated patients with chronic HBV infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(12):2541-2551.e2.
- [23] PENG C W, JENG W J. Understanding more about hepatitis flare in chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2020,18(1):266-267.
- [24] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*,2016,10(1):1-98.
- [25] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2017,67(2):370-398.
- [26] LUO H, TAN N, KANG Q, et al. Hepatitis B virus pregenomic RNA status can reveal the long-term prognoses of chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Viral Hepat*,2020,27(3):323-328.
- [27] JANSEN L, KOOTSTRA N A, VAN DORT K A, et al. Hepatitis B virus pregenomic RNA is present in virions in plasma and is associated with a response to pegylated interferon alfa-2a and nucleos(t)ide analogues[J]. *J Infect Dis*,2016,213(2):224-232.
- [28] MAK L Y, HUANG Q, WONG D K, et al. Residual HBV DNA and pgRNA viraemia is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral therapy[J]. *J Gastroenterol*,2021,56(5):479-488.

收稿日期: 2021-06-20

杨松, 梁金秋, 陈慧, 等. 黄芩苷胶囊联合恩替卡韦降低慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒前基因组RNA水平的探索性研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(3):42-47.