

## 延安地区 HBV 基因型与干扰素抗病毒治疗效果分析

古巧燕, 曾庆磊, 徐光华, 任迎全

**摘要:** **目的** 研究延安地区不同 HBV 基因型临床特征及其干扰素抗病毒治疗的疗效。 **方法** 用 PCR 的方法鉴定延安地区 130 例慢性乙型肝炎患者的 HBV 基因型,并对患者应用  $\alpha$ -2b 干扰素抗病毒治疗 12 个月,随访 12 个月,对治疗及随访资料进行回顾性研究。 **结果** (1)在延安地区 130 例慢性乙型肝炎患者中, C 基因型 98 例、15 例为 B 基因型,可见延安地区 HBV 基因型以 B、C 基因型为最常见的基因型。(2)B、C、B+C 基因型 HBeAg 阳性率分别为 66.7%、82.7%、54.5%,可见 B 基因型 HBeAg 阳性率明显低于 C 基因型,且 B+C 基因型 HBeAg 阳性率也明显低于 C 基因型;(3)B 基因型与 B+C 基因型、B 基因型与 D 基因型、C 基因型与 D 基因型、D 基因型与 B+C 基因型在 HBeAg 阳性率方面均无显著性差异;(4) B 基因型对干扰素的完全应答率、持续应答率明显高于 C 基因型,而无应答率低于 C 基因型;(5)B+C 基因型的干扰素应答率低于 B、C 基因型。 **结论** 延安地区 B、B+C 基因型 HBeAg 阳性率明显低于 C 基因型, B 基因型对干扰素的完全应答率高于 C 基因型, B+C 基因型的干扰素应答率低于 B、C 基因型,提示 HBV 基因型对优化慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案有临床价值。

**关键词:** 乙型肝炎病毒;基因型;干扰素  $\alpha$ -2b

**中图分类号:** R373.2<sup>+</sup>1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2011)12-1440-03

**The research on relationship between HBV genotypes and interferon antiviral treatment in Yan'an region.** GU Qiao-yan ZENG Qing-lei XU Guang-hua et al.(Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000)

**Abstract Objective** To explore the clinical features and efficacy of antiviral therapy of HBV genotypes in Yan'an region. **Method** HBV genotypes were identified in 130 chronic hepatitis B patients by PCR method, and they had been treated with interferon alpha-2b antiviral therapy for 12 months, followed up for 12 months, then the data on treatment and follow-up were studied retrospectively. **Result** Most: 1. There are 130 B patients of chronic hepatitis B in Yan'an region, 98 cases of C genotype, 15 cases were B genotype, it concluded that HBV genotype in Yan'an region were B, C genotype; 2. B, C, B+C genotype HBeAg positive rates respectively is 66.7%, 82.7%, 54.5%, it concluded that the HBeAg positive rate of HBV genotype B was significantly lower than C genotype, genotype B+C was also lower than C genotype; 3. There was no significant difference in HBeAg positive rate between B genotype and B+C genotype, B and D genotype genotype, C and D genotype genotype, D and B+C genotype. 4. The complete response rate and sustained response rate of B genotype to interferon was significantly higher than C genotype, but no response rate was lower than C genotype. 5. The interferon response rate of B+C genotype was lower than B, C genotype. **Conclusion** The HBeAg positive rate of HBV genotype B, B+C were significantly lower than genotype C in Yan'an region, the complete response rate to interferon of HBV genotype B was higher than genotype C, and genotype B+C was lower than genotype B, C. It suggests that HBV genotype has clinical value to optimize antiviral treatment of chronic hepatitis B.

**Key words:** Hepatitis B virus(HBV); Genotype; Interferon alpha-2b

据世界卫生组织报道,全球约有 20 亿人曾感染过 HBV,其中约有五分之一成为慢性感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 相关性肝病,如肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌(HCC)<sup>[1]</sup>。据推算,我国现有慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万例<sup>[2]</sup>。干扰素作为一种有效的抗病毒治疗药物,其疗效受到很多因素的影响<sup>[3]</sup>,其中 HBV 基因型较为重要。本文旨在研究不同 HBV 基因型 HBV 感染者的临床特征及其对干扰素抗病毒治疗疗效的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 2007~2010 年延安大学附属医院收治的慢性乙型肝炎患者 130 例,男性 72 例,女性 58 例,平均年龄 42 岁。

诊断符合 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[4]</sup>,排除其他嗜肝病毒感染、自身免疫性肝炎。入选者均为初治病例,无干扰素应用的禁忌症。

**1.2 治疗方法** 均接受  $\alpha$ -2b 干扰素(天津华立达生物工程有限公司)5MU,皮下注射,1 次/隔日,疗程为 12 个月,疗程结束后随访 12 个月。

**1.3 HBV 基因型检测** 应用美国 PE 公司生产的 GeneAmp 5700 型荧光 PCR 仪,采用荧光 PCR 法检测 HBV 基因型(中山大学达安基因股份有限公司)。

**1.4 实验室检测** 应用日本日立 7600 型全自动生化分析仪检测肝功能(试剂由北京九强生物技术有限公司提供);应用美国

PE 公司 GeneAmp5700 型荧光 PCR 检测仪检测 HBV DNA(中山大学达安基因股份有限公司);应用美国 PE 公司 1235 全自动分辨荧光免疫系统检测 HBV M(试剂盒由广州市达瑞抗体工程技术公司提供)。

1.5 抗病毒疗效评价<sup>[5-7]</sup> 完全应答(CR) :HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者出现 ALT 复常、HBV DNA 检测不出、HBeAg 血清学转换。HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者出现 ALT 复常、HBV DNA 检测不出 ;无应答(NR) :未达到完全或部分应答指标 ;部分应答 (PR) :介于完全应答与无应答之间 ;治疗结束时应答 (ETR) 抗病毒治疗结束时达到完全应答 ;持续应答(SR) :在治疗结束后随访 12 个月以上仍完全应答 ,无复发。

1.6 统计学处理 采用  $\chi^2$  检验  $P<0.05$  为有统计学差异。

2 结果

2.1 患者 HBV 基因型感染情况 在 130 例慢性乙型肝炎患者

中 ,C 基因型 98 例(75.4%) ,B 基因型 15 例(11.5%) ,B+C 基因型 11 例 (8.5%) ,D 基因型 4 例 (3.1%) ,未测出基因型 2 例 (1.5%)。

2.2 不同基因型感染者之间 HBeAg 阳性率情况 见表 1。

表 1 不同 HBV 基因型感染者血清 HBeAg 阳性率的比较

基因型	例数	HBeAg 阳性	HBeAg 阴性
B 型	15	10 (66.7)	5 (33.3)
C 型	98	81 (82.7) *	17 (17.3)
B+C 型	11	6 (54.5)	5 (45.5)
D 基因型	4	2 (50.0)	2 (50.0)

注 \* 与其他三型比  $P<0.05$

2.3 不同基因型感染者对干扰素抗病毒治疗应答情况的比较 见表 2。

表 2 不同基因型感染者对干扰素治疗应答情况的比较

基因型	总例数	CR		PR		NR	
		ETR (%)	SR-12 (%)	ETR (%)	SR-12 (%)	ETR (%)	SR-12 (%)
B 型 <sup>1</sup>	15	9 (60)	10 (66.7)	5 (33.3)	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
C 型 <sup>2</sup>	98	30 (30.6)	27 (27.6)	48 (48.9)	35 (35.7)	20 (20.4)	36 (36.7)
B+C 型 <sup>3</sup>	11	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)	2 (18.2)	6 (54.5)	11 (63.6)

注 1 与其他二型分别比较 ,在 CR、NR 方面  $P<0.05$  ;1 与 3 比较 ,在 CR 方面  $P>0.05$  ,在 NR 方面  $P<0.05$

3 讨论

HBV 基因型因国家、地区、人群的不同呈现出一定程度的差异性<sup>[8]</sup> ,本研究中的慢乙型肝炎患者来自延安地区 ,在 130 例入组病例中 HBV 的基因型以 B、C 基因型为最常见的基因型 ,与亚洲地区人群以 B、C 基因型为主的研究报道一致。由于 HBV 基因型差异的存在导致着 HBV 感染者的疾病进展呈现出不同的临床特点。有研究显示 :在 HBV 感染者人群中 ,B、C 基因型在 HBeAg 阳性率方面无显著性差异 ,但 C 基因型比 B 基因型的肝脏炎症重 ,更容易引起严重肝病<sup>[9]</sup> ,欧洲的研究资料显示基因型 A 的 HBeAg 阳性率高于其他基因型<sup>[10]</sup>。本研究在 HBeAg 阳性率表达方面结果认为 B 基因型 HBeAg 阳性率明显低于 C 基因型 ,且 B+C 基因型 HBeAg 阳性率也明显低于 C 基因型 ;其次 ,B 基因型与 B+C 基因型、B 基因型与 D 基因型、C 基因型与 D 基因型、D 基因型与 B+C 基因型在 HBeAg 阳性率方面均无显著性差异。不同基因型 HBV 的 HBeAg 阳性率表达情况不同 ,提示着 HBV 复制的程度、病毒血症的持续时间、HBeAg 血清学转换率方面的不同 ,有可能成为基因型影响 HBV 抗病毒疗效的机制之一。

HBV 基因型影响着 HBV 患者的疾病进展 ,进而影响着慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的疗效<sup>[11]</sup>。干扰素作为慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的一类药物 ,其疗效与 HBV 基因型之间存在一定程度的相关性<sup>[12]</sup>。本研究认为 B 基因型对干扰素的完全应答率、持续应答率明显优于 C 基因型 ,而无应答率低于 C 基因型 ,江苏地区 HBV 基因型的研究结果也得出类似的结果,反之研究河南地区 HBV 基因型与干扰素疗效时得出了 C 基因型比 B 基因型对干扰素治疗更敏感 ,疗效更佳 ,杨爱平在对慢性乙型肝炎患者应用干扰素治疗时则又发现 B、C 基因型之间无明显差异性。本研究还发现 B+C 基因型的干扰素应答率低于 B、C

基因型 ,一定程度上提示了混合基因型的干扰素抗病毒疗效低于单基因型 ,但考虑此次研究中 B+C 基因型的病例数偏少 ,有待于进一步扩大病例数后更深层次的研究探讨。

综上所述 ,由于 HBV 基因型地域差异性的存在 ,导致着不同地区同一 HBV 基因的患者可以呈现出不同的临床特征、疾病预后 ,抗病毒应答结果 ,可见在对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前进行基因型检测有一定的必要性 ,这对判断慢性乙型肝炎患者预期抗病毒疗效有重要的临床价值。如果可以更确切的掌握不同地区不同基因型 HBV 独有的特点 ,对 HBV 感染的临床诊治工作将会起到很大的指导作用。我们有必要更深一步的探讨不同地区 HBV 基因型的临床意义 ,使 HBV 基因型成为我们为慢性乙型肝炎患者制定优化抗病毒治疗方案的一项有价值且敏感的指标。

参考文献 :

[1] Ganem D ,Prince AM . Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences[J] . N Engl J Med 2004 ,350(11) :1118-1129.

[2] Lu FM ,Zhuang H . Management of hepatitis B in China [J] . Chin Med J (Engl) 2009 ,122(1) 3-4.

[3] Garcia BUEY L ,Gonzalez MATEOS F ,Moreno OTERO R . Enterferon in hepatitisB[J] . Infecc Microbiol Clin 2008 ,26(7) :19-31.

[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会 . 肝病学会 . 慢性乙型肝炎防治指南[J] . 中华临床感染病杂志 2011 ,4(1) 3-4.

[5] Chu CM ,Liaw YF . Hepatitis B virus-related cirrhosis:natural history and treatment[J] . Semin Liver Dis 2006 ,26(2) :142-152.

[6] Chen YC ,Chu CM ,Yeh CT et al . Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitisB:a long-term follow-up study[J] . Hepatol Int 2007 ,1(1) 267-273.

[7] Hsu YS ,Chien RN ,Yeh CT et al . Long-term outcome after

TNF $\alpha$  - 850C/T 基因多态性与 Graves 病的相关性赖绮云<sup>1</sup>, 冯锦辉<sup>2</sup>, 陈盛强<sup>3\*</sup>

**摘要** **目的** 探讨肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$ -850C/T 基因多态性与毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)的关系。 **方法** 运用多聚酶链反应技术检测 60 例 Graves 病及 119 例正常人肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$ -850C/T 基因多态性。 **结果** Graves 病组肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$ -850C/C、T/C、T/T 表型频率分别为 0.7167、0.2667、0.0196, 对照组分别为 0.7899、0.1932、0.0168; Graves 病组 TNF $\alpha$ -850T、TNF $\alpha$ -863C 基因频率分别为 0.8500、0.1500, 对照组分别为 0.8866、0.1134; TNF $\alpha$ -850C/T 各种基因型频率在 Graves 病组与正常对照组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。 **结论** 肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$ -850C/T 基因多态性与 Graves 病无明显相关。

**关键词** Graves 病 肿瘤坏死因子  $\alpha$ -850C/T 多态性

**中图分类号** R581 **文献标识码** A **文章编号** 1009-9727(2011)12-1442-03

**Study on TNF $\alpha$ -850C/T polymorphisms in Graves disease patients.** LAI Yi-wen, FENG Jin-hui, CHEN Sheng-qiang. (1 Panyu hospital 2 Shiji Hospital of Panyu District, Guangzhou 511400, Guangdong P. R. CHINA 3 The second affiliated Hospital of GuangZhou Medical college, Guangzhou China, 510120)

**Abstract Objective** To investigate the relationship between tumor necrosis factor(TNF)-850C/T polymorphism and Graves. **Methods** the polymorphism of TNF $\alpha$ -850C/T gene was screened by PCR-RELP. **Results** the gene frequency of TNF $\alpha$ -850C/T in uveitis group was as followed, TNF $\alpha$ -850 C/C、T/C、T/T genotype frequency 0.7167、0.2667、0.019, TNF $\alpha$ -850 C、TNF $\alpha$ -850 T Gene frequency: 0.8500、0.1500. TNF $\alpha$ -850 C/C、T/C、T/T genotype frequency in control group was as followed: 0.7899、0.1932、0.0168, TNF $\alpha$ -850 C、TNF $\alpha$ -850 T Gene frequency 0.8866、0.1134, There were no significant differences in the frequencies of TNF $\alpha$ -850C/T gene between Graves patients and control group ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** no evident association was found between TNF $\alpha$ -850C/T polymorphism and Graves.

**Key words:** TNF $\alpha$ -850C/T gene; Graves; disease; Polymorphism

研究证明,多种细胞因子如干扰素(IFN)、IL-1、IL-4、肿瘤坏死因子(TNF)等通过调节甲状腺细胞、眼球后脂肪细胞、成纤维细胞等与免疫细胞之间的相互作用,并改变他们的功能,参与毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)的免疫病理过程。其中, TNF- $\alpha$  在 Graves 病发生和发展过程中的作用尤为关键。研究证实 TNF- $\alpha$  基因启动子区域-850 位点(转录起始位点上游第 850bp)存在基因多态性,这种基因多态性的存在可能影响 TNF

基因转录和表达,进而影响 TNF 的生物学功能<sup>[1]</sup>。TNF- $\alpha$  基因启动子-863 位点至-850 位点之间的寡核苷酸片段可能是 TNF- $\alpha$  关键的转录调节元件,在此区域发生的突变可能影响 TNF- $\alpha$  基本表达。为了解 TNF $\alpha$ -850C/T 基因多态性与 Graves 病的关系,本文利用聚合酶链式反应(PCR)技术对 Graves 病和对照者的 TNF $\alpha$ -850C/T 基因进行检测,初步探讨 TNF $\alpha$ -850C/T 基因多态性与 Graves 病的关系。

基金项目:番禺区科技项目(No.2009-z-97-1, No.2009-z-83-1)

作者单位:1.广州番禺中心医院,广东 广州 511400; 2.广州市番禺区石基人民医院,广东 广州 511450; 3.广州医学院第二附属医院,广东 广州 510260

作者简介:赖绮云(1972-),女,本科,副主任医师,主要从事内分泌专科工作。

\* 通讯作者 E-mail: chenshengq66@gmail.com

spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology 2002, 35(6): 1522-1527.

[8] Karin KL, Yuzl M, Alistair HK et al. Genetic variability in hepatitis B viruses[J]. Gen Viro J, 2002, 83: 1267-1280.

[9] Kao JH, Chen PJ, Lai MY et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology 2000, 118(3): 554-559.

[10] You J, Zhuang L, Cheng HY et al. A randomized controlled clinical study of thymosin alpha-1 versus interferon-alpha in [corrected]

patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg in China [corrected][J]. J Chin Med Assoc 2005, 68(2): 65-72.

[11] Ma JC, Wang LW, Li XJ et al. Relationship between HBV genotypes and anti-viral therapeutic efficacy of interferon-alpha [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007, 6(2): 166-171.

[12] Buster EH, Hansen BE, Lau GK et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B eantigen-positive chronic hepatitis B to peginteron-alfa[J]. Gastroenterology 2009, 137(6): 2002-2009.

收稿日期 2011-09-09 编辑 吴中菲