

慢性乙型肝炎患者 e 抗原消失的临床特点

张媛媛, 徐曼

(四川省中西医结合医院消化内科, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎患者使用核苷类似物抗病毒治疗 e 抗原消失后 HBV DNA、转氨酶等指标的变化特点。方法 选取 2014 年 12 月~2017 年 6 月四川省中西医结合医院门诊 109 例慢性乙型肝炎患者, 在服用核苷类似物抗病毒的治疗过程中出现 e 抗原消失, 检测并分析治疗前后 e 抗原抗体系统的变化与 HBV DNA 关系、ALT 异常率、血清 HBV DNA 水平与 HBeAg 相关性分析。结果 HBV DNA 转小二阳时及转后半年、1 年与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 转小二阳后半年与刚转小二阳时比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 转小二阳后 1 年与刚转小二阳时比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前和治疗后的 ALT 异常率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 转小二阳时以及转后的半年、1 年 ALT 异常率相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清 HBV DNA 水平与 HBeAg 呈正相关关系 ($r = 0.879, P < 0.001$)。结论 大三阳患者在治疗过程中, 发生 e 抗原的消失的状态是不稳定的, 仍然可能会出现病毒 DNA 的复制, 转氨酶的异常。

关键词:慢性乙型肝炎; e 抗原; 抗病毒治疗

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.10.033

文章编号: 1006-1959(2019)10-0105-03

Clinical Features of e Antigen Disappearance in Patients with Chronic Hepatitis B

ZHANG Yuan-yuan, XU Man

(Department of Gastroenterology, Sichuan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of HBV DNA and transaminase in patients with chronic hepatitis B after anti-viral treatment with nucleoside analogue antiviral therapy. Methods A total of 109 patients with chronic hepatitis B from the outpatient department of Sichuan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from December 2014 to June 2017 were selected. The e antigen disappeared during the antiviral treatment of nucleoside analogues. The e antigen was detected and analyzed before and after treatment. Changes in antibody system and HBV DNA, ALT abnormalities, serum HBV DNA levels and HBeAg correlation analysis. Results There was a significant difference between the two groups when HBV DNA was converted to primary two-positive, half a year after turning and one year before treatment ($P < 0.05$), and there was a significant difference between the two groups in the second half-year after turning to primary two-positive ($P < 0.05$), there was no significant difference between the two groups in the second a year after turning to primary two-positive ($P > 0.05$). There was a significant difference in the abnormal rate of ALT between before and after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the abnormal rate of ALT at the time of conversion to primary two positive, half a year and one year after the treatment ($P > 0.05$). There was a positive correlation between serum HBV DNA level and HBeAg ($r = 0.879, P < 0.001$). Conclusion In the treatment of Dasanyang patients, the state of disappearance of e antigen is unstable, and replication of viral DNA and abnormalities of transaminase may still occur.

Key words: Chronic hepatitis B; e antigen; Antiviral therapy

乙型肝炎病毒(HBV)属肝 DNA 病毒科成员。目前全世界人口约 2.4 亿人为乙型肝炎病毒慢性感染, 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌, 而在我国肝硬化和原发性肝细胞癌患者中, 由乙型肝炎病毒感染引起的比例分别为 60% 和 80%, 该病患率较高, 传染性较强, 具有一定死亡率, 对人类健康造成了严重危害^[1]。因此, 对 HBV 的防治是我国传染病控制中的重要任务。本文观察四川省中西医结合医院 109 例慢性乙型肝炎“大三阳”(HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性)门诊患者在使用核苷类似物抗病毒治疗过程中, 转为“小二阳”(仅 HBsAg、HBcAb 阳性)后血清标志物、HBV DNA、转氨酶等的变化特点, 旨在为乙型肝炎患者的治疗及疗效评价提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月~2017 年 6 月四川省中西医结合医院门诊收治的慢性乙型肝炎患者 109 例, 其中男性 82 例, 女性 27 例, 年龄 18~61 岁, 作者简介: 张媛媛(1983.2-), 女, 四川自贡人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事病毒性肝炎的基础与临床研究

平均年龄(31.09 ± 9.31)岁。所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[2], 并排除合并其他嗜肝病毒感染、嗜酒、使用肝毒性药物、自身免疫性肝病和代谢性肝病等。所有患者均使用核苷类抗病毒药物治疗, 治疗前 HBV 标志物均为 HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性(大三阳), 在治疗过程中 HBeAg 转阴, 即为 HBsAg、HBcAb 阳性(小二阳)后并随访 1 年。

1.2 方法 血清 ALT 采用日本 Olympus AU5400 型全自动生化分析仪检测, 其正常值上限(ULN)为 40 IU/L; 乙型肝炎标志物采用 ELISA 检测, 试剂购自英科新创(厦门)科技有限公司; 血清 HBV DNA、e 抗原定量均外送四川金域医学检验中心。

1.3 观察指标 观察治疗前后 e 抗原抗体系统的变化与 HBV DNA 关系、ALT 异常率、血清 HBV DNA 水平与 HBeAg 相关性分析。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对研究数据进行统计学分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 正态分布的多组均数比较采用方差分析, 计数资料以(%)表示, 采用 χ^2 检验, 两变量间相关分析采用线性相关

分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 e 抗原抗体系统的变化与 HBV DNA 关系 随着药物抗病毒治疗的进行,e 抗原消失人数增加,HBV DNA 逐渐转阴的人数也增加,阳性率下

降,HBV DNA 的对数值也随之下降,与治疗前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。但在随访期间,e 抗原消失时与 e 抗原消失后的半年及 1 年比较,HBV DNA 对数值半年时差异有统计学意义($P < 0.05$),1 年时差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后 e 抗原抗体系统的变化及与 HBV-DNA 关系[n(%), $\bar{x} \pm s$]

HBV 模式	HBV DNA 阳性	HBV-DNA 对数值(copy/ml)
治疗前大三阳	109(100.00)	6.89±0.90
治疗中小二阳	54(49.54)	2.14±2.35*
转小二阳后半年	40(36.70)	1.40±1.96**
转小二阳后 1 年	37(33.94)	1.48±2.24**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与转小二阳时比较,# $P > 0.05$,** $P < 0.05$

2.2 治疗过程中 ALT 异常率 治疗前 ALT 均数为 249.85,异常率为 100.00%,转为小二阳时,ALT 异常率为 21.14%,转小二阳后的半年、1 年 ALT 的异常率分别为 19.31%、13.92%。治疗前和治疗后转小二阳时的 ALT 异常率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),转小二阳时以及转后的半年、1 年 ALT 异常率相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 血清 HBV DNA 水平与 HBeAg 相关性分析 在治疗过程中,有 37 例患者做了 e 抗原半定量检测,相关分析表明,血清 HBV DNA 水平与 HBeAg 呈正相关关系($r=0.879, P < 0.001$)。

3 讨论

乙肝“两对半”中的 HBeAg 是乙型肝炎病毒核心抗原的可溶性成分,常与血清 HBV DNA 同时存在,它的完整表达与 HBV 的活跃复制有关^[2]。通常情况下在乙型肝炎病症的临床检查诊断中,医护人员多对患者乙肝免疫标志物五项指标进行检查^[3],根据指标数据变化情况进行病症诊断。既往有学者认为,乙肝两对半的检测中,HBeAg 阳性反映病毒活跃复制,机体持续感染,是 HBV 传染性强的重要指标,而 HBeAg 阴性时则提示病毒复制减少或终止,若两对半指标呈现“小二阳”状态,即 e 抗原转阴时,往往认为病毒复制受到抑制,机体免疫功能可能得到改善,出现了稳定的治疗效果,预后更好^[4]。然而,本文结果不支持这一观点。

本研究结果显示,“大三阳”患者在治疗过程中,当发生 e 抗原的消失,即变为“小二阳”状态时,大部分患者此时的病毒 DNA 复制水平较前降低,超过一半的患者检测不到,此时绝大部分患者的转氨酶可以恢复正常。但是经过治疗后 1 年的随访发现,这种“小二阳”模式状态却并不稳定,仍然可能会再次出现病毒 DNA 的复制,转氨酶的异常,e 抗原可能再次变为阳性,血清标志物也可能再次变回到“大三阳”模式。本文研究对象在转“小二阳”后半年或者 1

年后,可能由于机体内外环境改变,或者因为患者停药或者出现耐药等情况,可重新表现出病毒活跃,再次出现 DNA 的复制,并伴有肝细胞损伤导致 ALT 升高,这些迹象表明这种“小二阳”的 HBV 模式是不稳定,乙肝病毒仍然可能有复制,传染性仍然可能具备,病变有可能进一步发展。此外,本研究通过定量检测 HBeAg 及 HBV DNA,发现随 HBeAg 值增加,其 HBV DNA 载量也增加,HBeAg 值与 HBV DNA 定量间有良好相关性,也证实了 HBeAg 阳性为病毒复制活跃的指标^[5]。

核苷类似物的长期应用,在较大程度上减轻了慢性乙型肝炎患者的肝内炎症反应和纤维化,改善了患者的预后^[6]。对于抗病毒药物该何时使用,何时停用,何时换用,需要相关的临床实验室指标给予预测和监测。临床上最常使用的指标为血清标志物,其反映机体的免疫功能,即抗原抗体反应水平的指标,与患者病情有一定的联系,可能反映病毒的转变过程,但不能确定患者是现症感染、既往感染或者恢复期感染,对指导抗病毒药物的使用存在缺陷。根据本研究结果,如果单凭对慢性乙型肝炎患者血清标志物,尤其是 e 抗原抗体系统的检测结果来判断病情及指导抗病毒药物的使用存在不足。e 抗原即使从阳性转为阴性的状态也是不稳定的,可能只是存在暂时性的 HBV 被抑制,也不能就此判定病情好转,因为其体内仍然可能再次出现病毒 DNA 的复制,肝细胞的损伤及一定的传染性,且有 e 抗原再次转为阳性的可能,病情可能出现反复。这种不稳定的状态可能与机体本身的内外环境、抗病毒药物出现耐药或者停止使用抗病毒药物等多种因素有关,此时可能需再继续用药或者换用抗病毒药物,并定期检测乙肝标志物、HBV DNA、转氨酶等指标,需继续维持转氨酶正常、HBV DNA 阴性,直到 e 抗体的出现甚至达到表面抗体的出现,才能认为 HBV DNA 的复制基本得到抑制,抗病毒药物显效,病情基本平稳。

综上所述,乙肝“小二阳”模式可能是 e 抗原的假阴性状态,可能是病毒暂时出现隐伏的状态,此时的状态尚不稳定,不能准确的判断病情预后及抗病毒药物的疗效。因此,在判断慢性乙型肝炎患者病情状况及抗病毒疗效时,需要结合血清标志物,HBV DNA 和转氨酶等多项指标全面地来进行综合判断,并根据患者实际情况来制定科学的抗病毒方案。

参考文献:

- [1]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[J].中国肝脏病杂志,2015,3(3):1-18.
- [2]袁松松,鄒小萍.乙型肝炎 e 抗原在 HBV 感染过程中的研究进展[J].南昌大学学报(医学版),2014,54(9):81-84,95.
- [3]谢服役,孙琦,陈巍,等.乙肝病毒大蛋白在乙肝患者诊疗中

的临床意义[J].中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(4):280-282.

[4]Livingston SE,Simonetti JP,Bulkow LR,et al.Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A,B,C,D,and F [J].Gastroenterology,2007,133 (5):1452-1457.

[5]卢兆莲,陈世敏,陈英剑,等.乙型肝炎 e 抗原与 HBV-DNA 定量及肝功能的相关性分析[J].河北医药,2015,37(1):92-93.

[6]Su TH,Kao JH.Improving clinical outcomes of chronic hepatitis B virus infection [J].Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015,9(2):141-154.

收稿日期:2018-12-30;修回日期:2019-2-3

编辑/杨倩