

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

刘兴辉¹, 张利霞²

(1. 南华大学附属南华医院检验科, 湖南 衡阳 421001; 2. 遵义医学院附五医院)

摘要: **目的** 探讨阿德福韦酯治疗慢性乙肝患者 HBsAg 水平疗效的临床价值。 **方法** 化学发光法检测 40 例慢性乙型肝炎患者在阿德福韦酯治疗前和治疗过程中 HBsAg 水平, 聚合酶链反应技术检测 HBV DNA 及连续监测法检测 ALT 水平, 并分析 HBV DNA 与 HBsAg 的相关性。 **结果** 40 例乙肝患者治疗前 HBV DNA 水平为 $(7.12 \pm 0.97) \times 10^6$ IU/mL, HBsAg 水平为 $(1.91 \pm 0.37) \times 10^3$ IU/mL; 经阿德福韦酯治疗 3 个月 HBsAg 已下降, 6 个月后显著下降 ($P < 0.05$), 治疗 3 个月后 HBV DNA 显著下降 ($P < 0.05$); 治疗两年后 HBsAg 和 HBV DNA 降至较低水平即 $(0.86 \pm 0.77) \times 10^3$ IU/mL、 $(3.12 \pm 0.72) \times 10^2$ IU/mL; 治疗 3 个月 ALT 显著下降, 治疗 6 个月基本恢复正常; 治疗两年后其中 1 例慢性乙型肝炎患者产生耐药, 从而导致 HBV DNA、HBsAg 和 ALT 水平反弹; 同时 HBsAg 与 HBV DNA 之间呈正相关。 **结论** 定期检测 HBsAg 浓度, 有助于评估阿德福韦酯治疗乙肝疗效和及时发现耐药。

关键词: 阿德福韦酯; 乙型肝炎; 表面抗原

中图分类号: R512.62 文献标识码: A

Clinical Value of Detected HBsAg Level of Serum in the Assessment of Efficacy of the Chronic Hepatitis B Patients With Adefovir Dipivoxil Treatment

LIU Xinghui, ZHANG Lixia

(Clinical Laboratory of Nanhua Hospital Affiliated to University of South China,
Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of HBsAg in the assessment of efficacy of the chronic hepatitis B patients with adefovir dipivoxil treatment. **Methods** In serum of 40 cases of chronic hepatitis B patients with adefovir dipivoxil treatment HBsAg level was detected by Chemiluminescence, HBV DNA was detected by Polymerase chain reaction and Alanine aminotransferase was detected by continuous monitoring method, at the same time correlation between HBV DNA and HBsAg was analysed. **Results** In 40 cases of hepatitis B patients pre-treatment HBV DNA level was $(7.12 \pm 0.97) \times 10^6$ IU/mL and HBsAg level was $(1.91 \pm 0.37) \times 10^3$ IU/mL; after three months of adefovir dipivoxil treatment, HBsAg declined, and after six months it was significantly decreased ($P < 0.05$), after 3 months HBV DNA was significantly decreased ($P < 0.05$); one year later HBsAg was $(0.86 \pm 0.77) \times 10^3$ IU/mL and HBV DNA was $(3.12 \pm 0.72) \times 10^2$ IU/mL; Alanine aminotransferase was significantly decreased after three months of treatment, and was about normal after 6 months of treatment; two years later in one chronic hepatitis B patient HBV DNA and HBsAg levels were greatly increased, and there was a positive correlation between HBsAg and HBV DNA. **Conclusion** Periodic testing of HBsAg concentration could evaluate efficacy of hepatitis B patients with adefovir dipivoxil treatment and discover resistance timely.

Key words: Adefovir dipivoxil; Hepatitis B; Hepatitis B surface antigen

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行,全球约 20 亿人曾感染过 HBV,其中 3.5 亿人为慢性感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌。我国现有的慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,其中有症状需要治疗的活动性乙型肝炎患者约为 2 000 多万。阿德福韦酯是一种单磷酸腺苷类无环核苷类似物,临床上将其为治疗慢性乙肝初治患者的一线药物,并且作为拉米夫定耐药患者的首选药物。最近的一些研究^[1-3]表明,乙肝表面抗原(Hepatitis B surface antigen, HBsAg)和 HBV DNA 水平之间有良好的相关性,定量检测血清中 HBsAg 可反映宿主体内 HBV DNA 的水平,对评价抗病毒治疗的疗效和判断预后具有重要意义。本研究检测 HBsAg 的量,以观察 HBsAg 的量与阿德福韦酯疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 1 月~2011 年 12 月本院接受阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者 40 例,其中男 29 例,女 11 例,年龄 20~69 岁,患者诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》标准,患者 HBsAg 持续阳性;HBeAg 阳性者 HBV DNA > 20 000 IU/mL, HBeAg 阴性者 HBV DNA > 2 000 IU/mL;排除其他肝病感染,患者一年内未接受抗病毒治疗。

表 1 乙肝患者治疗前后 HBsAg、HBV DNA 和 ALT 水平比较

	HBsAg(× 10 ³ IU/mL)	HBV DNA(IU/mL)	ALT(IU/L)
治疗前	1.91 ± 0.37	(7.12 ± 0.97) × 10 ⁶	218.89 ± 58.56
治疗后			
3 月	1.66 ± 0.58	(5.17 ± 2.33) × 10 ^{3a}	88.32 ± 34.50 ^a
6 月	1.13 ± 0.17 ^a	(2.12 ± 1.01) × 10 ^{3a}	42.53 ± 28.16 ^a
1 年	0.88 ± 0.72 ^a	(3.21 ± 1.09) × 10 ^{2a}	40.33 ± 10.66 ^a
2 年	0.86 ± 0.77 ^a	(3.12 ± 0.72) × 10 ^{2a}	38.39 ± 8.92 ^a

与治疗前比较,a;P < 0.05

3 讨 论

HBsAg 是乙肝病毒的外膜蛋白,本身不具有传染性,它在人感染乙肝病毒 7~10 天就可出现,而且常伴 HBV 存在,可作为 HBV 感染的标志。HBV 在宿主体内复制是慢性 HBV 感染的主要决定因素,血

1.2 标本采集

清晨空腹采集静脉血 2 mL,3 000 g 离心力离心 3~5 min 分离血清用于 HBsAg 定量、HBV DNA 和丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)检测。

1.3 HBsAg 定量、HBV DNA 及 ALT 检测

HBsAg 定量用雅培 i2000 免疫化学发光仪及配套试剂检测;HBV DNA 检测用达安 7600PCR 扩增仪及上海复星长征医学科学有限公司提供的试剂;ALT 采用日立 7600 全自动生化仪及上海荣盛生物科技公司试剂检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行统计,检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析;HBV DNA 与 HBsAg 相关性采用 Pearson 检验分析,P < 0.05 为差异有显著性。

2 结 果

乙肝患者治疗前后 HBsAg、HBV DNA 和 ALT 水平见表 1。慢性乙肝患者经过阿德福韦酯治疗后,HBV DNA 从治疗 3 个月开始显著下降,HBsAg 治疗 3 个月开始下降,6 个月开始显著下降,ALT 3 个月开始已明显下降,6 个月基本恢复正常;治疗一年与治疗两年三者差异均无显著性;而且 HBV DNA 与 HBsAg 之间呈正相关,见表 2。治疗两年后,有 1 例出现 HBV DNA、HBsAg 和 ALT 反弹,开始耐药。

清 HBV DNA 水平是病毒复制活动最直接和最可靠的标志,HBV DNA 水平与病情严重程度密切相关,它在监测疾病进展和评价抗病毒药物疗效起重要作用。而大量研究^[1-3]表明:HBsAg 浓度与 HBV DNA 水平呈正相关,它可反映宿主体内病毒的活动程度。所以,定量检测 HBsAg 可监测病情进展及可评价抗病毒药物治疗乙肝的疗效。

表2 乙肝患者治疗前后 HBsAg 与 HBV DNA 之间的相关性

	相关系数	P 值
治疗前	0.427	<0.05
治疗后		
3 月	0.401	<0.05
6 月	0.497	<0.05
1 年	0.462	<0.05
2 年	0.433	<0.05

阿德福韦酯 2005 年被《中国慢性乙型肝炎防治指南》推荐为一线抗病毒药物后已广泛应用于临床,它是一种单磷酸腺苷类无环核苷类似物,研究^[4]发现它是治疗慢性乙型肝炎的有效抗病毒药物,耐药变异率较低,经济实惠,容易被患者接受。国内外随机双盲临床试验表明^[5-6],慢性乙型肝炎患者口服阿德福韦酯可明显抑制 HBV DNA 复制、促进 ALT 复常、改善肝组织炎症坏死和纤维化。本研究也发现乙肝患者经过阿德福韦酯治疗后,HBV DNA 从 3 个月开始显著下降,这与以往报道一致。治疗两年后,有一例出现 HBV DNA、HBsAg 和 ALT 反弹,开始耐药。因此,阿德福韦酯治疗乙肝的过程中监测它的疗效情况是相当必要的,避免治疗过程中的失误以延误病情。以往用 HBV DNA 监测病情和观察疗效有一定局限性,PCR 操作技术较复杂,费用相对较高,对实验条件和操作人员的要求也较严格。此外,相当比例的慢性乙型肝炎患者,在应用抗病毒药物治疗一段时间后,血清 HBV DNA 常降至较低水平,难以检测到。因此,它作为何时停用抗病毒药物的评价指标有一定局限性。血清 ALT 水平能敏感地反映肝组织炎症活动情况,可反映肝功能情况,用药 6 个月 ALT 基本正常,之后无明显变化,因此用它来观察疗效有一定局限性。肝组织病理学检测需要进行活体肝穿刺,有创伤性,而且活体肝穿刺还存在样本的代表性问题,因此,不宜作为

常规的监测指标。目前,有研究表明^[7]:HBsAg 定量检测对拉米夫定等药物治疗乙肝过程中治疗监测以及耐药监测起重要作用。本研究也发现服用阿德福韦酯的乙肝患者 HBsAg 3 个月开始下降,6 个月开始显著下降;乙肝患者治疗前后 HBV DNA 与 HBsAg 之间呈正相关。而且 HBsAg 在慢性乙肝的各期包括潜伏后期和急性期都能检测到。

综上所述,HBsAg 和 HBV DNA 水平之间有良好的相关性,定量检测血清中 HBsAg 可反映宿主体内 HBV DNA 的水平,它对评价抗乙肝病毒治疗的疗效和判断预后具有重要参考意义。

参考文献:

[1] 薄磊,赵志文,,疏仁旺. 乙肝五项定量与 HBV—DNA 检测对乙型肝炎患者治疗后病情监控的相关性分析[J]. 中国医学检验杂志,2009,10(4):222-223.

[2] 陈世勇,阮林松,王永见. HBV 表面抗原定量与 DNA 含量的相关性分析[J]. 放射性免疫杂志,2007,20(6):611-612.

[3] 陈祥胜,廖文君. 乙肝 HBsAg 定量检测的临床意义[J]. 湖北中医学院学报,2009,11(2):21-24.

[4] 李红梅,彭忠田,邱红梅,等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察及病毒 P 基因区变异分析[J]. 中南医学科学杂志,2011,39(5):556-559.

[5] 曾民德,茅益民,姚光弼,等. 阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的中国慢性乙型病毒性肝炎患者 52 周的多中心临床研究[J]. 中华传染病杂志,2005,23(6):387-394.

[6] 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(3):750-758.

[7] 刘岩红,钱方兴. HBsAg 和 HBeAg 定量检测对乙型肝炎抗病毒治疗的评估[J]. 肝脏,2011,16(4):326-327.

(此文编辑:蒋湘莲)