

慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素

石光英, 潘玉洁, 蒋 凯, 谢敬东

■背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球性公共卫生问题, 而我国是HBV感染非常严重的地区, 其中约2000万人为慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者。随着CHB的进展, 最终会发展为失代偿肝硬化和肝癌, 严重威胁患者的生命健康, 对家庭和社会带来沉重的负担, 故慢性HBV感染患者的规范化治疗迫在眉睫。不同HBV基因分型CHB患者经不同抗病毒治疗后疗效的差异性也需明确。

石光英, 蒋凯, 新疆生产建设兵团医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

潘玉洁, 新疆生产建设兵团医院体检中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

谢敬东, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科 上海市 200025

石光英, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事乙型肝炎、丙型肝炎及其肝硬化、肝癌的临床及基础研究。

基金项目: 新疆兵团科技计划基金资助项目, No. 2013AB028; 新疆生产建设兵团医院基金资助项目, No. LC2014012。

作者贡献分布: 本文由石光英负责数据分析与论文写作; 谢敬东负责课题设计与研究过程; 蒋凯与潘玉洁负责标本收集与数据的整理。

通讯作者: 谢敬东, 副主任医师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科。
shigy5715695@126.com

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-10-09
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-18

Uygur Autonomous Region, China

Jing-Dong Xie, Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Supported by: Xinjiang Production and Construction Corps of Science and Technology Program, No. 2013AB028; Xinjiang Production and Construction Corps Hospital Project, No. LC2014012.

Correspondence to: Jing-Dong Xie, Associate Chief Physician, Department of Infectious Disease, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 197 Ruijin Second Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China. shigy5715695@126.com

Received: 2016-09-17

Revised: 2016-10-09

Accepted: 2016-10-20

Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus (HBV).

METHODS

One hundred and twenty hepatitis B patients with liver cirrhosis and 120 patients with chronic hepatitis B were included in the study. Hepatitis B patients with cirrhosis underwent entecavir treatment. Clinical efficacy was compared between patients carrying different genotypes of HBV. Chronic hepatitis B patients were randomly and equally divided into four groups (A, B, C, and D) to receive lamivudine, entecavir, lamivudine combined with adefovir

Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus

Guang-Ying Shi, Yu-Jie Pan, Kai Jiang, Jing-Dong Xie

Guang-Ying Shi, Yu-Jie Pan, Kai Jiang, Jing-Dong Xie, Department of Hepatology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yu-Jie Pan, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital Medical Center, Urumqi 830002, Xinjiang

■同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病科; 卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

ester, and polyethylene glycol (peg) interferon alpha 2a treatment for 96 wk, respectively. Clinical efficacy was compared between different groups.

RESULTS

After treatment, HBV DNA showed an obvious downward trend in hepatitis B associated liver cirrhosis. After 96 wk of treatment, mean HBV DNA level declined to 5.13 copies/mL, and the rate of conversion of HBV DNA to negativity and the rate of recovery of ALT to normal level were 94.17% and 94.17%, respectively. In 84 hepatitis B e antigen (HBeAg) positive liver cirrhosis patients, the rate of conversion of HBeAg to negativity and serum HBeAg conversion rate were 27.38% and 27.38%, respectively. Between liver cirrhosis patients carrying genotypes C/B, the rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, serum HBeAg conversion rate, and hepatitis B surface antigen quantity had no statistical differences ($P > 0.05$). The rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, and serum HBeAg conversion rate differed significantly among groups A-D ($P < 0.05$). The rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, and serum HBeAg conversion rate were significantly higher in group C than in the other three groups, but no significant differences were observed among groups A, B and D ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Entecavir treatment is effective in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis, and the efficacy is not influenced by genotype. Of antiviral treatments tested for chronic hepatitis B, lamivudine combined with adefovir acetate has the best efficacy.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B associated liver cirrhosis; Antiviral treatment; Genotyping; Curative effect

Shi GY, Pan YJ, Jiang K, Xie JD. Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4704-4709

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4704.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4704>

摘要

目的

探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因分型经不同抗病毒治疗后疗效。

方法

选择120例乙型肝炎肝硬化患者和120例慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者, 乙型肝炎肝硬化患者采用恩替卡韦治疗, 观察治疗效果和不同基因型疗效差异。CHB患者随机数字表法分为A、B、C、D 4组, 每组30例, 分别采用拉米夫定、恩替卡韦、拉米夫定联合阿德福韦酯、聚乙二醇干扰素 α -2a治疗, 4组均治疗96 wk。比较组间疗效差异。

结果

120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)复常率分别达94.17%和76.67%; 84例乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性患者HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%; C型和B型患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及乙型肝炎表面抗原定量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。A、B、C、D 4组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他3组, A、B和D组3组间HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果, 以拉米夫定联合阿德福韦酯方案效果最优。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■ 研究前沿

恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果。慢性HBV感染患者的规范化治疗, 减少肝硬化和肝癌发生率, 延缓和阻止疾病进展, 降低死亡率, 是目前临床亟待解决的问题。

■ 相关报道

恩替卡韦对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗疗效显著, 对患者临床症状和生活有良好的改善作用, 但是关于HBV基因分型经不同抗病毒治疗后的疗效差异报道较少, 本文研究发现恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响。

■ 创新盘点

本文着重研究HBV基因分型经不同抗病毒治疗后的疗效差异, 研究发现恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒治疗方案治疗CHB均能取得一定效果. 组间比较更加支持联合用药, HBV DNA阴转率、ALT复常率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他单独用药, 体现出了联合用药的优越性.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎肝硬化; 抗病毒治疗; 基因分型; 疗效

核心提要: 120例慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者治疗后乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA均表现出明显下降趋势, C型和B型患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、谷丙转氨酶复常率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率、血清HBeAg转换率以及乙型肝炎表面抗原定量比较差异均无统计学意义($P>0.05$). 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒治疗方案治疗CHB均能取得一定效果, 以拉米夫定联合阿德福韦酯方案效果最优.

石光英, 潘玉洁, 蒋凯, 谢敬东. 慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4704-4709 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4704.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4704>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性公共卫生问题, 据报道^[1], 全球约20亿人感染HBV, 其中约3.5亿人为慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者. 我国是HBV感染非常严重的地区, 约9300万人为慢性HBV感染者, 其中约2000万人为CHB患者. CHB进展率较高, 据报道^[2]每年约2.1%-6.0%的CHB患者发生肝硬化, 其中有4.4%和3.0%的患者最终发展为失代偿肝硬化和肝癌. 我国肝硬化和HCC患者中, 由HBV感染引起的比例分别为60%和80%^[3]. HBV感染及其引起的相关疾病给患者生命健康带来了严重的威胁, 同时也消耗了大量的卫生资源, 给患者、家庭和社会带来了巨大的经济负担, 近年乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性慢乙型肝炎所占的比例正在上升^[4]. 对慢性HBV感染患者的规范化治疗, 减少肝硬化和肝癌发生率, 延缓和阻止疾病进展, 降低死亡率, 是目前临床亟待解决的问题. 随着抗HBV药物的出现和广泛应用, 学者们普遍认为只有抗病毒治疗才能从根本上延缓疾病的进展, 预防肝硬化和肝癌的发生^[5]. 抗病毒治疗是慢性HBV感染患者特别是CHB、乙型肝炎肝硬化患者治疗的关键^[6], 争取最大限度抑制HBV复制, 维持体内低载量HBV DNA水平, 延缓和组织疾病

进展. 目前抗病毒治疗主要包括干扰素和核苷(酸)类似物两类药物, 核苷(酸)类似物使用方便, 不良反应少, 抑制病毒作用强, 适合肝功能失代偿患者^[7]. 干扰素HBeAg血清学转换率高, 耐药变异较少, 疗效持久^[8]. 目前临床抗病毒治疗方案较多, 且抗病毒疗效受到HBV基因分型的影响. 为此, 本研究探讨了HBV基因分型经不同抗病毒治疗后疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-02/2014-04医院肝病科收治的乙型肝炎肝硬化患者120例, 所有纳入者均知情同意, 符合相关诊断标准^[9]. 且满足一下入选条件: (1)HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/mL; (2)谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) \geq 正常值上限的2倍; (3)排除合并其他类型病毒肝炎或合并其他病毒感染疾病; (4)排除嗜酒患者; (5)均接受恩替卡韦治疗, 此前未接受核苷类似物治疗; (6)临床资料完整, 无药物过敏史. 120例乙型肝炎肝硬化患者中男82例, 女38例; 年龄28-49岁, 平均年龄 37.76 ± 12.32 岁. HBeAg阳性83例, 阴性36例, 代偿期肝硬化73例, 失代偿期肝硬化47例. 基因型为C型78例, 基因型为B型42例. 另选择同期医院肝病科收治的CHB患者120例, 满足以下入选条件: (1)HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL; (2)符合CHB诊断标准; (3)ALT升高; (4)排除合并其他HBV感染患者; (5)排除出现肝硬化、肝癌等疾病进展患者; (6)排除治疗不耐受患者. 全自动生化检测仪(AU640生化仪, 日本OLYMPUS公司); 荧光定量PCR检测试剂盒购自瑞士罗氏公司; ELISA检测试剂盒购自北京万泰生物药业有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 随机数字表法分为A、B、C、D 4组, A组30例, 其中男20例, 女10例; 年龄20-32岁, 平均年龄 26.09 ± 5.87 岁; HBV DNA平均为 4.99 拷贝/mL ± 0.83 拷贝/mL(自然对数转换后); ALT平均为 143.21 U/L ± 73.34 U/L; 乙型肝炎家族史8例; HBeAg阳性患者分别有21例. B组30例, 其中男21例, 女9例; 年龄21-31岁, 平均年龄 25.87 ± 5.85 岁; HBV DNA平均为 5.02 拷贝/mL ± 0.84 拷贝/mL; ALT平均为 140.35 U/L ± 71.79 U/L; 乙型肝炎家族史9例; HBeAg阳性患者分别有19例. C组30例, 其中男18例, 女

表 1 乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗一般结果 $n(\%)$

| 时间 | HBV DNA阴转率 | ALT复常率 | HBeAg阴转率 | 血清HBeAg转换率 | HBsAg定量(ng/mL) |
|------------|------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| 治疗4 wk后 | 26(21.67) | 21(17.50) | 2(2.38) | 1(1.19) | 2.61 ± 0.38 |
| 治疗12 wk后 | 46(38.33) | 33(27.50) | 10(11.90) | 7(8.33) | 2.57 ± 0.36 |
| 治疗24 wk后 | 78(65.00) | 46(38.33) | 14(16.67) | 10(11.90) | 2.58 ± 0.33 |
| 治疗36 wk后 | 89(74.17) | 67(55.83) | 16(19.05) | 12(14.29) | 2.54 ± 0.34 |
| 治疗48 wk后 | 97(80.83) | 79(65.83) | 17(20.24) | 14(16.67) | 2.51 ± 0.41 |
| 治疗72 wk后 | 109(90.83) | 83(69.17) | 19(22.62) | 16(19.05) | 2.52 ± 0.43 |
| 治疗96 wk后 | 113(94.17) | 92(76.67) | 23(27.38) | 19(22.62) | 2.49 ± 0.42 |
| <i>P</i> 值 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 |

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶。

12例; 年龄20-33岁, 平均年龄26.12岁 ± 5.94岁; HBV DNA平均为5.04拷贝/mL ± 0.82拷贝/mL; ALT平均为142.27 U/L ± 73.04 U/L; 乙型肝炎家族史11例; HBeAg阳性患者分别有20例。D组30例, 其中男21例, 女9例; 年龄22-32岁, 平均年龄26.08岁 ± 5.92岁; HBV DNA平均为4.95拷贝/mL ± 0.83拷贝/mL; ALT平均为141.16 U/L ± 72.86 U/L; 乙型肝炎家族史8例; HBeAg阳性患者分别有20例。4组患者一般资料具有可比性。

1.2.2 治疗: 120例乙型肝炎肝硬化患者均采用恩替卡韦治疗, 口服0.5 mg恩替卡韦, 1次/d, 共治疗96 wk。120例CHB患者中A组患者给予拉米夫定治疗, 口服100 mg拉米夫定, 1次/d。B组患者给予恩替卡韦治疗, 口服0.5 mg恩替卡韦, 1次/d。C组患者给予拉米夫定联合阿德福韦酯, 口服100 mg拉米夫定, 1次/d, 同时口服10 mg阿德福韦酯, 1次/d。D组患者给予聚乙二醇干扰素 α -2a治疗, 大腿皮下注射180 μ g聚乙二醇干扰素 α -2a, 1次/wk。4组均治疗96 wk。

1.2.3 观察指标: 包括HBV DNA定量、HBV DNA阴转率、HBeAg定量、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率。ALT采用全自动生化检测仪检测; HBV DNA定量采用荧光定量PCR检测; 血清HBeAg定量、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、HBeAg均采用双抗体酶联夹心ELISA检测。正常值和阳性标准均参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[9]中的标准。分别于治疗后4、12、24、36、48、72和96 wk进行检测。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, HBV DNA以及HBsAg定量等计量资料均采用mean ± SD表示, 多组间比较用方差分

析, 并行两两SNK-*Q*检验; HBV DNA阴转率等计数资料用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗一般结果 120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率均缓慢上升, 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、ALT复常率分别达94.17%和76.67%。84例HBeAg阳性患者治疗后HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率逐渐上升, 至治疗96 wk后, HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%。治疗后HBsAg定量变化无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 不同基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗效果比较 78例C型患者中HBeAg阳性患者54例, 42例B型患者中HBeAg阳性患者30例, 两组基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及HBsAg定量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 不同抗病毒方案治疗慢性乙型肝炎疗效比较 A、B、C、D 4组HBeAg阳性患者分别有21、19、20、20例, 4组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他3组, A、B和D 3组间HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组HBsAg定量比

应用要点

目前临床诊断CHB抗病毒治疗方案较多, 单药治疗如长效干扰素、核苷类似物拉米夫定、环戊酰鸟苷类似物恩替卡韦, 联合用药如拉米夫定联合无环核苷类似物阿德福韦酯。关于何种治疗方案治疗效果更优目前尚未达成共识。本研究结果发现, 理论上联合用药进行抗病毒治疗能够提高耐药屏障。而对于肝硬化等一旦发生病毒耐药就会危及生命患者以及高水平HBV DNA等耐药发生可能性大的患者, 有学者建议一开始就应采用联合治疗, 从而预防耐药的发生。

■名词解释

HBV DNA阴转率: 既往HBV DNA ≥100的患者HBV DNA低于检测下限;
HBeAg阴转率: 既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失;
HBeAg血清学转换: 既往HBeAg阳性的患者HBeAg阴转, 出现抗-HBe.

表 2 不同基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗效果比较 *n*(%)

| 基因型 | <i>n</i> | HBV DNA阴转率 | ALT复常率 | HBeAg阴转率 | 血清HBeAg转换率 | HBsAg定量(ng/mL) |
|------------|----------|------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| C型 | 78 | 74(94.87) | 62(79.49) | 15(27.78) | 13(24.07) | 2.50 ± 0.41 |
| B型 | 42 | 39(92.86) | 30(71.43) | 8(26.67) | 6(20.00) | 2.47 ± 0.39 |
| <i>P</i> 值 | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶.

表 3 不同抗病毒方案治疗慢性乙型肝炎疗效比较 (*n* = 30, *n*(%))

| 分组 | HBV DNA阴转率 | ALT复常率 | HBeAg阴转率 | 血清HBeAg转换率 | HBsAg定量(ng/mL) |
|------------|------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| A组 | 18(60.00) | 16(53.33) | 12(57.14) | 10(47.62) | 2.48 ± 0.39 |
| B组 | 16(53.33) | 15(50.00) | 10(52.63) | 10(52.63) | 2.47 ± 0.40 |
| C组 | 25(83.33) | 24(80.00) | 16(80.00) | 15(75.00) | 2.43 ± 0.42 |
| D组 | 17(56.67) | 15(50.00) | 11(55.00) | 9(45.00) | 2.46 ± 0.41 |
| <i>P</i> 值 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 |

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶.

较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

嗜酒、HBV DNA、HBsAg和HBeAg持续阳性、ALT反复或者持续升高与乙型肝炎肝硬化患者进展和预后密切相关, 而HBV DNA是其中最重要的因素. 病毒持续复制会加重肝细胞损伤, 引起肝细胞炎症, 从而逐渐形成肝纤维化和肝硬化. 因此, 抗病毒治疗对于抑制病毒复制、延缓疾病进展, 降低病死率等具有重要的作用.

目前抗病毒治疗乙型肝炎的药物主要有核苷(酸)类似物和干扰素. 干扰素不良反应大且价格昂贵, 治疗代偿期肝硬化时会增加肝脏病理损伤, 加剧肝脏炎症反应, 可能引起肝功能失代偿. 对于乙型肝炎肝硬化患者, 优先推荐采用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗. 恩替卡韦起效迅速, 耐药率低, 适合乙型肝炎肝硬化患者长期抗病毒治疗^[10]. 本研究结果发现, 120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率均缓慢上升, 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、ALT复常率分别达94.17%和76.67%. 84例HBeAg阳性患者治疗后HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率逐渐上升, 至治疗96 wk后, HBeAg阴转率和血

清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%. 本研究结果进一步证实对于出现肝硬化患者, 核苷(酸)类似物恩替卡韦能够快速、强效抑制病毒复制的作用. 此外, 恩替卡韦对HBV具有较强的选择抑制作用, 因此不论是HBeAg阳性或者阴性患者均表现出较好的疗效^[11].

研究^[12-14]表明, 亚洲地区HBV感染基因型以B型和C型为主, 且普遍认为C型患者疾病进展相对更快, 更容易出现肝硬化和肝癌, 且肝组织学损伤更严重, 抗病毒治疗敏感性也相对更差. 本研究中C型患者78例, 多于B型患者42例, 间接证明了C型患者疾病进展较B型更快. 本研究中两组基因型乙型肝炎肝硬化患者恩替卡韦抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及HBsAg定量比较差异均无统计学意义. 证实恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效不受基因型影响. HBeAg持续阳性与肝硬化和肝细胞癌的发生密切相关, 对于抗病毒治疗后HBeAg阴转患者, 停止治疗后随着时间的推移部分患者会出现HBeAg逆转, 且时间越长, 逆转的患者越多. 因此, 延长抗病毒治疗时间可以提高HBeAg转换率, 持续抑制病毒复制. 特别是对于已经发生肝硬化的患者, 长期应用抗病毒治疗可以延缓肝功能失代偿, 逆转肝纤维化的进展, 预防肝细胞癌的发生.

目前临床诊断CHB抗病毒治疗方案较多^[15],

单药治疗如长效干扰素、核苷类似物拉米夫定、环戊酰鸟苷类似物恩替卡韦, 联合用药如拉米夫定联合无环核苷类似物阿德福韦酯。关于何种治疗方案治疗效果更优目前尚未达成共识。本研究结果发现, 联合用药的C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他单独用药的3组, 体现出了联合用药的优越性。理论上联合用药进行抗病毒治疗能够提高耐药屏障^[16]。而对于肝硬化等一旦发生病毒耐药就会危及生命患者以及高水平HBV DNA等耐药发生可能性大的患者, 有学者建议一开始就应采用联合治疗, 从而预防耐药的发生^[17]。

4 参考文献

- Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 255-266 [PMID: 15481339]
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905
- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, Barange K, Canva V, Doffoel M, Cales P. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006; 45: 355-360 [PMID: 16750585 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.03.007]
- Liao YP, Jiang JL, Zou WY, Xu DR, Li J. Prophylactic antiviral therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hepatitis B virus patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4284-4292 [PMID: 25892880 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4284]
- 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识: 2015年更新. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1185-1192
- Gozdas HT, Arpacı E. Use of entecavir in hepatitis B virus reactivation of a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10251-10252 [PMID: 26401092 DOI: 10.3748/wjg.v21.i35.10251]
- Stelma F, de Niet A, Tempelmans Plat-Sinnige MJ, Jansen L, Takkenberg RB, Reesink HW, Kootstra NA, van Leeuwen EM. Natural Killer Cell Characteristics in Patients With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection Are Associated With HBV Surface Antigen Clearance After Combination Treatment With Pegylated Interferon Alfa-2a and Adefovir. *J Infect Dis* 2015; 212: 1042-1051 [PMID: 25791117 DOI: 10.1093/infdis/jiv180]
- 中华医学会传染病与寄生虫病分会. 病毒性肝炎的诊断标准. 中西医结合肝病杂志 2001; 11: 56-58
- 李晓玲. 恩替卡韦抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化患者临床疗效探讨. 医学信息 2015; 28: 332
- Xu Y, Zhang YG, Wang X, Qi WQ, Qin SY, Liu ZH, Jiao J, Wang JB. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7869-7876 [PMID: 26167087 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7869]
- 黄亚琴, 杨丽莎, 吴淋玲. HBV基因型在HBV感染性肝癌及慢性HBV感染自然史不同阶段的分布. 第三军医大学学报 2011; 12: 1258-1261
- Chen CH, Lee CM, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, Lu SN. Hepatitis B virus genotype B results in better immediate, late and sustained responses to peginterferon-alfa in hepatitis-B-e-antigen-positive patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 461-468 [PMID: 21332543 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06429.x]
- Chen XL, Li M, Zhang XL. HBV genotype B/C and response to lamivudine therapy: a systematic review. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 672614 [PMID: 24364035 DOI: 10.1155/2013/672614]
- 陆志燦. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案探讨. 世界临床药物 2012; 33: 513-518
- Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
- 慢性乙型肝炎联合治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎联合治疗专家共识. 中国肝脏病杂志(电子版) 2012; 4: 39-46

同行评价

本文选题确切, 论点明确, 结合临床实践, 具有科研前瞻性的研究, 提出了对乙型肝炎、肝硬化检测的新观点。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

