

# NA<sub>s</sub> 治疗慢性乙型肝炎后 HB<sub>s</sub>Ag 变化的特点和影响因素分析

范新星<sup>1</sup>, 崔甫滕<sup>1</sup>, 王福生<sup>2</sup>, 赵守松<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:** 观察慢性乙型病毒性肝炎(CHB)病人接受核苷(酸)类似物(NA<sub>s</sub>)治疗 HBV DNA 阴转后血清 HB<sub>s</sub>Ag 定量的动态变化,对 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性组病人 HB<sub>s</sub>Ag 定量的变化进行比较,推算 HB<sub>s</sub>Ag 清除所需时间,探讨 NA<sub>s</sub> 药物治疗 CHB 的可能疗程。**方法:** 以 NA<sub>s</sub> 治疗 HBV DNA 阴转时 HB<sub>s</sub>Ag 定量为基线值,观察 6 个月、1 年、3 年、5 年、7 年的 HB<sub>s</sub>Ag 水平的动态变化,并比较 HBeAg 阳性组及 HBeAg 阴性组 HB<sub>s</sub>Ag 定量之间的差异。**结果:** 109 例 HBeAg 阳性病人,HBV DNA 阴转时及 6 个月、1 年、3 年、5 年、7 年后 HB<sub>s</sub>Ag 平均水平分别为 3.347、3.329、3.107、3.169、2.960、2.164 log<sub>10</sub> IU/mL; 116 例 HBeAg 阴性病人,HB<sub>s</sub>Ag 平均水平分别为 3.133、3.193、2.970、2.967、2.536、2.083 log<sub>10</sub> IU/mL。经 NA<sub>s</sub> 治疗,HBeAg 阳性病人和 HBeAg 阴性病人 HBV DNA 阴转后,6 个月、1 年、3 年、5 年、7 年 HB<sub>s</sub>Ag 水平呈波动性下降趋势( $P < 0.01$ )。根据 HB<sub>s</sub>Ag 定量的下降趋势拟合的线性回归方程,推算 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组的 HB<sub>s</sub>Ag 清除时间分别为 25 年和 22 年。**结论:** NA<sub>s</sub> 治疗的 CHB 病人,理论上推测 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组 HB<sub>s</sub>Ag 的清除均需 20 年以上的时间,采用 NA<sub>s</sub> 治疗 CHB 需要较长的疗程。

**[关键词]** 乙型肝炎;HB<sub>s</sub>Ag;NA<sub>s</sub>;HBV DNA

**[中图分类号]** R 512.62 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.05.005

## Analysis of the characteristics and influencing factors of HB<sub>s</sub>Ag change in chronic hepatitis B patients treated with NA<sub>s</sub>

FAN Xin-xing<sup>1</sup>, CUI Fu-meng<sup>1</sup>, WANG Fu-Sheng<sup>2</sup>, ZHAO Shou-song<sup>1</sup>

(1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. The Fifth Medical Center, The People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100039, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the dynamic change of HB<sub>s</sub>Ag serum level in chronic hepatitis B(CHB) patients treated with NA<sub>s</sub> for HBVDNA negative conversion, compare the change of HB<sub>s</sub>Ag between HBeAg-positive and HBeAg-negative patients, estimate the time of HB<sub>s</sub>Ag clearance, and explore the possible course of CHB treated with NA<sub>s</sub>. **Methods:** The quantitation of HB<sub>s</sub>Ag in patients treated with NA HBVDNA negative conversion was set as the baseline value, the dynamic change of HB<sub>s</sub>Ag levels were observed after 6 months, 1 year, 3 years, 5 years and 7 years of HBVDNA negative conversion, and the difference of HB<sub>s</sub>Ag quantification between HBeAg(+) group and HBeAg(-) group was compared. **Results:** Among 109 HBeAg-positive patients, the mean levels of HB<sub>s</sub>Ag after 6 months, 1 year, 3 years, 5 years and 7 years of HBVDNA negative conversion were 3.347, 3.329, 3.107, 3.169, 2.960 and 2.164 log<sub>10</sub> IU/mL, respectively. Among 116 HBeAg-negative patients, the mean levels of HB<sub>s</sub>Ag after 6 months, 1 year, 3 years, 5 years and 7 years of HBVDNA negative conversion were 3.133, 3.193, 2.970, 2.967, 2.536 and 2.083 log<sub>10</sub> IU/mL, respectively. After NA<sub>s</sub> treatment, the HB<sub>s</sub>Ag levels in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients showed a decreasing trend of fluctuation at 6 months, 1 year, 3 years, 5 years and 7 years after HBVDNA negative conversion( $P < 0.01$ ). According to the linear regression equation fitted by the quantitative decline trend of HB<sub>s</sub>Ag, the HB<sub>s</sub>Ag clearance time in HBeAg positive group and HBeAg negative group were calculated to be 25 years and 22 years, respectively. **Conclusions:** Among the CHB treated with NA<sub>s</sub>, the clearance time of HB<sub>s</sub>Ag in HBeAg positive group and HBeAg negative group will take more than 20 years in theory. Therefore, the treatment of CHB with NA<sub>s</sub> requires a long course of treatment.

**[Key words]** hepatitis B; HB<sub>s</sub>Ag; NA<sub>s</sub>; HBV DNA

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个重要的全球公共卫生问题,慢性乙型病毒性肝炎(CHB)可进展

为终末期肝病,包括肝硬化、肝功能失代偿及原发性肝细胞癌(HCC)等<sup>[1]</sup>。抗病毒治疗是控制 HBV 感染的重要措施。目前乙型肝炎抗病毒治疗的终点分为部分功能性治愈、功能性治愈、彻底治愈等<sup>[2]</sup>。抗病毒治疗药物主要包括干扰素和核苷(酸)类似物(NA<sub>s</sub>),包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替诺福韦酯、替比夫定。NA<sub>s</sub>的作用主要是抑制病毒

**[收稿日期]** 2019-02-15 **[修回日期]** 2019-04-20

**[作者单位]** 1. 蚌埠医学院第一附属医院 感染病科,安徽 蚌埠 233004; 2. 解放军总医院 第五医学中心,北京 100039

**[作者简介]** 范新星(1991-),女,住院医师。

**[通信作者]** 赵守松,主任医师。E-mail:13955215571@139.com

复制,它不能消除肝细胞内的 cccDNA,所以 NAs 治疗 CHB 疗程较长。本研究通过观察 CHB 病人接受 NAs 治疗 HBV DNA 阴转后血清 HBsAg 的变化,探讨 NAs 药物治疗 CHB 的可能疗程。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 8 月至 2017 年 10 月蚌埠医学院第一附属医院感染病科门诊及住院的采用 NAs 治疗的 CHB 病人 225 例。其中 HBeAg 阳性病人 109 例,男 77 例,女 32 例,年龄 12 ~ 70 岁;HBeAg 阴性病人 116 例,男 71 例,女 45 例,年龄 23 ~ 69 岁。入组病人均符合中华医学会肝病学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》<sup>[3]</sup> 规定的诊断标准,入组标准:(1) 所有口服 NAs 药物治疗且 HBsAg 阳性  $\geq 6$  个月;(2) HBV DNA  $\leq 500$  copies/mL。排除标准:(1) 合并其他病毒感染如甲型肝炎、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒;(2) 酒精性肝病、肝硬化、自身免疫性肝病、肝癌等;(3) 代谢性肝病、脂肪肝等。

**1.2 研究方法** 入组病人均口服 NAs 单药治疗,观察 HBV DNA 阴转后(基线)、6 个月、1 年、3 年、5 年、7 年 HBsAg 水平的变化。

**1.3 实验室检测方法** HBsAg 滴度通过 Cobas e 411 型电化学发光全自动免疫分析仪及 Elecsys 试剂盒进行定量测定(德国罗氏诊断),其线性检测范围为 0.05 ~ 52 000 IU/mL;HBV DNA 定量检测方法为荧光 PCR 定量核酸分析技术,最低检出限为 500 copies/mL;肝功能检测方法为酶学法检测,采用全自动生化仪。

**1.4 疗效指标观察** 对纳入的所有病人进行治疗及随访观察,不同时间点(基线、6 个月、1 年、3 年、5 年、7 年)检测乙型肝炎五项定量及 HBV DNA,并进行肝功能等检查,记录治疗后各阶段 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 定量值及丙氨酸氨基转移酶(ALT)值。

**1.5 统计学方法** 采用方差分析和  $q$  检验、多元线性回归分析。

## 2 结果

**2.1 HBsAg 定量动态变化** 随访显示,HBeAg 阳性病人和 HBeAg 阴性病人经 NAs 治疗后,基线、6 个月、1 年、3 年、5 年、7 年 HBsAg 水平呈波动性下降趋势( $P < 0.01$ )(见表 1)。

**2.2 HBsAg 清除时间** 根据 HBsAg 定量的下降趋

表 1 HBV DNA 阴转后 HBsAg 水平变化( $\bar{x} \pm s$ ;log<sub>10</sub>IU/mL)

分组	n	基线	6个月	1年	3年	5年	7年	F	P	MS <sub>组内</sub>
HBeAg 阳性	109	3.347 ± 0.686	3.329 ± 0.435	3.107 ± 0.579 * * Δ Δ	3.369 ± 0.418 <sup>#</sup>	2.960 ± 0.497 * * Δ Δ ## + +	2.164 ± 0.571 * * Δ Δ ## + + ▲	79.86	<0.01	0.291
HBeAg 阴性	116	3.133 ± 0.612	3.193 ± 0.480	2.971 ± 0.769 <sup>Δ</sup>	2.964 ± 0.564 <sup>Δ</sup>	2.536 ± 0.602 * * Δ Δ ## + +	2.083 ± 0.626 * * Δ Δ ## + + ▲	52.13	<0.01	0.378
合计	225	3.202 ± 0.662	3.230 ± 0.484	3.010 ± 0.69 * * Δ Δ	3.077 ± 0.562 * Δ	2.862 ± 0.573 * * Δ Δ ## + +	2.164 ± 0.605 * * Δ Δ ## + + ▲	97.39	<0.01	0.362

$q$  检验:与基线比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与 6 个月比较  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta \Delta P < 0.01$ ;与 1 年比较 # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ;与 3 年比较 + $P < 0.01$ ;与 5 年比较 ▲ $P < 0.01$

势拟合数据线性回归方程为: $\hat{Y} = -0.135X + 3.284$  ( $R^2 = 0.786, P < 0.01$ )(见图 1),其中 HBeAg 阳性组  $\hat{Y} = -0.139X + 3.430$  ( $R^2 = 0.713, P < 0.01$ )(见图 2),HBeAg 阴性组  $\hat{Y} = -0.146X + 3.216$  ( $R^2 = 0.924, P < 0.01$ )(见图 3),从而推算 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组 HBsAg 清除时间分别为 25 年和 22 年。

## 3 讨论

血清中 HBsAg 是 HBV 感染者体内最先出现的 HBV 相关蛋白,由 HBV DNA 编码产生,能反映肝内 cccDNA 的水平<sup>[4]</sup>。MAYNARD 等<sup>[5]</sup> 研究表明,阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗后病人出现血清 HBsAg 的阴转并伴肝组织内 HBV cccDNA 的显著降低。CHB 治疗的理想终点是 HBsAg 转阴。传统

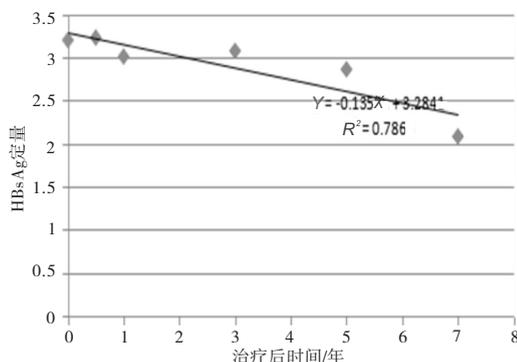


图 1 CHB 病人 HBsAg 水平与治疗时间的线性回归方程

检测方法仅能对 HBsAg 进行定性检测,本实验的检测指标为 HBsAg 定量,与传统检测仅能判断 HBsAg 有无相比,HBsAg 定量把指标量化,使乙型肝炎自然史、疾病转归以及疗效预测逐渐变得清晰。通过 HBsAg 定量的动态变化评价抗病毒药物治疗的疗

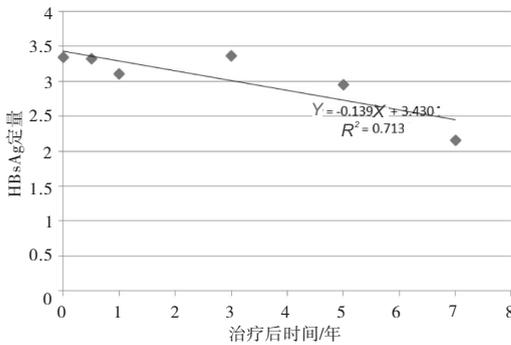


图2 HBeAg阳性CHB病人HBsAg水平与治疗时间的线性方程

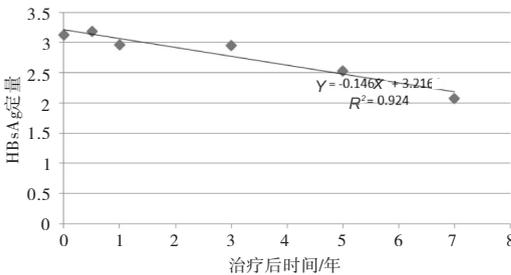


图3 HBeAg阴性CHB病人HBsAg水平与治疗时间的线性方程

效,对指导治疗及判断预后有重要意义。

本研究结果表明,在 NAs 治疗中 HBsAg 定量总体呈下降趋势,和 BOGLIONE 等<sup>[6]</sup>对不同基因型乙型肝炎经恩替卡韦治疗的研究结果相似,他比较了治疗后 6 个月、1 年、2 年、3 年 HBsAg 定量,发现在治疗过程中 HBsAg 定量不论在何种基因型中都呈降低趋势。并根据这些模型计算出 HBsAg 定量消失预期时间为 A、D、E 基因型分别为 15.6 年、17 年和 24.6 年。有实验<sup>[7]</sup>证明在 NAs 治疗中 HBsAg 定量的下降比在聚乙二醇干扰素治疗期间的下降要慢。干扰素可显著降低肝细胞内 HBV cccDNA。钮志林等<sup>[8]</sup>研究表明经干扰素治疗 48 周后肝组织内的 HBV cccDNA 较治疗前明显下降,与外周血的 HBsAg 定量及 HBV DNA 定量均有明显的相关性。一项对干扰素治疗 CHB 的研究<sup>[9]</sup>指出病人中有 70.8% 在 48 周疗程结束时获得病毒学应答;随访 24 周,有 38.8% 病人获得持续病毒学应答。临床研究<sup>[10]</sup>表明,经干扰素治疗病人约有 30% 治疗后可获得停药后的持续病毒学应答,经过长期随访得知获得血清学转换率或 HBsAg 消失的病人可高达 10%,而且不同 HBV 基因型的应答情况有显著性差异。但是干扰素需皮下注射,价格昂贵,且不良反应多,很多病人难以耐受。

在 CHB 的自然史中 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染期(既往称为免疫耐受期)的 HBsAg 水平是最高的,其次为 HBeAg 阳性慢性肝炎即免疫清除期<sup>[11]</sup>。

HBeAg 阳性病人的 HBsAg 水平显著高于 HBeAg 阴性病人。在本研究的各个时间节点中 HBeAg 阳性病人的 HBsAg 水平均高于 HBeAg 阴性组病人。HBeAg 阳性病人组 HBsAg 水平的下降程度明显高于 HBeAg 阴性病人组(分别为  $0.169 \log_{10} \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{年}^{-1}$  和  $0.085 \log_{10} \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{年}^{-1}$ ,  $P = 0.02$ )这与 SETO 等<sup>[12]</sup>对恩替卡韦治疗 5 年的随访结果一致,恩替卡韦治疗 5 年后 HBsAg 定量平均每年下降约  $0.125 \log_{10} \text{IU}/\text{mL}$ , HBeAg 阳性病人组和 HBeAg 阴性病人组 HBsAg 水平的下降程度分别为  $0.144 \log_{10} \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{年}^{-1}$  和  $0.098 \log_{10} \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{年}^{-1}$ 。HBeAg 阴性病人组 HBsAg 水平下降程度较 HBeAg 阳性病人组少。

根据 HBsAg 定量的下降趋势拟合线性回归方程为:  $\hat{Y} = -0.135X + 3.284$  ( $R^2 = 0.786$ ), 其中 HBeAg 阳性组  $\hat{Y} = -0.139X + 3.430$  ( $R^2 = 0.713$ ), HBeAg 阴性组  $\hat{Y} = -0.146X + 3.216$  ( $R^2 = 0.924$ ), 推算 HBsAg 清除时间 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组分别为 25 年和 22 年。HBeAg 阳性组 HBsAg 定量高于 HBeAg 阴性组,因此基线 HBsAg 定量相对低水平治疗效果更好。CHB 治疗最理想的目标是 HBsAg 阴转伴或不伴有抗-HBs 血清学转换,从上述的研究结果表明采用 NAs 治疗 CHB 要达到理想的目标需要一个长期的疗程。

本研究纳入样本需进一步扩大且缺乏同一病人 HBsAg 定量连续监测数据,对此进行补充能使研究结果更科学,能更真实地反映出在抗病毒药物治疗下 CHB 的转归。因此,增加样本量,将 5 种抗病毒药物进行组间比较是非常重要的。HBsAg 水平的监测对确定 CHB 病人停药时间以及评估停药后的复发等方面同样具有重要意义<sup>[13-14]</sup>。

综上所述,随着 HBsAg 定量检测技术的不断进步,血清中 HBsAg 与体内 HBV 的关系越来越明确,通过对 HBsAg 滴度水平的监测,临床医生能对乙型肝炎的发生、发展、指导治疗用药以及治疗后疾病的转归、预后都能有较清晰的认识,有助于优化治疗方案、提高疗效。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] WANG FS, FAN JG, ZHANG Z, *et al.* The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099.

- [3] 中华医学会麻醉学分会  $\alpha_1$  激动剂围术期应用专家组.  $\alpha_1$  肾上腺素能受体激动剂围术期应用专家共识(2017 版)[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(2):186.
- [4] 米勒. 米勒麻醉学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 25.
- [5] ABBAS SM, HILL AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery[J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(1):44.
- [6] DINDO D, EDMARTINES N, CLAVIEN PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2):205.
- [7] GITZELMANN CA, MENDOZA-SAGAON M, TALAMINI MA, *et al.* Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy[J]. *Surgery*, 2000, 127(1):65.
- [8] PENG H, ZHANG J, CAI C, *et al.* The Influence of carbon dioxide pneumoperitoneum on systemic inflammatory response syndrome and bacterial translocation in patients with bacterial peritonitis caused by acute appendicitis[J]. *Surg Innov*, 2018, 25(1):7.
- [9] MYLES PS, BELLOMO R, CORCORAN T, *et al.* Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24):2263.
- [10] FUTIER E, LEFRANT JY, GUINOT PG, *et al.* Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(14):1346.
- [11] ROLLINS KE, LOBO DN. Intraoperative goal-directed fluid therapy in elective major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(3):465.
- [12] GIRAUDO G, BRACHET CONTUL R, CACCETTA M, *et al.* Gasless laparoscopy could avoid alterations in hepatic function[J]. *Surg Endosc*, 2001, 15(7):741.

(本文编辑 周洋)

## (上接第 584 页)

- [2] LIANG TJ, BLOCK TM, MCMAHON BJ, *et al.* Present and future therapies of hepatitis B: from discovery to cure[J]. *Hepatology*, 2015, 62(6):1893.
- [3] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12):1941.
- [4] 陈崑, 吴峰, 窦晓光, 等. 慢性 HBV 感染者肝脏 HBV cccDNA 含量相关因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(6):434.
- [5] MAYNARD M, PARVAZ P, DURANTE S, *et al.* Sustained HBs seroconversion during lamivudine and adefovir dipovoxil combination therapy for lamivudine failure [J]. *Hepatology*, 2005, 42(2):279.
- [6] BOGLIONE L, CARDELLINO CS, DE NICOLÒ A, *et al.* Different HBsAg decline after 3 years of therapy with entecavir in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg-negative and genotype A, D and E [J]. *J Med Virol*, 2014, 86(11):1845.
- [7] ZENG LY, LIAN JS, CHEN JY, *et al.* Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):9178.
- [8] 钮志林, 朱翔, 沈伟强. 干扰素对慢性乙型肝炎病人肝细胞内 HBV cccDNA、血清 HBsAg、HBV-DNA 的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4):792.
- [9] 肖作汉, 孟冈, 王立志. HBsAg 定量对 HBeAg 阴性病人 PEG-IFN 治疗应答的预测[J]. 肝脏, 2014, 19(12):949.
- [10] 陶晨, 叶伟, 赵伟. 聚乙二醇干扰素对普通干扰素治疗失败慢性乙型肝炎病人的疗效[J]. 江苏医药, 2012, 38(23):2864.
- [11] LI MH, ZHANG L, QU XJ, *et al.* Kinetics of hepatitis B surface antigen level in chronic hepatitis B patients who achieved hepatitis B surface antigen loss during pegylated interferon  $\alpha$ -2a treatment[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(5):559.
- [12] SETO WK, LAM YF, FUNG J, *et al.* Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5):1028.
- [13] QIU YW, HUANG LH, YANG WL, *et al.* Hepatitis B surface antigen quantification at hepatitis B e antigen seroconversion predicts virological relapse after the cessation of entecavir treatment in hepatitis B e antigen-positive patients [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 43:43.
- [14] LIANG Y, JIANG J, SU M, *et al.* Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of antiviral therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(3):344.

(本文编辑 刘璐)