

# 血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用

朱喜增, 翟玉峰

朱喜增, 翟玉峰, 南阳市中心医院感染科 河南省南阳市 473009

朱喜增, 副主任医师, 主要从事感染、肝病的研究。

作者贡献分布: 本研究由朱喜增设计; 由翟玉峰参与完成。

通讯作者: 朱喜增, 副主任医师, 473009, 河南省南阳市宛城区工农路, 南阳市中心医院感染科. 429120931@qq.com

电话: 0377-63200090

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

## Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B

Xi-Zeng Zhu, Yu-Feng Zhai

Xi-Zeng Zhu, Yu-Feng Zhai, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, Henan Province, China

Correspondence to: Xi-Zeng Zhu, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473009, Henan Province, China. 429120931@qq.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

## Abstract

**AIM:** To dynamically monitor serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in chronic hepatitis B patients receiving entecavir (ETV) to explore whether serum HBsAg level can predict the therapeutic effect of antiviral treatment.

**METHODS:** Ninety chronic hepatitis B patients were selected strictly and given ETV for one year. HBsAg and hepatitis B virus (HBV) DNA levels were determined at 0, 3, 6, 9, and 12 mo. The *t*-test, Pearson correlation, and receiver operating characteristic (ROC) curve were used for analysis.

**RESULTS:** A total of 52 (57.78%) patients showed a response to ETV treatment, and 38 (42.22%) did not. Age was significantly greater in the response group than in the non-response

group, while HBsAg and HBV DNA levels were significantly lower in the response group ( $P < 0.05$ ). HBsAg and HBV DNA levels were decreased in both groups, and the decreases were more significant in the response group ( $P < 0.05$ ). HBsAg levels were significantly correlated with HBV DNA levels ( $r = 0.5353$ ,  $P < 0.0001$ ). The area under the ROC curve was lowest at 3 mo after treatment, followed by at baseline, at 6 mo, at 9 mo, and at 12 mo after treatment.

**CONCLUSION:** Serum HBsAg levels in patients with chronic hepatitis B can be used as a predictor of response to antiviral treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus surface antigen; Entecavir; Efficacy; Predictive value

Zhu XZ, Zhai YF. Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 451-455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/451.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.451>

## 摘要

**目的:** 动态监测慢性乙型肝炎患者接受恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗过程中的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平, 探讨HBsAg水平对治疗效果的预测价值。

**方法:** 严格入选90例慢性乙型肝炎患者, 进行1年的ETV治疗, 于0、3、6、9、12 mo检测HBsAg、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA水平, 采用 $t$ 检验、Pearson相关性分析、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线等进行分析。

**结果:** 52例(57.78%)患者经治疗后有效, 38

## 背景资料

目前, 临床上治疗慢性乙型肝炎以抗病毒治疗为主, 恩替卡韦是临床上慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物, 由于其上市时间并不长, 其抗乙型肝炎病毒的疗效并未全面知晓。因此, 探讨灵敏可靠的生物标志物及早对恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗的效果进行预测, 可及时根据患者应答反应调整治疗方案, 对最终改善患者的临床治疗效果大有裨益。

**同行评议者**  
杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

### 研发前沿

近年来,河南省南阳市中心医院对慢性乙型肝炎患者在采用ETV抗病毒治疗的同时,开展血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量监测,并根据其变化适当的调整治疗方案,取得了较为理想的成效。

例(42.22%)无效,有效组年龄明显高于无效组,HBsAg、HBV DNA水平明显低于无效组( $P<0.05$ );有效组和无效组HBsAg及HBV DNA水平均呈下降趋势,有效组下降速度明显快于无效组( $P<0.05$ );HBsAg和HBV DNA呈明显的正相关关系( $r = 0.5353, P<0.0001$ );各时点HBsAg水平对ETV抗病毒治疗有效具有预测价值,ROC曲线下的面积从小到大依次为:治疗3 mo<基线<治疗6 mo<治疗9 mo<治疗12 mo。

结论:慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平,可以作为其抗病毒有效性的预测因子,其检测简单、经济、可靠,值得在临床上推广使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:慢性乙型肝炎;乙型肝炎病毒表面抗原;恩替卡韦;疗效;预测价值

核心提示:本研究结果显示:有效组和无效组的性别及谷丙转氨酶(alanine transaminase)比较无统计学差异,但有效组的年龄偏大,血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平偏低,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。该结果与国内外的研究报道基本一致,提示:慢性乙型肝炎抗病毒治疗的共性特征之一表现为:血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者可能更容易获得病毒学应答。

朱喜增, 翟玉峰. 血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 451-455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/451.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.451>

## 0 引言

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的一类常见肝病,其中以慢性乙型肝炎为主。我国是一个慢性乙型肝炎大国,流行病学调查<sup>[1]</sup>结果显示:我国目前有慢性无症状HBV携带者约1.2亿例,慢性乙型肝炎患者约3000万例。慢性乙型肝炎与肝癌具有一定的相关性,约80%的肝癌患者有肝炎病史,因此,慢性乙型肝炎严重威胁着广大患者的身体健康。目前,临床上治疗慢性乙型肝炎以抗病毒治疗为主,恩替卡韦(entecavir, ETV)是临床上慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物,由于其上市时间并不长,其抗乙型肝炎病毒的疗效并未全面知晓<sup>[2,3]</sup>。慢性乙型肝炎抗病毒治疗

时,早期应答如果不佳,其远期应答率也会不理想,并会升高耐药率。因此,探讨灵敏可靠的生物标志物及早对ETV抗病毒治疗的效果进行预测,可及时根据患者应答反应调整治疗方案,对最终改善患者的临床治疗效果大有裨益。据报道,基线乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平或治疗期间HBsAg水平与机体的长期病毒学应答、血清学应答及HBsAg阴转状况有良好的相关性<sup>[3]</sup>。近年来,河南省南阳市中心医院对慢性乙型肝炎患者在采用ETV抗病毒治疗的同时,开展血清HBsAg定量监测,并根据其变化适当地调整治疗方案,取得了较为理想的成效,现将结果报告如下,旨在为制定合理的抗病毒治疗方案提供理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-08/2014-08在河南省南阳市中心医院肝病科住院或门诊接受治疗的慢性乙型肝炎患者90例为研究对象,研究对象严格参照课题组既定的纳入排除标准。化学发光仪(雅培公司,美国);HF240-360全自动生化分析仪(Healife,中国);MX 3000P荧光定量PCR仪(Stratagene公司,美国);雅培公司化学发光仪配套试剂和HBV DNA荧光定量试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司)。纳入标准:(1)所有慢性乙型肝炎患者均依据2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》诊断标准明确诊断<sup>[4]</sup>;(2)年龄18-65岁;(3)血清HBsAg、HBeAg均阳性;(4)知情同意后愿意参加本研究,并签订知情同意书。排除标准:(1)慢性甲型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎及原发性胆汁肝硬化、自身免疫性肝病等可能会引起肝脏损伤的疾病;(2)入选前服用过抗病毒类药物;(3)近半年内服用过免疫调节药物或激素;(4)妊娠者、哺乳期妇女;(5)经知情同意后,不愿意参加本研究者。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗:慢性乙型肝炎患者均采用ETV进行抗病毒治疗,1次/d,0.5 mL/次。

1.2.2 观察指标:于治疗开始、治疗3、6、9、12 mo分别用促凝管抽取空腹肘静脉血5 mL,3000 r/min离心10 min,分离血清,2-8 °C储存。肾功能指标由Nycocard Reader II多功能全定量金标检测仪检测(耐科明,挪威)。HBV DNA荧光定量检测采用PCR-荧光探针法,检测下限为500 IU/mL。

表 1 有效和无效的慢性乙型肝炎患者的基本特征比较 (mean ± SD)

分组	n	年龄(岁)	性别 (男/女)	ALT (IU/ml)	HBsAg (ng/mL)	HBV DNA (ng/mL)	尿素氮 (mmol/L)	尿肌酐 (mmol/24 h)
有效	52	44.78 ± 10.23	38/14	143.71 ± 67.59	3.81 ± 0.71	6.09 ± 1.23	5.66 ± 1.52	10.23 ± 1.23
无效	38	40.66 ± 9.75	26/12	132.14 ± 51.22	4.47 ± 0.53	7.86 ± 0.97	5.13 ± 2.00	9.58 ± 1.22
$\chi^2/t$ 值		2.968	0.232	1.567	5.698	4.568	1.569	0.698
P值		0.023	0.630	0.099	0.000	0.004	0.099	0.436

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒。

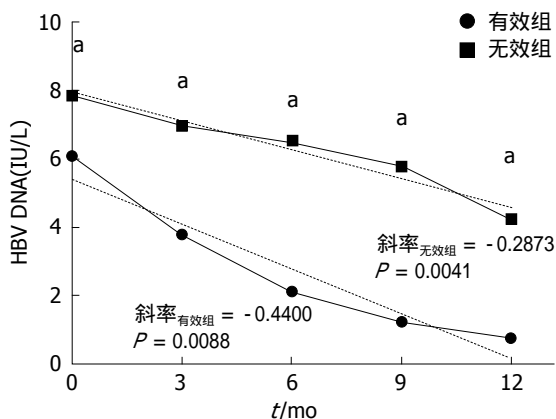


图 1 治疗1年内HBV DNA变化趋势。\* $P < 0.05$  vs 有效组。HBV: 乙型肝炎病毒。

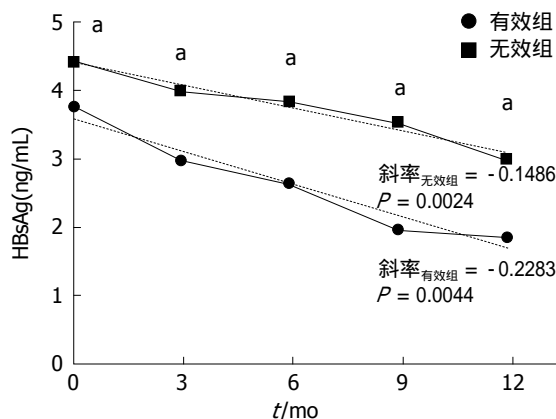


图 2 治疗1年内HBsAg变化趋势。\* $P < 0.05$  vs 有效组。HBsAg: 乙型肝炎表面抗原。

HBsAg定量采用化学发光法, 检测范围为0-500 ng/mL。

1.2.3 抗病毒疗效评价: 抗病毒治疗1年后根据HBV DNA评定治疗效果: 有效: HBV DNA低于检测下限; 无效: HBV DNA高于检测下限。

**统计学处理** 计量资料采用mean ± SD表示, 两组比较采用 $t$ 检验; 采用Pearson相关分析和线性拟合分析HBV DNA与HBsAg的关联性; 采用受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析血清HBsAg预测ETV抗病毒治疗慢性乙型肝炎的有效性, 所有统计分析均借助SPSS20.0操作完成, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 本组90例患者经1年ETV抗病毒治疗后, 52例(57.78%)患者评定为有效, 38例(42.22%)无效。两组患者的基本特征比较如表1。经 $\chi^2$ 检验、 $t$ 检验, 有效组和无效组性别分布、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平、肾功指标(尿素氮、尿肌酐等)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 经 $t$ 检验, 有效组年龄明

显高于无效组, HBsAg、HBV DNA水平明显低于无效组( $P < 0.05$ )。

2.2 HBsAg和HBV DNA变化趋势 服用ETV治疗的1年内, 有效组和无效组HBsAg及HBV DNA水平均呈下降趋势, 经线性拟合, 有效组和无效组HBsAg及HBV DNA均随治疗时间延长直线下降, 但有效组拟合直线的斜率绝对值更大, 说明: 有效组的下降速度明显快于无效组, 两组各时间点比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )(图1, 2)。

2.3 HBsAg和HBV DNA关联性分析 以HBV DNA水平为横坐标, HBsAg为纵坐标, 绘制散点图, 行直线回归分析, 结果如图3, 二者呈显著正相关关系( $r = 0.5353$ ,  $P < 0.0001$ )。

2.4 HBsAg预测ETV抗病毒有效的ROC曲线 采用ROC曲线分析各时点HBsAg水平预测ETV抗病毒治疗有效的价值, 具体结果如表2, 图4, 结果显示: 在治疗前基线HBsAg水平、治疗后3、6、9、12 mo 5个时点HBsAg水平预测ETV抗病毒治疗有效的ROC曲线均有统计学意义, ROC曲线下的面积从小到大依次为: 治疗3 mo < 基线 < 治疗6 mo < 治疗9 mo < 治疗12 mo, Cut-off值如表2。

### 相关报道

据报道, 基线乙型肝炎病毒表面抗原水平或治疗期间HBsAg水平与机体的长期病毒学应答、血清学应答及HBsAg阴转状况有良好的相关性。

**应用要点**  
慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平, 可以作为其抗病毒有效性的预测因子, 其检测简单、经济、可靠, 值得在临床上推广使用。

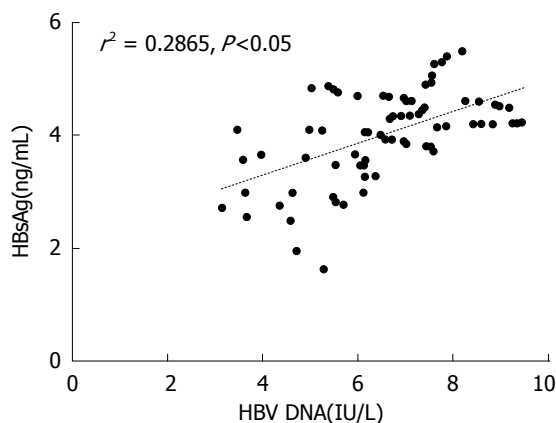


图3 HBV DNA与HBsAg的散点图。HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒。

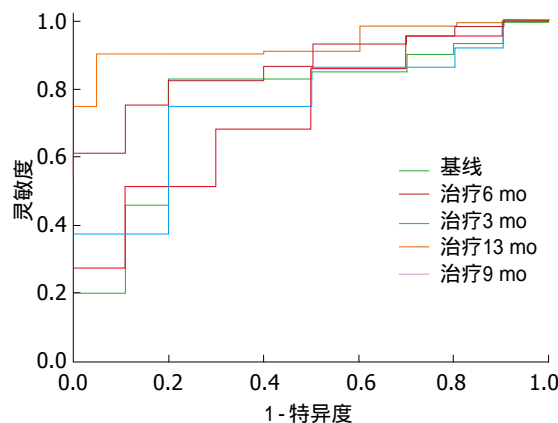


图4 各时点HBsAg预测ETV抗病毒疗效的ROC曲线。HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ROC: 受试者工作特征。

表2 各时点乙型肝炎表面抗原预测替卡韦抗病毒疗效的受试者工作特征曲线的AUC及Cut-off值

参数	AUC	Cut-off值	P值	AUC95%CI
基线	0.723	6.12	0.046	0.420-0.826
治疗3 mo	0.711	3.01	0.048	0.563-0.889
治疗6 mo	0.737	2.99	0.036	0.106-0.768
治疗9 mo	0.789	2.00	0.013	0.715-0.863
治疗12 mo	0.839	1.87	0.000	0.663-1.015

### 3 讨论

目前, 临床上治疗慢性乙型肝炎主要依靠抗病毒药物。慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是一个长期复杂过程。据研究<sup>[5,6]</sup>报道: 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗初期, 对于病毒学应答不敏感者, 及时调整用药方案或及早终止抗病毒治疗, 可降低不良反应和耐药率。因此, 近年来, 如何快速、准确、灵敏、可靠的反应患者病毒学应答状况的生物标志物是乙型肝炎抗病毒治疗领域的热点和难点问题之一。随着DNA检测技术的进步, 人们对于HBV DNA的认识也在逐步加深。HBV DNA水平可在一定程度上反应抗病毒的疗效。有研究<sup>[7]</sup>证实, HBV DNA与血清HBsAg具有良好相关性。据此, 本研究推断血清HBsAg水平可以反应慢性乙型肝炎ETV抗病毒治疗的病毒学应答状况。在采用ETV治疗90例慢性乙型肝炎的1年内, 动态监测患者的血清HBsAg、HBV DNA水平, 分析二者的关系及HBsAg水平对疗效的预测价值。

首先根据HBV DNA的水平, 本研究将治疗效果分为有效和无效两组。分析结果显示: 有效组和无效组的性别及ALT比较差异无统计学意义, 但有效组的年龄偏大, 血清HBsAg、HBV

DNA水平偏低, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。该结果与国内外的研究报道基本一致<sup>[7-9]</sup>, 提示: 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的共性特征之一表现为: 血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者可能更容易获得病毒学应答。究其原因, 可能血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者的病情较轻, 在抗病毒治疗时, 更容易取得积极疗效。抗病毒治疗之后, 无论是治疗有效组还是无效组, 血清HBsAg、HBV DNA水平均下降, 表明: 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是有效的; 另一方面, 有效组的下降速度快于无效组, 本研究进一步从HBsAg、HBV DNA的相关性角度分析了其机制, 发现: HBsAg、HBV DNA呈明显的正相关关系, 即: 血清HBsAg随着HBV DNA水平升高而升高( $r = 0.5353$ )。HBsAg的检测更简单、经济、易学易用, 因此, 从实验室检测、经济学而言, HBsAg预测慢性乙型肝炎抗病毒疗效的价值优于HBV DNA。

ROC曲线分析血清HBsAg水平预测抗病毒疗效结果显示: 在治疗的各个时点, ROC曲线均具有统计学意义, 表明血清HBsAg水平可以作为慢性乙型肝炎抗病毒疗效的预测因子。有研究报道: 慢性乙型肝炎采用ETV治疗的前3 mo血清HBsAg浓度下降幅度较大, 本研究结果与此相符<sup>[10-12]</sup>; 但是该表现并未完全表现在ROC曲线, ROC曲线下的面积从小到大依次为: 治疗3 mo < 基线 < 治疗6 mo < 治疗9 mo < 治疗12 mo。这提示ROC的曲线获得的诊断点与两组实际的血清HBsAg水平差异有一定的误差, 从诊断试验的收益角度而言, 这有助于获得良好灵敏度和特异度<sup>[13,14]</sup>。值得指出的是: 本研究发现, 慢性乙型肝炎患者的基线血清HBsAg水平也可



有效预测期抗病毒疗效, 这与国内外有关报道相似<sup>[15,16]</sup>, 但其预测价值较治疗6、9、12 mo较差。

总之, 慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平, 可以作为其抗病毒有效性的预测因子, 其检测简单、经济、可靠, 值得在临床上推广使用。

#### 4 参考文献

- 1 孙海霞, 曹红, 张卡, 杨小安, 李刚, 徐启桓. HBV抗原定量对干扰素联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效预测. 中华实验和临床病毒学杂志 2011; 25: 132-134
- 2 Okagawa Y, Takada K, Hisai H, Koshiba Y, Wada H, Miyazaki E, Kanari Y, Kawano Y, Iyama S, Hayashi T, Sato T, Sato Y, Miyanishi K, Kobune M, Takimoto R, Kato J. Successful treatment with entecavir for reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy in a hepatitis B surface antigen-negative patient with colorectal cancer. *Intern Med* 2014; 53: 1759-1762 [PMID: 25130106 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1970]
- 3 Celik M, Arabul M, Cekiç C, Vatansever S, Ipek S, Aslan F, Unsal B. Clinical utility of hepatitis B surface antigen levels during the natural history and treatment of chronic hepatitis B infection. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 164-167 [PMID: 25097714]
- 4 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(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 5 张欣欣, Locarnini S. HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎抗病毒治疗监测中的意义. 中华检验医学杂志 2010; 33: 82-83
- 6 Delgado Blanco M. [Follow-up of patients with chronic hepatitis B infection with no indication for treatment. Ultrasound follow-up for carriers of the hepatitis B surface antigen]. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37 Suppl 2: 26-29 [PMID: 25087709 DOI: 10.1016/S0210-5705(14)70066-4]
- 7 Zeng LY, Lian JS, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, Yu L, Hu JH, Lu YF, Zheng L, Li LJ, Yang YD. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9178-9184 [PMID: 25083092]
- 8 范平, 陈仕祥, 周艳, 何维新, 熊志远, 江军. 替比夫定优化治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效及安全性观察. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2011; 1: 31-34
- 9 Chen GY, Zhu MF, Zheng DL, Bao YT, Wang J, Zhou X, Lou GQ. Baseline HBsAg predicts response to pegylated interferon- $\alpha$ 2b in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8195-8200 [PMID: 25009392 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8195]
- 10 Ow MM, de Zoysa JR, Gane EJ. The impact of oral antiviral therapy on long-term survival of hepatitis B surface antigen-positive patients on haemodialysis. *N Z Med J* 2014; 127: 34-42 [PMID: 24997462]
- 11 杨方, 吴晓枫, 魏侃. 阿德福韦酯和恩替卡韦的疗效比较. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 65-66
- 12 张纪勇, 油建萍. 阿德福韦酯联合益肝康治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察. 中华消化病与影像杂志: 电子版 2014; 4: 91-93
- 13 Yu MM, Jiang Q, Ji Y, Wu KH, Ju LL, Tang X, Yang YF. Comparison of telbivudine versus lamivudine in interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2014; 61: 55-60 [PMID: 24994007 DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.005]
- 14 余华, 李从荣, 李娟, 汤永飞, 胡慧霞, 吴青. HBV无症状携带者血清中HBsAg与HBV-DNA水平的相关性分析. 职业与健康 2009; 25: 2162-2164
- 15 Suh SK, Song S, Oh HB, Hwang SH, Hah SS. Aptamer-based competitive binding assay for one-step quantitation of hepatitis B surface antigen. *Analyst* 2014; 139: 4310-4314 [PMID: 24987752 DOI: 10.1039/C4AN00619D]
- 16 Chen CH, Chiu YC, Lu SN, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Hung CH. Serum hepatitis B surface antigen levels predict treatment response to nucleos(t)ide analogues. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7686-7695 [PMID: 24976706 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7686]

同行评价  
本研究设计合理, 结论科学, 有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

