

拉米夫定对慢性乙型肝炎患者血清透明质酸水平的影响

韩群英, 刘正稳, 张妮, 朱凤群

韩群英, 刘正稳, 张妮, 朱凤群, 西安交通大学第一医院传染科
陕西省西安市 710061
陕西省科技攻关项目, No. 2000K14-G16
通讯作者: 刘正稳, 710061, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第一附属
医院传染科, zhengwenl@sohu.com
电话: 029-85324066 传真: 029-85226360
收稿日期: 2005-03-01 接受日期: 2005-03-22

摘要

目的: 探讨拉米夫定治疗慢性乙型肝炎对血清透明质酸水平的影响及其变化的临床意义。

方法: 6 mo内未用过任何抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者47例, 用拉米夫定治疗12 mo, 分别于治疗前、治疗的3 mo、6 mo和12 mo测定肝功能、乙型肝炎病毒(HBV)血清标记物、HBV DNA和血清透明质酸水平。

结果: 拉米夫定可降低慢性乙型肝炎患者的血清透明质酸水平。在拉米夫定治疗过程中, 血清透明质酸水平随着肝功能的好转同步下降。在12 mo末, HBV DNA水平阴转组与未阴转组治疗前的血清透明质酸水平无显著性差异, 但阴转组的血清透明质酸水平较未阴转组下降较早。HBeAg阴转组治疗前的血清透明质酸水平明显高于HBeAg未阴转组($t = 2.380$, $P = 0.022$), HBeAb阳转组($t = 2.767$, $P = 0.008$)治疗前的血清透明质酸水平也明显高于HBeAb未阳转组。HBeAg阴转和HBeAb阳转的患者, 在治疗过程中血清透明质酸水平下降较早, 即在治疗的第3 mo即有明显下降。治疗期末HBeAg阴转与否($P = 0.022$)和HBeAb阳转与否($P = 0.045$)均与血清透明质酸水平有关。

结论: 治疗前的血清透明质酸水平和治疗过程中的血清透明质酸水平下降的早晚与拉米夫定的疗效有关, 血清透明质酸水平对拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的应答有预测意义。

韩群英, 刘正稳, 张妮, 朱凤群. 拉米夫定对慢性乙型肝炎患者血清透明质酸水平的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(8):1045-1047
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1045.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎病毒(HBV)是世界范围内引起肝脏疾病的主要原因之一。目前有效的慢性乙型肝炎抗病毒药物主要有 α -干扰素(INF- α)和拉米夫定。研究显示, 拉米夫定可改善肝脏纤维化。国外有研究发现, 血清透明质酸水平对HCV感染后肝硬化的严重合并症具有预测意义^[1], 并且可作为了解INF- α 治疗慢性丙型肝炎长期疗效的一项有意义指标^[2]。我们对拉米夫定治疗慢性乙型肝炎中血清透明质酸水平的动态变化及其临床意义进行了探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 慢性病毒性乙型肝炎患者47例, 均符合2000年病毒性肝炎防治方案的临床分型和诊断标准^[3], 所有患者病原学检测均HBV表面抗原(HBsAg)阳性、HBeAg阳性、HBV DNA水平 $>10^7$ copies/L, 肝功能检测ALT >666.8 nkat/L超过6 mo, 且在6 mo内每次至少间隔1 mo, 3次检测ALT水平 >666.8 nkat/L, 所有患者在治疗前6 mo均未用过任何抗病毒治疗。47例患者中, 男性34例, 女性13例, 年龄13-59岁, 平均 28.71 ± 9.93 岁。排除有肾功能损害者、人免疫缺陷病毒(HIV)感染以及合并其他慢性肝脏疾病(甲型、丙型、丁型、戊型病毒性肝炎, 药物性肝炎, 酒精性肝炎, 自身免疫性肝炎, Wilson's病)的患者, 还排除嗜酒者、静脉药瘾者及在6 mo内服用肝毒性药物和免疫抑制剂药物的患者。所有患者在治疗前末梢血白细胞计数 $>4\ 000/\text{mm}^3$, 血小板 $>8\ 000/\text{mm}^3$ 。患者口服拉米夫定100 mg, 1次/d, 疗程至少12 mo, 期间不采用其他抗病毒、抗纤维化及降酶治疗。

1.2 方法 患者分别于治疗前、治疗后3 mo、6 mo和12 mo时, 禁食一夜后, 清晨空腹抽血, 离心分离血清, -20°C 冷冻保存待检。血清HBV DNA水平用荧光定量聚合酶链反应诊断试剂盒(中山大学深圳达因有限公司提供)检测。透明质酸水平用放射免疫诊断试剂盒(中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所提供)检测。生化肝功用全自动生化分析仪(日本日立株式会社, 7170A)检测。乙肝病毒标志物用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。

统计学处理 用SPSS11.0统计软件分析处理。计量资料用均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示, 组间均数比较采用 t 检验, 参数间相关性检验采用多元逐步回归分析和多元相关分析。

2 结果

2.1 治疗过程中血清透明质酸水平的变化 在治疗6 mo内, 血清透明质酸水平随着ALT和AST水平的下降而持续下降, 治疗3 mo血清透明质酸水平 $[(71.78 \pm 34.91)\mu\text{g/L}]$ 较治疗前水平 $[(111.82 \pm 103.06)\mu\text{g/L}]$ 明显下降($P = 0.005$), 治疗6 mo血清透明质酸水平 $[(62.65 \pm 33.57)\mu\text{g/L}]$ 较治疗3 mo亦明显下降($P = 0.017$), 治疗12 mo时血清透明质酸水平 $[(74.17 \pm 41.87)\mu\text{g/L}]$ 虽有所升高, 但仍维持在较低水平, 与治疗6 mo时无显著性差别($P = 0.052$)。

2.2 血清透明质酸水平与治疗期末病毒学应答的关系 在12 mo的治疗期末, 23例(47.9%)患者血中的HBV DNA不能检出, 治疗期末HBV DNA阴转组与未阴转组之间的

表1 治疗期末HBV DNA 阴转组与未阴转组在治疗不同时期的血清透明质酸水平($\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	3 mo	6 mo	12 mo
HBV DNA(+)组	24	90.90 \pm 73.64	74.42 \pm 42.90 ^a	67.26 \pm 46.77 ^a	77.32 \pm 38.92
HBV DNA(-)组	23	130.99 \pm 122.58	69.73 \pm 26.33 ^b	58.44 \pm 13.25 ^b	72.18 \pm 44.96

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^b $P < 0.01$ vs 治疗3 mo.

血清透明质酸在治疗前水平($P = 0.183$)、治疗3 mo($P = 0.727$)、治疗6 mo($P = 0.436$)和治疗期末($P = 0.680$)均无显著性差异(表1). 对阴转组与未阴转组的不同治疗时期血清透明质酸水平进行比较, 结果显示HBV DNA 阴转组治疗3 mo后较治疗前($t = 2.623$, $P = 0.015$)以及治疗6 mo后较治疗3 mo($t = 2.891$, $P = 0.008$)均有显著性差别, 而未阴转组治疗3 mo后较治疗前($t = 1.465$, $P = 0.158$)以及治疗6 mo后较治疗3 mo($t = 0.982$, $P = 0.337$)均无显著性差别(表1); 阴转组和未阴转组治疗期末较治疗6 mo均无显著性差别(阴转组: $t = 1.913$, $P = 0.069$; 未阴转组 $t = 0.957$, $P = 0.349$).

2.3 血清透明质酸水平与血清学应答的关系 在12 mo的治疗期末, 17例(36.2%)患者HBeAg 阴转; 治疗期末HBeAg阴转组与未阴转组的血清透明质酸水平在治疗前具有显著性差别($t = 2.380$, $P = 0.022$), 在治疗期的不同时间无显著差别(表2). 对HBeAg阴转组与未阴转组的不同时期治疗前后血清透明质酸进行纵向比较显示, 阴转组治疗3 mo后较治疗前有显著性差别($t = 2.474$, $P = 0.026$), 此后, 一直维持在较低的水平; 而未阴转组治疗3 mo较治疗前无显著差别($t = 1.752$, $P = 0.091$)(表2), 至治疗6 mo时血清甘胆酸水平才明显降低(较基线: $t = 2.868$, $P = 0.008$; 较治疗3 mo后: $t = 2.072$, $P = 0.048$).

在12 mo的治疗期末, 15例(31.9%)患者HBeAb 阳

转; 治疗期末HBeAb阳转组与未阳转组的血清透明质酸在治疗前水平有显著性差异($t = 2.767$, $P = 0.008$)(表3), 在治疗的不同时间无显著差别(表3). 对阳转组与未阳转组的不同时期治疗前后血清透明质酸水平进行比较显示, 阳转组治疗3 mo后较治疗前显著降低($t = 2.429$, $P = 0.030$), 此后, 维持在较低水平; 未阳转组治疗3 mo较治疗前无显著差别($t = 1.887$, $P = 0.069$)(表3), 到治疗期末时, 血清透明质酸水平又有所升高, 与治疗前($t = 0.779$, $P = 0.442$)和治疗3 mo时($t = 1.187$, $P = 0.245$)相比, 无显著性差异.

2.4 血清学应答的相关因素分析 以HBeAg是否阴转作为应变变量, 年龄、性别、HBV DNA水平、ALT、AST、铁蛋白、甘胆酸、透明质酸(HA)、层粘蛋白和IV型胶原为自变量进行多元线性逐步回归分析, 结果透明质酸入选, 总的回归方程为 $y = 0.00159 \text{ HA} - 1.823$, 复相关系数 $r = 0.341$, 显示HBeAg是否阴转与透明质酸正相关($P = 0.022$), 与年龄、性别、HBV DNA水平、ALT、AST、铁蛋白、甘胆酸、层粘蛋白、IV型胶原无相关性.

以HBeAb是否阳转作为应变变量, 年龄、性别、HBV DNA水平、ALT、AST、铁蛋白、甘胆酸、透明质酸、层粘蛋白和IV型胶原为自变量进行多元线性逐步回归分析, 结果透明质酸入选, 总的回归方程为 $y = 0.00141 \text{ HA} + 1.094$, 复相关系数 $r = 0.332$, 显示HBeAb是否阳转与透明质酸正相关($P = 0.045$), 与年龄、性别、

表2 治疗期末HBeAg 阴转组与阳性组在治疗不同时期的血清透明质酸水平($\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后		
			3 mo	6 mo	12 mo
HBeAg(+)组	30	86.26 \pm 57.21	69.41 \pm 29.04	58.68 \pm 15.58	78.39 \pm 48.80
HBeAg(-)组	17	159.68 \pm 148.35	76.04 \pm 43.99 ^a	68.95 \pm 50.65	68.96 \pm 24.89

^a $P < 0.05$ vs 治疗前.

表3 治疗期末HBeAb 阳转组与未阳转组在治疗不同时期的血清透明质酸水平($\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后		
			3 mo	6 mo	12 mo
HBeAb(+)组	15	171.95 \pm 154.95	79.15 \pm 46.08 ^a	71.48 \pm 53.61	70.96 \pm 25.87
HBeAb(-)组	32	85.45 \pm 55.70	68.33 \pm 28.38	58.08 \pm 15.18	76.86 \pm 47.59

^a $P < 0.05$ vs 治疗前.

HBV DNA水平、ALT、AST、铁蛋白、甘胆酸、层粘连蛋白、IV型胶原无相关性。

3 讨论

透明质酸是一种高分子质量的蛋白多糖,由细胞间质合成,通过淋巴进入血液循环,在肝脏内由肝窦内皮细胞摄取,在肝窦内皮细胞内,通过透明质酸酶的降解作用,使之被清除。当肝脏发生病理损伤时,肝脏的正常结构和功能受到影响,导致肝脏对透明质酸的摄取和分解受阻,从而出现血中透明质酸水平升高。

HBV在肝细胞内复制引起肝细胞损伤,启动肝细胞外基质的过度增生和沉积,导致肝纤维化的形成。拉米夫定有改善肝功能和抑制肝纤维化的作用^[4],可以降低慢性乙型肝炎、肝纤维化或肝硬化患者发生肝脏失代偿和肝癌的危险性^[5]。大量的研究显示血清透明质酸的水平与肝纤维化等级和肝脏的组织学变化有关^[6-10]。血清透明质酸与肝脏病理活检的炎症坏死分级、纤维化分期和慢性肝炎的程度有相关性^[11]。透明质酸与慢性丙型肝炎治疗前后肝纤维化的严重程度密切相关,经INF- α 治疗后透明质酸水平随着肝纤维化的好转降低^[8],而肝纤维化的好转又与组织学炎坏死的好转有关,血清透明质酸水平,与肝脏炎性反应程度同步增高,与AST有相关性^[12]。本研究也显示,慢性乙型肝炎患者经拉米夫定治疗后,血清透明质酸水平随着肝功能(ALT、AST)的好转而有明显下降。

我们根据疗效进行分组分析显示,HBV DNA水平阴转组与未阴转组在治疗前的血清透明质酸水平无显著性差异,提示治疗前的血清透明质酸水平对治疗后HBV DNA水平的阴转无预测意义。但我们发现,HBV DNA阴转组在治疗过程中血清透明质酸水平明显下降较早而且这种下降发生较早,而未阴转组则无明显下降,提示治疗过程中血清透明质酸水平的明显降可能对抗病毒治疗后HBV DNA水平的阴转有一定的预测意义。

HBeAg是一项病毒复制的指标,在抗病毒治疗过程中,HBeAg阴转和HBeAb阳转患者较那些HBeAg未阴转患者的肝纤维化并发症的危险性小,并有更长的存活期^[13-14]。我们对治疗后HBeAg阴转与否和HBeAb阳转与否进行的分组分析显示,在治疗前的基线血清透明质酸水平有显著性差异,HBeAg阴转组和HBeAb阳转组治疗前的血清透明质酸水平较高,且在治疗3 mo时即明显下降,而HBeAg未阴转组和HBeAb未阳转组到治疗6 mo时始有下降,提示治疗前有较高的血清透明质酸水平以及治疗过程中血清透明质酸水平下降早的患者可能更容易发生HBeAg阴转和HBeAb阳转。我们对治疗期末HBeAg阴转与否和HBeAb阳转与否的相关因素分析显示,二者均与血清透明质酸水平有关。这些均提示治疗前的透明质酸水平及其在治疗过程中的变化对拉米夫定治疗能否诱导HBeAg阴转和HBeAb

阳转可能有预测意义。

总之,我们对慢性乙型肝炎患者拉米夫定抗病毒治疗过程中血清透明质酸水平变化的监测和观察提示,治疗前较高的血清透明质酸水平及其在治疗过程中的早期下降与患者的生化应答有相似的变化,并且与病毒学和血清学应答相关,提示拉米夫定治疗慢性乙型肝炎有缓解肝脏纤维化的作用,检测血清透明质酸水平及其在治疗过程中的动态变化有助于拉米夫定治疗的疗效预测和观察。

4 参考文献

- 1 Guechot J, Serfaty L, Bonnand AM, Chazouilleres O, Poupon RE, Poupon R. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:447-452
- 2 Kojima H, Hongo Y, Harada H, Inoue T, Miyaji K, Kashiwagi M, Momose T, Arisaka Y, Fukui H, Murai S, Tokita H, Kamitsukasa H, Yagura M, Katsu K. Long-term histological prognosis and serum fibrosis markers in chronic hepatitis C patients treated with interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1015-1021
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝病杂志* 2000;8:324-329
- 4 Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Arase Y, Saitoh S, Tsubota A, Kobayashi M, Koike M, Ogawa N, Tanikawa K. Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1999;30:743-748
- 5 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531
- 6 Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, Schoonhoven R, Brenner DA, Fried MW. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35:749-755
- 7 Patel K, Lajoie A, Heaton S, Pianko S, Behling CA, Bylund D, Pockros PJ, Blatt LM, Conrad A, McHutchison JG. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:253-257
- 8 Guechot J, Loria A, Serfaty L, Giral P, Giboudeau J, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1995;22:22-26
- 9 Hashimoto O, Ueno T, Sata M, Uchimura Y, Tanikawa K. Long-term improvement of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C treated with interferon- α . *Hepatol Res* 1998;10:200-216
- 10 Chen YP, Feng XR, Dai L, Zhang L, Hou JL. Non-invasive diagnostic screening of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1109-1112
- 11 Zheng M, Cai W, Weng H, Liu R. Determination of serum fibrosis indexes in patients with chronic hepatitis and its significance. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:346-349
- 12 Pares A, Deulofeu R, Gimenez A, Caballeria L, Bruguera M, Caballeria J, Ballesta AM, Rodes J. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996;24:1399-1403
- 13 Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-2094
- 14 Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427