

# 血清 HBV DNA 和丙氨酸氨基转移酶水平与干扰素 - α 1b 治疗慢性乙型肝炎疗效的关系

刘密霞 鲍晚籽 来瑞娟

**【摘要】目的** 探讨血清 HBV DNA 定量和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平与干扰素-α1b 治疗慢性乙型肝炎疗效之间的关系。**方法** 86 例慢性乙型肝炎患者接受干扰素-α1b 治疗 48 周。**结果** 在治疗结束时,完全应答组患者治疗前血清 HBV DNA 水平为 5.8±0.4 log copies/ml,显著低于部分应答组(6.9±1.2 log copies/ml)和无应答组(7.7±1.4 log copies/ml, $P < 0.05$ );在完全应答患者,血清 HBV DNA 水平于治疗第 4 和第 12 周时较治疗前下降大于 2 log;完全应答组患者治疗前血清 ALT 水平(175.3±39.2 IU/L)高于部分应答组(115.4±22.3 IU/L)和无应答组(88.4±21.2 IU/L),有显著性差异( $P < 0.05$ );治疗 4 周时,完全应答组血清 ALT 水平较治疗前上升(185.2±35.20 IU/L),明显高于部分应答组(89.5±15.7 IU/L)和无应答组(75.6±18.4 IU/L),差异显著( $P < 0.01$ )。**结论** 慢性乙型肝炎患者在接受干扰素-α1b 治疗前和治疗开始后 4 周至 12 周时,血清 HBV DNA 水平低和 ALT 水平高预示疗效较好。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎;干扰素-α1b;HBV DNA;丙氨酸氨基转移酶

**Prediction of serum HBV DNA and alanine aminotransferase levels on efficacy of interferon alfa-1b in treatment of patients with chronic hepatitis B** LIU Mixia,BAO Wanzi,LAI Ruijuan. *The Department of Infectious Diseases,General Hospital of Jincheng Coal Mining Group,Jincheng 048006,China*

**【Abstract】Objective** To evaluate the correlation between the efficacy of interferon-α1b and the serum HBV DNA & alanine aminotransferase(ALT) levels in chronic hepatitis B patients. **Methods** 86 patients with chronic hepatitis B were treated with interferon-α1b for 48 weeks. **Results** Before treatment,serum HBV DNA were lower in complete responders(5.8±0.4 log copies/ml) compared with partial responders(6.9±1.2 log copies/ml) and non-responders(7.7±1.4 log copies/ml),respectively ( $P < 0.05$ ). A significant decline of serum HBV DNA was seen after interferon-α1b administration after 4 weeks to 12 weeks in complete responders;Compared with partial responders (115.4±22.3 IU/L) or non-responders (88.4±21.2 IU/L),serum ALT in complete responders (175.3±39.2 IU/L) was higher before treatment ( $P < 0.05$ ) and serum ALT in complete responders increased after 4 weeks of treatment. **Conclusion** Serum HBV DNA and ALT level at the baseline and after treatment for 4 weeks to 12 weeks are good predictors for interferon-α1b efficacy.

**【Key words】** Hepatitis B;Interferon-alpha;HBV DNA;Alanine aminotransferase

乙型肝炎是肝硬化和原发性肝癌的主要危险因素,积极抗病毒治疗有助于改善慢性乙型肝炎患者的预后。干扰素-α 是抗病毒治疗的重要药物<sup>[1]</sup>,但其总体应答率较低。如何在干扰素治疗前及治疗中有效预测其疗效,对于恰当的选择患者和及时调整抗病毒方案有着重要的临床意义。研究显示,治疗前患者血清 HBV DNA 和 ALT 水平是影响干扰素疗效的预测因子<sup>[2-4]</sup>。我们对接受干扰素-α1b 抗病毒治疗的 86 例慢性乙型肝炎中度患者的基

线血清 HBV DNA 和 ALT 水平进行了研究,现报告如下。

## 资料与方法

一、病例选择 1999 年 1 月~2007 年 4 月在我院就诊的慢性乙型肝炎中度患者 86 例,男 53 例,女 33 例,年龄 14~56 岁,平均年龄 34.2 岁。诊断符合 2000 年西安全国会议修定的《病毒性肝炎防治方案》的标准<sup>[5]</sup>。排除甲型、丙型、丁型及戊型肝炎病毒感染。所有患者治疗前 ALT 均在 80~200 U/L 之间,血清 HBV DNA 定量 $>1 \times 10^3$  copies/mL;HBeAg 阳性。

二、治疗方法 所有患者给予干扰素 α-1b(北京三

作者单位:048006 山西省晋城市 山西晋城煤业集团总医院感染病科

第一作者:刘密霞 女,36 岁,主治医师,山西医科大学在职研究生。主要从事肝脏疾病的防治研究。E-mail:xinyu19760322@126.com

元基因公司)5 MU 肌肉注射,隔日 1 次,治疗 48 周。

三、临床检测 采用全自动生化分析仪检测 ALT;采用 ELISA 法检测 HBeAg(试剂盒由美国雅培公司提供);采用荧光定量 PCR 方法检测 HBV DNA 定量(试剂盒由中山医科大学达安基因诊断中心提供,以  $<1 \times 10^3$  copies/mL 为阴性)。

四、疗效评价 完全应答:ALT 正常,HBV DNA 定量阴性,HBeAg 转阴;部分应答:ALT 正常,HBV DNA 定量下降 2 log 或 ALT 异常,HBV DNA 定量阴性;无应答:ALT 异常,HBV DNA 定量下降  $<2$  log。

五、统计学方法 采用 SPSS10.0 统计软件,组间差异采用方差分析。

## 结果

一、干扰素  $\alpha$ -1b 疗效与血清 HBV DNA 水平的关系 由表 1 可知,完全应答组治疗前血清 HBV DNA 定量明显低于部分应答组及无应答组( $P < 0.05$ );在治疗过程中,完全应答组及部分应答组患者血清 HBV DNA 定量均有不同程度的下降,其中完全应答组患者 HBV DNA 定量下降幅度大于 2 log,而无应答组患者血清 HBV DNA 定量变化不大。

表 1 干扰素  $\alpha$ -1b 治疗患者血清 HBV DNA 定量 ( $\bar{x} \pm s$ , log copies/ml) 的变化

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 48 周
完全应答	12	5.8±0.4 <sup>D</sup>	3.6±0.8 <sup>D</sup>	3.1±0.4 <sup>D</sup>	3.4±0.9 <sup>D</sup>	≤3.00 <sup>D</sup>
部分应答	31	6.9±1.2	6.0±1.4	5.4±1.5	5.0±1.8	5.2±1.4
无应答	43	7.7±1.4	7.0±1.7	6.6±1.3	6.3±1.4	6.8±1.2

分别与部分应答组和无应答组比,① $P < 0.05$ ,② $P < 0.01$

二、干扰素  $\alpha$ -1b 疗效与血清 ALT 之间的关系 由表 2 可知,完全应答组患者在治疗前血清 ALT 水平高于部分应答组及无应答组( $P < 0.05$ );治疗 4 周后,完全应答组血清 ALT 比治疗前上升,明显高于其他两组( $P < 0.01$ );治疗 12 周时完全应答组患者血清 ALT 降为正常。部分应答组患者及无应答组患者治疗 4 周时 ALT 未见上升。

表 2 干扰素  $\alpha$ -1b 治疗患者血清 ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L) 的变化

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 48 周
完全应答	12	175.3±39.2 <sup>D</sup>	185.2±35.2 <sup>D</sup>	33.4±17.9 <sup>D</sup>	38.2±16.2 <sup>D</sup>	29.7±15.4 <sup>D</sup>
部分应答	31	115.4±22.3	89.5±15.7	56.2±17.9	46.7±23.4	55.2±24.6
无应答	43	88.4±21.2	75.6±18.4	70.8±26.5	89.5±32.1	79.9±31.2

分别与部分应答组和无应答组比,① $P < 0.05$ ,② $P < 0.01$

## 讨论

干扰素是机体免疫细胞产生的一种具有抗病毒、抗细胞增殖和免疫调节等生物活性的细胞因子,是当前治

疗慢性乙型肝炎的主要药物之一<sup>[1-6]</sup>。目前各地报道 IFN- $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎的疗效差异较大,积极探索有效预测干扰素疗效的相关因素,对于指导临床选择合适的治疗对象,及时调整治疗方案,提高疗效均有着重要的意义。

本研究显示,干扰素- $\alpha$ 1b 治疗慢性乙型肝炎完全应答患者于治疗前、治疗 4 周和 12 周时,血清 HBV DNA 定量明显低于部分应答组及无应答组,表明治疗前血清 HBV DNA 载量与  $\alpha$ -干扰素的疗效有明确的关系,血清病毒含量低,则抗病毒应答率好<sup>[7,8]</sup>,这与丙型肝炎干扰素治疗的情况相似。同时,完全应答组血清 HBV DNA 在治疗 4 周及 12 周时,其病毒下降均在 2 个 log 以上,而部分应答组及无应答组下降小于 2 个 log,表明应用干扰素- $\alpha$ 1b 治疗慢性乙型肝炎 4 周~12 周时,血清 HBV DNA 下降 2 个 log 以上是一个有效的早期预测指标,值得临床上重视。

ALT 水平高低为预测干扰素疗效的另一个重要参数<sup>[7]</sup>。研究表明,干扰素治疗完全应答组患者在治疗前血清 ALT 水平明显高于部分应答组和无应答组。同时我们还发现,完全应答组在治疗 4 周时,血清 ALT 上升,而部分应答组和无应答组血清 ALT 轻度下降,未表现出上升倾向,表明除治疗前血清 ALT 水平外,治疗 4 周时 ALT 水平是否上升也是预测干扰素疗效的一个指标。完全应答组干扰素治疗 4 周时,在血清 ALT 水平上升的同时伴随着 HBV DNA 的下降,推测其机理为干扰素- $\alpha$ 1b 治疗诱发了宿主免疫反应的改变,从而有利于病毒的清除<sup>[9,10]</sup>。而随后完全应答组 ALT 在治疗 12 周时降至正常,也表明随着乙型肝炎病毒的清除,由免疫介导的损伤逐渐得到恢复。

## 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 实用肝脏病杂志,2006,9:8-18.
- [2] KAU A, VERMEHREN J, SARRAZIN C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C [J]. J Hepatol, 2008, 49(4):634-651.
- [3] VANDER EIJK AA, NIESTERS HG, HANSEN BE, et al. Quantitative HBV DNA levels as an early predictor of non-response in chronic HBe-antigen positive hepatitis B patients treated with interferon-alpha[J]. J Viral Hepat, 2006, 13(2):96-103.
- [4] 赵鸿, 王贵强, 韩忠厚, 等. 动态观察血清 HBV-DNA 水平预测干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的意义 [J]. 中华试验和临床病毒学杂志, 2005, 19(1):19-21.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、(下转第 110 页)

义( $\chi^2=0.731, P>0.05$ )。

六、不良反应 除治疗组两例有明显的恶心、呕吐外,未发生严重的不良事件。肾功能(Bun、Cr)均正常。两组均无死亡病例。

### 讨论

慢性乙型肝炎重度是一种较重的肝病,有可能向重型肝炎发展。其发病机制之一是肝炎病毒感染后持续复制诱发免疫功能亢进。据国外有关报道,PFA是一种非核苷类广谱抗病毒药,能抑制病毒逆转录酶和DNA聚合酶的合成,直接作用于核酸聚合酶的焦磷酸结合部位,对HBV的复制有抑制作用<sup>[6-9]</sup>,还能选择性地抑制病毒特异性DNA聚合酶,而不影响细胞内DNA、RNA和蛋白质的合成<sup>[6-9]</sup>。体外试验还发现,PFA对T、B淋巴细胞活性具有明确的抑制作用,通过抗病毒和抑制机体免疫反应两种机制在治疗乙型肝炎方面发挥作用。该药的应用不受患者胆红素升高的影响,为肝炎患者中不能使用具有免疫增强作用如干扰素类药物的高黄疸病人提供了一个有效和安全的抗病毒治疗手段。本组临床资料分析表明,应用小剂量的PFA短程治疗后,患者肝功能和自觉症状有明显的改善,HBV DNA水平明显下降,抗病毒作用疗效肯定。试验过程中病人耐受性好,无严重的不良反应发生,对心、肾功能无影响。相信PFA在短期内能有效地抑制乙型肝炎病毒复制,对于及时有效地控制病情进展可能具有较大的作用。但在停药半年后,仅在42.9%(9/21)的患者使病毒保持在用药后4周时的水平,病毒反弹率高达47.0%(8/17)。因此,延长疗程或联合其它核苷酸类似物抗病毒治疗能否提高疗效和减少复发有待于进一步的临床观察。PFA抗病毒作用起效快,可作为序贯疗法的首程治疗药物,其他抗病毒药物如干扰素、拉米夫定、氧化苦参碱等可继之使用,可能是提高疗效,减少复发的方法之一。另外,在对照组中,有部分患者(45.4%,10/22)病

毒量自然下降( $\geq 2 \log$ ),估计与机体的免疫反应有关。但半年后病毒反弹率为40%(4/10),有70%的患者病毒仍处于高复制状态。因此,长期的抗病毒治疗是必要的。

本研究临床病例数较少,有待扩大病例数进一步验证。

### 参考文献

- [1] 王平,叶丽华,田德英. 治疗前血清乙肝病毒量对磷甲酸钠疗效的影响[J]. 实用肝病杂志,2004,7(3):141-142.
- [2] 贾杰,陈所贤,邱平. 磷甲酸钠治疗11例重型乙型肝炎疗效观察[J]. 中华肝病杂志,2000,8(5):298-299.
- [3] 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志,2000,8(6):324-328.
- [4] NORDENFELT E, OBERG B, HELGSTRAND E, et al. Inhibition of hepatitis B Dane particle DNA polymerase activity by pyrophosphate analogs[J]. J Acta Pathol Microbiol Scand, 1980,88(3):169-175.
- [5] JANINE SM, PETER WA. Effect of immunosuppressive and antiviral agents on hepatitis B virus replication in vitro[J]. J Hepatol, 1995,22:36-39.
- [6] OOKA T, VITVITKI L. Comparison of woodchuck hepatitis virus and human Hantavirus, an endogenous DNA polymerase[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1984,25(2):242-246.
- [7] SHERKER AH, HIROTA K, OMATA K, et al. Focarnet decreases serum and liver duck hepatitis B virus DNA in chronically infected duck[J]. Gastroenterology, 1986,91(4):818-829.
- [8] AKESSON-JOHANSSON A, HARMENBERG J, WAHREN B, et al. Inhibition of human herpesvirus 6 replication by 9-(4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl)guanine (2HM-HBG) and other antiviral compounds[J]. Antimicrob Agent Chemother, 1990,34:2417-2419.

(收稿:2008-12-20)

(校对:陈从新)

### (上接第105页)

肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000,8(6):324-329.

- [6] AROSEMENA LR, CORTES RA, SERVIN L, et al. Current and future treatment of chronic hepatitis B[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2005,51(1):77-93.
- [7] 周友乾,尹凤鸣,冯经华. 干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效的预测分析[J]. 华南国防医学杂志,2007,21(1):20-22.
- [8] 何清,陈宁春,王松,等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎临床反应及疗效预测指标的研究[J]. 中华肝病杂志,2003,11(4):

- 215-218.
- [9] FLINK HJ, SPRENGERS D, HANSEN BE, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus relation to treatment response during peg-interferon [alpha]-2b therapy[J]. Gut, 2005,54(11):1604-1609.
- [10] TER BORG MJ, HANSEN BE, BIGOT G, et al. ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. J Clin Virol, 2008,42(2):160-164.

(收稿:2008-10-13)

(校对:陈从新)

# 血清HBV DNA和丙氨酸氨基转移酶水平与干扰素- $\alpha$ 1b治疗慢性乙型肝炎疗效的关系

作者: [刘密霞](#), [鲍晚籽](#), [米瑞娟](#), [LIU Mixia](#), [BAO Wanzi](#), [LAI Ruijuan](#)  
作者单位: [山西晋城煤业集团总医院感染病科](#), 山西省晋城市, 048006  
刊名: [实用肝脏病杂志](#)   
英文刊名: [JOURNAL OF CLINICAL HEPATOLOGY](#)  
年, 卷(期): 2009, 12(2)

## 参考文献(10条)

1. [赵鸿;王贵强;韩忠厚](#) [动态观察血清HBV-DNA水平预测干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的意义](#)[期刊论文]-[中华实验和临床病毒学杂志](#) 2005(01)
2. [VANDER EUK AA;NIESTERS HG;HANSEN BE](#) [Quantitative HBV DNA levels as an early predictor of nonresponse in chronic HBe-antigen positive hepatitis B patients treated with interferon-alpha](#)[外文期刊] 2006(02)
3. [KAU A;VERMEHREN J;SARRAZIN C](#) [Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C](#)[外文期刊] 2008(04)
4. [TER BORG MJ;HANSEN BE;BIGOT G](#) [ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B](#)[外文期刊] 2008(02)
5. [FLINK HJ;SPRENGERS D;HANSEN BE](#) [Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus relation to treatment response during peg-interferon\[alpha\]-2b therapy](#)[外文期刊] 2005(11)
6. [何清;陈宁春;王松](#) [干扰素治疗慢性乙型肝炎临床反应及疗效预测指标的研究](#)[期刊论文]-[中华肝脏病杂志](#) 2003(04)
7. [周友乾;尹凤鸣;冯经华](#) [干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效的预测分析](#)[期刊论文]-[华南国防医学杂志](#) 2007(01)
8. [AROSEMENA LR;CORTES RA;SERVIN L](#) [Current and future treatment of chronic hepatitis B](#) 2005(01)
9. [中华医学会传染病与寄生虫病学分会;中华医学会肝病学分会](#) [病毒性肝炎防治方案](#)[期刊论文]-[中华肝脏病杂志](#) 2000(06)
10. [中华医学会肝病学分会;中华医学会感染病学学会](#) [慢性乙型肝炎防治指南](#)[期刊论文]-[实用肝脏病杂志](#) 2006(09)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_sygzbbz200902008.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_sygzbbz200902008.aspx)