

• 短篇论著 •

阿德福韦酯对慢性乙肝患者血清HBV DNA及HBsAg的影响

周彦峰

摘要:目的 探讨阿德福韦酯对慢性乙肝患者血清HBV DNA及HBsAg的影响。方法 47例慢性乙型肝炎患者,用阿德福韦酯治疗,分别在治疗的12、24和48周时应用荧光定量聚合酶链反应法检测慢性乙肝患者血清HBV DNA水平,应用ELISA法检测慢性乙肝患者血清HBsAg水平。结果 经治疗12周后,慢性乙肝患者血清HBV DNA与HBsAg均较治疗前明显下降($P<0.05$),并且随着阿德福韦酯治疗时间的延长,慢性乙肝患者血清HBV DNA与HBsAg水平持续下降。第24周时血清HBV DNA下降率为基线的46.07%,在第48周时,血清HBV DNA下降率为基线的54.21%。第24周时血清HBsAg下降率为基线的47.55%,在第48周时,血清HBsAg下降率为基线的52.45%。结论 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效显著,能有效地抑制病毒复制。

关键词:慢性乙型肝炎;阿德福韦酯;乙型肝炎病毒;HBsAg

中图分类号:R512.62 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2013)7-897-02

Effect of adefovir dipivoxil on HBV DNA and HBsAg in serum of patients with chronic hepatitis B. ZHOU Yan-feng. (Second Branch of Hainan Frontier Garrison of Armed Police, Haikou 572000, Hainan, P. R. China)

Abstract: Objective To investigate the effect of adefovir dipivoxil on HBV DNA and HBsAg in serum of patients with chronic hepatitis B. Methods The 47 patients with chronic hepatitis B were treated with adefovir dipivoxil for 48 weeks. The levels of HBV DNA were detected by method of fluorescence quantitative polymerase chain reaction at 12th, 24th, 48th week of treatment. The levels of HBsAg were detected by ELISA. Results The levels of HBV DNA and HBsAg in serum of patients with chronic hepatitis B were decreased significantly after treatment with adefovir dipivoxil for 12 weeks ($P<0.05$). The levels of HBV DNA and HBsAg were continued to drop rate along with the progress of treatment. The levels of HBV DNA were 46.07% and 54.21% 24th week and 48th week of treatment, that of HBsAg were 47.55% and 52.45% at 24th week and 48th week of treatment. Conclusion Adefovir dipivoxil can effectively inhibit HBV replication and improve liver function of chronic hepatitis B patients.

Key words: Chronic hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Hepatitis B virus; HBsAg

HBV感染是一个全球性公共卫生问题,据统计,全球约有3.5亿人为慢性HBV感染者,而其中约有15%~25%能够发展成为重型肝炎、肝硬化和肝细胞癌,严重危害着人类的健康^[1-2]。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)是慢性HBV感染诊断的经典标志物,随着HBsAg定量检测在临床上广泛应用,发现HBsAg与慢性乙型肝炎(CHB)自然史、疾病转归以及疗效预测等的关系非常密切^[3]。本研究观察47例接受阿德福韦酯治疗的慢性乙型肝炎患者对血清HBV DNA和HBsAg水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取本院2009年1月-2012年5月门诊和住院确诊为CHB病例,并应用阿德福韦酯治疗的47例慢性乙型肝炎患者,诊断符合2005年慢性乙型肝炎防治指南的标准^[4],排除合并其他肝炎病毒或HIV感染、自身免疫性肝病、肝硬化和肝细胞癌等肝脏疾病患者。其中男性39例,女性8例;年龄在18~61岁,平均年龄38.27岁。

1.2 方法 所有患者均给予常规保肝治疗和口服阿

德福韦酯(代丁,10mg/次/天)治疗,连续服用48周。在患者治疗时间为12、24、48周时进行统计分析。荧光定量聚合酶链反应法检测血清HBV DNA(上海复星试剂盒),以三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)基因作为内参照,反应条件为:95℃ 10s、54℃ 20s、72℃ 25s共45个循环。外周血双抗体夹心ELISA法定量检测血清HBsAg,ELISA试剂盒购自美国Gengyre公司,操作按试剂盒说明进行。

1.3 统计学分析 对同一患者不同时间点的血清HBsAg水平比较采用Wilcoxon符号秩和检验;分析基线,治疗12、24、48周时患者血清HBsAg下降比例,采用 χ^2 检验方法,数据分析采用SPSS 18.0软件处理。

2 结果

经治疗12周后,HBV DNA和HBsAg较治疗前明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

3 讨论

近几年来核苷(酸)类似物已广泛应用于临床治疗慢性乙肝。阿德福韦酯是单磷酸腺苷的核苷酸类似

作者单位:海南边防总队海警二支队,海南 三亚 572000

作者简介:周彦峰(1978~),男,汉族,辽宁沈阳,本科,学士,主治医师,主要从事全科医疗工作。

表 1 外周血 HBV DNA 的检测
Table 1 The detection of HBV DNA in peripheral blood

疗程	例数	HBV DNA(copies/ml)		HBsAg(中位数, IU/ml)HBsAg(median, IU/ml)	
		测定值(Copies/ml)	下降率(%)The rate of decline	测定值(Copies/ml)	下降率(%)The rate of decline
基线/ baseline	47	7.12×10 ⁶	—	3.87×10 ³	—
12 w/周	47	4.36×10 ⁶	38.77	2.71×10 ⁶	29.97
24 w/周	47	3.84×10 ⁶	46.07	2.03×10 ⁶	47.55
48 w/周	47	3.26×10 ⁶	54.21	1.84×10 ⁶	52.45

物。在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦,而抑制 HBV DNA 多聚酶或逆转录酶活性,有效地抑制 HBV DNA 的复制,使 HBV DNA 滴度迅速降低,而且对出现拉米夫定耐药的患者也能有效地抑制其变异株^[5]。目前临床评价抗乙肝病毒药物时,主要是依赖病毒学应答(血清 HBV DNA 低于检测下限)、血清学应答(HBsAg 转阴或 HBsAg 血清学转换)、生化应答和组织学应答^[6]。因此,观察血清 HBV DNA 和 HBsAg 水平在不同疗程阿德福韦酯治疗时的变化,对于评价阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效具有重要意义。

血清 HBV DNA 水平是目前临床上评价 HBV 复制情况的“金标准”,且对非活动性 HBsAg 携带状态的判定有重要意义。对确定是否开展抗病毒治疗及适宜抗病毒治疗方案的选择至关重要。在本组研究中,患者经口服阿德福韦酯治疗 12 周后,HBV DNA 较治疗前明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义(P<0.05)。结果说明阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效显著,能有效地抑制病毒复制,并且随着时间的延长,疗效更明显。

近年来,HBsAg 定量检测的临床应用新价值得到极大拓展。有学者为观察亚洲地区 CHB 患者不同阶段的 HBsAg 水平,将 220 例患者按标准分成 4 组:免疫耐受(IT)、免疫清除(IC)、非/低复制阶段(LR)及 HBeAg 阴性肝炎(ENH)时期,结果显示 IT 阶段 HBsAg 定量最高,LR 阶段最低,血清 HBSAg 滴度仅与 IC 阶段的 HBV 病毒载量有关,认为 CHB 病情发展的不同阶段,血清 HBsAg 水平是不同的^[7]。有学者认为,血清 HBsAg 消失或血清转换是乙型肝炎治疗的最终目标^[8]。因此,监测 HBsAg 水平有助于准确了解患者对于治疗的应答情况。HBsAg 初始低水平或治疗早期下降可作为治疗应答的早期预测指标,如果患者 HBsAg 水平不降低则认为对治疗无应答,可停止治疗;如果患者 HBsAg 水平下降较慢,则需延长治疗时间^[9]。在本组研究中,经阿德福韦酯治疗 12 周后,慢性乙肝患者血清 HBsAg 较治疗前明显下降(P<0.05),且随着疗程的延长,血清 HBsAg 持续降低,在第 48 周时,血清 HB-

sAg 下降率为基线的 52.45%。结果说明阿德福韦酯能有效地降低慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 的水平。

参考文献:

[1] Snyder LL, Esser JM, Pachuk CJ, et al. Vector design for liver-specific expression of multiple interfering mas that target hepatitis B virus transcripts[J]. Antiviral Res,2008,80:36-44.

[2] Zhu XJ, Zhang XX. Clinical significance of quantitative assay of hepatitis B surface antigen[J]. Chin J Hepatol, 2011, 19(8):637-640.(In Chinese)
(朱雪娟,张欣欣. 乙型肝炎病毒 HBsAg 定量检测的临床意义[J]. 中华肝脏病杂志,2011, 19(8):637-640.)

[3] Zeng QL,Wang FS. Fluctuating characteristics of HBsAg quantification and immune system in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2012, 20(10):726-730.(In Chinese)
(曾庆磊,王福生. 慢性乙型肝炎患者 HBsAg 定量与机体免疫系统的变化特点[J]. 中华肝脏病杂志,2012, 20(10):726-730.)

[4] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guideline on prevention and treatment of chronic hepatitis[J]. Chin Med J, 2007, 120, 2159-2173.

[5] Mao YM,Zeng MD. Adefovir dipivoxil-A Hew drug for hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2004, 12(1):161-63. (In Chinese)
(茅益民,曾民德. 抗乙型病毒性肝炎新药-阿德福韦酯[J]. 中华肝脏病杂志,2004, 12(1):161-63.)

[6] Liu ZH, Jiang JN, Li HD,et al. Influences of nucleoside on HBV cccDNA, tDNA and serum HBsAg in chronic hepatitis B patients[J]. Chinese General Practice, 2012, 15(3B):865-867. (In Chinese)
(刘志红,江建宁,李华东,等. 核苷(酸)类似物对乙肝患者肝细胞内 HBV cccDNA 和 tDNA 及血清 HBsAg 的影响研究[J]. 中国全科医学,2012, 15(3B):865-867.)

[7] Shin SR, Koh KC, Gwak GY, et al. A low viral load predicts a higher initial virologic response to adefovir in patients with Lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. Gut Liver,2010,4:530-536.

[8] Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen(HBsAg)predicts clearance, but does not coterelate with quantitative HBeAg or HBV DNA levels[J]. Antivir Ther, 2008, 13:547 554.

[9] Huang Yy, Zhang Xm, Liu Jx, et al. The long term efficacy of prediction analysis with quantitative HBsAg in e antigen positive chronic hepatitis B administrated with INF-α2b[J]. Shangdong Medical Journal, 2010, 50(32):8-10. (In Chinese)
(黄跃雁,张学敏,刘金霞,等. HBsAg 定量预测干扰素治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的远期疗效[J]. 山东医药,2010, 50(32):8-10.)