

# HBeAg阳性CHB患者恩替卡韦治疗中HBcrAg水平变化及其对疗效预测价值

陈来印<sup>1</sup>, 齐聪幸<sup>1</sup>, 安伟娜<sup>2</sup>, 刘静<sup>2</sup>, 范伟光<sup>2</sup> (1.保定市人民医院 消化科, 河北 保定 071000; 2.保定市人民医院 检验科, 河北 保定 071000)

**摘要:** **目的** 探讨乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 阳性慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者恩替卡韦 (entecavir, ETV) 治疗中乙型肝炎病毒核心相关抗原 (hepatitis B virus core-related antigen, HBcrAg) 水平变化及其对治疗效果的预测价值。**方法** 选取2019年1月至2019年9月保定市人民医院收治的133例HBeAg阳性CHB患者为研究对象。所有患者均给予ETV治疗至少48周。以治疗48周内是否完全应答分为完全应答 (59例) 和非完全应答 (74例)。采用荧光定量PCR检测HBV DNA水平, 采用全自动免疫分析仪检测HBeAg和HBsAg水平, 采用化学发光酶免疫法检测HBcrAg水平, 采用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白 (albumin, ALB) 及肌酐 (creatinine, Cr) 水平。HBcrAg与HBV DNA、HBeAg、HBsAg的相关性采用Pearson相关性分析。采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析HBcrAg对HBeAg阳性CHB患者完全应答的预测价值。**结果** 完全应答组患者基线HBV DNA [ $(5.22 \pm 1.25)$  lg IU/ml vs  $(6.57 \pm 1.50)$  lg IU/ml]、HBeAg [ $(2.53 \pm 0.56)$  lg S/CO vs  $(3.82 \pm 0.46)$  lg S/CO]、HBsAg [ $(3.34 \pm 0.77)$  lg IU/ml vs  $(3.91 \pm 0.83)$  lg IU/ml]、HBcrAg [ $(7.69 \pm 2.33)$  lg U/ml vs  $(8.36 \pm 2.67)$  lg U/ml] 水平显著低于非完全应答组患者 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。Logistic多因素回归分析表明, HBV DNA ( $OR = 27.139$ , 95%CI: 8.760~84.077,  $P < 0.001$ )、HBeAg ( $OR = 2.382$ , 95%CI: 1.505~3.768,  $P < 0.001$ )、HBsAg ( $OR = 1.197$ , 95%CI: 1.043~1.374,  $P = 0.011$ )、HBcrAg ( $OR = 1.962$ , 95%CI: 1.478~2.605,  $P < 0.001$ ) 均为HBeAg阳性CHB患者48周内非完全应答的危险因素 ( $P < 0.05$ )。完全应答组患者基线、治疗12周、治疗24周、治疗48周HBcrAg水平分别为  $(7.20 \pm 2.33)$  lg U/ml、 $(6.12 \pm 2.10)$  lg U/ml、 $(5.73 \pm 2.01)$  lg U/ml、 $(5.51 \pm 1.52)$  lg U/ml, 非完全应答组分别为  $(8.36 \pm 2.67)$  lg U/ml、 $(7.83 \pm 2.43)$  lg U/ml、 $(7.16 \pm 1.87)$  lg U/ml、 $(6.43 \pm 1.73)$  lg U/ml。重复测量方差分析表明, 两组间差异有统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 23853$ ,  $P_{\text{组别}} < 0.001$ ), 各时间点差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 73.134$ ,  $P_{\text{时间}} < 0.001$ ), 组别和时间无交互作用 ( $F_{\text{交互}} = 0.514$ ,  $P_{\text{交互}} = 0.084$ )。完全应答组基线、治疗12周、治疗24周及治疗48周HBcrAg水平均显著低于非完全应答组 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。完全应答组治疗12周、治疗24周及治疗48周HBcrAg水平均显著低于基线 ( $P < 0.05$ ); 非完全应答组治疗24周、治疗48周HBcrAg水平显著低于基线 ( $P < 0.05$ )。Pearson相关性分析表明, HBcrAg与HBV DNA、HBeAg和HBsAg均呈显著正相关 ( $r$ 值分别为0.804、0.875、0.863,  $P$ 均 $< 0.001$ )。基线HBcrAg预测HBeAg阳性CHB患者完全应答的ROC曲线下面积为0.783 (渐进95%CI: 0.704~0.861), HBcrAg为7.695 lg U/ml时预测价值最高, 敏感度为0.730、特异度为0.729。**结论** HBV DNA、HBeAg、HBsAg、HBcrAg等HBV相

关标志物均为ETV治疗48周后HBeAg阳性CHB患者非完全应答的危险因素, 且在治疗过程中伴随着HBcrAg的变化, HBcrAg对于患者非完全免疫应答具有预测价值。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 乙型肝炎病毒e抗原; 恩替卡韦; 乙型肝炎病毒核心相关抗原; 预测价值

### Levels and predictive value of HBcrAg in CHB patients with HBeAg positive in treatment with entecavir

Chen Laiyin<sup>1</sup>, Qi Congxing<sup>1</sup>, An Weina<sup>2</sup>, Liu Jing<sup>2</sup>, Fan Weiguang<sup>2</sup> (1.Department of Gastroenterology, Baoding People's Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China; 2.Department of Clinical Laboratory, Baoding People's Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the levels and predictive value of hepatitis B virus core-related antigen (HBcrAg) in chronic hepatitis B (CHB) patients with hepatitis B virus e antigen (HBeAg) positive in treatment with entecavir (ETV). **Methods** A total of 133 CHB patients with HBeAg positive in Baoding People's Hospital from January 2019 to September 2019 were selected. All patients were treated with ETV for at least 48 weeks. The patients were divided into complete response group (59 cases) and incomplete response group (74 cases) according to the response status within 48 weeks. The level of HBV DNA was detected by fluorescence PCR, HBeAg and HBsAg were detected by automatic immune analyzer, HBcrAg was detected by chemiluminescent enzyme immunoassay, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB) and creatinine (Cr) were detected by automatic biochemical analyzer. The correlation of HBcrAg and HBV DNA, HBeAg and HBsAg were analyzed by Pearson correlation analysis. The predictive value of HBcrAg for the complete response of CHB patients with HBeAg positive was analyzed by receiver operator characteristic (ROC) curve. **Results** The baseline HBV DNA [(5.22 ± 1.25) lg IU/ml vs (6.57 ± 1.50) lg IU/ml], HBeAg [(2.53 ± 0.56) lg S/CO vs (3.82 ± 0.46) lg S/CO], HBsAg [(3.34 ± 0.77) lg IU/ml vs (3.91 ± 0.83) lg IU/ml] and HBcrAg [(7.69 ± 2.33) lg U/ml vs (8.36 ± 2.67) lg U/ml] levels of patients in complete response group were significantly lower than those in incomplete response group (all  $P < 0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that HBV DNA ( $OR = 27.139$ , 95%CI: 8.760~84.077,  $P < 0.001$ ), HBeAg ( $OR = 2.382$ , 95%CI: 1.505~3.768,  $P < 0.001$ ), HBsAg ( $OR = 1.197$ , 95%CI: 1.043~1.374,  $P = 0.011$ ) and HBcrAg ( $OR = 1.962$ , 95%CI: 1.478~2.605,  $P < 0.001$ ) were risk factors for incomplete response with 48 weeks of CHB patients with HBeAg positive. HBcrAg level of patients in complete response group at baseline, 12 weeks, 24 weeks and 48 weeks of treatment were (7.20 ± 2.33) lg U/ml, (6.12 ± 2.10) lg U/ml, (5.73 ± 2.01) lg U/ml and (5.51 ± 1.52) lg U/ml, respectively, which were (8.36 ± 2.67) lg U/ml, (7.83 ± 2.43) lg U/ml, (7.16 ± 1.87) lg U/ml and (6.43 ± 1.73) lg U/ml, respectively in incomplete response group. Variance analysis of repeated measurement showed that there were significant differences between the two groups ( $F_{\text{group}} = 23853$ ,  $P_{\text{group}} < 0.001$ ) and at each time point ( $F_{\text{time}} = 73.134$ ,  $P_{\text{time}} < 0.001$ ), and there was no interaction between time and groups ( $F_{\text{interactive}} = 0.514$ ,  $P_{\text{interactive}} = 0.084$ ). HBcrAg levels of patients in complete response group at baseline, 12 weeks, 24 weeks and 48 weeks of treatment were significantly lower than those in incomplete response group (all  $P < 0.05$ ). HBcrAg levels of patients in complete response group at 12 weeks, 24 weeks and 48 weeks of treatment were significantly lower than at baseline (all  $P < 0.05$ ). HBcrAg levels of patients in incomplete response group at 24 weeks

and 48 weeks of treatment were significantly lower than that at baseline (all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that HBcrAg had significantly positive associations with HBV DNA, HBeAg and HBsAg ( $r = 0.804, 0.875, 0.863$ ; all  $P < 0.001$ ). The area under the ROC curve of baseline HBcrAg predicted complete response in CHB patients with HBeAg positive was 0.783 (progressive 95%CI: 0.704~0.861), with the highest predictive value at HBcrAg of 7.695 lg U/ml, the sensitivity was 0.730 and the specificity was 0.729. **Conclusions** HBV-related markers such as HBV DNA, HBeAg, HBsAg and HBcrAg were all risk factors for incomplete response in CHB patients with HBeAg positive after 48 weeks of ETV treatment, and were accompanied by changes in HBcrAg during treatment. HBcrAg had a predictive value for patients with noncomplete immune responses.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Hepatitis B virus e antigen; Entecavir; Hepatitis B virus core-related antigen; Predictive value

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 一直威胁着全球公共卫生安全<sup>[1]</sup>。目前, 核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 和干扰素 $\alpha$  (interferon $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 可用于CHB治疗<sup>[2]</sup>, 恩替卡韦 (entecavir, ETV) 为一种NAs, 具有抗逆转录病毒、嗜肝DNA病毒的选择活性, 对乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阴性、乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 阳性或其他抗病毒治疗失败患者均有较好的疗效<sup>[3]</sup>。乙型肝炎病毒核心相关抗原 (hepatitis B virus core-related antigen, HBcrAg) 是一种新型标志物, 血清HBcrAg水平与肝内HBV共价闭合环状DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 水平密切相关, 被认为是导致HBV激活的原因<sup>[4]</sup>。近年来多项研究提示, HBcrAg具有评估肝纤维化、预测抗病毒疗效的价值<sup>[5,6]</sup>。本研究拟对HBeAg阳性CHB患者ETV治疗效果的影响因素进行分析, 并探讨HBcrAg的临床应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2019年1月至2019年9月保定市人民医院消化科收治的133例CHB患者为研究对象进行回顾性研究。纳入标准: ①均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》<sup>[7]</sup>中的诊断标准; ②临床资料完整, 患者依从性强; ③HBeAg阳性 $> 6$ 个月, 且HBV DNA $> 2 \times 10^3$  IU/ml; ④无ETV禁忌证; ⑤年龄 $\geq 18$ 岁。排除标准: ①临床资料缺失者; ②合并其他类型肝炎者; ③应用免疫抑制剂或自身免疫性疾病者; ④同期应用其他干扰素、NAs等药物; ⑤妊娠期或哺乳期女性; ⑥合并心、肺、肾等重大脏器严重损伤者或消化系统、神经系统病变者; ⑦合并肿瘤

者; ⑧入选前已进行ETV治疗。剔除标准: ①无完整血清学检查结果; ②擅自停药、换药; ③中途退出治疗者; ④非病因死亡者。所有患者均签署知情同意书。本研究获医院伦理委员会批准, 批件号: (2020)科伦审字(06)号。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者自入选之日起给予ETV (正大天晴药业集团股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20100019), 口服, 0.5 mg/次、1次/d, 所有患者口服疗程达到或超过48周。

**1.2.2 实验室检测** 所有患者在治疗前、治疗12周、治疗24周和治疗48周时留取血清标本, 血清HBV DNA采用圣湘生物科技股份有限公司试剂盒检测, HBeAg和HBsAg水平采用ROCHE E601全自动免疫分析仪 (罗氏, 德国) 检测, HBcrAg水平采用G1200全自动化学发光免疫系统 (富士, 日本) 检测, 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白 (albumin, ALB) 及肌酐 (creatinine, Cr) 水平采用AU680全自动生化分析仪 (贝克曼, 美国) 检测。

**1.2.3 分组** 以治疗后48周内发生HBeAg血清学转换或HBV DNA低于检测下限、ALT恢复正常作为完全应答<sup>[7]</sup>, 将患者分为完全应答组 (59例) 和非完全应答组 (74例)。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理, 年龄、HBV DNA、HBeAg、HBsAg、HBcrAg、ALT、AST、ALB及Cr为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, 两组间多时点比较采用重复测量方差分析。性

别、吸烟、饮酒等计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用Pearson  $\chi^2$  检验。HBcrAg与HBV DNA、HBeAg、HBsAg的相关性采用Pearson相关性分析。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析HBcrAg对HBeAg阳性CHB患者完全应答的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 133例患者中,48周内发生完全应答59例,占44.36% (59/133),发生非完全应答74例,占55.64%。完全应答组患者基线HBV DNA、HBeAg、HBsAg和HBcrAg水平均显著低于非完全应答组患者( $P$ 均 $< 0.05$ ),其余基线资料差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表1。

**2.2 ETV非完全应答的影响因素** 将HBV DNA、HBeAg、HBsAg、HBcrAg作为自变量进行Logistic回归分析,结果表明HBV DNA、HBeAg、HBsAg、HBcrAg均为HBeAg阳性CHB患者48周内对ETV非完全应答的危险因素( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 HBcrAg的动态变化** 重复测量方差分析表明,两组间HBcrAg水平差异有统计学意义( $F_{\text{组别}} =$

23853,  $P_{\text{组别}} < 0.001$ ),各时间点HBcrAg水平差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 73.134$ ,  $P_{\text{时间}} < 0.001$ ),组别和时间无交互作用( $F_{\text{交互}} = 0.514$ ,  $P_{\text{交互}} = 0.084$ ),两组各时间点变化趋势见图1。进一步针对组别差异和时间差异进行简单效应分析。①各时间点组间差异:完全应答组基线、治疗12周、治疗24周及治疗48周HBcrAg水平均显著低于非完全应答组( $P$ 均 $< 0.05$ )。②各组随时间变化趋势:完全应答组治疗12周、治疗24周及治疗48周HBcrAg水平均显著低于基线( $P < 0.05$ );非完全应答组治疗24周、治疗48周HBcrAg水平显著低于基线( $P < 0.05$ )。见表3。

**2.4 HBcrAg与HBV DNA、HBeAg、HBsAg的相关性分析** Pearson相关性分析表明,HBcrAg与HBV DNA、HBeAg和HBsAg均呈显著正相关( $r$ 值分别为0.804、0.875、0.863,  $P$ 均 $< 0.001$ ),见图2。

**2.5 HBcrAg的预测价值** 基线HBcrAg预测HBeAg阳性CHB患者完全应答的ROC曲线见图3,曲线下面积为0.783(渐进95%CI: 0.704~0.861),HBcrAg为7.695 lg U/ml时预测价值最高,约登指数为0.459、敏感度为0.730、特异度为0.729。

表1 完全应答组和非完全应答组 HBeAg 阳性 CHB 患者基线资料

项目	完全应答组 (59例)	非完全应答组 (74例)	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
男/女 (例)	33/26	51/23	$\chi^2 = 2.379$	0.123
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	43.31 $\pm$ 5.27	47.18 $\pm$ 6.37	$t = 0.850$	0.397
吸烟 [例 (%)]	16 (27.12)	27 (36.49)	$\chi^2 = 1.317$	0.251
饮酒 [例 (%)]	7 (11.86)	10 (13.51)	$\chi^2 = 0.080$	0.777
糖尿病 [例 (%)]	6 (10.17)	9 (12.16)	$\chi^2 = 0.130$	0.718
肝硬化 [例 (%)]	11 (18.64)	13 (17.57)	$\chi^2 = 0.026$	0.873
HBV DNA ( $\bar{x} \pm s$ , lg IU/ml)	5.22 $\pm$ 1.25	6.57 $\pm$ 1.50	$t = 5.550$	$< 0.001$
HBeAg ( $\bar{x} \pm s$ , lg S/CO)	2.53 $\pm$ 0.56	3.82 $\pm$ 0.46	$t = 11.899$	$< 0.001$
HBsAg ( $\bar{x} \pm s$ , lg IU/ml)	3.34 $\pm$ 0.77	3.91 $\pm$ 0.83	$t = 4.062$	$< 0.001$
HBcrAg ( $\bar{x} \pm s$ , lg U/ml)	7.69 $\pm$ 2.33	8.36 $\pm$ 2.67	$t = 2.635$	0.009
ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	234.66 $\pm$ 56.31	250.85 $\pm$ 60.3	$t = 1.584$	0.116
AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	153.35 $\pm$ 44.47	162.81 $\pm$ 46.8	$t = 1.184$	0.239
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	42.09 $\pm$ 13.13	44.17 $\pm$ 13.39	$t = 0.898$	0.371
Cr ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	53.35 $\pm$ 14.24	55.69 $\pm$ 14.55	$t = 0.930$	0.354

表2 HBeAg 阳性 CHB 患者对 ETV 非完全应答的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$ 值	OR值	95%CI
HBV DNA	3.301	0.577	32.736	$< 0.001$	27.139	8.760~84.077
HBeAg	0.868	0.234	13.745	$< 0.001$	2.382	1.505~3.768
HBsAg	0.180	0.070	6.541	0.011	1.197	1.043~1.374
HBcrAg	0.674	0.145	21.715	$< 0.001$	1.962	1.478~2.605

表3 完全应答组和非完全应答组 HBeAg 阳性 CHB 患者不同时点 HBcrAg 水平 ( $\bar{x} \pm s$ , lg U/ml)

分组	例数	基线	治疗12周	治疗24周	治疗48周
完全应答组	59	7.20 ± 2.33	6.12 ± 2.10	5.73 ± 2.01	5.51 ± 1.52
非完全应答组	74	8.36 ± 2.67	7.83 ± 2.43	7.16 ± 1.87	6.43 ± 1.73
<i>t</i> 值		2.635	4.285	4.238	3.225
<i>P</i> 值		0.009	< 0.001	< 0.001	0.002

注: 完全应答组, 基线与治疗12周、24周和48周相比,  $t = 3.391$ 、 $5.102$ 、 $4.987$ ,  $P = 0.001$ 、 $< 0.001$ 、 $< 0.001$ ; 治疗12周与治疗24周和48周相比,  $t = 2.099$ 、 $2.490$ ,  $P = 0.040$ 、 $0.016$ , 治疗48周和治疗24周相比,  $t = 0.813$ ,  $P = 0.419$ ;

非完全应答组基线与治疗12周、24周和48周相比,  $t = 1.440$ 、 $3.792$ 、 $6.136$ ,  $P = 0.154$ 、 $< 0.001$ 、 $< 0.001$ ; 治疗12周与治疗24周和48周相比,  $t = 2.415$ 、 $5.074$ ,  $P$ 均 $< 0.001$ ; 治疗48周和治疗24周相比,  $t = 3.126$ ,  $P = 0.003$ 。

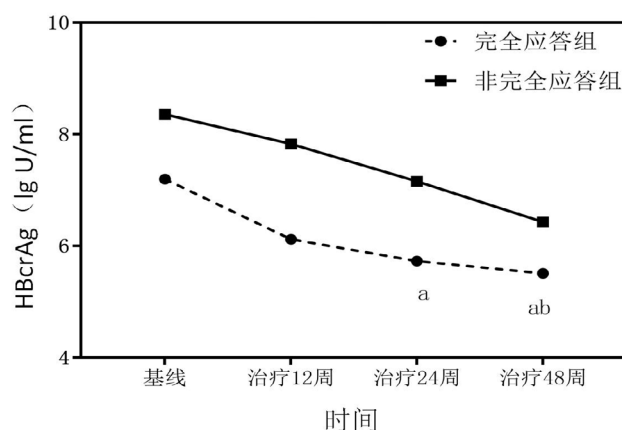


图1 完全应答组和非完全应答组 HBeAg 阳性 CHB 患者 HBcrAg 变化趋势图

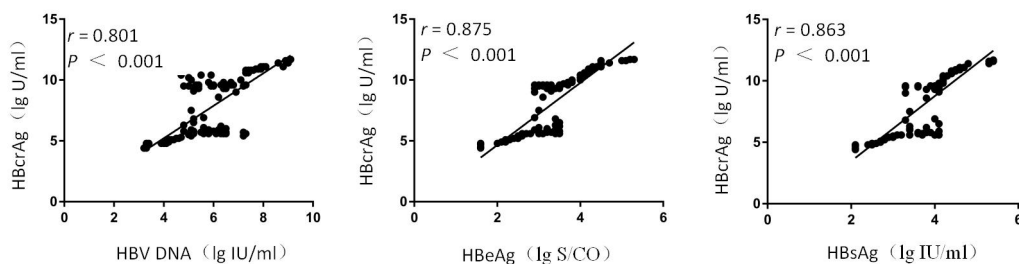


图2 CHB 患者 HBcrAg 与 HBV DNA、HBeAg、HBsAg 相关性分析散点图

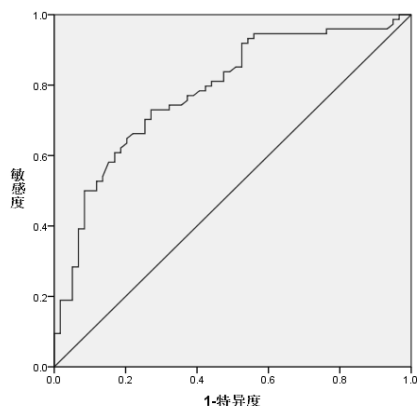


图3 HBcrAg 预测 HBeAg 阳性 CHB 患者完全应答的 ROC 曲线

### 3 讨论

CHB是由HBV持续感染所致, 国内外大量研究表明CHB与肝硬化、肝癌和肝衰竭间具有显著相关性<sup>[8-10]</sup>。目前CHB致病机制仍未完全阐明, HBV不直接杀伤肝细胞, 其引起的免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制<sup>[11,12]</sup>。ETV几乎是所有指南共同推荐的抗病毒药物<sup>[13]</sup>, 其可抑制HBV DNA聚合酶从而抑制病毒复制, 多项研究表明ETV抗病毒疗效较好, 临床效果确切, 不良反应少, 有较高的HBeAg血清学转换作用, 可能与该药的高基因屏障有关<sup>[14-16]</sup>。ETV疗效受HBV基因型、治疗时间、病毒载量、NAs增多及多种不规范序贯或联合治疗

方案的应用等因素影响<sup>[17,18]</sup>,可能部分患者无法达到满意疗效。本研究应用ETV治疗的133例患者中,48周内完全应答率为44.36%。因此,有必要选择精准治疗策略,而精准治疗既依赖于治疗前对患者整体情况的评估,也需要对患者用药期间的疗效进行动态监测。HBcrAg是一种新型HBV感染血清学标志物,其由3种具有149个氨基酸残基的相关蛋白组成,即HBeAg、HBcAg和22 kD前核蛋白(P22cr)<sup>[19]</sup>。HBeAg是非结构HBV蛋白体,HBcAg是成熟病毒体的病毒衣壳结构成分,P22cr是HBeAg形成前的中间产物,HBcrAg是由cccDNA转录的mRNA翻译产生,故HBcrAg的产生不受抗病毒药物的影响<sup>[20]</sup>。相关研究表明,当接受抗病毒治疗患者的血清HBV DNA低于检测下限时,仍有78%患者血清HBcrAg阳性,HBcrAg可作为CHB患者病情监测的血清学标志物<sup>[21]</sup>。本研究表明,HBV DNA、HBeAg、HBsAg、HBcrAg水平越高,非完全应答发生风险越高,这提示对于HBV DNA、HBeAg、HBsAg、HBcrAg水平相对较高的患者应加强治疗后的随访,动态观察各项指标,制定相应策略。

本研究以治疗后48周内符合完全应答作为评价ETV的临床疗效,但实际上并不能完全以短期内HBeAg血清转换和HBV DNA水平作为抗病毒治疗终点<sup>[22]</sup>,这是因为肝内cccDNA的持续存在可导致HBV感染慢性化,而要评价肝内cccDNA状态则需进行肝穿刺,但肝穿刺存在抽样误差,且患者难以接受,临床难以广泛开展,因此,完善血清学指标以评价CHB疗效也是当前学者们的研究热点。本研究表明基线HBcrAg水平是非完全应答的危险因素,在CHB患者接受ETV抗病毒治疗过程中,血清HBcrAg水平动态变化为指导临床用药及疗效观察提供了相应依据。既往研究显示,HBeAg阳性状态下HBcrAg与HBV-DNA呈显著正相关,与肝内cccDNA也有良好的相关性,HBcrAg不仅是反映肝组织内cccDNA水平较佳的血清学替代指标,且有助于预测停药复发、预测自发或者治疗引起的HBeAg血清学转换<sup>[23-25]</sup>。本研究表明HBcrAg不仅与HBV DNA具有显著正相关,且与HBeAg、HBsAg也呈正相关,即HBcrAg与传统血清学指标具有良好相关性。考虑当前越来越多的患者接受了有效的抗病毒治疗,其血清HBV DNA作为反映cccDNA含量的可靠性变得较低,血清HBcrAg优势逐渐显现。Wang等<sup>[26]</sup>研究表明,在HBeAg阳性CHB患者中HBcrAg与HBV DNA、HBV cccDNA显著相关,且与肝组织炎症程度和纤维化程度相关。受限于临

床难以获取肝脏标本,对于HBcrAg与肝内cccDNA含量间的关系有待于后续研究。本研究进一步行ROC分析,结果提示HBcrAg对于HBeAg阳性HBV患者预后具有一定预测价值。

综上,在HBeAg阳性患者治疗过程中伴随着HBcrAg的变化,HBV DNA、HBeAg、HBsAg、HBcrAg等均为HBeAg阳性CHB患者非完全应答的危险因素。HBcrAg对HBeAg阳性CHB患者抗病毒治疗效果具有预测价值,但HBcrAg水平达到何种程度时应重点关注仍需后期继续研究。

## 参考文献

- [1] FAURE-DUPUY S, DURANTEL D, LUCIFORA J. Liver macrophages: friend or foe during hepatitis B infection?[J]. *Liver Int*,2018,38(10):1718-1729.
- [2] ZHENG X, WANG J, YANG D. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in China[J]. *Med Microbiol Immunol*,2015,204(1):115-120.
- [3] TAMAKI N, KUROSAKI M, NAKANISHI H, et al. Comparison of medication adherence and satisfaction between entecavir and tenofovir alafenamide therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*,2020,92(8):1355-1358.
- [4] 李慧明, 贾健安, 王蒙蒙, 等. 原发性肝细胞癌患者血清HBcrAg与组织中HBV DNA载量的关系[J]. *检验医学*,2016,31(11):948-952.
- [5] 王施刚, 杨春. HBcrAg在慢性乙型肝炎临床诊疗中的研究进展[J]. *医学综述*,2019,25(9):1805-1810.
- [6] WANG M L, CHEN E Q, TAO C M, et al. Letter: serum HBcrAg is a useful marker for disease monitoring, predicting treatment response and disease outcome of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2018,47(12):1719-1720.
- [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]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2015,19(5):1-18.
- [8] CHOI J, KIM H J, LEE J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study[J]. *JAMA Oncol*,2019,5(1):30-36.
- [9] ISPAS S, SO S, TOY M. Barriers to disease monitoring and liver cancer surveillance among patients with chronic hepatitis B in the United States[J]. *J Community Health*,2019,44(3):610-625.
- [10] 高田敬, 韩耕愚, 鲁凤民. 核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎患者病毒DNA阴转后发生肝细胞癌的相关机制[J]. *中华肝脏病杂志*,2019,27(11):905-909.
- [11] ISOGAWA M, TANAKA Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection[J]. *Hepatol Res*,2015,45(2):179-189.
- [12] KUO M T, HU T H, HUNG C H, et al. Hepatitis B virus relapse rates in chronic hepatitis B patients who discontinue either entecavir or tenofovir[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,49(2):218-228.
- [13] 刘红, 吴疆. 国内外慢性乙型肝炎防治指南比较:抗病毒治疗诊断标准和治疗方案[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2018,10(1):10-17.
- [14] LIU J Y, LI T, ZHANG L, et al. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos(t)ide analogues cessation among Asian chronic hepatitis B patients: a systematic review[J]. *Hepatology*,2019,70(3):1045-1055.
- [15] CHO J Y, SOHN W, SINN DH, et al. Long-term real-world entecavir

- therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response[J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(4): 636-646.
- [16] 王爱国, 王运才, 蒋先仲, 等. 恩替卡韦治疗不同HBeAg水平慢性乙型肝炎患者的疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(7): 521-524.
- [17] KOIKE K, SUYAMA K, ITO H, et al. Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. Hepatol Res, 2018, 48(1): 59-68.
- [18] 陈琦琪, 程澄, 王京京, 等. 恩替卡韦应答不佳的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的基线特征研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 33(4): 415-418.
- [19] 孙超, 常秀娟, 李晓东, 等. HBcrAg在慢性乙型肝炎自然进程及预后肝纤维化逆转中的应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 328-333.
- [20] ZHANG Z Q, ZHANG X N, LU W, et al. Distinct patterns of serum hepatitis B core-related antigen during the natural history of chronic hepatitis B[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 140.
- [21] WONG D K, SETO W K, CHEUNG K S, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA[J]. Liver Int, 2017, 37(7): 995-1001.
- [22] ÇERÇİOĞLU D, KİNKİLİ S, CESUR S, et al. Evaluation of histological response in chronic hepatitis B patients with tenofovir or entecavir therapy[J]. Mikrobiyol Bul, 2020, 54(1): 95-109.
- [23] 陈恩强, 唐红. 一种有前途的新型HBV血清标志物——HBcrAg[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2159-2162.
- [24] WANG M L, LIAO J, WEI B, et al. Comparison of hepatitis B virus core-related antigen and hepatitis B surface antigen for predicting HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients with pegylated interferon therapy[J]. Infect Dis (Lond), 2018, 50(7): 522-530.
- [25] 王晴, 许志强, 刘瑞霞, 等. HBV核心相关抗原对PEG-IFN $\alpha$ 治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者效果的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(9): 1879-1883.
- [26] WANG L, CAO X, WANG Z, et al. HBcrAg correlated with intrahepatic HBV t DNA and cccDNA in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(1): e01303-e01318.

收稿日期: 2020-12-04

陈来印, 齐聪幸, 安伟娜, 等. HBeAg阳性CHB患者恩替卡韦治疗中HBcrAg水平变化及其对疗效预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(2): 50-56.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 声 明

为适应我国信息化建设, 扩大本刊及作者知识信息交流渠道, 本刊已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》《美国化学文摘数据库(Cheical Abstracts Service)》《中国学术期刊网络出版总库》《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据——数字化期刊群)及CNKI中国知网数据库收录, 其作者论文著作权使用费及相关稿酬一次性给付(已在收取发表费时折减和换算为杂志赠阅)。凡作者向本刊提交文章发表之行为即视为同意本刊上述声明。

本刊编辑部